



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**EVIDENCIAS CIENTÍFICAS SOBRE EL
CONTROL DE LA TUBERCULOSIS**

Carmen Rosa Gallardo Quesada

Barcelona, noviembre de 2015



CARMEN ROSA GALLARDO QUESADA

Licenciada en Medicina

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

Máster en Medicina Tropical y Salud Internacional

Máster en Salud Pública

Máster en Seguridad del Paciente y Calidad Asistencial

Doctoranda

PROFESOR XAVIER BONFILL COSP. MD. PhD.

Departamento de Pediatría y Medicina Preventiva

Universitat Autònoma de Barcelona

Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública

Hospital de la Santa Creu y Sant Pau

Y

PROFESOR JESÚS MARIA ARANAZ ANDRÉS. MD. PhD.

Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología

Universidad Miguel Hernández de Elche

Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública

Hospital Universitario Ramon y Cajal

Directores de Tesis

DEDICATORIA

A la memoria de mi madre Manuela y mi abuela materna Rosa.

A mis hijos Teresita y Souragata.

A mi padre Rodolfo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer:

Primero, **a toda mi familia**, especialmente a **mi madre Manuela** y **mi abuela materna Rosa**, que fueron para mi ejemplo y guía y siempre me brindaron todo su apoyo para que pudiera terminar mis estudios de medicina. También **a mis hijos y a mi padre**, que han soportado momentos de desatención y alejamiento derivados de mi afán de superación profesional;

Segundo, **a mis directores de tesis**, los profesores **Xavier Bonfill** y **Jesús Aranz** por su apoyo constante y por su estricta enseñanza, siempre con el objetivo de alcanzar el pleno aprendizaje y el completo dominio del conocimiento médico durante mi formación como doctoranda y también como médico especialista en formación;

Por último, **a todos los coautores** de las publicaciones presentadas en esta tesis doctoral. Mis agradecimientos a los **investigadores del Centro Cochrane Iberoamericano**, especialmente a **David Rigau** y **Marta Roque**, así como a **todos los trabajadores del Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial del Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant**. A todos y cada uno de ellos, gracias por su colaboración durante la realización de las publicaciones que conforman esta tesis doctoral.

ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN	6
2. RESUMEN	8
3. ABSTRACT	11
4. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	14
5. INTRODUCCIÓN	16
5.1 Presentación del problema	17
5.2 Estudio de contactos de tuberculosis y tratamiento de la infección tuberculosa latente	25
5.3 Guías de práctica clínica sobre tuberculosis	35
5.4 El uso de las combinaciones de dosis fijas y los medicamentos separados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar	36
5.5 Justificación de la realización y de la unidad temática de esta tesis doctoral	40
6. OBJETIVOS	42
7. METODOLOGÍA	45
8. RESULTADOS	60
8.1 Factores asociados a la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa	61
8.2 Evaluación de las guías de práctica clínica sobre tuberculosis	74
8.3 Comparación del uso de las combinaciones de dosis fijas versus medicamentos separados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar	85
9. DISCUSIÓN	190
10. CONCLUSIONES	216
11. BIBLIOGRAFÍA	219
12. ANEXO 1. Evaluación de estudio de contactos de tuberculosis en el Departamento de Salud 17 de Alicante	235

1. PRESENTACIÓN

1. PRESENTACIÓN

Esta tesis doctoral ha sido realizada como compendio de artículos. En ella se presentan tres trabajos sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis. Esta enfermedad acompaña al hombre desde la antigüedad, pero los principales avances en su diagnóstico y tratamiento se produjeron en el siglo pasado. En la actualidad hay múltiples líneas de investigación abiertas sobre la tuberculosis, que no solo se centran en viejos problemas relacionados con la enfermedad como disponer de mejores métodos diagnósticos o de un régimen de tratamiento estándar más eficaz. Hoy en día también se investiga en nuevas y acuciantes dificultades, como en la mejora de la eficacia y seguridad del tratamiento de la coinfección tuberculosis y síndrome de inmunodeficiencia humana y de la tuberculosis multiresistente o extremadamente resistente.

En esta tesis doctoral, se analizan algunas de las evidencias existentes en la prevención y control la tuberculosis. De inicio se realiza una introducción del tema, donde se explica el marco teórico sobre el cual se sustentan los trabajos realizados y se describen los objetivos de investigación. Seguidamente, se plantea la metodología utilizada para dar respuesta a cada uno de los objetivos planteados y se presentan los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados. Finalmente, se discuten los resultados y el alcance que pudieran tener estos resultados, tanto en la práctica clínica diaria y como en futuras líneas de investigación en este campo.

2. RESUMEN

2. RESUMEN

Antecedentes: la tuberculosis (TB) sigue siendo en la actualidad un problema de salud pública global y es la segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa en el mundo, solo por detrás del síndrome de inmunodeficiencia humana. La tuberculosis es una conocida y vieja enfermedad, a la cual se han asociado nuevos y acuciantes problemas que influyen de manera importante en su control. Mucho se conoce y se ha investigado sobre TB, pero quedan aún muchas lagunas en el conocimiento científico en este campo.

Objetivos: 1) analizar los principales factores asociados a la adherencia y cumplimiento en el tratamiento de la infección tuberculosa (TIT) en un área de salud de la provincia de Alicante, España; 2) evaluar la calidad metodológica de las guías de práctica clínica (GPCs) sobre tuberculosis y 3) comparar la eficacia, seguridad y aceptabilidad de las combinaciones de dosis fijas (CDFs) versus los medicamentos separados (MS) en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar.

Métodos: se realizaron tres trabajos de investigación: A) un estudio observacional retrospectivo que permitió conocer los factores que pueden influir en la aceptación y en el cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa, B) una revisión crítica de la calidad de las guías de práctica clínica sobre tuberculosis utilizando el instrumento AGREE y C) una revisión sistemática Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que comparaban el uso de combinaciones de dosis fijas versus medicamentos separados, en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar.

Resultados: de todos los pacientes diagnosticados de infección tuberculosa, el 45.6% no iniciaron tratamiento y los factores que se asociaron a ello fueron: la edad, la relación social con el caso índice de tuberculosis y la induración de la prueba de tuberculina (PT); la tasa de cumplimiento entre los que si iniciaron el TIT fue del 80.4% y la pauta de tratamiento de 7-9 meses con isoniazida se asoció a mejor cumplimiento. La evaluación de GPCs incluyó 36 guías, los dominios que obtuvieron mayor valoración fueron “alcance y objetivos (70%) y “claridad y presentación” (56%) y los dominios con menor valoración fueron “independencia editorial” (23%) y “rigor en el desarrollo” (24%), resultando solo 2 guías fuertemente recomendadas. En el metanálisis de la revisión sistemática Cochrane se incluyeron 12 ECAs y en general, no se encontraron diferencias entre el uso de las combinaciones de dosis fijas comparadas con los medicamentos separados en el tratamiento de los pacientes nuevos con TB pulmonar y la calidad de la evidencia encontrada fue moderada. Las recaídas fueron más frecuentes cuando se usaron CDFs, aunque no se alcanzó significación estadística.

Conclusiones: la tasa de cumplimiento del TIT fue alta entre los pacientes que iniciaron tratamiento, aunque casi la mitad del total de los que tenían infección tuberculosa no lo iniciaron y los factores que se asociaron a ello fueron la edad, la relación social con el caso índice de TB y la induración de la PT; además, la pauta de tratamiento recomendada se asoció a un mejor cumplimiento del tratamiento. La calidad metodológica de las guías evaluadas fue baja. Hay pruebas de calidad moderada que evidencian una eficacia similar cuando se usan las CDFs en comparación con los medicamentos separados, en el tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar de reciente diagnóstico. Ambas formulaciones (CDFs y MS) presentan un perfil de seguridad similar en términos de efectos adversos.

3. ABSTRACT

3. ABSTRACT

Background: tuberculosis (TB) remains a global public health problem and is the second leading cause of death from infectious disease in the world, only behind the human immunodeficiency syndrome. Tuberculosis is a known and old disease which is associated with new and pressing problems significantly influencing its control. Even though much is known about TB and it has been extensively investigated, there are still many gaps in the scientific knowledge in this field.

Objectives: 1) to analyze the main factors associated with adherence to and compliance with the treatment of tuberculosis infection (TTBI) in a health area in Alicante, Spain; 2) to assess the methodological quality of clinical practice guidelines (CPGs) on tuberculosis; and 3) to compare the efficacy, safety and acceptability of an anti-tuberculosis drug regimen with fixed-dose combinations (FDCs) compared to single-drug formulations (SDF) for treating patients newly diagnosed with pulmonary TB.

Methods: three research works were conducted: A) one retrospective observational study that allowed to know the factors that may influence acceptance of and compliance with tuberculosis infection treatment; B) one critical review for assessing the quality of clinical guidelines on tuberculosis using the AGREE instrument; and C) one Cochrane systematic review of randomized clinical trials (RCTs) comparing the use of fixed-dose combinations with single-drug formulations in the treatment of patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis.

Results: of all patients with TB infection, 45.6% did not start treatment and factors associated with not initiating treatment were age, the social relationship with the TB index case and tuberculin skin test (TST); the completion rate for TTBI was 80.4% among people who started therapy and the 7-9-month treatment regimen with isoniazid was associated with greater compliance. The evaluation of CPGs included 36 guidelines. The domains with the highest main score were “scope and purposes” (70%) and “clarity and presentation” (56%). The domains with the lowest main score were “editorial independence” (23%) and “rigor in development” (24%). Only two guidelines were strongly recommended. Twelve RCTs were included in the meta-analysis of the Cochrane systematic review and no differences were found in general with the use of fixed-dose combinations compared to single-drugs formulations in the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients; also, the quality of evidence was moderate. Relapses were more frequent with FDCs, although statistical significance was not reached.

Conclusions: the tuberculosis infection treatment compliance rate was high among people who started treatment, although nearly half of the patients with tuberculosis infection did not initiate treatment and the associated factors were age, the social relationship with the TB index case and TST reaction. Furthermore, the recommended treatment regimen was associated with better compliance with TTBI. The methodological quality of the evaluated guidelines was low. According to evidence of moderate quality, FDCs shows similar efficacy to SDF in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Both formulations present a similar safety profile in terms of adverse effects.

4. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

4. DECLARACIÓN

Conflictos de interés:

Como autora Carmen Rosa Gallardo Quesada declara no tener conflictos de interés que la inhabiliten para la realización de las publicaciones que forman parte de esta tesis doctoral.

Financiación:

Para realizar los estudios que forman parte de esta tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones se contó con la financiación y el apoyo institucional de:

- Ayudas a la Investigación 2010 de la Fundación MAPFRE;
- Centro Cochrane Iberoamericano, Hospital de la Santa Creu i San Pau, Barcelona.

5. INTRODUCCIÓN

5. INTRODUCCIÓN

5.1 Presentación del problema

La tuberculosis (TB) sigue siendo en la actualidad un problema de salud pública global a pesar de conocerse los métodos para su diagnóstico, los medicamentos para su prevención, tratamiento y curación, y numerosas estrategias para su vigilancia y control (1-4). La TB es la segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa en el mundo actualmente, encontrándose solo por detrás del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIH) (1). La tuberculosis se ha asociado históricamente a la pobreza en poblaciones vulnerables expuestas a la malnutrición y el hacinamiento (3, 5), pero en las últimas décadas la TB también se ha asociado a nuevos problemas que obstaculizan su control: el SIH y las resistencias a los medicamentos de primera línea que se utilizan en su tratamiento (1-7).

Situación epidemiológica en el mundo, Europa y España

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se produjeron 9.6 millones de enfermos de TB y 1.5 millones de muertes causadas por esta enfermedad en el mundo en el año 2014 (0.4 millones de muertes fueron personas con síndrome de inmunodeficiencia humana). Aunque el mayor número de muertes por tuberculosis ocurre en hombres, la TB es considerada una de las principales causas de muerte entre las mujeres en edad reproductiva. Se conoce también que el número de personas con tuberculosis multiresistente (MDR-TB) se ha triplicado en el mundo entre los años 2009 y 2013. Se estima que hubo 480 000 enfermos con MDR-TB en el año 2014, de los cuales solo un 25% fueron detectados y reportados. Según la OMS 190 000 personas murieron por MDR-TB TB en el año 2014 y 105 países han reportado casos de tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB) hasta el año 2015. A

pesar de esta dramática situación se sabe que globalmente la tasa de incidencia de TB ha disminuido un promedio de 1.5% anual desde el año 2000 y que la tasa de mortalidad por TB ha disminuido un 47% desde los años 1990. (1, 2).

También se estima que alrededor de un tercio de la población mundial tiene infección tuberculosa latente (ITL), encontrándose la mayor parte de estas personas en los países de baja renta (3, 8, 9). La gran mayoría de las personas con ITL no tienen signos ni síntomas de TB, pero tienen el riesgo de contraer tuberculosis activa. Entre el 5 y 10% de las personas con ITL tienen un riesgo de reactivación de la TB a lo largo de su vida, la mayoría en los 2 primeros años tras la infección inicial, pero también años después de contraer la infección (8-11).

La TB continúa siendo un problema de salud en muchos países de la región europea según el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) y la Oficina para Europa de la OMS (OMS/Europa), a pesar de los progresos hechos en estas últimas décadas. Se estima que se detectaron en Europa aproximadamente 360.000 nuevos casos de tuberculosis en el año 2013 (tasa de 39 casos por 10⁵ habitantes), lo que representa una disminución promedio de 4.3% anual desde el año 2001. A pesar de la tendencia a la baja observada durante la última década en la incidencia de TB en Europa se calcula que no se alcanzará la meta de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, de reducir en un 50% este indicador para el año 2015 en relación al reportado en 1990. (12)

El ECDC estima que se produjeron aproximadamente 38.000 muertes por TB entre las personas con test negativo para el SIH en Europa (tasa de 4.1 muerte por 10⁵ habitantes) en el año 2013. A pesar de la constante disminución de la mortalidad por

tuberculosis en la última década en Europa, tampoco se alcanzarán los objetivos de Desarrollo del Milenio y la meta de la alianza “Alto a la tuberculosis” de la OMS para el año 2015 para este indicador en este continente. Otro problema presente en el continente europeo es el gran número de enfermos con MDR-TB y XDR-TB, con mayor incidencia en algunos países donde no disponen de un Plan Nacional para el Control de la tuberculosis. Se calcula que se produjeron unos 75.000 casos de tuberculosis multiresistente en el año 2013 en la región europea, de los cuales solo recibieron tratamiento el 46.6% aproximadamente. (12)

España es un país de baja incidencia de tuberculosis (1, 4, 12) y existe a nivel estatal un Plan Nacional para la Prevención y Control de la enfermedad (4), lo que permite disponer de indicadores cuantitativos con criterios uniformes y consensuados para comparar los resultados de todas las comunidades autónomas (13). En España la situación epidemiológica de la tuberculosis en las últimas tres décadas ha estado influenciada por la epidemia del VIH y por los cambios demográficos producidos por la llegada de personas procedentes de países de alta endemia de TB (4, 10, 14-16). En España se detectaron un total de 5.539 casos de tuberculosis en el año 2013 (tasa de notificación de 11.9 por 10⁵ habitantes), de los cuales el 94.7% fueron casos nuevos (12). Las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad de TB en España han disminuido progresivamente en los últimos años (1, 12). Pero la tasa de notificación total española en el año 2012 fue mayor que en algunos países vecinos como Francia e Italia, especialmente en niños, donde es mayor que en la mayoría de los países de la región europea (12). Los desafíos actuales en el control de la tuberculosis en España se centran principalmente en mejorar el cumplimiento del tratamiento y la calidad de los estudios de contactos y en detectar de manera temprana localizaciones no habituales de la enfermedad y resistencias a los medicamentos anti-tuberculosos (4).

En la Comunidad Valenciana, donde se desarrolló el trabajo de campo que forma parte de las publicaciones de esta tesis, el retraso diagnóstico de los casos de TB, la baja exhaustividad de los estudios de contactos y la baja calidad de la información de los contactos y de los casos índices de TB constituyen los principales problemas en el control de la enfermedad (10).

El agente causal

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por bacterias que constituyen el *Complejo mycobacterium tuberculosis* y que afecta principalmente los pulmones, aunque puede afectar también otros órganos y sistemas (9, 10, 15, 17, 18). El complejo abarca un grupo de bacterias gram-positivas estrechamente relacionadas que incluye *M. Tuberculosis* y *M. Africanum* (bacilos que típicamente afectan al hombre), *M. bovis* (causante de un pequeño porcentaje de casos en humanos y que se transmite fundamentalmente a través de la leche no pasteurizada), *M. Caprae*, *M. microti*, y *M. pinnipedii* (tres organismos que afectan principalmente a algunos mamíferos) y *M. canetti* (17, 19). Además se incluyen en el complejo el *M. mungi* (aislado en mangostas en el sur de África) (19, 20) y *M. orygis* (descrito recientemente en animales de la familia de los bóvidos en África y Asia y también en humanos) (19, 21). Estas bacterias son bacilos aerobios inmóviles y no esporulados, tienen ácido-alcohol resistencia y no producen endosporas ni cápsulas (10, 15, 17).

La fuente de infección

La fuente de infección de la TB es casi exclusivamente el hombre enfermo, aunque los animales pueden ser el origen de casos aislados. El reservorio del *M. tuberculosis* es el hombre (infectado o enfermo) y el ganado bovino. (10, 15)

El mecanismo de transmisión

La TB se trasmite fundamentalmente por vía aérea, por contacto directo y a través de micro gotas procedentes de la garganta o los pulmones de enfermos con tuberculosis pulmonar activa. Hay otros mecanismos de transmisión de la tuberculosis pero son menos frecuentes, como la vía digestiva (a partir de ganado vacuno infectado por *M. bovis*) o a través de la piel o mucosas lesionadas (accidente de laboratorio). (10, 15, 18)

Principales síntomas clínicos de la tuberculosis pulmonar

Los principales síntomas de la TB pulmonar son tos persistente y productiva (en ocasiones hemoptoica), dolor torácico y síntomas generales como fiebre, anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna. Los síntomas de la TB extrapulmonar dependen del sitio donde se asienta la enfermedad, es decir de qué órganos y sistemas se encuentran afectados. (1, 3, 6, 7, 9, 10, 14, 15, 18)

Estudio de contactos

Las personas que han estado en estrecha relación con enfermos de tuberculosis con capacidad contagiante deben ser evaluadas y esta evaluación se conoce como estudio de contactos (EC) (4, 10, 15, 22-25). El EC en la tuberculosis permite realizar un censo de todas las personas que han podido estar expuestas a un enfermo infeccioso, conocer entre ellos los de mayor riesgo de adquirir la infección o desarrollar la enfermedad y tratarlos adecuadamente (3, 4, 10, 11, 15, 18, 22, 23, 25-27).

Infección tuberculosa latente

La primoinfección tuberculosa es el conjunto de procesos biológicos que tienen lugar cuando el individuo se pone por primera vez en contacto con el bacilo tuberculoso (8,

10, 15). La infección tuberculosa latente es un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *M. tuberculosis* que han sido adquiridos anteriormente y donde no existen manifestaciones clínicas (10, 11, 18). Estas personas no están enfermas ni pueden transmitir la enfermedad, aunque presentan en su interior microorganismos viables y tienen riesgo de padecer tuberculosis en algún momento de sus vida (7, 9-12, 15, 18, 22). La gran mayoría de las personas con infección tuberculosa que tienen una inmunidad competente nunca presentarán TB, aproximadamente un 5% tendrán la enfermedad en los dos primeros años siguientes a la infección y otro 5% en algún momento de su vida (7, 8, 10, 11). Un individuo con infección tuberculosa puede enfermar de TB por el desarrollo de los bacilos procedentes de la primoinfección (tuberculosis por reactivación endógena) o por una nueva exposición a bacilos tuberculosos (tuberculosis por reinfección exógena) (15). El diagnóstico del ITL se realiza mediante la prueba de tuberculina (PT) y la prueba de detección del Interferón gamma en sangre (IGRAS) (3, 8, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 22, 23, 27).

En la prevención de la tuberculosis es crucial identificar y tratar a los pacientes con infección tuberculosa latente. El tratamiento de la infección tuberculosa latente ha sido un componente clave en el control de la tuberculosis durante décadas (3, 8, 10, 11, 22, 24, 26), está indicado en personas infectadas con mayor riesgo de desarrollar tuberculosis y tiene como objetivo primordial evitar la progresión de la infección a enfermedad (3, 8, 10, 11, 18, 22, 24, 25). En el tratamiento de la IT se distinguen la quimioprofilaxis primaria (QP) y el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

La enfermedad tuberculosa

El diagnóstico de la TB está basado en la conjunción de los antecedentes epidemiológicos del enfermo, la presencia de síntomas y signos clínicos y las positividad de las pruebas diagnósticas. El “*gold standard*” en el diagnóstico microbiológico de TB es la identificación de los miembros del *Complejo M. tuberculosis* en el cultivo de una muestra de cualquier sitio sospechoso, que debe ir acompañado de un estudio de sensibilidad a los medicamentos anti-tuberculosos siempre que se encuentre disponible (3, 4, 10, 14, 15, 18, 19). En muchos países donde no se encuentra disponible el cultivo, la identificación del bacilo ácido alcohol resistente por examen microscópico directo del esputo (o cualquier otra muestra biológica) se acepta como diagnóstico (3). En la TB pulmonar deben recogerse 2 o 3 muestras seriadas de esputo obtenidas en distintos días (3, 4, 10, 14, 15, 18). En pacientes con sospecha de TB y resultado de esputo negativo es importante el cultivo y la radiografía de tórax (2). La radiografía de tórax o de cualquier otro sitio anatómico de sospecha es bastante sensible en el diagnóstico de la tuberculosis y en ocasiones debe acompañarse de otras pruebas de imágenes sobre todo en las formas extrapulmonares (3, 10, 14, 15, 18).

Otros medios diagnósticos son actualmente recomendados por las principales organizaciones médicas internacionales, como el Xpert® MTB/RIF (*Mycobacterium tuberculosis/rifampicina*). Esta alternativa diagnóstica es un test molecular rápido para la detección simultánea de la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina. La prueba Xpert® MTB/RIF actualmente se recomienda para el diagnóstico inicial y seguimiento de la tuberculosis pulmonar (tanto en pacientes con frotis de esputo positivo como negativo) y de la tuberculosis extrapulmonar. Las pruebas serológicas y las pruebas del interferón-gamma no se recomiendan para el diagnóstico de la tuberculosis activa,

pero puede realizarse la prueba de tuberculina y los IGRAS como parte de las pruebas complementarias. El estudio histológico de piezas de biopsias puede confirmar el diagnóstico en la TB extrapulmonar. Cuando la evidencia clínica es muy sugestiva de TB y las secreciones respiratorias no se pueden obtener (especialmente en niños) se debe realizar la inducción de esputo o lavado gástrico. El estudio del genotipo del *Mycobacterium tuberculosis* es importante para el control de la tuberculosis, ya que permite establecer vínculos epidemiológicos entre los enfermos y diferenciar entre reinfección exógena y reactivación endógena en los casos de recaída. Se debe ofrecer la prueba para diagnosticar el SIH a todos los enfermos con tuberculosis. (3, 4, 10, 14, 15, 16, 19)

El tratamiento de la tuberculosis tiene como principal objetivo curar la enfermedad, evitar que continúe la trasmisión y prevenir resistencias a los medicamentos anti-tuberculosos. Los medicamentos orales recomendados para el tratamiento de primera línea en la tuberculosis pulmonar son isoniazida (I), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). El tratamiento estándar para los nuevos casos de TB pulmonar consiste en un régimen a base de rifampicina durante 6 meses (2HRZE/4HR). Este tratamiento consta de una fase intensiva de 2 meses y de una fase de continuación de 4 meses y está recomendado que se administre de manera diaria o intermitente (3 veces por semana). (3, 4, 10, 12, 15, 18, 23, 28-30)

Los medicamentos anti-tuberculosos orales de primera línea se encuentran disponibles comercialmente en forma de combinaciones de dosis fijas (CDFs) o como medicamentos separados (MS). En la actualidad, las principales organizaciones médicas internacionales y las principales guías sobre tuberculosis recomiendan el uso

de las combinaciones de dosis fijas en el tratamiento de esta enfermedad (3, 10, 14, 15, 18, 23, 28-30).

5.2 Estudio de contactos de tuberculosis y tratamiento de la infección tuberculosa latente

“Los principios básicos de la atención para las personas con, o con sospecha de tener tuberculosis son los mismos en todo el mundo: debe establecerse el diagnóstico con rapidez y precisión; utilizar los regímenes de tratamientos estandarizados de probada eficacia, junto con apropiadas medidas de apoyo al tratamiento y supervisión; con vigilancia a la respuesta al tratamiento y llevando a cabo las responsabilidades esenciales en materia de salud pública” (3).

Cualquier persona puede contraer tuberculosis, pero presentan mayor riesgo quienes tienen una exposición cercana y prolongada a un enfermo con tuberculosis pulmonar activa o un factor de riesgo para la enfermedad. Las personas con ITL que tienen mayor riesgo de padecer tuberculosis son: A) los individuos con infección tuberculosa reciente (contactos íntimos de enfermos con tuberculosis pulmonar activa, convertidores recientes de la PT, inmigrantes recientes de países de alta endemia [inmigrantes de < 5 años], niños de hasta 5 años, y residentes y trabajadores de instituciones con personas de alto riesgo); y B) personas con patologías o condiciones clínicas que aumentan el riesgo del progreso de infección a enfermedad (individuos con algunas enfermedades crónicas como diabetes, leucemia, linfoma y cáncer de cabeza, cuello y pulmones, infección por el VIH, tuberculosis previa no tratada, fumadores de cigarrillos, alcohólicos y usuarios de drogas por vía parenteral, marginados sociales, personas que han tenido una gastrectomía o una derivación yeyunoileal, personas con

bajo peso, pacientes tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, con esteroides y otros inmunosupresores). (8-11, 14, 15, 18, 22, 23, 25, 27, 30, 31)

En las personas con una exposición cercana y prolongada a un enfermo con tuberculosis pulmonar activa debe realizarse el EC lo antes posible; es decir entre 1 y 2 semanas después del diagnóstico del caso índice de TB (4, 22, 23, 26). En España está recomendado que la demora en el inicio del estudio de contactos no sea superior a 1 semana (4). El objetivo primordial del EC es identificar y tratar las personas con infección tuberculosa y los casos secundarios de TB detectados entre los contactos (3, 4, 10, 15, 18, 19, 21, 25, 26, 31).

Algunas recomendaciones van dirigidas a realizar el EC en el entorno de todos los enfermos de TB (4, 18, 26); aunque es prioritario en los enfermos con tuberculosis pulmonar o laríngea (10, 15, 22, 25, 30) o pleural (15, 22), con baciloscopía positiva y/o cultivo de esputo positivo (3, 4, 10, 15, 22) o que presentan lesiones radiológicas cavitadas (10, 11, 15, 22). Además, debe realizarse en los contactos de niños enfermos de tuberculosis menores de 15 años y en convectores recientes de la prueba de tuberculina (4, 22). Para los países de bajos y medianos ingresos se recomienda realizar el EC en los convivientes y contactos estrechos de los enfermos de TB pulmonar, especialmente con baciloscopía positiva, con TB-MDR o XDR-TB (con sospecha o confirmación), con coinfección con el VIH o si es un niño menor de 5 años (3, 25).

El EC de tuberculosis es un proceso complejo que debe realizarse por etapas (4, 9, 14, 15, 18, 26, 30) [Ver **Tabla 1**]. Para ello, debe seguirse un esquema de círculos concéntricos estableciendo prioridades para su ejecución (3, 4, 9, 13, 15, 18, 23, 25)

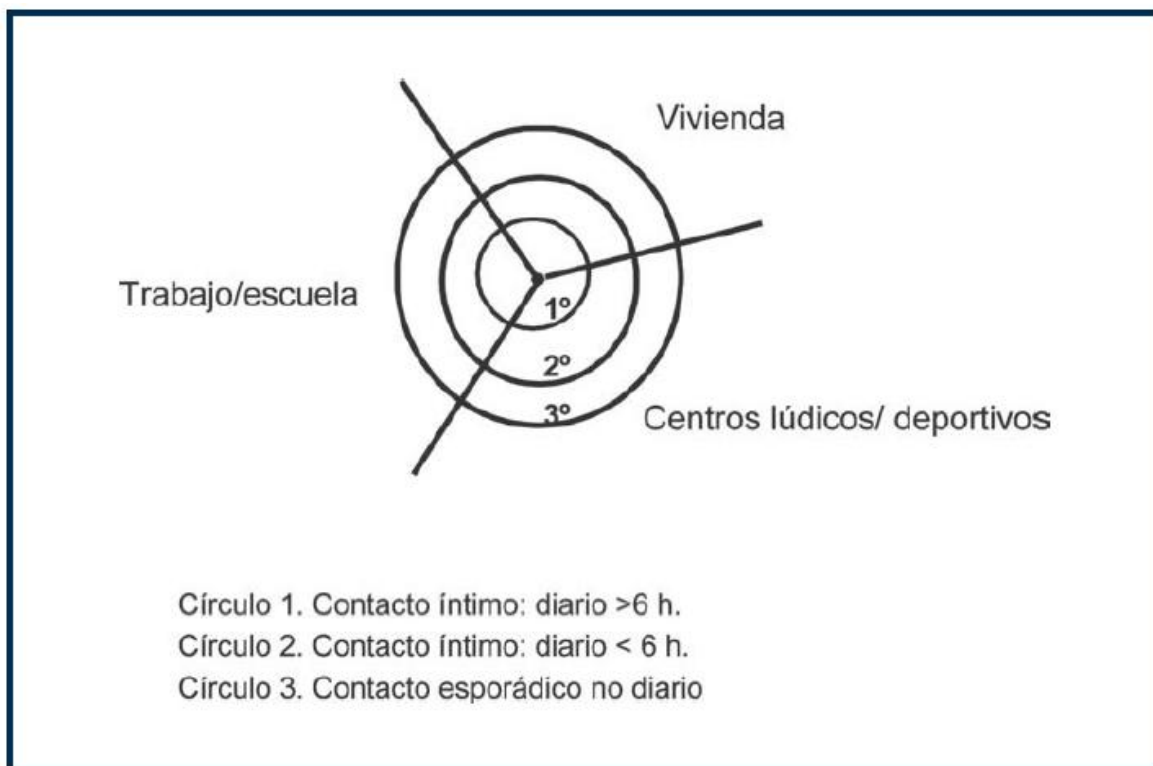
[Ver **Figura 1**]. Estas prioridades están determinadas por las características del caso índice, por la susceptibilidad y vulnerabilidad del contacto y por las circunstancias de su exposición (4, 9, 25), aspectos que permiten la clasificación de los contactos en alta, mediana y baja prioridad (4, 14, 18, 31). El EC de tuberculosis se debe realizar siempre en los contactos de alta y mediana prioridad (10, 15, 18, 22, 23).

Tabla 1. Fases del estudio convencional de contactos de tuberculosis. (15)

Valoración y clasificación del caso índice.
Selección de los contactos a estudiar. Realización de una historia clínica detallada en relación a la tuberculosis.
Realización de la prueba de tuberculina a los contactos de alta y mediana prioridad en la primera semana.
Radiografía de tórax para descartar la tuberculosis a los positivos en la prueba de tuberculina.
Inicio de tratamiento de la infección tuberculosa latente o quimioprofilaxis primaria (una vez descartada la tuberculosis).
Valor la expansión del estudio de contactos en función de los resultados obtenidos.
Repetición de la prueba de tuberculina a las 8-12 semanas en aquellos contactos con resultado negativo inicial.
Descartar la TB en los conversores y retirar la quimioprofilaxis primaria cuando la PT sigue siendo negativa y no hay riesgo de contagio.
Seguimiento del tratamiento indicado de la infección tuberculosa.
Finalización del EC y evaluación cuantitativa del rendimiento del estudio.

No existe una prueba diagnóstica estándar para la infección tuberculosa. Durante el estudio de contactos se realiza la prueba de tuberculina mediante la Técnica de Mantoux y/o la prueba de detección del Interferón gamma para el diagnóstico de la ITL. (8, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 22, 23, 25-27, 30-33)

Figura 1. Sistema de círculos concéntricos para el estudio de contactos de tuberculosis. (10, 15)



En el contexto de un EC la PT se considera positiva cuando presenta una induración $\geq 5\text{mm}$ (9, 10, 13, 14, 18, 19) o $\geq 6\text{mm}$ (17), para cualquier contacto. Hay dos formas de IGRAS que se comercializan, el QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) y el T-SPOT®.TB test (T-Spot). Los resultados de estas pruebas se informan desde de punto de vista cualitativo (positivo, negativo o indeterminado o “borderline”) y cuantitativo (resultado numérico) (19, 23). Un resultado positivo sugiere que la infección por *M. tuberculosis* es probable, un resultado negativo indica que la infección

es poco probable y un resultado indeterminado indica una probabilidad incierta de infección por *M. tuberculosis* (22, 27). Un resultado borderline en la prueba (para T Spot solamente) también indica una probabilidad incierta de la infección por *M. tuberculosis* (27).

En los contactos con una PT inicial negativa se debe repetir la prueba: 1) a los 7-10 días buscando el efecto “booster” en vacunados de BCG y personas de edad avanzada y 2) a los dos meses para el resto de contactos. Durante este tiempo se debe recomendar quimioprofilaxis primaria si estuviera indicada. Si la segunda prueba de tuberculina fuese positiva se debe continuar o iniciar tratamiento hasta completar el correspondiente TITL. En el caso de un resultado negativo se recomienda interrumpir la quimioprofilaxis. (3, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 18, 23, 25, 26, 30-32)

La mayoría de las recomendaciones actuales señalan realizar siempre la prueba de tuberculina en los estudios de contactos de TB, dejando los IGRAS como prueba complementaria a la PT y solo en situaciones específicas (vacunados con BCG, personas con inmunosupresión, niños menores de cinco años o cuando se sospecha que no será posible realizar la lectura de la PT) (3, 11, 14, 15, 18, 22, 27).

La quimioprofilaxis primaria es un tratamiento preventivo para las personas sin infección tuberculosa y tiene como principal objetivo evitar la infección (9, 13, 14). Se recomienda a los contactos íntimos de enfermos con tuberculosis pulmonar bacilífera que presentan una prueba de tuberculina negativa y en los que se ha descartado la enfermedad activa (9, 13, 17) y está especialmente indicada en los contactos que sean más susceptibles de desarrollar tuberculosis grave y rápidamente progresiva, como en niños, adolescentes y personas inmunodeprimidas (9, 13, 17, 18). El medicamento de

elección en la quimioprofilaxis primaria es la isoniazida administrada diariamente durante 6 a 10 semanas (9, 13, 14, 17). La OMS y otras organizaciones internacionales recomiendan siempre el uso de quimioprofilaxis primaria con isoniazida durante 6 meses en niños <5 años y personas con SIH, en convivientes y contactos estrechos de enfermos con tuberculosis infecciosa en los países de bajos y medianos ingresos, siempre descartando antes la TB (3, 25).

El TITL (quimioprofilaxis secundaria) se lleva a cabo en personas infectadas para evitar la progresión de infección a enfermedad tuberculosa (3, 8, 10, 11, 14, 15, 18, 22, 24, 25, 30-32). La isoniazida auto-administrada durante 6-9 meses ha sido el tratamiento más recomendado para la IT (3, 8, 10, 11, 14, 15, 18, 22, 24, 25, 32) durante los últimos 50-60 años (24, 31) y es el de elección. También se recomiendan otros regímenes de tratamiento como rifampicina sola o en combinación con isoniazida (8, 10, 11, 14, 15, 18, 22, 24, 32). El Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) y la OMS recomiendan un nuevo régimen de tratamiento para la infección tuberculosa con isoniazida y rifapentina, que consiste en una dosis semanal durante 12 semanas (8, 11, 34). Este régimen de TITL parece tener una mayor tasa de cumplimiento y menor toxicidad hepática comparado con el uso de isoniazida auto administrada durante 6 meses, aunque parece presentar mayor riesgo para los eventos adversos que provocan la discontinuación del tratamiento (34).

Recientemente la OMS ha actualizado sus recomendaciones con respecto al TITL en los adultos y adolescentes con SIH. Estas recomendaciones van en la dirección de administrar un tratamiento preventivo con isoniazida por lo menos durante 36 meses a todos los adultos y adolescentes con SIH de países con bajos ingresos con alta incidencia de TB que tienen una PT desconocida o positiva después de haber

descartado una TB activa e independientemente de si están o no recibiendo tratamiento antirretroviral y con independencia del grado de inmunodepresión y los antecedentes de tratamiento previo de TB. En el caso de una PT negativa no se recomienda tratamiento. (35)

El uso de rifampicina más pirazinamida durante 2 meses fue recomendado como TITL hace algunos años (32), pero luego ha sido desaconsejado por la importante toxicidad hepática que provoca (36-38). En los contactos de un caso índice con tuberculosis multiresistente no se recomienda tratamiento de la infección tuberculosa y debe realizarse un seguimiento clínico para detectar la aparición de TB activa (3, 8, 14, 15, 18).

Es necesario realizar un seguimiento durante el TITL. Antes del comienzo del tratamiento debe informarse al paciente sobre la infección tuberculosa y su tratamiento y se debe insistir en la importancia de su cumplimiento y de evitar la ingestión de bebidas alcohólicas, además es recomendable un control analítico inicial de la función hepática. Se deben realizar visitas médicas periódicas para comprobar la adherencia al tratamiento y la aparición de posibles efectos adversos de los medicamentos. Un control periódico de las enzimas hepáticas está indicado en pacientes mayores de 35 años o con antecedentes de trastornos hepáticos. Cuando se producen reacciones adversas a la medicación y aparecen síntomas unidos a valores de transaminasas hepáticas tres veces superiores a los normales o sin la aparición de síntomas y cinco veces superior a los normales, se debe suspender el TITL. (8, 10, 11, 14, 15, 18, 23, 32)

La aceptación y el cumplimiento del TITL es un gran reto para los profesionales sanitarios encargados de atender a estos pacientes y las barreras más importantes que se encuentran son: 1) pacientes asintomáticos con poca motivación para cumplir el tratamiento, 2) larga duración del tratamiento (en ocasiones 6 meses o más), 3) reacciones adversas a los medicamentos utilizados y 4) factores socioeconómicos en los pacientes infectados (8, 10, 11, 15, 32). Estos obstáculos influyen en la tasa de adherencia al tratamiento de la IT.

La tasa de adherencia al TIT sirve como medida operacional para evaluar la cumplimiento del tratamiento y presenta grandes variaciones en los diferentes estudios publicados sobre el tema (8, 24, 39). En una revisión sistemática de estudios realizados en Estados Unidos y Canadá sobre la adherencia del TITL (39) se encontró que en estudios donde se utiliza isoniazida como único medicamento las tasas de adherencia variaban entre el 44% y el 88%, en el contexto de varios estudios de contactos realizados en grandes ciudades y áreas específicas de los Estados Unidos (40-48), entre el 32% y el 56% en presos (49-51), entre el 32% y el 80% en emigrantes recientes procedentes de países de alta incidencia de TB (52-58) y entre el 39% y el 70% en usuarios de drogas por vía parenteral (59-61).

La adherencia al régimen de tratamiento con la pauta 4R también ha sido muy variable (24, 39), ya que se reportan tasas de adherencia del 86% en un ensayo clínico randomizado realizado en Canadá (62), del 78% en otro EC realizado en Canadá, Brasil y Arabia Saudí (63) y del 80.5% y 72% en dos estudios retrospectivos (64, 65) en población general (en una clínica en New Jersey, Estados Unidos y en el "Prince George's County Health Department" en los Estados Unidos, respectivamente). Esta

variabilidad en la tasa de adherencia se observa también en pautas 3-4HR (24). En ensayos clínicos aleatorizados que han administrado esta pauta de tratamiento se reportan tasas de adherencia que van desde del 63% al 90% (66-68).

Para evaluar la tasa de adherencia a un tratamiento es necesario medir el cumplimiento del mismo. No existe un método estándar para medir la adherencia a un tratamiento, por lo que en la práctica médica se utilizan métodos directos, indirectos o la combinación de ambos métodos. Entre los métodos directos para medir la adherencia en el TITL encontramos el tratamiento directamente observado (TDO), la medición de los niveles de los medicamentos o sus metabolitos en fluidos corporales y el seguimiento directo a la asistencia a las visitas médicas. Los métodos indirectos más comúnmente reportados son la información del propio paciente, dispositivos de control electrónico en las cajas de medicamentos, recuento de la medicación y seguimiento de la tasa de recarga de la medicación por parte de los pacientes. Se han reportado varias combinaciones de métodos directos e indirectos. (39)

Como predictores de la adherencia al TITL se mencionan varios factores relacionados con los pacientes, con las facilidades en los centros sanitarios donde se dispensa el tratamiento y se realiza el seguimiento y con las características de los tratamientos prescritos (24, 39). El tratamiento incompleto de la infección tuberculosa pone en peligro los esfuerzos para eliminar la TB (7, 19, 33), por ello comprender los factores asociados a la adherencia a este tratamiento es esencial en los programas de prevención de esta enfermedad (19, 30-33). Una vez identificados estos factores se pueden diseñar intervenciones que respondan a las necesidades específicas de los grupos de riesgos para mejorar el estudio de contactos de tuberculosis y la adherencia al TIT (7, 10, 19, 30-33).

En España la tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria y su notificación en el Sistema de vigilancia epidemiológica está normalizada a nivel estatal (69, 70). Además, en España existe un Plan para la prevención y control de la tuberculosis (4). El seguimiento y evaluación del desempeño de los programas de control de la TB implica la evaluación de las actividades, de los resultados del tratamiento, así como el impacto epidemiológico del programa (71-75). El uso de indicadores proporciona de una manera directa la medición del rendimiento, de las metas de cobertura, de los objetivos de resultado (evaluación) y de los objetivos de impacto (vigilancia epidemiológica) (71-75).

La demora diagnóstica (10, 15, 73-75) y la demora en la notificación de los casos de tuberculosis (10, 73-75) son indicadores de gran importancia para la evaluación de un Programa de vigilancia de esta enfermedad. En España se recomienda reducir la demora diagnóstica a menos de un mes (4) y la demora en la declaración a una semana (4) para la tuberculosis. Otros indicadores importantes recomendados para la evaluación de un programa de control de la tuberculosis son la tasa de incidencia de la TB (total y con baciloscopia positiva) (10, 15, 70-74), el porcentaje de casos con estudios de contactos realizados (10, 15, 73-75).

Actualmente en España los esfuerzos para mejorar el control de la TB se deben centrar en disminuir la demora diagnóstica y en procurar un correcto cumplimiento en el tratamiento de los casos de TB, así como en perfeccionar los estudios de contactos y en vigilar de manera estrecha la aparición de resistencias a los fármacos anti-tuberculosos (4, 10). La evaluación de los programas de prevención y control de la TB permite conocer la situación epidemiológica del área que se estudia y su evolución,

conocer los puntos débiles de estos programas; así como implementar medidas de mejora (73-75).

5.3 Guías de práctica clínica sobre tuberculosis

El diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de los casos de tuberculosis, así como el estudio y adecuado manejo de los contactos, son las acciones más importantes en la vigilancia y control de la tuberculosis (3, 2, 5, 9, 10, 14, 15, 18, 23, 75). Estas acciones pueden verse obstaculizadas por la enorme variabilidad que existe en la atención de estos pacientes. Numerosas organizaciones médicas internacionales y sociedades científicas han elaborado guías de práctica clínica (GPCs) con el objetivo de establecer normas para el manejo de la tuberculosis y la infección tuberculosa (3, 10, 11, 15, 18, 25, 27-29).

El Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) definió guía de práctica clínica al conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática para ayudar a médicos y pacientes en la toma de decisiones sobre qué intervenciones sanitarias son más adecuadas en el abordaje de una condición clínica específica, en circunstancias sanitarias concretas. El objetivo de las GPCs es reducir la variabilidad en los cuidados en la práctica clínica, facilitando recomendaciones consistentes y efectivas. Una GPC debe basarse en la mejor evidencia científica disponible siendo un instrumento de unión entre la investigación y la práctica clínica. (76)

En los últimos años se han publicado un gran número de GPCs y como consecuencia han aumentado exponencialmente las guías disponibles, aumentando la posibilidad de duplicación de esfuerzos, el riesgo de inconsistencia y la disminución en la calidad de las recomendaciones (77-79). Varios estudios sobre la calidad de la GPCs han

mostrado gran variabilidad en la calidad de guías publicadas y oportunidades de mejora en su elaboración (80-85).

La Colaboración AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) compuesta por un grupo internacional de investigadores ha desarrollado un instrumento para estandarizar la elaboración de guías de práctica clínica. El instrumento AGREE es un marco sistemático para la evaluación de la calidad metodológica de las GPCs, que incluye el proceso de desarrollo, así como la calidad de la información. Este instrumento ha sido traducido a varios idiomas y adoptado por varias organizaciones internacionales, siendo la única herramienta válida y fiable para la evaluación de este tipo de documento. (86-88). El instrumento AGREE original fue actualizado en el año 2009 (89).

La Colaboración AGREE definió la calidad de las guías, como la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de guías han sido resueltos de forma adecuada y en que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente y son aplicables a la práctica (88). La evaluación de GPCs sobre tuberculosis permite identificar los documentos con mayor calidad metodológica y recomendarlos para su uso, tanto a profesionales sanitarios, gestores sanitarios y pacientes o familiares.

5.4 El uso de las combinaciones de dosis fijas y medicamentos separados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar

Un tratamiento efectivo de la tuberculosis asegura una curación rápida y permite interrumpir la cadena de transmisión. La TB es una enfermedad curable, si se realiza un tratamiento adecuado, con las dosis correctas y durante el tiempo indicado. El tratamiento de la TB está basado en la asociación de varios medicamentos y su

administración durante varios meses, repartidos en dos fases (una fase inicial y una fase de continuación. Si el tratamiento durante la fase inicial es eficaz se logra una rápida eliminación de los bacilos, limitar el contagio y evitar el desarrollo de resistencias y la fase de continuación permite la curación total. Los fármacos orales de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis son isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. El tratamiento estándar para los nuevos enfermos con TB pulmonar consiste en un régimen de seis meses, basado en la rifampicina (2HRZE/2HR) y administrado diariamente o tres veces por semana, en una sola dosis en ayunas. En condiciones normales los enfermos de tuberculosis realizan un tratamiento auto administrado, en ocasiones supervisado y en aquellos que se prevé un cumplimiento improbable se indica el tratamiento directamente observado. La promoción de la adherencia al tratamiento y la evaluación del enfermo durante el seguimiento son aspectos de suma importancia en el tratamiento de la TB. (3, 4, 10, 14, 15, 18, 28-30).

La **Tabla 2** muestra las dosis recomendadas de los fármacos anti-tuberculosos orales de primera línea.

Tabla 2. Fármacos esenciales de primera línea recomendados para el tratamiento de la tuberculosis: rango de dosis y dosis máxima diaria (9).

	Dosis (rango)	Dosis máxima diaria
Isoniazida	5 mg/kg	300 mg
Rifampicina	10 mg/kg	600 mg
Pirazinamida	15-30 mg/kg	2 g
Etambutol	15-25 mg/kg	2 g

Las combinaciones de dosis fijas son comprimidos que contienen más de un ingrediente activo. Las CDFs usadas en el tratamiento de la tuberculosis contienen uno, dos o tres ingredientes activos (**Tabla 3**).

Tabla 3. Presentaciones de los fármacos en combinaciones a dosis fijas para el tratamiento de la TB aprobadas en España (15).

Fármaco Presentación	Rifampicina	Isoniazida	Pirazinamida	Etambutol
RIFINAH (60 ó 500 comprimidos)	300 mg	150 mg		300 mg
RIMACTAZID (60 grageas)	300/150 mg	150/75 mg		300/150 mg
TISOBRIF-Vitamina B12 (30 sobres)	600 mg	300 mg		600 mg
RIFATER (100 ó 500 comprimidos)	120 mg	50 mg	300 mg	120 mg
RIMICURE (60 comprimidos)	150 mg	75 mg	400 mg	
RIMSTAR (60 comprimidos)	150 mg	75 mg	400 mg	275 mg

Los estudios farmacocinéticos de los fármacos anti-tuberculosos muestran que la absorción, las concentraciones plasmáticas y otros parámetros farmacocinéticos son similares para las combinaciones de dosis fijas y para los medicamentos separados (90, 91). Las principales guías sobre el tratamiento de la TB tanto de organizaciones médicas internacionales como de las principales sociedades científicas del mundo, recomiendan el uso de las CDFs en el régimen estándar de la TB (3, 4, 10, 14, 15, 18, 28-30). Además, las CDFs se encuentran en la lista de medicamentos esenciales de la OMS (93).

El aumento notable de las resistencias a los fármacos de primera línea de tratamiento de la TB es un tema crítico en el control de la enfermedad (1, 3, 6, 7, 29). Con el uso de los medicamentos separados la adherencia al tratamiento puede ser baja, incluso algunos pacientes pueden abandonar el tratamiento, lo que puede conducir a la selección de cepas resistentes del *M. tuberculosis*. El uso de las combinaciones de dosis fijas reduce considerablemente el número de comprimidos a tomar, mejora la comodidad del paciente y disminuye los errores de medicación (3). Las CDFs no solo pueden disminuir los errores de medicación, si no que pueden aumentar la eficacia de los sistemas de suministro debido a que se realizan menos pedidos y envíos de fármacos (93, 94). La mayor ventaja de las combinaciones de dosis fijas es que simplifica el tratamiento de la TB y la gestión de los medicamentos, y disminuye la probabilidad de monoterapia (93). Las CDFs tienen algunas desventajas, como la dificultad de reconocer el ingrediente responsable cuando se produce una reacción adversa, la dificultad para ajustar las dosis y que la biodisponibilidad de la rifampicina puede ser baja (93).

La efectividad de las CDFs ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados. Pero no se ha realizado hasta el momento una revisión sistemática Cochrane que resuma la evidencia de esa efectividad. Las revisiones sistemáticas Cochrane tienen un nivel de calidad elevado (95). Son revisiones que tienen un protocolo que es evaluado por pares y publicado, que se realizan con métodos estandarizados por grupos de metodólogos y expertos en el área en cuestión, que tienen criterios de inclusión explícitos y donde se realiza una evolución sistemática del riesgo de sesgo (95).

Además, las revisiones sistemáticas Cochrane utilizan el sistema GRADE para clasificar la calidad de la evidencia, para la inclusión de los resultados a las tablas resumen y para discutir los resultados obtenidos (95).

5.5 Justificación de la realización y de la unidad temática de esta tesis doctoral

La unidad temática de esta tesis doctoral se justifica por la importancia que tienen la prevención y el control de la tuberculosis como prioridades en la investigación de esta enfermedad.

La adherencia al TIT es clave en el éxito de la prevención de la tuberculosis. Es posible que este trabajo permita hacer énfasis en la importancia de investigar y conocer los factores asociados con la aceptación y cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa en cada área de salud para identificar 1) los grupos de riesgos sobre cuales actuar con mayor fuerza y 2) las estrategias más importantes a implantar a nivel local para mejorar la cumplimentación del TITL.

También es importante conocer las guías de práctica clínica sobre tuberculosis y sobre todo aquellas guías recomendadas por su calidad metodológica. Los profesionales sanitarios pueden consultarlas y aplicarlas en su práctica clínica diaria y con ello disminuir la variabilidad en el manejo de esta enfermedad. Además, es importante poner en conocimiento de los organismos elaboradores de guías, que la utilización del instrumento AGREE durante su elaboración puede mejorar la calidad de estos documentos. Para nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que evalúa de manera sistemática la calidad de las GPCs sobre TB.

Realizar un tratamiento eficaz de la tuberculosis pulmonar que permita una curación rápida y que reduzca la posibilidad de resistencias es el elemento clave en el control de esta enfermedad. El uso de combinaciones de dosis fijas en el tratamiento de la TB pulmonar es ampliamente recomendado por organizaciones internacionales y sociedades científicas. A pesar que la efectividad de las CFDs ha sido evaluada en varios ensayos clínicos aleatorizados, la aplicación de sus resultados se ha visto limitada por diferencias en las dosis o los esquemas de tratamiento usados en los grupos de intervención y control, o por ensayos clínicos con un número pequeño de participantes. La revisión sistemática Cochrane presentada en esta tesis doctoral puede ayudar a evaluar los beneficios y desventajas de las combinaciones de dosis fijas a partir de la evidencia científica existente.

6. OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

Los objetivos planteados para la realización de este trabajo de tesis doctoral fueron:

Objetivo general No. 1: Analizar la adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa e identificar los factores de riesgo para su cumplimiento.

Objetivos específicos:

- 1.1. Conocer la proporción de contactos de tuberculosis estudiados que presentan infección tuberculosa y los factores asociados a la presencia de IT.
- 1.2. Conocer la proporción de contactos que no inician el TIT y los factores que se asocian a ello, así como los principales motivos para no iniciar el TIT.
- 1.3. Conocer los contactos con infección tuberculosa que rechazan el tratamiento recomendado y los factores asociados al rechazo.
- 1.4. Calcular la tasa de cumplimiento del TIT,
- 1.5. Identificar las pautas de tratamiento recomendadas para el TIT y las principales reacciones adversas a los medicamentos presentadas,
- 1.6. Identificar los factores de riesgo para el cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa.

Objetivo general No. 2: Evaluar la calidad de las guías de práctica clínica sobre tuberculosis.

Objetivos específicos:

- 2.1. Identificar las guías de práctica clínica publicadas sobre tuberculosis.

- 2.2. Evaluar las guías identificadas mediante el instrumento AGREE.
- 2.3. Conocer la calidad metodológica del total de GPCs evaluadas, así como del subgrupo de guías publicadas durante o después del año 2005.
- 2.4. Recomendar las GPCs para su uso en la práctica clínica según la evaluación realizada.

Objetivo general No. 3: Comparar la eficacia, seguridad y aceptabilidad de los medicamentos utilizados como combinaciones fijas comparadas con los medicamentos separados, en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar.

Objetivos específicos:

- 3.1. Identificar ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el uso de combinaciones de dosis fijas con medicamentos separados, en el tratamiento de nuevos enfermos con TB pulmonar y que cumplieran los criterios de inclusión.
- 3.2. Evaluar la calidad metodológica de los ECAs identificados.
- 3.3. Revisar sistemáticamente la evidencia disponible proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia, seguridad y aceptabilidad de las combinaciones fijas en el tratamiento de los nuevos enfermos con tuberculosis pulmonar.

7. METODOLOGÍA

7. METODOLOGÍA

Esta tesis doctoral se ha realizado como compendio de publicaciones, por lo tanto la metodología es la necesaria para responder a los objetivos enumerados anteriormente y corresponde a la metodología de cada una de las tres publicaciones realizadas. En este apartado se hace una descripción resumida de cada una de las metodologías porque los detalles se darán en el apartado de metodología de las correspondientes publicaciones.

Metodología para alcanzar el objetivo 1. Analizar la adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa e identificar los factores de riesgo para su cumplimiento.

Diseño

Estudio observacional de cohortes históricas.

Ámbito de estudio

El Departamento de Salud de Alicante-Sant Joan de Alacant tiene como hospital de referencia el Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant (HUSJA), ubicado en la provincia de Alicante (España). Este departamento de salud forma parte de la red sanitaria de la Comunidad Valenciana, adscrito a la Agencia Valenciana de Salud y atiende a una población de 218.938 habitantes aproximadamente. El HUSJA es un hospital docente terciario y atiende a la mitad de la población de la ciudad de Alicante y a varias localidades de la zona y cuenta con 352 camas. (96)

Población de estudio

Todos los contactos de tuberculosis pertenecientes al ámbito de estudio que acudieron a consulta externa del Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial del HUSJA o al Centro de Salud Pública de Alicante, para la realización y lectura de una prueba de tuberculina durante el estudio convencional de contactos entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2011.

Se consideró infección tuberculosa cuando el paciente presenta una PT positiva, después de haber descartado una tuberculosis activa, adoptándose los criterios de positividad de la Prueba de Matoux para los grupos de riesgo de la guía de actuación de la Comunidad Valenciana (10). Cuando se realizó este estudio no se encontraba disponible en el HUSJA la prueba de detección de Interferón Gamma. El Servicio de Medicina Preventiva del HUSJA realiza el seguimiento de todos los contactos con infección tuberculosa que pertenecen al Departamento de Salud Alicante-Sant Joan d'Alacant, recomienda el TIT (si procede), realiza el seguimiento del tratamiento hasta su cumplimentación y dispensa de manera gratuita los medicamentos.

Fueron excluidos todos los contactos de pacientes con enfermedad pulmonar producida por mycobacterias no tuberculosas, además, por deficiencia manifiesta de información los contactos que nunca acudieron aunque habían solicitado cita para el inicio del EC.

Fuentes de información

El Registro de contactos de tuberculosis del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Valenciana (AVE) y las historias clínicas de los contactos de tuberculosis del Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial del HUSJA.

La adherencia al tratamiento se definió como el grado en que los pacientes siguieron las instrucciones dadas sobre el tratamiento prescrito (97) y se midió en cada cita médica mediante métodos indirectos a través de: 1) entrevista personalizada (telefónica cuando el paciente no asistía a consulta) y 2) la solicitud de nueva medicación. En la entrevista se preguntó (con preguntas dirigidas) si el paciente estaba tomando la medicación y que régimen de tratamiento utilizaba.

Variables de estudio

Las variables principales fueron: 1) tratamiento completo de la infección tuberculosa, 2) inicio del TIT y 3) rechazo del TIT.

Se definió tratamiento completo cuando el paciente inicia el tratamiento para la IT y completa la pauta recomendada. La tasa de adherencia al TIT fue medida al final del tratamiento, por lo tanto es la proporción de pacientes que habiendo iniciado el tratamiento lo finalizan.

Todos los sujetos con infección tuberculosa a los que no se entregó medicación para el TIT ya fuese por rechazo, por recomendación médica o por otro motivo, se consideraron que no iniciaron tratamiento. Se definió como rechazo al TIT cuando el sujeto con infección tuberculosa e indicación de tratamiento no acepta iniciarlo.

Otras variables analizadas fueron: abandono durante el estudio de contactos, vacunación con BCG e induración de la prueba de tuberculina. Se consideró abandono durante el estudio de contactos cuando después de la lectura de una primera prueba de tuberculina realizada, el paciente no asiste a las siguientes citas médicas para realizar el Booster y/o una segunda PT, la radiografía de tórax y/o una analítica

sanguínea, no pudiéndose diagnosticar ni descartar una IT. En el caso contrario se catalogó como EC finalizado.

La presencia de la vacunación con BCG se conoció mediante la comprobación en carnet de vacunación, entrevista a los contactos y/o comprobación por parte del personal sanitario de la existencia de la cicatriz vacunal. Para conocer la induración de la prueba de tuberculina se midió el resultado de la prueba de Mantoux. Para investigar el riesgo de infección del contacto frente al caso índice de tuberculosis se analizó el tipo de relación existente entre ambos (intrafamiliar, ampliación familiar, social [relación escolar, laboral o fuera del ámbito familiar] y otros).

También se estudió la pauta de TIT recomendada y la presencia o no de efectos adversos durante el tratamiento. Las pautas de tratamiento se agruparon en tres categorías: 1) pautas de <6 meses [a) Rifampicina sola o en combinación con Isoniazida o Pirazinamida y b) Moxiciclina+PAS], 2) pauta 6H y 3) pauta 7-9H.

Las variables demográficas analizadas fueron edad, sexo y origen geográfico de nacimiento del contacto (españoles e inmigrantes). Se identificaron como inmigrantes las personas nacidas fuera de España.

Se consideraron como estándar las definiciones y recomendaciones de la *Guía para la vigilancia y el control de la tuberculosis de la Generalitat Valenciana* (10), tanto para la metodología del estudio de contactos, para la interpretación de la prueba de tuberculina y para el diagnóstico de la IT, así como para la adecuación del tratamiento de la IT y su supervisión.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencias y proporciones para cada una de sus categorías, y las cuantitativas con media y desviación estándar o con mediana y amplitud intercuartilica, según tuvieran o no una distribución normal.

Se utilizó un análisis bivariado para establecer relaciones entre las variables (mediante la U de Mann-Whitney para comparar medias y la Chi cuadrado $-\chi^2-$ para comparar proporciones) y un modelo de regresión logística por pasos hacia atrás por razón de verosimilitud para controlar la confusión y/o interacción de las mismas. Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales con un nivel de significación de 0.05, exceptuando el modelo de regresión logística, en el que se utilizó un p-valor menor de 0.05 para la inclusión y mayor de 0.10 para su exclusión. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Confidencialidad y aspectos éticos

Este fue un estudio observacional retrospectivo que evaluó un programa de vigilancia epidemiológica regulado por el Real Decreto 2210/1995 (69) y la Orden SSI/445/2015 (70) y cuyo protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HUSJA. Durante la consulta de las fuentes de información utilizadas se garantizó la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 (98). La presentación de datos siempre se ha realizado de manera agregada, de modo que en ningún caso se pudiera llegar a la identificación de un paciente a partir la difusión de los resultados obtenidos.

Metodología para alcanzar el objetivo 2. Evaluar la calidad de guías de práctica clínica sobre tuberculosis.

Identificación de las guías

Se llevo a cabo una búsqueda bibliográfica para identificar guías de práctica clínica sobre tuberculosis, publicadas entre el 1 de enero de 1998 y el 30 de mayo de 2008. La búsqueda se restringió a documentos publicados en inglés y castellano. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline que combinó el término “tuberculosis” junto con un filtro para identificar guías de práctica clínica (practice guideline [pt] OR guidelines [pt] OR guideline* [ti] OR consensus [ti]). También se realizó una búsqueda en metabuscadores como TRIP Database (Turning Research into Practice), en organismos compiladores o Clearinghouses, en importantes grupos elaboradores de guías de práctica clínica y sociedades científicas mediante una estrategia de búsqueda simple o mediante una búsqueda en sus sitios electrónicos. Además se efectuó una búsqueda mediante los motores de búsqueda Google y Pubgle. Los documentos obtenidos como resultado de la búsqueda fueron introducidos en una base de gestión bibliográfica y se eliminaron los duplicados.

Selección de las guías

Se incluyeron documentos que tuvieran explícitamente recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control de la tuberculosis para pacientes de cualquier edad. Cuando se identificó más de una versión de un documento se incluyó solo la última versión encontrada. Se excluyeron documentos centrados en el manejo de la TB exclusivamente en centros penitenciarios, durante viajes aéreos y marinos, en aspectos organizativos de los cuidados a nivel de centros de salud o laboratorios, o en medidas relacionadas con la migración en puestos de fronteras. También fueron

excluidos documentos con recomendaciones realizadas por consenso y otros documentos como revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, editoriales y cartas al editor, así como aquellos documentos que no se encontraran disponibles a texto completo.

Evaluación de las guías

Las guías de práctica clínica seleccionadas fueron evaluadas mediante el instrumento AGREE I (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) (99) que contiene un marco de referencia sistemático para la evaluación de la calidad, la elaboración y la documentación del proceso de desarrollo de una guía de práctica clínica. Esta versión del instrumento AGREE contiene 23 ítems contenidos en 6 dominios.

DOMINIOS DEL INSTRUMENTO AGREE:

- Alcance y objetivo (contiene los ítems 1-3): se refiere al objetivo general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes a los cuales va dirigida la guía;
- Participación de los implicados (contiene los ítems 4-7): se refiere a como la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los cuales está destinada;
- Rigor en la elaboración (contiene los ítems 8-14): se refiere al proceso que se ha utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular y actualizar las recomendaciones;
- Claridad y presentación (contiene los ítems 15-18): se ocupa del lenguaje y del formato de la guía;
- Aplicabilidad (contiene los ítems 19-21): se refiere a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos (como posibles aspectos facilitadores o barreras en la implementación de la guía) y de costes;

-Independencia editorial (contiene los ítems 22-23): hace referencia a la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses de los componentes del grupo que desarrolló la guía.

Cada ítem es evaluado mediante una escala de Likert de cuatro puntos donde la puntuación de 4 significa estar muy de acuerdo y la puntuación 1 estar muy en desacuerdo. Cada guía fue evaluada de manera independiente por tres evaluadores. Las puntuaciones de los distintos dominios se calcularon sumando todos los puntos de los ítems individuales de un dominio y estandarizando el total según la siguiente fórmula:

Puntaje obtenido - mínimo puntaje posible

Máximo puntaje posible – mínimo puntaje posible

El máximo puntaje posible para cada dominio sería el número de preguntas multiplicado por el número de calificaciones de 4 dada por los revisores y el mínimo puntaje posible sería el número de preguntas multiplicado por el número de calificaciones de 1 dada por los revisores. La puntuación de cada dominio podía variar entre 0 y 100%.

El instrumento AGREE contiene una etapa final de evaluación general en relación con las recomendaciones para el uso de la guías en la práctica clínica, donde cada guía puede ser clasificada como muy recomendada, recomendada con condiciones o modificaciones, o no recomendada.

El instrumento AGREE ha sido validado internacionalmente y ha sido adoptado en todo el mundo por organizaciones de investigación científica, gestión sanitaria y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, así como por organizaciones médicas internacionales (100-101).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de cada dominio para cada GCP. Se calcularon como variables categóricas con el número de casos y las proporciones correspondientes. Se calculó el Coeficiente de correlación intraclase (CCI) con el 95% de confianza como indicador global del grado de acuerdo entre los tres revisores. El CCI describe la proporción de acuerdo que proviene de las diferencias de los evaluadores y se ha aceptado como la mejor medida para establecer el grado de acuerdo para datos continuos.

Aspectos éticos

Al ser un estudio observacional de búsqueda bibliográfica y evaluación de guías que no incluye pacientes no fue necesario la aprobación de un Comité de Ética.

Metodología para alcanzar el objetivo 3. Comparar la eficacia, seguridad y aceptabilidad de las combinaciones de dosis fijas versus los medicamentos separados, en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar.

Se diseñó una revisión sistemática Cochrane. Criterios para considerar la inclusión de estudios en esta revisión:

Tipo de estudios

La revisión debía incluir ensayos clínicos aleatorizados, que compararan el uso de medicamentos como combinaciones de dosis fijas con los medicamentos separados, en el tratamiento de los casos nuevos con tuberculosis pulmonar.

Tipo de participantes

Los participantes incluidos fueron hombres y mujeres, adolescentes y adultos (con 15 años o más), diagnosticados como nuevo caso de tuberculosis pulmonar confirmado por examen de esputo o por cultivo, o clasificado como caso de TB según la definición de la OMS: paciente en el cual un trabajador sanitario ha diagnosticado tuberculosis y ha decidido prescribir un tratamiento anti-tuberculoso completo.

Se excluyeron los niños, los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y los casos de TB tratados previamente.

Tipos de intervenciones

Grupo de intervención: tratamiento con medicamentos con presentación como combinaciones de dosis fijas.

Y

Grupo control: tratamiento con medicamentos separados.

En todos los ensayos clínicos los grupos de intervención y control tenían que haber usado los mismos medicamentos y esquemas de tratamiento. Todos los medicamentos anti-tuberculosos debían haberse usado como mínimo durante dos meses y como máximo durante nueve meses.

Variables de estudio

Variables primarias:

1. Variable combinada de fallo de tratamiento, recaída y muerte,
2. Fallo de tratamiento,
3. Recaída,
4. Muerte.

Los datos recogidos para la variable muerte corresponden a todas las causas de muertes.

Variables secundarias:

1. Conversión del esputo o cultivo,
2. Tiempo de conversión del esputo o cultivo,
3. Tiempo de recaída,
4. Adherencia al tratamiento (según cada autor),
5. Adquisición de resistencia a drogas (según cada autor),
6. Satisfacción del paciente, caracterizada por:
 - a) Satisfacción general,
 - b) No problemas al tragar,

- c) Número conveniente de tabletas,
 - d) Sabor aceptable.
7. Eventos adversos, categorizados en:
- a) Serios (muerte, hospitalización),
 - b) Aquellos que conducen a la interrupción del tratamiento,
 - c) Otros eventos adversos.

Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

Se identificaron todos los ensayos clínicos sin distinguir el idioma o el estado de la publicación (publicado, no publicado, en prensa o en fase de realización). La fecha de la última búsqueda fue 1 de enero de 2015. La búsqueda electrónica se realizó en las principales bases de datos de registro y compilación de ECAs y en las principales bases de datos de publicaciones científicas.

Recolección de datos y análisis

Selección de estudios

La selección de los estudios fue realizada por dos revisores de manera independiente y las discrepancias fueron resueltas con la opinión de un tercer revisor. Se revisaron todos los títulos y resúmenes de todas las referencias encontradas durante la búsqueda, identificando estudios potencialmente elegibles, luego se obtuvieron textos completos que fueron evaluados para la inclusión en la revisión sistemática. Se documentaron las causas de exclusión.

Extracción de datos

Este proceso se realizó en una ficha estandarizada de extracción de datos. En este proceso participaron dos revisores que trabajaron de manera independiente y cuando fue necesario resolver discrepancias se buscó la opinión de otros dos revisores. Cuando se consideró que faltaban datos en los estudios incluidos, se contactó por correo electrónico con los autores.

Evaluación del riesgo de sesgo

Para cada ensayo clínico seleccionado se evaluaron los siguientes criterios: 1) generación de la secuencia de aleatorización, 2) ocultamiento de la asignación, 3) enmascaramiento, 4) datos de desenlace incompletos, 5) notificación selectiva de los desenlaces, 6) otras fuentes de sesgos. Para cada uno de estos criterios se clasificó el riesgo de sesgo como “bajo”, “alto” y “no claro” (si no se informan suficientes detalles o información, siendo el riesgo de sesgo desconocido) (102). El riesgo de sesgo fue evaluado por dos evaluadores de manera independiente y cuando existieron discrepancias se resolvieron con la opinión de un tercer revisor.

Medidas de efecto del tratamiento

Para las variables dicotómicas se analizó el efecto del tratamiento mediante el riesgo relativo con el 95% del Intervalo de confianza (IC). Para las variables continuas el efecto se analizó mediante la diferencia de medias y el 95% del IC.

Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad entre los ensayos mediante el examen de los diagramas de bosques, mediante la prueba de Chi ² para la heterogeneidad con un nivel de significación del 10% y la estadístico I².

Evaluación del sesgo de notificación

La posibilidad de sesgo de publicación se evaluó mediante el análisis visual de la asimetría del gráfico de embudo, cuando hubo al menos 10 EC.

Análisis de datos

El análisis de datos se llevó a cabo mediante el programa Review Manager versión 5.3 (103) y los resultados se presentaron con un intervalo de confianza del 95%. La calidad de la evidencia de los principales resultados obtenidos se resumió en la Tabla “Resumen de los resultados” utilizando el sistema GRADE

Análisis de subgrupo e investigación de heterogeneidad

Se exploraron las fuentes de heterogeneidad mediante el análisis de subgrupo, cuando existieron suficientes resultados disponibles.

Análisis de sensibilidad

También se llevó a cabo un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.

8. RESULTADOS

8. RESULTADOS

A continuación se presentan un resumen de los principales resultados de cada estudio realizado y seguidamente la publicación correspondiente.

8.1 Factores asociados a la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa.

En este estudio se identificaron un total de 779 contactos de tuberculosis, los cuales presentaron una media de edad de 34.1±17.7 años.

En 15 contactos no se realizó la prueba de la tuberculina (7 con TB anterior y 7 con infección tuberculosa anterior, todos tratados previamente, además de 1 embarazada con bajo riesgo para IT), por lo que fueron excluidos en el análisis estadístico. Fueron incluidos en el análisis 764 contactos, de los cuales 566 (74.1%) finalizaron el EC y los restantes 198 (25.9%) abandonaron el estudio antes de poder confirmar o descartar infección tuberculosa.

En 338 contactos de TB (59.7% de los 566 sujetos que finalizaron el estudio de contactos) se pudo confirmar infección tuberculosa. La media de la induración de la PT entre los contactos con infección fue de 15.7mm (rango: 5-38mm). Los factores asociados a la presencia de infección tuberculosa fueron la edad (15-35 años: RR: 2.7; IC95%: 1.4-5.2; 36-65 años: RR: 11.3; IC95%: 5.5-23.2 y >65 años: RR: 6; IC95%: 2.3-15.2), el origen geográfico (inmigrantes: RR: 2.4; IC95%: 1.4-4.2) y la vacunación con BCG (vacunados: RR: 1.9; IC95%: 1.2-2.9).

El 45.6% de los contactos con diagnóstico de IT no iniciaron tratamiento. En el análisis ajustado, la edad (36-65 años; RR: 5.8; IC95%: 1.2-27.5 y >65 años; RR: 11.3; IC95%: 2.0-64.0) y el tipo de relación con el caso índice de TB (relación social; RR: 2.2; IC95%: 1.2-3.8) fueron factores que se asociaron de manera independiente con no iniciar el TIT. La induración de la PT ≥ 15 mm resultó ser un factor protector para el inicio del tratamiento de la Infección tuberculosa (RR: 0.5; IC95%: 0.3-0.9). El motivo más frecuente para no iniciar el tratamiento de la infección fue el rechazo del tratamiento (55.8%), mientras que entre otros motivos encontramos: recomendación de seguimiento clínico (en mayores de 65 años, por recomendación del médico de familia o por resultados basales de transaminasas hepáticas altas), remisión a otros servicios clínicos hospitalarios para descartar TB, contactos de casos índices de TB multiresistentes y en algunos casos no se conocieron las causas o faltaban datos.

De todos los pacientes que inician tratamiento para la IT, solo 14 (7.6%) presentaron alguna reacción adversa a la medicación y en ningún caso fue una reacción grave (necesidad de hospitalización o muerte). Once de ellos (78.5%) tuvieron aumento de las transaminasas hepáticas y solo 3 de ellos (27.2%) pudieron terminar el tratamiento recomendado. El resto de reacciones adversas encontradas fueron: rash cutáneo, intolerancia digestiva y dolor abdominal, con 1 caso cada una y en ningún caso fue inconveniente para terminar el tratamiento.

Ochenta y seis pacientes infectados rechazaron iniciar tratamiento, lo que representó el 25.4% de todos los sujetos con IT. En este grupo de pacientes la media de edad fue de 43 ± 12.9 años y ningún factor analizado se asoció de manera independiente con el rechazo al tratamiento de la infección tuberculosa.

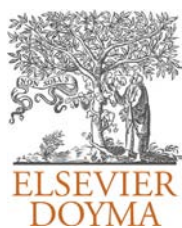
Los pacientes que finalizaron el TIT representaron el 43.8% del total con infección tuberculosa y el 80.4% de aquellos que iniciaron tratamiento. El 2.7% de los infectados que iniciaron tratamiento lo hicieron con pautas de <6 meses, el 80.4% con la pauta 6H, el 15.8% con la pauta 7-9H y se desconoce el régimen de tratamiento utilizado en el 1.1%.

Los pacientes con mayor edad tuvieron mayor cumplimiento del tratamiento (0-14 años: 68%; 15-35 años: 76%; 36-65 años: 83.9% y >65 años: 100% [p valor: 0.031]). Al profundizar en el análisis de la contribución de la edad en el cumplimiento del TIT, ajustando con el resto de las variables analizadas, no se encontraron diferencias significativas. Cuando se recomendó la pauta de tratamiento 7-9H, el cumplimiento fue del 96.6% y ajustando por el resto de las variables analizadas se posicionó con mayor adherencia (RR: 12.7; IC95%: 1.5-107.3).

PUBLICACIÓN 1

FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Gallardo CR, Gea Velázquez de Castro MT, Requena Puche J, Miralles Bueno JJ, Rigo Medrano MV, Aranaz Andrés JM. Factores asociados a la adherencia en el tratamiento de la Infección tuberculosa. *Aten Primaria*. 2014 Jan;46(1):6-14. (FI: 0.953).



ORIGINAL

Factores asociados a la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa

Carmen R. Gallardo^{a,b,*}, María Teresa Gea Velázquez de Castro^{a,b},
Juana Requena Puche^{a,b}, Juan José Miralles Bueno^{a,b},
María Vicenta Rigo Medrano^c y Jesús M. Aranaz Andrés^{a,b}

^a Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial, Hospital Universitari San Joan d'Alacant, Alicante, España

^b Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

^c Sección de Epidemiología, Centro de Salud Pública de Alicante, Alicante, España

Recibido el 5 de febrero de 2013; aceptado el 28 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 9 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis;
Infección;
Cumplimiento de la
medicación

Resumen

Objetivo: Analizar la adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa (TIT) e identificar los factores de riesgo para su cumplimiento.

Diseño: Estudio observacional de cohortes históricas.

Emplazamiento: Hospital Universitari San Joan d'Alacant (Alicante).

Participantes: Todos los sujetos con una prueba de tuberculina (PT) realizada durante el estudio de contactos (EC) de tuberculosis durante 6 años.

Resultados: Se incluyeron en el análisis 764 contactos. El 59,7% de los 566 pacientes que terminaron el EC presentaron infección tuberculosa (IT). De los pacientes con IT, el 45,6% no iniciaron tratamiento y los factores asociados fueron: edad (36-65 años; RR: 5,8; IC 95%: 1,2-27,5 y > 65 años; RR: 11,3; IC 95%: 2,0-64,0), relación social con el caso índice de tuberculosis (RR: 2,2; IC 95%: 1,2-3,8) e induración de la PT (≥ 15 mm; RR: 0,5; IC 95%: 0,3-0,9). La tasa de cumplimiento fue del 80,4% entre los que comenzaron el TIT. La pauta de tratamiento 7-9H se asoció con mayor cumplimiento del TIT (RR: 12,7; IC 95%: 1,5-107,3).

Conclusiones: La tasa de cumplimiento del TIT fue elevada entre los que iniciaron tratamiento. Casi la mitad de los contactos con IT no iniciaron tratamiento y los factores asociados fueron: edad, relación social e induración de la PT. La pauta de tratamiento se asoció con mayor cumplimiento. Debemos conocer con precisión los factores asociados a la adherencia al tratamiento de la IT en cada área de salud y actuar sobre los grupos de riesgo, y de esta manera aproximar el control global de la tuberculosis.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: carmen.gallardo@graduado.umh.es, carmengrosa@yahoo.fr (C.R. Gallardo).

KEYWORDS

Tuberculosis;
Infección;
Medicación
adherencia

Factors associated with treatment adherence for tuberculosis infection**Abstract**

Objective: To analyze adherence to treatment of tuberculosis infection and to identify risk factors for its compliance.

Design: An observational historical cohort study.

Setting: Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant (Alicante).

Participants: All patients with a tuberculin skin test (TST) done during tuberculosis contact tracing during 6 years.

Results: We included 764 tuberculosis contacts in the analysis. 59.7% of the 566 patients who completed the contact tracing, had tuberculosis infection (TI). Of the patients with TI, 45.6% had not started treatment for tuberculosis infection (TTBI). Factors associated with not starting TTBI were: age (36-65 years, RR: 5.8; 95% CI: 1.2-27.5, and > 65 years, RR: 11.3; 95% CI: 2.0-64.0), the social relationship with TB case (RR: 2.2; 95% CI 1.2-3.8), and the TST reaction (≥ 15 mm; RR: 0.5; 95% CI: 0.3-0.9). The completion rate for TTBI was 80.4% among people who started therapy. The treatment regimen was associated with greater compliance to TTBI (7-9H, RR: 12.7; 95% CI: 1.5-107.3).

Conclusions: The treatment compliance rate of Tuberculosis infection was high among people who started therapy. Almost a half of the contacts with TI did not start treatment, and associated factors were: age, social relationship, and the TST reaction. The treatment regimen was associated with greater compliance. It is important to know the factors associated with adherence to treatment of TI in each health area, and focus efforts on risk groups; thereby approaching the global control of tuberculosis.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema de salud pública mundial^{1,2}. Se estima que alrededor de un tercio de la población mundial tiene infección tuberculosa latente (ITL) y una proporción elevada de ellos puede pasar a enfermedad activa, incluso años después de contraer la infección^{3,4}. Por ello, el diagnóstico y tratamiento precoz de los contactos con infección tuberculosa (IT) en el entorno de un caso índice de tuberculosis es una medida a implantar en la prevención y el control de la TB^{2,5,6}.

El tratamiento de la infección tuberculosa (TIT) ha sido un componente clave en el control de la tuberculosis en los países de baja prevalencia durante décadas^{7,8}; está indicado en personas infectadas con mayor riesgo de desarrollar tuberculosis y tiene como objetivo evitar la progresión de la infección a enfermedad⁵⁻¹¹. La isoniazida (H), autoadministrada durante 6 a 9 meses, ha sido el tratamiento más recomendado para la IT⁵⁻⁹ durante los últimos 50 años⁷⁻⁹ y es el de elección.

Las tasas de adherencia al tratamiento de la IT varían mucho en los diferentes estudios publicados⁷⁻¹³, situándose entre el 19 y el 96% en estudios con pautas de tratamiento con otros medicamentos además de isoniazida^{7-10,12,13} y entre el 61 y el 64% con pautas solamente con isoniazida⁷. La larga duración del TIT y las reacciones adversas a los medicamentos utilizados son algunas causas de bajas tasas en su cumplimiento^{7,8,12}.

El tratamiento incompleto de la IT pone en peligro los esfuerzos para eliminar la TB^{7,12,13}; por ello, comprender los factores asociados a la adherencia a este tratamiento es esencial en el programa de prevención de esta enfermedad^{7-10,12,13}. Una vez identificados estos

factores se pueden diseñar intervenciones para actuar sobre los grupos de riesgos, mejorar el estudio de contacto (EC) de TB y la adherencia al TIT^{7-10,12,13}.

El objetivo de este estudio es analizar la adherencia al tratamiento de la IT e identificar los factores de riesgo para su cumplimiento.

Métodos**Tipo de estudio**

Estudio observacional de cohortes históricas.

Ámbito de estudio

Departamento de Salud 17 de la Comunidad Valenciana, España. El Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant (HUSJA) es su hospital de referencia.

Población de estudio

Todos los contactos de TB pertenecientes al ámbito de estudio, que acudieron a consulta externa del Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial del HUSJA o al Centro de Salud Pública de Alicante (CSPA), para la realización y lectura de una prueba de tuberculina durante el estudio convencional de contactos, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2011.

Se consideró IT cuando el sujeto presenta una prueba de tuberculina (PT) positiva sin tener signos o síntomas de enfermedad pulmonar activa⁶. En el HUSJA no se encuentra disponible la prueba de detección de interferón gamma

(IGRAS). Los contactos con IT pertenecientes al Departamento de Salud 17 son seguidos en su totalidad en el Servicio de Medicina Preventiva del HUSJA, donde se recomienda el TIT, se realiza el seguimiento y se dispensa de manera gratuita la medicación recomendada.

Fueron excluidos todos los contactos de enfermedad pulmonar producida por *Mycobacterias* no tuberculosas; además, por deficiencia manifiesta de información disponible, los contactos que habiendo solicitado una primera cita para el inicio del EC nunca acudieron.

Fuentes de información

El registro de contactos de TB del Sistema de Información para la Vigilancia de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y las historias clínicas de los contactos de TB del Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial del HUSJA.

La adherencia al tratamiento se definió como el grado en que los pacientes siguieron las instrucciones dadas sobre el tratamiento prescrito¹⁴ y se midió mediante métodos indirectos. Esta medición se realizó en cada cita médica, a través de: *a*) entrevista personalizada (telefónica cuando el paciente no asistía a consulta), y *b*) la solicitud nuevamente de la medicación.

VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables principales fueron: *a*) tratamiento completo de la IT; *b*) inicio del TIT, y *c*) rechazo del TIT.

Se definió tratamiento completo cuando el paciente inicia el tratamiento para la IT y completa la pauta recomendada. La tasa de adherencia a la IT fue medida de pacientes que habiendo iniciado el tratamiento lo finalizan.

Todos los sujetos infectados a los que no se entregó medicación para el TIT ya fuese por rechazo, por recomendación médica o por otro motivo, se consideraron que no iniciaron tratamiento. Se definió como rechazo al TIT cuando el sujeto con IT e indicación de tratamiento no acepta iniciarlo.

Otras variables analizadas fueron: abandono durante el estudio de contactos, vacunación con BCG e induración de la PT. Se consideró abandono durante el estudio de contactos cuando, después de la lectura de una primera PT realizada, el paciente no asiste a las siguientes citas médicas para realizar el Booster y/o una segunda PT, la radiografía de tórax y/o una analítica sanguínea, no pudiéndose diagnosticar o descartar una IT. En el caso contrario se catalogó como EC finalizado.

La presencia de la vacunación con BCG se conoció mediante entrevista a los contactos y/o comprobación de la existencia de cicatriz vacunal. Para conocer la induración de la PT se midió el resultado de la prueba de Mantoux. Para investigar el riesgo de infección del contacto frente al caso índice de TB se analizó el tipo de relación existente entre ambos (intrafamiliar, ampliación familiar, social [relación escolar, laboral o fuera del ámbito familiar] y otros).

También se estudiaron la pauta de tratamiento recomendada y la presencia o no de efectos adversos durante el TIT. Las pautas de tratamiento utilizadas fueron categorizadas en 3 grupos: 1) de < 6 meses [*a*) rifampicina sola o en combinación con isoniazida o pirazinamida, y *b*) moxiciclina + PAS]; 2) 6 H, y 3) 7-9 H.

Las variables demográficas analizadas fueron edad, sexo y origen geográfico del contacto (españoles e inmigrantes). Se identificaron como inmigrantes las personas nacidas fuera de España.

Se consideraron como estándar las definiciones y recomendaciones de la *Guía para la vigilancia y el control de la tuberculosis de la Generalitat Valenciana*⁶, tanto para la metodología del estudio de contacto, para la interpretación de la PT y el diagnóstico de la IT, así como para la adecuación del tratamiento de la IT y su supervisión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo para todas las variables. Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencias y proporciones para cada una de sus categorías, y las cuantitativas con media y desviación estándar o con mediana y amplitud intercuartílica, según tuvieran o no una distribución normal.

Se utilizó un análisis bivariado para establecer relaciones entre las variables (mediante la U de Mann-Whitney para comparar medias y la ji al cuadrado $-\chi^2-$ para comparar proporciones) y un modelo de regresión logística por pasos hacia atrás por razón de verosimilitud para controlar la hipótesis y/o interacción de las mismas. Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales, con un nivel de significación de 0,05, exceptuando el modelo de regresión logística, en el que se utilizó un valor p menor de 0,05 para la inclusión y mayor de 0,10 para su exclusión. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Tabla 1 Características demográficas del total de contactos de tuberculosis identificados

Características	Total N = 779 (100%) n (%)
<i>Sexo</i>	
Femenino	434 (55,7)
Masculino	345 (44,3)
<i>Grupo de edad (años)</i>	
0-14	86 (11)
15-35	346 (44,4)
36-65	298 (38,3)
> 65	49 (6,3)
<i>Origen geográfico</i>	
Españoles	637 (81,8)
Inmigrantes	142 (18,2)
<i>Inmigrantes* (n = 142, 100%)</i>	
< 5 años	73 (51,4)
De 5 a 10 años	42 (29,6)
> 10 años	27 (19)

N: número total; n: número por cada característica.

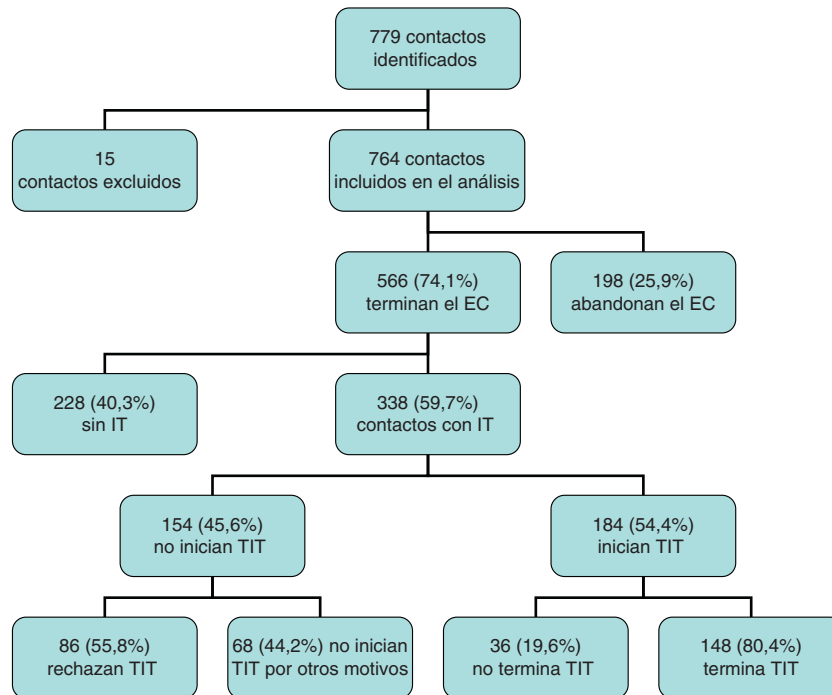
* años de residencia.

Confidencialidad y aspectos éticos

Nuestro estudio es observacional retrospectivo, evalúa un programa de vigilancia epidemiológica regulado por el Real Decreto 2210/1995¹⁵ y su protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HUSJA. Durante la creación de las fuentes de información utilizadas se ha garantizado la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999¹⁶. La presentación de datos siempre se ha realizado de manera agregada, de modo que en ningún caso se pueda llegar a la identificación de un paciente a partir de su difusión.

vacunación con BCG (vacunados, RR: 1,9; IC 95%: 1,2-2,9) (tabla 2).

El 45,6% de los contactos con IT no iniciaron tratamiento. En el análisis ajustado, la edad (36-65 años, RR: 5,8; IC 95%: 1,2-27,5, y > 65 años, RR: 11,3; IC 95%: 2,0-64,0) y la relación social (RR: 2,2; IC 95%: 1,2-3,8) fueron factores que se asociaron de manera independiente con no iniciar el TIT. La induración de la PT ≥ 15 mm resultó ser un factor protector para el inicio del tratamiento de la IT (RR: 0,5; IC 95%: 0,3-0,9) (tabla 3). Los motivos más frecuentes para no iniciar el tratamiento de IT se encuentran en la tabla 4.



Esquema general del estudio: Evolución de los contactos de tuberculosis estudiados. EC: estudio de contactos; IT: infección tuberculosa; TIT: tratamiento de la Infección tuberculosa.

Resultados

Se identificaron un total de 779 contactos de TB, que presentaron una media de edad de 34,1 años (DE: 17,7), una mediana de 32 años (AI: 24,7) y sus principales características se encuentran en la tabla 1.

En 15 contactos no se realizó la PT (7 con TB anterior y 7 con IT anterior todos tratados previamente, además de una embarazada con bajo riesgo para IT), por lo que fueron excluidos en el análisis. Fueron incluidos en el análisis 764 contactos, de los cuales el 25,9% abandonaron el estudio de contactos antes de poderse confirmar o descartar una IT.

El 59,7% de los 566 sujetos que finalizaron el estudio de contactos presentaron IT. La media de la induración de la PT de los sujetos con IT (n = 338) fue de 15,7 mm (rango: 5-38 mm). Los factores asociados a la presencia de IT fueron: edad (15-35 años, RR: 2,7; IC 95%: 1,4-5,2; 36-65 años, RR: 11,3 IC 95%: 5,5-23,2, y > 65 años, RR: 6,0; IC 95%: 2,3-15,2), origen geográfico (inmigrantes, RR: 2,4; IC 95%: 1,4-4,2) y

De todos los pacientes que inician tratamiento para la IT, solo 14 (7,6%) inician alguna vacuna adversa a la medicación y en ningún caso fue una reacción grave. Once (78,5%) de ellos tuvieron aumento de las transaminasas hepáticas y solo 3 (27,2%) pudieron terminar el tratamiento recomendado. El resto de reacciones adversas encontradas fueron: exantema cutáneo, intolerancia digestiva y dolor abdominal, con un caso cada una; y en ningún caso fue inconveniente para terminar el tratamiento.

Ochenta y seis pacientes infectados rechazaron iniciar tratamiento, lo que representó el 25,4% de todos los sujetos con IT. En este grupo de pacientes la media de edad fue de 43 años (DE: 12,9) y la mediana de 44 años (AI: 16) y ningún factor analizado se asoció de manera independiente con el rechazo al tratamiento de la IT (tabla 5).

Los pacientes que finalizaron el TIT representaron el 43,8% del total con IT y el 80,4% de los que iniciaron tratamiento. El 2,7% de los contactos con IT que iniciaron tratamiento lo hicieron con pautas de < 6 meses, el 80,4%

Tabla 2 Factores asociados con la presencia de infección tuberculosa

Factores analizados	Sujetos que terminan el EC (N = 566)	Infección tuberculosa 338 (59,7%)	Valor p	RR bruto (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)
<i>Sexo</i>					
Femenino	305	176 (57,7%)	= 0,291	1,00	1,00
Masculino	261	162 (62,1%)		1,2 (0,9-1,7)	1,3 (0,9-1,9)
<i>Grupo de edad (años)</i>					
0-14	67	18 (26,9%)	< 0,001	1,00	1,00
15-35	221	107 (48,4%)		2,6 (1,4-4,7)	2,7 (1,4-5,2)
36-65	239	189 (79,1%)		10,3 (5,5-19,2)	11,3 (5,5-23,2)
>65	39	24 (61,5%)		4,4 (1,9-10,1)	6,0 (2, -15,2)
<i>Origen geográfico</i>					
Españoles	456	256 (56,1%)	< 0,001	1,00	1,00
Inmigrantes	110	82 (74,5%)		2,3 (1,4-3,7)	2,4 (1,4-4,2)
<i>Vacunación con BCG</i>					
Desconocido	17	9 (52,9%)	< 0,001	—	----
No	304	142 (46,7%)		1,00	1,00
Sí	245	187 (76,3%)		3,7 (2,5-5,3)	1,9 (1,2-2,9)
<i>Tipo de relación con el caso índice de TB</i>					
Intrafamiliar	218	137 (62,8%)	= 0,100	1,00	1,00
Ampliación familiar	124	62 (50,0%)		0,6 (0,4-0,9)	0,5 (0,3-0,9)
Social	203	126 (62,1%)		1,0 (0,7-1,4)	0,6 (0,4-1,0)
Otros	21	13 (61,9%)		1,0 (0,4-2,4)	0,7 (0,2-1,9)
<i>Inmigrantes* (n = 110)</i>					
< 5 años	61	46 (75,4%)	= 0,518	1,7 (0,5-5,3)	
De 5 a 10 años	32	25 (78,1%)		1,9 (0,5-7,2)	
> 10 años	17	11 (64,7%)		1,00	

EC: estudio de contacto; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; TB: tuberculosis; n: número de inmigrantes.

* años de residencia.

con la pauta 6 H, el 15,8% con 7-9 H y se desconoce la pauta utilizada en el 1,1% (tabla 6).

Los pacientes con mayor edad tuvieron mayor cumplimiento del tratamiento (0-14 años: 68%; 15-35 años: 76%; 36-65 años: 83,9%; > 65 años: 100% [p = 0,031]). Al profundizar en el análisis de la contribución de la edad en el cumplimiento del TIT, ajustando con el resto de las variables analizadas, no se encontraron diferencias significativas. Cuando se prescribe la pauta de tratamiento 7-9 H el cumplimiento es del 96,6% y ajustando por el resto de las variables analizadas se posicionó con mayor adherencia (RR: 12,7; IC 95%: 1,5-107,3) (tabla 6).

Discusión

Nuestros resultados muestran una alta tasa de cumplimiento del TIT (80,4%), siendo similar a la reportada por algunos estudios^{8,9,17,18} y mayor a la alcanzada en otras investigaciones^{10,13,19,20}. Nosotros medimos la adherencia al tratamiento de la IT con métodos indirectos, que se fundamentan en el reporte de autoterapia por el propio paciente, lo que podría suponer una sobrestimación en los resultados obtenidos. Esta es la metodología más utilizada en estudios de este tipo²¹, encontrándose tasas de adherencia igualmente altas en otras publicaciones

(75%¹⁸; 74,6%⁹) que utilizan un método similar al nuestro. También hallamos estudios que midieron de manera indirecta la adherencia al TIT y presentaron bajas tasas (47%²⁰; 45,2%¹³). Por otro lado, cuando se han utilizado métodos más objetivos (o directos) para medir la adherencia se describen tanto altas (80,8%⁸) como bajas (44,6%¹⁰) tasas.

El control de la TB ha estado centrado principalmente en el tratamiento de la enfermedad tuberculosa, dándose menor importancia al TIT¹⁸, por lo que podría pensarse que los enfermos de TB terminan mejor el tratamiento comparados con aquellos que tienen IT. Cuando comparamos nuestros resultados (80,4% de tasa de adherencia al TIT) con un estudio realizado en Granada (77,6% de tasa de adherencia al tratamiento de la TB)²² parece que en la práctica no existen grandes diferencias en el ámbito español; aunque debemos tomar con cautela esta comparación por ser áreas sanitarias específicas. Lo cierto es que aún queda mucho por hacer para disminuir el abandono del tratamiento de ambas enfermedades.

La edad es un factor con frecuencia asociado al cumplimiento del tratamiento de la IT, aunque no hay unanimidad en la dirección de esta influencia. En un estudio realizado en New York¹³ los pacientes con edad \geq 35 años terminaron mejor el tratamiento (RR: 1,2; IC 95%: 1,1-1,2). Nosotros hemos encontrado que el grupo de edad de 35-65 años

Tabla 3 Factores asociados con no iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa

Factores analizados	N = 338	No inician TIT 154 (45,6%)	p	RR bruto (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)
Sexo					
Femenino	176	83 (47,2%)	= 0,539	1,00	1,00
Masculino	162	71 (43,8%)		0,9 (0,6-1,3)	0,9 (0,5-1,4)
Grupo de edad (años)					
0-14	18	2 (11,1%)	< 0,001	1,00	1,00
15-35	107	35 (32,7%)		3,9 (0,8-17,9)	2,9 (0,6-14,1)
36-65	189	102 (54,0%)		9,4 (2,1-41,9)	5,8 (1,2-27,5)
> 65	24	15 (62,5%)		13,3 (2,5-72,0)	11,3 (2,0-64,0)
Origen geográfico					
Españoles	256	127 (49,6%)	= 0,008	1,00	1,00
Inmigrantes	82	27 (32,9%)		0,5 (0,3-0,8)	0,8 (0,4-1,5)
Vacunación con BCG					
No	142	55 (38,7%)	= 0,018	1,00	1,00
Sí	187	97 (51,9%)		1,7 (1,1-2,7)	1,4 (0,8-2,3)
Tipo de relación con el caso índice de TB					
Intrafamiliar	137	47 (34,3%)	< 0,001	1,00	1,00
Ampliación familiar	62	26 (41,9%)		1,4 (0,7-2,6)	1,1 (0,6-2,1)
Social	126	74 (58,7%)		2,7 (1,7-4,5)	2,2 (1,2-3,8)
Otros	13	7 (53,8%)		2,2 (0,7-7,0)	1,6 (0,5-5,6)
Induración de la PT (mm)					
5-9	58	33 (56,9%)	= 0,010	1,00	1,00
10-14	95	48 (50,5%)		0,8 (0,4-1,5)	0,7 (0,4-1,5)
≥ 15	185	73 (39,5%)		0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-0,9)

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; IC: intervalo de confianza; mm, milímetros; N, número total con infección tuberculosa; PT: prueba de la tuberculina; RR: riesgo relativo; TB: tuberculosis; TIT: tratamiento de la infección tuberculosa.

termina mejor el tratamiento, aunque sin alcanzar significación estadística en el análisis ajustado (RR: 4,2; IC 95%: 0,9-19,3).

Los problemas relacionados con la toxicidad y duración del tratamiento con isoniazida, que es la primera opción para tratar la IT, han traído como consecuencia la búsqueda de alternativas igual de efectivas pero más cortas. Existe evidencia de que el uso de rifampicina sola durante 4 meses ofrece ventajas en cuanto a la aceptabilidad y cumplimiento

del tratamiento en comparación con regímenes de isoniazida usados durante ≥ 6 meses^{7,13}; sin embargo, en otros estudios no han encontrado asociación entre el uso de pautas cortas en el tratamiento de la IT y el cumplimiento del mismo⁸. En nuestro estudio la pauta de tratamiento 7-9 H resultó asociada a mayor cumplimiento del tratamiento de la IT, aunque las causas de este resultado no están claras.

Es crucial focalizar nuestra atención sobre aquellos pacientes con IT que no inician tratamiento, en ocasiones

Tabla 4 Motivos para no iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa

Motivos	Total N = 154 100% n (%)
Rechazo al TIT	86 (55,8)
Por otros motivos	68 (44,2)
Por otros motivos	Total N = 68 100% n/N (~%)
Seguimiento clínico en MPHUSJA por > 65 años	18/68 (26)
Seguimiento clínico en MPHUSJA por transaminasas hepáticas altas	4/68 (6)
Seguimiento clínico recomendado en CAP	12/68 (18)
Remitido a Neumología en HUSJA	11/68 (16)
Remitido a UEI en HUSJA	1/68 (2)
No recomendación de TIT por causas desconocidas	11/68 (16)
Caso índice con TB multirresistente	4/68 (6)
No se tienen datos	7/68 (10)

~, aproximadamente; CAP: centro de atención primaria; HUSJA: Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant; IT: infección tuberculosa; MPHUSJA: medicina preventiva en el Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant; TB: tuberculosis; TIT: tratamiento de la infección tuberculosa; UEI: unidad de enfermedades infecciosas.

Tabla 5 Factores asociados con el rechazo del tratamiento de la infección tuberculosa

Factores analizados	N = 154	Rechazan el TIT 86 (55,8%)	p	RR bruto (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)
<i>Sexo</i>					
Femenino	83	47 (56,6%)	= 0,883	1,00	1,00
Masculino	71	39 (54,9%)		0,9 (0,5-1,8)	1,1 (0,5-2,1)
<i>Grupo de edad (años)</i>					
0-14	2	1 (50,0%)	= 0,127	1,00	1,00
15-35	35	21 (60,0%)		1,5 (0,1-26,0)	2,0 (0,1-39,9)
36-65	102	60 (58,8%)		1,4 (0,1-23,5)	1,6 (0,1-31,7)
65	15	4 (26,7%)		0,4 (0,0-7,3)	0,4 (0,0-8,8)
<i>Origen geográfico</i>					
Espanoles	127	70 (55,1%)	= 0,694	1,00	1,00
Inmigrantes	27	16 (59,3%)		1,2 (0,5-2,8)	0,9 (0,3-2,4)
<i>Vacunación con BCG</i>					
No	55	34 (61,8%)	= 0,326	1,00	1,00
Sí	97	52 (53,6%)		0,7 (0,4-1,4)	0,6 (0,3-1,4)
<i>Tipo de relación con el caso índice de TB</i>					
Intrafamiliar	47	24 (51,1%)	= 0,085	1,00	1,00
Ampliación familiar	26	16 (61,5%)		1,5 (0,6-4,1)	1,2 (0,4-3,5)
Social	74	39 (52,7%)		1,1 (0,5-2,2)	0,9 (0,4-2,1)
Otros	7	5 (83,3%)		—	—
<i>Induración de la PT (mm)</i>					
5-9	33	17 (51,5%)	= 0,844	1,00	1,00
10-14	48	27 (56,3%)		1,2 (0,5-2,9)	1,6 (0,6-4,3)
≥15	73	42 (57,3%)		1,3 (0,6-2,9)	1,5 (0,6-3,8)

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; IC: intervalo de confianza; mm: milímetros; N: número total; PT: prueba de la tuberculina; RR: riesgo relativo; TB: tuberculosis; TIT: tratamiento de la infección tuberculosa.

Tabla 6 Factores asociados con el tratamiento completo de la infección tuberculosa

Factores analizados	N = 184	Completaron el TIT 148 (80,4%)	RR bruto (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)
<i>Sexo</i>				
Femenino	93	79 (84,9%)	1,00	1,00
Masculino	91	69 (75,8%)	0,6 (0,3-1,2)	0,4 (0,2-1,0)
<i>Grupo de edad (años)</i>				
0-14	16	11 (68,8%)	1,00	1,00
15-35	72	55 (76,4%)	1,5 (0,4-4,8)	2,8 (0,6-12,7)
36-65	87	73 (83,9%)	2,4 (0,7-7,9)	4,2 (0,9-19,3)
> 65	9	9 (100%)	—	—
<i>Origen geográfico</i>				
Espanoles	129	107 (82,9%)	1,00	1,00
Inmigrantes	55	41 (74,5%)	0,6 (0,3-1,3)	0,8 (0,3-2,1)
<i>Vacunación con BCG</i>				
No	87	74 (85,1%)	1,00	1,00
Sí	90	69 (76,7%)	0,6 (0,3-1,2)	0,6 (0,3-1,6)
<i>Tipo de relación con el caso índice de TB</i>				
Intrafamiliar	90	74 (82,2%)	1,00	1,00
Ampliación familiar	36	26 (72,2%)	0,6 (0,2-1,4)	0,4 (0,1-1,2)
Social	52	43 (82,7%)	1,0 (0,4-2,5)	1,0 (0,4-2,9)
Otros	6	5 (83,3%)	1,1 (0,1-9,9)	0,4 (0,0-4,6)
<i>Induración de la PT (mm)</i>				
5-9	25	19 (76,0%)	1,00	1,00
10-14	47	37 (78,7%)	1,2 (0,4-3,7)	1,1 (0,3-4,1)
≥ 15	112	92 (82,1%)	1,5 (0,5-4,1)	1,5 (0,5-5,1)
<i>Pauta de tratamiento recomendado^{a,*}</i>				
Pautas < 6 meses	5	5 (100%)	—	—
6 H	148	114 (77,0%)	1,00	1,00
7-9 H	29	28 (96,6%)	8,4 (1,1-63,7)	12,7 (1,5-107,3)

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; H: isoniazida; IC: intervalo de confianza; mm: milímetro; PT: prueba de la tuberculina; RR: riesgo relativo; TB: tuberculosis; TIT: tratamiento de la infección tuberculosa.

^a Se desconoce la pauta de tratamiento utilizada en 2 pacientes.

* $p < 0,05$.

por recomendación médica y otras veces por rechazo del infectado cuando estaba indicado y se había ofrecido. En nuestro estudio el 45,6% de los contactos con IT no iniciaron tratamiento (el 55,8% de ellos por rechazo). En un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos y Canadá²⁰, el 17,1% del total pacientes con IT a los que se ofreció tratamiento no aceptaron comenzar cuando eran elegibles para ello, mientras que en otro estudio de cohorte retrospectiva realizada en Boston (Estados Unidos)¹⁹ el rechazo fue del 8,8%. Por otra parte, los factores que nosotros hemos encontrado asociados con el inicio de la quimioterapia secundaria en la IT (edad, relación de social con el caso índice de TB e induración de la PT) son diferentes a los reportados en otra publicación²³ (contacto íntimo con el enfermo de TB, cribado de ITL por razones no laborales, bajo nivel escolar, tener un médico regular, miedo a enfermar de TB sin tratamiento y anterior estancia en la cárcel). Pensamos que estas diferencias encontradas se deben a las diferentes características demográficas de la población de estudio en cada caso y al diseño abordado en cada estudio, también distinto.

Nuestro estudio tiene limitaciones que debemos comentar. Primero, aquellas derivadas de la utilización de fuentes secundarias de información donde no constan todos los datos necesarios, aunque esta dificultad se solventó parcialmente con la revisión exhaustiva de las historias clínicas de los contactos. Segundo, los datos fueron recogidos de manera retrospectiva, por lo que las variables analizadas fueron construidas a partir de la información disponible sin poder explorar otros aspectos sin información adecuada como los factores sociales. Tercero, la adherencia al TIT se midió mediante métodos indirectos, los cuales tienen desventajas pero también beneficios, siendo los más utilizados²¹ en estudios sobre este tema. Cuarto, no se utilizaron los IGRAS para el diagnóstico de la IT, por no constar en esta técnica diagnóstica en nuestro hospital. Realizar en el futuro estudios con un diseño diferente, con un tamaño muestral más grande y que aborden también «creencias y actitudes» podría permitirnos explorar otros factores asociados al abandono del EC y al rechazo y cumplimiento del TIT. A pesar de las limitaciones comentadas, nuestro estudio manifiesta la realidad de nuestra población y puede orientar sobre qué grupos poblacionales debemos actuar para mejorar la adherencia al TIT en nuestro ámbito.

La tasa de cumplimiento del tratamiento de la IT en nuestro estudio fue alta entre los que iniciaron el tratamiento. Casi la mitad de los contactos con IT no iniciaron tratamiento y los factores asociados a ello fueron la edad, la relación social con el caso índice de TB y la induración de la PT. La pauta de tratamiento 7-9 H se asoció a mayor cumplimiento del tratamiento de la IT.

La TB sigue siendo un problema de salud pública mundial, aunque existen medidas preventivas y un tratamiento específico para combatir esta enfermedad. Conocer de manera precisa los factores asociados a la adhesión a la medicación en pacientes con IT en cada área de salud es de gran importancia. Debemos incorporar a la práctica clínica estrategias con probada eficacia para mejorar la adherencia. Solo sumando acciones de riesgo para su cumplimiento. Solo a través de acciones que se realicen en cada área sanitaria encaminadas a controlar la TB aproximará el control global de esta enfermedad.

Lo conocido sobre el tema

- El tratamiento de la infección tuberculosa es un componente clave en el control de la tuberculosis en países de baja prevalencia. La edad, el sexo y las condiciones sociales son algunos factores asociados al cumplimiento del tratamiento de esta infección.
- Existen estrategias con eficacia probada para motivar la observancia de un tratamiento médico.

Qué aporta este estudio

- Se identificaron factores asociados con el inicio y cumplimiento del tratamiento en la infección tuberculosa.
- Una vez identificados los grupos de riesgo para la adhesión del tratamiento en la infección tuberculosa podemos focalizar la atención en estos pacientes y aplicar estrategias que permitan un adecuado tratamiento.
- La suma de acciones realizadas en cada área sanitaria para controlar la tuberculosis acercará su control global.

Financiación

Ayudas a la Investigación 2010 de la Fundación MAPFRE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Carmen R. Gallardo es candidata a Doctor en Medicina por el Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva de la Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [consultado 21 Oct 2012]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
3. Dagneu AF, Hussein J, Abebe M, Zewdie M, Mihret A, Bedru A, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in healthy young adults in a country with high tuberculosis burden and BCG vaccination at birth. *BMC Res Notes*. 2012;5:415.
4. World Health Organization. Tuberculosis. Fact sheet N°104. October 2012 [Internet]. Geneva: WHO; 2012. [consultado 21 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>

5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigations of contacts of persons with infectious tuberculosis, recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and guidelines for using Quanti-FERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR* 2005; 54(RR-15).
6. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, editor. Guía para la vigilancia y el control de la Tuberculosis. Valencia: Generalitat Valenciana; 2007.
7. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15:603–22.
8. Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, Gonzalez L, Pena A, Guerra MR, et al., Mycobacteria Study Group (GEIM) of Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:701–7.
9. Pina-Gutiérrez JM, Ferrer-Traid A, Arias C, Sala-Farré MR, López-Sanmartín JL. Cumplimiento y efectividad del tratamiento de la infección tuberculosa con isoniazida durante 9 meses en una cohorte de 755 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:165–71.
10. Hirsch-Moverman Y, Bethel J, Colson PW, Franks J, El-Sadr W. Predictors of latent tuberculosis infection treatment completion in the United States: an inner city experience. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1104–11.
11. Álvarez-Castillo MC, Jonsson J, Herrera D. Evaluación del control de la tuberculosis en un área de la Comunidad de Madrid, España (1999-2004). *Gac Sanit*. 2011;25:127–32.
12. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1235–54.
13. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e292–7.
14. M'imunya JM, Kredon T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD006591.
15. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica [Internet] [consultada 22 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1996/01/24/pdfs/A02153-02158.pdf>
16. Jefatura del estado. Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal. [Internet] [consultada: 22 de abril 2013]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documentos/151744/228971/4lo15199913diciembrep.pdf>
17. Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomized trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:551–9.
18. Cruz AT, Starke JR. Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:193–5.
19. Parsyan AE, Saukkonen J, Barry MA, Sharnprapai S, Horsburgh CR Jr. Predictors of failure to complete treatment for latent tuberculosis infection. *J Infect*. 2007;54:262–6.
20. Horsburgh Jr CR, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010;137:401–9.
21. Zuñiga JA. Medication adherence in Hispanics to latent tuberculosis treatment: a literature review. *J Immigr Minor Health*. 2012;14:23–9.
22. Molina Rueda MJ, Fernandez Ajuria A, Rodríguez del Aguila MM, López Hernández B. Factores asociados al abandono del tratamiento de la tuberculosis en la provincia de Granada. *Rev Clin Esp*. 2012;212:383–8.
23. Goswami ND, Gadkowski LB, Piedrahita C, Bisette D, Ahearn MA, Blain ML, et al. Predictors of a latent tuberculosis treatment initiation and completion at a U.S. public health clinic: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2012;21:468.

8.2 Evaluación de la calidad de las guías sobre tuberculosis.

La estrategia de búsqueda utilizada permitió encontrar un total de 491 referencias. Después de excluir mediante la lectura de los títulos y resúmenes, de excluir las versiones anteriores y de la lectura del texto completo, se identificaron 36 guías de práctica clínica que cumplían los criterios de inclusión.

La mayoría de las guías incluidas fueron elaboradas en Estados Unidos y Reino Unido (14 guías). También encontramos guías elaboradas por organizaciones internacionales como la OMS, la Unión Internacional contra la tuberculosis y las enfermedades pulmonares y la OPS, entre otras. La mayor parte de las guías seleccionadas tenían recomendaciones para adultos y niños, pero en 11 (30%) la población diana eran solo adultos y en tres (8%) solo niños.

El grado de acuerdo obtenido entre los tres revisores en la evaluación global de las guías fue alto, con un Coeficiente de correlación intraclase de 0.84 (IC95% 0.75-0.91). Después de la evaluación con el instrumento AGREE I los dominios que obtuvieron mayor puntuación fueron “alcance y objetivos” (media 70%, rango 22-100%) y “claridad de la presentación” (media 56%, rango 28-97%). Los dominios que obtuvieron menor puntuación fueron “independencia editorial” (media 23%, rango 0-100%), “rigor en el desarrollo” (media 24%, rango 6-95%), “participación de los implicados” (media 27%, rango 3-86%) y “aplicabilidad” (media 27%, rango 0-93%).

En la evaluación global solo dos GPCs (6%) fueron “fuertemente recomendadas” para su uso en la práctica clínica, 18 (50%) fueron “recomendadas con modificaciones” y en 16 (44%) no se recomendó su uso.

PUBLICACIÓN 2

QUALITY OF TUBERCULOSIS GUIDELINES: URGENT NEED FOR IMPROVEMENT

Gallardo CR, Rigau D, Irfan A, Ferrer A, Caylà JA, Bonfill X, Alonso-Coello P. Quality of tuberculosis guidelines: urgent need for improvement. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Aug;14(8):1045-51. Review. Erratum in: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Mar;15(3):426. Alonso-Coelho, P [corrected to Alonso-Coello, P]. (FI: 2.731).

Quality of tuberculosis guidelines: urgent need for improvement

C. R. Gallardo,* D. Rigau,[†] A. Irfan,[‡] A. Ferrer,[†] J. A. Caylà,^{§¶} X. Bonfill,^{†#} P. Alonso-Coelho^{†¶}

*Preventive Medicine and Healthcare Quality Service, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Department of Public Health, History of Science and Gynaecology, Universidad Miguel Hernandez, Alicante, [†]Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain; [‡]Interactive Research and Development, The Indus Hospital, Karachi, Pakistan; [§]Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, [¶]Centro Investigación Biomédica en red de Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, [#]Department of Clinical Epidemiology and Public Health, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

SUMMARY

SETTING: Clinical practice guidelines have been developed for many disorders, but their quality varies greatly and does not always reach an acceptable standard. No evaluation of clinical practice guidelines on tuberculosis (TB) has been carried out to date.

OBJECTIVE: To identify and assess the quality of TB guidelines.

DESIGN: We systematically searched documents published from January 1998 to May 2008 in Medline and the Turning Research into Practice (TRIP) database and in clearing houses and on websites of scientific societies. Three appraisers evaluated each guideline using the AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation) instrument. A standardised score was calculated separately for each of the six domains.

RESULTS: A total of 36 guidelines for TB were identi-

fied, and after appraisal good overall agreement was observed among the three evaluators. Results revealed that quality was acceptable in two domains but had serious shortcomings in the other four. A slight improvement in quality was observed in documents published in 2005 or later. After global assessment, 18 documents were considered 'recommended with provisos' and only two documents 'strongly recommended' for use in clinical practice.

CONCLUSION: The methodological quality of TB guidelines was disappointingly low. All guideline developers should adhere to instruments such as AGREE to produce documents of optimal quality.

KEY WORDS: tuberculosis; AGREE instrument; guidelines

TUBERCULOSIS (TB) currently kills about 1.5 million people each year and remains a leading cause of death worldwide, although TB control is a model of evidence-based public health practice and despite the availability of effective and inexpensive treatment.¹ Although TB incidence has been steadily decreasing in the last 5 years, paradoxically, the global burden of TB has increased, mainly due to demographic growth. Disease control therefore remains a global challenge.^{1,2} Numerous health organisations and scientific societies have produced clinical practice guidelines (CPGs) aimed at setting management standards for TB, both at the global and at the local levels. Despite such efforts, global TB control interventions are hindered by the enormous variability in the standards of care.

The United States Institute of Medicine (IOM) defines CPGs as 'systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances',

and their aim is to reduce variability in care. Moreover, a CPG should be based on the best available scientific evidence so as to facilitate consistent and effective medical practice. A CPG is therefore potentially an instrument to link research and clinical practice.³

The number of such documents has grown tremendously in recent years, raising concerns about possible duplication of efforts and the risk of inconsistent and low-quality recommendations.^{4–6} Several recent studies have shown that the methodological quality of published CPGs for different medical topics is highly variable and that there is considerable room for improvement.^{7–12}

An international group of researchers—the Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE) Collaboration—has developed a tool to standardise the development of CPGs. AGREE is a systematic framework for assessing the methodological quality of CPGs and includes the process of

Correspondence to: Carmen Rosa Gallardo, Preventive Medicine and Healthcare Quality Service, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Department of Public Health, History of Science and Gynaecology Department, Universidad Miguel Hernandez, Carretera Alicante–Valencia S/N, Sant Juan de Alicante, Alicante 3550, Spain. Tel: (+34) 965 938 663. Fax: (+34) 965 938 652. e-mail: carmen.gallardo@alu.umh.es

Article submitted 6 October 2009. Final version accepted 5 February 2010.

development as well as the quality of reporting. The AGREE instrument has been translated into many languages, endorsed by several organisations and is the only validated and reliable appraisal tool available for this kind of document. It uses a numerical scale that allows a quantitative comparison of CPGs.^{13–15}

To our knowledge, the standard of CPGs for TB management has not yet been assessed. The present study was conducted to evaluate the quality of CPGs on this topic.

METHODS

Identification of CPGs

We performed a literature search in the Medline database combining the term ‘tuberculosis’ and a filter to identify guidance documents (Practice Guideline [pt] OR Guideline [pt] OR guideline*[ti] OR consensus [ti]). We also searched the Turning Research into Practice (TRIP) database, clearinghouses, prominent CPG developer groups and scientific societies using a simple search strategy or by searching their websites. We also used the Google and Pubgle search engines. The search was limited to documents in English or Spanish published between 1 January 1998 and 30 May 2008. We entered the results from the literature search into a bibliographic database and eliminated duplicates.

Selection of CPGs

We included documents that contained explicit recommendations on diagnosis, treatment, prevention or control of TB patients at any age. If several versions of the same document were available, only the latest version was selected. We excluded documents that focused on the management of TB exclusively in penitentiary centres, during aerial or marine trips, organisation of care at health centres or laboratory facilities, or migration control at customs points. We also excluded documents that contained recommendations reached through consensus, documents such as systematic reviews, clinical trials, editorials and letters, and documents that were not available in full text format.

Evaluation of CPGs

We evaluated the selected CPGs with the AGREE instrument. This instrument contains 23 items categorised in six domains: 1) scope and purpose, 2) stakeholder involvement, 3) rigour of development, 4) clarity and presentation, 5) applicability and 6) editorial independence (Table 1). A Likert scale of four categories, ranging from ‘strongly agree’ (4 points) to ‘strongly disagree’ (1 point), was used to evaluate each item. Three investigators independently appraised all the documents. The overall assessment of each CPG was reached by consensus after resolving any disagreements between appraisers.

The standardised quality score for each domain is

Table 1 AGREE instrument

Scope and purpose (items 1–3):	
1	The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described
2	The clinical question(s) covered by the guideline is (are) specifically described
3	The patients to whom the guideline is meant to apply are specifically described
Stakeholder involvement (items 4–7):	
4	The guideline development group includes individuals from all the relevant professional groups
5	Patient views and preferences have been sought
6	The target users of the guideline are clearly defined
7	The guideline has been piloted among target users
Rigour of development (items 8–14):	
8	Systematic methods were used to search for evidence
9	The criteria for selecting the evidence are clearly described
10	The methods used for formulating the recommendations are clearly described
11	The health benefits, side effects and risks have been considered in formulating the recommendations
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided
Clarity and presentation (items 15–18):	
15	The recommendations are specific and unambiguous
16	The different options for management of the condition are clearly presented
17	Key recommendations are easily identifiable
18	The guideline is supported by tools for application
Applicability (items 19–21):	
19	The potential organisational barriers in applying the recommendations have been discussed
20	The potential cost implications of applying the recommendations have been considered
21	The guideline presents key review criteria for monitoring and/or audit purposes
Editorial independence (items 22–23):	
22	The guideline is editorially independent from the funding body
23	Conflicts of interest of guideline development members have been recorded

AGREE = Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation.

obtained by adding all the scores of the individual items within this domain using the following formula:

$$\frac{\text{Obtained score} - \text{minimum possible score}}{\text{Maximal possible score} - \text{minimum possible score}} \times 100.$$

The maximum score for each domain is the number of items multiplied by the number of appraisers and then by 4, whereas the minimum score is the number of items multiplied by the number of appraisers and then by 1. The standardised score for each domain ranges between 0 and 100%.

The AGREE instrument includes a final step that provides guidance about how to make an overall assessment concerning the usefulness of the CPG. Each CPG can then be classified as ‘strongly recommended’ (the majority of domain scores are above 60%), ‘recommended with provisos or alterations’ (most domain scores are between 30% and 60%) or ‘not recommended’ (most domain scores are below 30%).¹³

Statistic analyses

Descriptive statistics (mean, median, maximum, minimum and 95% confidence intervals [CI]) were calculated for each domain score for each CPG. Categorical variables were calculated with number of cases and corresponding percentages. We calculated the intraclass correlation coefficient (ICC) with a 95% CI as measure of appraiser agreement. Data were analysed using SPSS (15.0) for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA).

Ethical issues

As this was a retrospective observational study, ethical approval was not required.

RESULTS

Literature search

Of an initial search that yielded a total of 491 citations, only 241 were considered related references. An additional 183 references were excluded after reading the titles and the summaries and excluding old versions of more recent documents. This left 58 documents. A further 22 documents were eliminated after reading the full text version. A final total of 36 CPGs were appraised for methodological quality and included in the analysis (Figure 1).

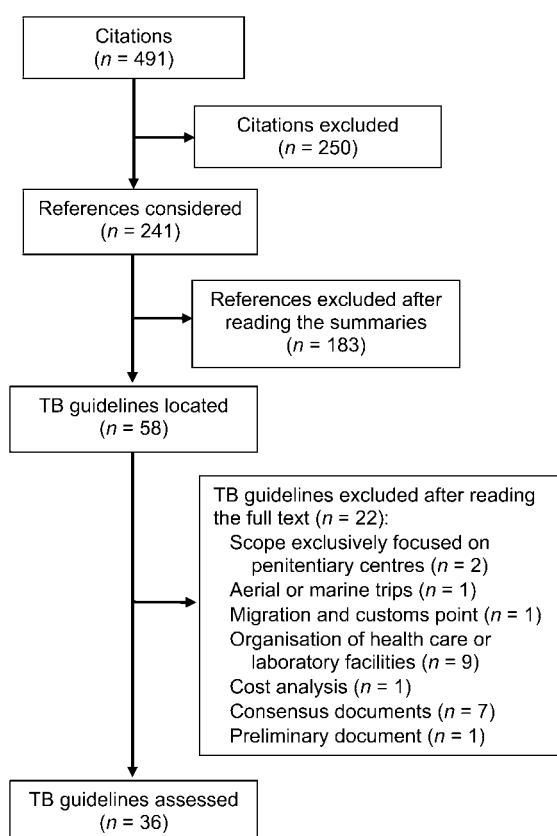


Figure 1 Flow chart. TB = tuberculosis.

Of the 36 CPGs included (Appendix),* 14 were developed in the United States or United Kingdom. Other countries that developed at least one CPG were Spain, the Philippines, Australia, Canada, South Africa and New Zealand. The remaining documents were developed by international health organisations and agencies, such as the World Health Organization (WHO), the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), the Pan-American Health Organization (PAHO), the Tuberculosis Coalition for Technical Assistance (TBCTA) and the International Council of Nurses (ICN). Most of the CPGs in TB management targeted both adults and children or adolescents. In 11 (30%) guidelines, the target population was exclusively adults, and three (8%) targeted only children (Table 2).

Appraisal of guidelines

We obtained an overall ICC value of agreement between appraisers of 0.84 (95% CI 0.75–0.91), indicating high internal consistency. We did not therefore calculate ICC values for each domain. Table 3 shows the results for each CPG concerning the standardised mean of the quality score per domain and an overall descriptive assessment. Figure 2 gives the mean result for each domain for the total CPGs.

Scope and purpose (Domain 1)

This domain contains the overall objective; it details the clinical questions and describes the target population. The mean score for this domain was 70% (range 22–100), with eight (22%) CPGs scoring below 50%.

Stakeholder involvement (Domain 2)

This domain refers to the people involved in the development process. It states whether patient perspectives were considered, describes target users and defines whether or not the CPG was piloted among them. The mean score for this domain was 27% (range 3–86). Most documents (92%) scored below 50%, and all but one failed to show any evidence that patient perspectives were considered during the development process.

Rigour of development (Domain 3)

This domain relates to the process used to gather and synthesise the evidence, the methods used to formulate the recommendations, and the methods followed to review and update these. The mean score in this domain was 24% (range 6–95). One third of the documents scored below 50%.

Clarity of presentation (Domain 4)

This domain assesses whether recommendations were specific and unambiguous, easy to find, and covered

* Appendix available in the online version of this article at <http://www.ingentaconnect.com/content/ijutld/ijutld/2010/00000014/00000008/art00020>

Table 2 Characteristics of CPGs on tuberculosis management

Guideline*	Country	Organisation	Year of publication	Population
1	International	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease	2007	Adults/children
2	United Kingdom	Department of Health/Health Protection Division/General Health Protection	2007	Adults
3	Canada	Public Health Agency of Canada and The Lung Association	2007	Adults/children
4	International	WHO	2007	Adults/adolescents
5	International	WHO	2007	Adults/adolescents
6	United Kingdom	Royal College of Physicians	2006	Adults/children
7	International	WHO	2006	Adults/children
8	Spain	Andalusian Society of Infectious Diseases	2006	Adults
9	The Philippines	Philippine Society of Microbiology and Infectious Diseases	2006	Adults
10	The Philippines	Philippine Rheumatology Association	2006	Adults
11	USA	American College of Chest Physicians	2006	Adults
12	International	WHO	2006	Children
13	International	Tuberculosis Coalition for Technical Assistance	2006	Adults/children
14	USA	National Tuberculosis Controllers Association and CDC	2005	Adults/children
15	United Kingdom	British Thoracic Society	2005	Adults
16	USA	American Thoracic Society, CDC and the Infectious Diseases Society of America	2005	Adults/children
17	USA	Department of Health and Human Services, CDC	2005	Adults
18	United Kingdom	British HIV Association	2005	Adults
19	European	European Association of Urology	2005	Adults/children
20	USA	Georgia Department of Human Resources	2005	Adults/children
21	International	WHO	2004	Adults/children
22	USA	Society for Healthcare Epidemiology of America	2004	Older Adults
23	South Africa	South African Department of Health	2004	Adults/children
24	International	International Council of Nurses	2004	Adults
25	USA	American Academy of Pediatrics	2004	Children
26	New Zealand	Ministry of Health	2003	Adults/children
27	USA	American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America	2003	Adults/children
28	USA	California Department of Health Service, California Tuberculosis Controllers Association	2003	Adults/children
29	International	Pan-American Health Organization	2003	Adults/children
30	International	WHO	2003	Adults/children
31	Spain	Fisterra	2003	Adults/children
32	Australia	Victorian Government Department of Human Service	2002	Adults/children
33	Australia	Australasian Society for Infectious Diseases and Paediatric Respiratory Group	2000	Children
34	International	WHO	1999	Adults
35	USA	US Department of Health and Human Services, CDC	1998	Adults/children
36	Spain	Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology	Unknown	Adults/children

*References for the CPGs are available in the online version of this article at <http://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2010/00000014/00000008/art00020>

CPG = Clinical Practice Guidelines; WHO = World Health Organization; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; HIV = human immunodeficiency virus.

the corresponding options for disease management according to its scope, and also whether implementation or dissemination strategies were considered. The mean score was 56% (range 28–97) and 13 CPGs (36%) scored below 50%. Only two (6%) guidelines did not give specific or clear recommendations.

Applicability (Domain 5)

This domain refers to the potential implications in organisational aspects, the cost of implementing the recommendations, and measures of adherence. The mean score in this domain was 27% (range 0–93). Thirty CPGs (83%) scored below 50% and did not consider the potential costs in the implementation of the recommendations.

Editorial independence (Domain 6)

This domain refers to the sources of external funding and the possible conflicts of interest among the devel-

opment group. The mean score was 23% (range 0–100). Twenty-nine CPGs (81%) scored below 50% and seven (19%) did not include an explicit statement concerning conflict of interest.

Overall assessment

Only two CPGs (6%) were 'strongly recommended' for use in clinical practice, 18 (50%) were 'recommended with provisos or alterations' and the remaining 16 (44%) were deemed 'not recommended'.

Subgroup analysis of CPGs published during 2005 or afterwards

Of the 36 CPGs, 20 were published in 2005 or later (Appendix, 1–20). Although we did not attempt to statistically compare each domain score between groups, all domains performed slightly better after 2005. Furthermore, fewer CPGs scored below 50% in all of the domains after this date (Table 4).

Table 3 Mean standardised score per domain and overall assessment results for each CPG

Guideline*	Mean standardised score, %						Overall recommendation
	Scope and purpose	Stakeholder involvement	Rigour of development	Clarity and presentation	Applicability	Editorial independence	
1	63	28	19	42	56	22	Recommended with provisos
2	100	22	11	50	7	0	Not recommended
3	48	36	19	67	41	28	Recommended with provisos
4	63	14	8	69	22	11	Not recommended
5	85	47	48	75	52	33	Recommended with provisos
6	100	86	95	97	93	100	Strongly recommended
7	81	36	17	56	37	11	Recommended with provisos
8	41	17	27	44	11	6	Not recommended
9	93	50	51	72	30	6	Recommended with provisos
10	81	28	38	69	26	11	Recommended with provisos
11	59	3	21	56	7	6	Not recommended
12	81	19	14	50	11	11	Recommended with provisos
13	93	56	33	78	37	17	Recommended with provisos
14	74	25	13	58	56	83	Recommended with provisos
15	96	39	63	69	33	61	Strongly recommended
16	89	42	32	64	59	67	Recommended with provisos
17	81	28	19	47	26	72	Recommended with provisos
18	85	25	16	42	4	11	Not recommended
19	37	6	17	44	0	11	Not recommended
20	44	11	14	28	11	11	Not recommended
21	78	31	17	42	22	11	Recommended with provisos
22	63	44	24	72	4	11	Recommended with provisos
23	74	8	8	56	19	11	Not recommended
24	63	19	14	44	22	0	Not recommended
25	78	19	19	47	22	17	Recommended with provisos
26	52	14	32	58	52	11	Recommended with provisos
27	74	19	32	67	30	61	Recommended with provisos
28	48	6	19	47	15	17	Not recommended
29	41	14	6	31	30	11	Not recommended
30	89	33	21	50	41	22	Recommended with provisos
31	26	11	11	50	11	56	Not recommended
32	74	42	14	50	22	6	Not recommended
33	67	14	17	69	0	11	Not recommended
34	81	28	13	47	26	17	Not recommended
35	96	31	37	72	22	6	Recommended with provisos
36	22	6	13	39	0	0	Not recommended

*References for the CPGs are available in the online version of this article at <http://www.ingentaconnect.com/content/iatid/ijtld/2010/00000014/00000008/art00020>

CPG = Clinical Practice Guideline.

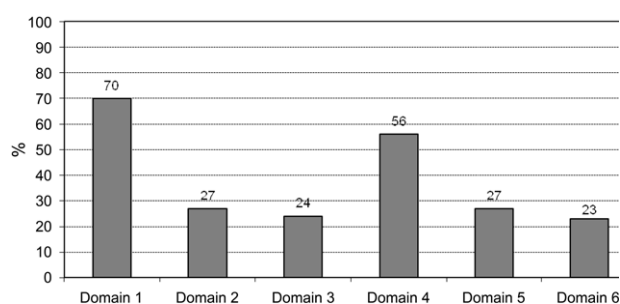


Figure 2 Mean quality score for each domain of the AGREE instrument for the total CPGs. Domain 1 = scope and purpose; Domain 2 = stakeholder involvement; Domain 3 = rigor of development; Domain 4 = clarity and presentation; Domain 5 = applicability; Domain 6 = editorial independence; AGREE = Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation; CPGs = Clinical Practice Guidelines.

Table 4 AGREE score analysis for all documents and the most recent documents

Domains	All CPGs		Recent CPGs*	
	Standardised score [†] %	Low quality [‡] n (%)	Standardised score [†] %	Low quality [‡] n (%)
Scope and purpose	70	8 (22)	74	4 (20)
Stakeholder involvement	27	33 (92)	31	17 (85)
Rigour of development	24	33 (92)	29	17 (85)
Clarity and presentation	56	13 (36)	59	6 (30)
Applicability	27	30 (83)	30	15 (75)
Editorial independence	23	29 (81)	29	15 (75)

*Published in or after 2005.

[†]Mean standardised score value.

[‡]CPGs scoring below 50.

AGREE = Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation; CPGs = Clinical Practice Guidelines.

DISCUSSION

Our review of TB management CPGs showed that the overall methodological quality based on the AGREE instrument evaluation was disappointingly low. Four domains, 'stakeholder involvement', 'rigour of development', 'applicability' and 'editorial independence' had serious shortcomings. Domains concerning 'scope and purpose' and 'clarity of presentation' were more precisely reported.

'Rigour of development' may be considered the most important domain as it refers to methodological aspects concerning how the recommendations were developed. Most of the guidelines did not describe the literature search and selection methods, and they were ambiguous regarding how the evidence was appraised and whether or not the recommendations were truly evidence-based. Poor performance in this domain was partly due to poor performance in the external review and updating process items. As evidence may be interpreted in different ways by different CPG developers, guideline users need to know what evidence was used to support each recommendation. They also need to know what other factors were taken into account when grading recommendations. Rigorous and explicit systems for appraising the evidence and grading of recommendations, such as GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), have recently been adopted by institutions such as the WHO and the Cochrane Collaboration, and they may help to gradually increase the quality of this key domain in guideline development.¹⁶

'Stakeholder involvement' reflects the extent to which CPGs include the views of their intended users, including patients. It is considered increasingly important that patient perspectives, expectations and preferences about health care are considered during the development process. Only one of the 36 CPGs studied provided reliable information about the involvement of patients or their representatives (Appendix, 6).

More surprising was the poor performance in the domain scores for 'editorial independence'. Information about potential conflicts of interest of authors was scarce and some guidelines did not even mention this, although 15 of the 36 CPGs were developed by independent international health organisations. Previously published studies have shown that many CPGs failed to provide information about conflicts of interest, although many authors had received economic support from pharmaceutical companies.¹⁷ As conflicts of interest are the most frequent source of bias in CPGs, any economic tie with the industry or even funding from the public sector should be clearly stated. It has also been suggested that individuals who receive benefits from a company whose products are discussed should not participate in the decision-making process.⁶ Low performance was also found in the 'applicability' domain. However, this could be explained by the fact that as international organisations target many different countries, they do

not state potential barriers to CPG implementation for each specific circumstance.

Only two CPGs were rated as 'strongly recommended'. Both were developed in the United Kingdom. These two documents had the highest scores in 'rigour of development'. One was published by the Royal College of Physicians (2006) and scored above 85% in all domains (Appendix, 6). The other document was published by the British Thoracic Society (2005) and had some flaws in 'stakeholder involvement' and 'applicability' (Appendix, 15).

We also analysed the quality of CPGs published during or after the year 2005. We chose this cut-off point as the AGREE Collaboration published their assessment tool in 2003.¹⁵ Any CPG that was completed, for example, in 2005, could therefore have followed these standards. We detected a small, and at best moderate, improvement in the latter years.

There are several explanations for the generally poor performance observed in our results. The under-reporting in many CPGs could have minimised quality, but this seems unlikely, as many of these documents were over 100 pages long and therefore facilitated a full report of the developmental process. Another explanation could be that general principles of TB management have long been established and the scientific evidence has rarely been re-appraised. As a result, recommendations might be made on the basis of a less formal process than is currently required.

Our study has several limitations. As it was observational in design and thus essentially exploratory, we did not establish causal relationships between poor performance and CPG characteristics such as organisation, country or scientific society involvement. Another limitation may be related to the AGREE instrument, which has the drawback that it emphasises the extent of reporting rather than determining the potential impact of recommendations on patient outcome.¹⁵ Finally, the low number of documents included in the analysis should also be considered. Despite these limitations, critical appraisal was reliable and the results obtained are consistent with previous publications.⁷⁻¹¹ Many CPGs on TB management were developed by reputable international health organisations, and it is widely accepted that adherence to these standards has produced global benefits in terms of disease control.

Our findings show that much remains to be done to reach excellence in the area of CPGs for TB. Adherence to instruments such as the AGREE tool during guideline development may improve the quality of these documents.

Acknowledgement

CRG is a PhD candidate at the Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, and Preventive Medicine Department, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain.

References

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. WHO/HTM/

- TB/2009.411. Geneva, Switzerland: WHO, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf Accessed May 2010.
- 2 Frieden T R. Lessons from tuberculosis control for public health. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 421–428.
 - 3 Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington DC, USA: National Academy Press, 1992.
 - 4 Schünemann H J, Woodhead M, Anzueto A, et al. A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD. *Lancet* 2009; 373: 774–779.
 - 5 Shaneyfelt T M, Centor R M. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA* 2009; 301: 868–869.
 - 6 Sniderman A D, Furberg C D. Why guideline-making requires reform. *JAMA* 2009; 301: 429–431.
 - 7 Boluyt N, Lincke C R, Offringa M. Quality of evidence-based pediatric guidelines. *Pediatrics* 2005; 115: 1378–1391.
 - 8 Arnau J, Vallano A, Lopez A, Pellisé F, Delgado M, Prat N. A critical review of guidelines for low back pain treatment. *Eur Spine J* 2006; 15: 543–553.
 - 9 Stiegler M, Rummel C, Wahlbeck K, Kissling W, Leucht S. European psychiatric treatment guidelines: is the glass half full or half empty? *Eur Psychiatry* 2005; 20: 554–558.
 - 10 Harpole L H, Kelley M J, Schreiber G, Tolosa E, Kolimaga J, McCrory D. Assessment of the scope and quality of clinical practice guidelines in lung cancer. *Chest* 2003; 123 (Suppl): S7–S20.
 - 11 Delgado-Noguera M, Tort S, Bonfill X, Gich I, Alonso-Coello P. Quality assessment of clinical practice guidelines for the prevention and treatment of childhood overweight and obesity. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 789–799.
 - 12 Alonso-Coello P, Delgado-Noguera M, Tort S, Gich I, Bonfill X. Quality of guidelines on obesity in children is worrying. *BMJ* 2008; 337: a2474.
 - 13 The AGREE Collaboration, ed. Appraisal of guidelines for research & evaluation—AGREE instrument. London, UK: The AGREE Collaboration, 2001. <http://www.agreecollaboration.org/pdf/agreeinstrumentfinal.pdf> Accessed May 2010.
 - 14 Oxman A D, Schünemann H J, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 16. Evaluation. *Health Res Policy Syst* 2006; 4: 28.
 - 15 AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18–23.
 - 16 Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
 - 17 Choudhry N K, Stelfox H T, Detsky A S. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002; 287: 612–617.

RÉSUMÉ

CONTEXTE : On a élaboré des directives de pratique clinique pour de nombreuses affections, mais leur qualité est très variable et n'atteint pas toujours des standards acceptables. Jusqu'à ce jour, on n'a mené aucune évaluation des directives de pratique clinique sur la tuberculose (TB).

OBJECTIF : Identifier et évaluer la qualité des directives en matière de TB.

SCHEMA : Nous avons recherché de manière systématique les documents publiés entre janvier 1998 et mai 2008 dans les bases de données Medline et TRIP ainsi que sur les sites web des institutions et sociétés scientifiques. Trois évaluateurs ont examiné chaque directive en utilisant comme instrument AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation). Un score standardisé a été calculé séparément dans chacun de six domaines.

RÉSULTATS : On a identifié au total 36 directives pour la TB, et après discussion on a observé un bon accord global entre les trois évaluateurs. Les résultats ont révélé que la qualité était acceptable dans deux domaines, mais avait des déficiences sérieuses dans les quatre autres. Une légère amélioration de la qualité a été observée dans les documents publiés en 2005 ou plus tard. Après évaluation globale, 18 documents ont été considérés comme « recommandés sous condition » et deux documents seulement considérés comme « fortement recommandés » pour utilisation en pratique clinique.

CONCLUSION : La qualité méthodologique des directives en matière de la TB est considérée comme faible et décevante. Tous les concepteurs de directives devraient respecter les instruments comme AGREE pour élaborer des documents d'une qualité optimale.

RESUMEN

MARCA DE REFERENCIA: Aunque existen guías de práctica clínica para muchos trastornos de salud, su calidad es muy variable y no siempre alcanza un mínimo aceptable. Hasta la fecha no se ha realizado ninguna evaluación de guías de práctica clínica sobre tuberculosis (TB).

OBJETIVO: Identificar y evaluar la calidad de las guías de práctica clínica sobre TB.

MÉTODO: Se realizó una búsqueda sistemática de documentos publicados desde enero de 1998 hasta mayo de 2008 en los bases de datos Medline y TRIP, así como en páginas electrónicas de instituciones y sociedades científicas. Tres revisores evaluaron cada guía mediante el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation). Se calculó la puntuación estandarizada para cada uno de seis dominios.

RESULTADOS: Se identificaron y leyeron críticamente un total de 36 guías sobre TB, con un buen acuerdo entre los tres evaluadores. Los resultados mostraron que la calidad de las guías fue aceptable en dos dominios, pero con graves deficiencias en los otros cuatro dominios. Se observó una ligera mejoría en la calidad de los documentos publicados durante y posterior al año 2005. Tras la evaluación de la calidad global, 18 documentos se consideraron como 'recomendados con modificaciones' y solo dos como 'muy recomendados' para su uso en la práctica clínica.

CONCLUSIÓN: La calidad metodológica de las guías evaluadas fue baja. Todos los grupos elaboradores de guías deberían incorporar en su proceso de elaboración herramientas como el instrumento AGREE para producir documentos de optima calidad.

APPENDIX

Clinical practice guidelines evaluated

- 1 Williams G, Alarcon E, Jittimane S, et al. Best practice for the care of patients with tuberculosis. A guide for low-income countries. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007. http://www.theunion.org/component/option,com_guide/Itemid,79/keywords,tb/ Accessed May 2010.
- 2 Department of Health/Health Protection Division/General Health Protection. Health clearance for tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C and HIV: new healthcare workers. London, UK: Department of Health, 2007. <http://www.dh.gov.uk> Accessed May 2010.
- 3 Long R, Ellis E, eds. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Ottawa, ON, Canada: Public Health Agency of Canada, Canadian Lung Association and Canadian Thoracic Society, 2007. http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/pdf/tbstand07_e.pdf Accessed May 2010.
- 4 World Health Organization. Tuberculosis care with TB-HIV co-management: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). WHO/HTM/HIV/2007.01, WHO/HTM/TB/2007.380. Geneva, Switzerland: WHO, 2007. http://www.who.int/hiv/pub/imai/TB_HIVModule23.05.07.pdf Accessed May 2010.
- 5 World Health Organization Stop TB Department, Department of HIV/AIDS. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. WHO /HTM/TB/2007.379, WHO/HIV/2007.01. Geneva, Switzerland: WHO; 2007. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_HTM_TB_2007.379_eng.pdf Accessed May 2010.
- 6 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, UK: Royal College of Physicians, 2006.
- 7 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva, Switzerland: WHO, 2006. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf Accessed May 2010.
- 8 Domínguez-Castellano A, Del Arco A, Canueto-Quintero J, et al. Guía de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 519–534. [Spanish]
- 9 Philippine Society of Microbiology and Infectious Diseases, ed. Clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of tuberculosis in adult Filipinos: 2006 Update. Quezon City, The Philippines: PSMID, 2006. <http://www.psmid.org.ph/?fid=clinical> Accessed May 2010.
- 10 Lichauco J, Tankeh-Torres S, Navarra S, Dans L. Philippine guidelines on the screening for tuberculosis prior to the use of biologic agents. *APLAR Journal of Rheumatology* 2006; 9: 184–192.
- 11 Rosen M J. Chronic cough due to tuberculosis and other infections: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl): 197S–201S.
- 12 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371. Geneva, Switzerland: WHO, 2006. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf Accessed May 2010.
- 13 Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care (ISTC). The Hague, The Netherlands: TBCTA, 2006.
- 14 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigations of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and guidelines for using QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005; 54 (RR-15): 1–55.
- 15 British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60: 800–805.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2005; 54 (RR-12): 1–81.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care setting, 2005. *MMWR* 2005; 54 (RR-17): 1–140.
- 18 Pozniak A L, Miller R F, Lipman M C, et al., BHIVA Guidelines Writing Committee. BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005. *HIV Med* 2005; 6 (Suppl 2): S62–S83.
- 19 Çek M, Lenk S, Naber K, et al; Members of the Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol* 2005; 48: 353–362.
- 20 Georgia Department of Human Resources. Georgia tuberculosis reference guide 2005. Atlanta, GA, USA: Georgia Department of Human Resources, 2005. <http://health.state.ga.us/pdfs/epi/tb/tbguide.05.pdf> Accessed May 2010.
- 21 Ahamed N, Yurasova Y, Zaleskis R, Grzemska M, Reichman L, Mangura B T. Brief guide on tuberculosis control. For primary health care providers; for countries in the WHO European Region with a high and intermediate burden of tuberculosis. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2004. <http://www.euro.who.int/document/e82858.pdf> Accessed May 2010.
- 22 Thrupp L, Bradley S, Smith P, et al. Tuberculosis prevention and control in long-term-care facilities for older adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 1097–1108.
- 23 The South African National Tuberculosis Control Programme. Practical guidelines 2004. South African Department of Health, 2004. Eastern Cape, South Africa: Department of Health, 2004. <http://www.ecdoh.gov.za/uploads/files/230906111753.pdf> Accessed March 2008.
- 24 International Council of Nurses. TB guidelines for nurses in the care and control of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis. 1st ed. Geneva, Switzerland: ICN, 2004. <http://www.icn.ch/tb/guidelines.htm> Accessed March 2008.
- 25 Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175–1201.
- 26 New Zealand Ministry of Health. Guidelines for tuberculosis control in New Zealand, 2003. 3rd ed. Wellington, New Zealand: Ministry of Health, 2002. [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/0/4760DF3580A6F5B5CC256C86006ED394/\\$File/TBControlGuidelines03.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/0/4760DF3580A6F5B5CC256C86006ED394/$File/TBControlGuidelines03.pdf) Accessed May 2010.
- 27 Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003; 52 (RR-11): 1–77.
- 28 California Department of Health Services/California Tuberculosis Controllers Association Joint Guidelines. Guidelines for the treatment of active tuberculosis disease. Sacramento, CA: CDHS, CTCA, 2003. <http://www.ctca.org/guidelines/IIA1treatmentactivetb.pdf> Accessed May 2010.
- 29 Pan-American Health Organization. Guías sobre atención integral de personas que viven con la coinfección de TB/VIH. En América Latina y el Caribe. Washington DC, USA: PAHO, 2003. <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/TB-sida-2004.pdf> Accessed May 2010. [Spanish]
- 30 World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003.313.

- Geneva, Switzerland: WHO, 2003. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf Accessed May 2010.
- 31 García Pais M J, Rigueiro Veloso M T, Casariego Vales E, Corredoira Sánchez J C, Varela Otero J, García Rodríguez J F. Tuberculosis. *Guías Clínicas* 2003; 3 (25). <http://www.fisterra.com/guias2/PDF/tuberculosis.pdf> Accessed May 2010.
- 32 Victoria Department of Human Services. Management, control and prevention of tuberculosis. Guidelines for health care providers (2002–2005). Melbourne, VIC, Australia: Victoria Department of Human Services, 2002. http://www.health.vic.gov.au/_data/assets/pdf_file/0006/19986/tb_mgmt_guide.pdf Accessed May 2010.
- 33 Voss L M. Management of tuberculosis in children. *Australasian Society for Infectious Disease and Australasian Paediatric Respiratory Group. J Paediatr Child Health* 2000; 36: 530–536.
- 34 World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. WHO/CDS/TB/99.269. Geneva, Switzerland: WHO, 1999. <http://www.emro.who.int/stb/media/pdf/WHO99-269.pdf> Accessed May 2010.
- 35 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47 (RR-20): 1–53.
- 36 Aguado J M, Almirante B, Fortún J, eds. *Protocolos clínicos, SEIMC. Capítulo VII: tuberculosis*. Madrid, Spain: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. [Spanish] <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/proto7.htm> Accessed May 2010.

8.3 Combinaciones de dosis fijas versus medicamentos separados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar

Resultado de la búsqueda

La estrategia de búsqueda permitió identificar 604 referencias, de los cuales solo 44 se consideraron potencialmente relevantes. Después de excluir otras cuatro referencias se obtuvo el texto completo de 40 publicaciones. Y finalmente se seleccionaron 13 ensayos clínicos que cumplieron los criterios de inclusión.

Estudios incluidos

En el análisis cuantitativo se incluyeron 12 ensayos clínicos (5663 participantes aleatorizados, rango 40-1585 participantes), excluyéndose un estudio que presentó las pérdidas durante el seguimiento sin imputarlas a los grupos de intervención o control, siendo imposible obtener resultados de las variables analizadas a partir de los datos reportados en la publicación (104).

A partir de ahora, cuando hablamos de “estudios incluidos” nos referimos a los 12 que se incluyeron en el análisis cuantitativo. Todos los estudios incluidos fueron publicados entre los años 1987 y 2014 e incluyeron pacientes nuevos con Tuberculosis pulmonar confirmados por diagnóstico microbiológico.

Todos los participantes de los estudios incluidos fueron mayores de 15 años y el rango de la proporción de hombres se encontró entre 27.8% y 88.6%. La duración del seguimiento durante y después del tratamiento de los participantes fue descrito en la mayoría de los estudios (11 estudios). La presencia de participantes VIH positivos solo fue descrita en dos estudios (105, 106). La mayor parte de los estudios incluidos se desarrollaron en países de alta incidencia de TB.

Casi todos los estudios (10 ECAs) utilizaron regímenes de tratamiento de 6 meses, mientras que los dos restantes utilizaron regímenes de 26 semanas, siempre comparando CDFs y MS. En cuanto al modo de administración durante la fase intensiva, en ocho estudios se realizó un tratamiento supervisado y en los restantes cuatro fue auto administrado.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Solo un estudio (105) fue considerado libre de riesgo de sesgo para todos los criterios evaluados. En general, la mayoría de los estudios presentaron alto riesgo de sesgo o riesgo de sesgo no claro.

Variables reportadas en esta revisión

Todos los estudios incluidos presentaron resultados de al menos dos de las variables reportadas en esta revisión.

Efecto de las intervenciones

Se incluyeron en el meta-análisis doce ECAs que cumplieron los criterios de inclusión con un total de 5663 pacientes asignados al azar.

Variable combinada de fallo de tratamiento, recaída y muerte:

Cinco estudios evaluaron esta variable y se pudieron analizar los datos de 2951 participantes. El riesgo de tener la variable combinada fracaso del tratamiento, recaída y muerte fue mayor en los participantes tratados con combinaciones de dosis fijas en comparación con los medicamentos separados (RR 1.35; IC 95% 1.05 a 1.73).

Fallo de tratamiento:

Seis ensayos clínicos evaluaron el fallo de tratamiento con un total de 3508 participantes. La proporción de pacientes que experimentaron fallo de tratamiento fue similar con el uso de combinaciones de dosis fijas o medicamentos separados (RR 1.28; IC 95% 0.82 a 2.0).

Recaída:

Nueve ensayos clínicos evaluaron esta variable con un total de 3523 participantes. Se encontró una tendencia hacia un mayor número de recaídas con el uso de combinaciones de dosis fijas, pero no se alcanzó significación estadística (RR 1.28; IC 95% 1.0 a 1.64).

Muerte:

Diez ensayos clínicos evaluaron la variable muerte con un total de 4639 participantes. No se informaron diferencias significativas entre los dos grupos para todas las causas de la muerte (RR 0.98; IC 95% 0.66 a 1.45).

Conversión del esputo o cultivo:

Existieron datos disponibles para evaluar la conversión del esputo o cultivo a los 2 meses (4738 participantes, 12 ensayos) y a los 6 meses (2221 participantes, 6 ensayos) de tratamiento. No hubo diferencia significativa entre CDFs y MS en la conversión del esputo o cultivo ni a los 2 meses (RR 1.01; IC 95% 0.99 a 1.03), tampoco a los 6 meses (RR 0.99; IC 95% 0.96 a 1.02).

Tiempo de conversión del esputo o cultivo:

Sólo un ensayo informó este resultado. La media del número de días para la conversión del esputo fue 34.85 días (DE: 17.39) para las combinaciones de dosis fijas, con 194 participantes y 37.97 días (DE: 18.35) para los medicamentos separados, con 99 participantes. No hubo diferencia entre CDFs y MS.

Tiempo de recaída:

Sólo un ensayo clínico registró el tiempo hasta la recaída. La media del número de meses hasta la recaída fue de 15 meses (DE: 16.722) para las combinaciones de dosis fijas, con 12 participantes y de 18 meses (DE: 20.232) para los medicamentos separados, con 3 participantes. No hubo diferencia entre CDFs y MS.

Adherencia al tratamiento:

Existieron datos disponibles para evaluar la adherencia al tratamiento a las 8 semanas (881 participantes, 3 estudios) y al final del tratamiento (1229 participantes, 5 ensayos). No hubo diferencia significativa entre las dos intervenciones para la adherencia al tratamiento.

Adquisición de resistencia a drogas:

Solo tres ensayos clínicos evaluaron esta variable, con un total de 491 participantes. No hubo diferencia significativa en la probabilidad de adquirir resistencia a los medicamentos entre el grupo de intervención y el grupo control.

Satisfacción del paciente:

- a) Satisfacción general: solo un ensayo evaluó la satisfacción general, con 221 participantes y no demostró diferencia entre CDFs y MS.

- b) No problemas al tragar: solo un ensayo reportó problemas de deglución relacionados con los medicamentos, con 1023 participantes y no hubo diferencia significativa entre CDFs y MS.
- c) Número conveniente de tabletas: solo un ensayo clínico informó este resultado, con 1045 participantes. Los pacientes tratados con CDFs encontraron el número de comprimidos más conveniente en comparación con los MS (RR 1.50; IC 95%: 1.37 a 1.64).
- d) Sabor aceptable: solo un estudio reportó este resultado, con 1044 participantes. Los pacientes tratados con CDFs reconocieron que las tabletas sabía mejor que los pacientes tratados con MS (RR 1.39; IC 95%: 1.27 a 1.51).

Eventos adversos:

- a) Serios (muerte, hospitalización): no hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de eventos adversos graves, en el meta-análisis de los cinco ensayos que informaron esta variable (3246 participantes).
- b) Aquellos que conducen a la interrupción del tratamiento: no hubo diferencia en los eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento en el meta-análisis de los doce ensayos que informaron esta variable (5388 participantes).
- c) Otros eventos adversos: nueve ensayos clínicos evaluaron esta variable, con 4639 participantes. Hubo una tendencia de un menor número de otros eventos adversos con el uso de combinaciones de dosis fijas, pero no se alcanzó significación estadística (RR 0,85; IC 95% 0,72 a 1,00).

Análisis de subgrupos

Existieron datos disponibles para llevar a cabo cuatro análisis de subgrupos.

Análisis de sensibilidad

Riesgo de sesgo:

Se analizaron los resultados de Bartacek 2009 y Lienhardt 2011, los dos ensayos con menor riesgo de sesgo y que agruparon un total de 2703 participantes. El riesgo de sufrir eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento entre los que recibieron combinaciones de dosis fija fue mayor que los que recibieron medicamentos separados (RR 1.71; IC 95%: 1.04 a 2.81). Para el resto de las variables los resultados encontrados fueron similares a la comparación principal.

PUBLICACIÓN 3

FIXED-DOSE COMBINATIONS OF DRUGS VERSUS SINGLE DRUG FORMULATIONS FOR TREATING PULMONARY TUBERCULOSIS.

Gallard CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodriguez A, Roqué i Figul M, Parker LA, Caylà J, Bonfill Cosp X. Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Review 2016 Issue X (accepted for publication). (FI: 6.035).

Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis (Review)

Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, Bonfill Cosp X



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2015, Issue 8

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	2
SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON	3
BACKGROUND	5
OBJECTIVES	6
METHODS	6
RESULTS	8
Figure 1.	9
Figure 2.	13
Figure 3.	14
Figure 4.	17
DISCUSSION	17
Figure 5.	19
AUTHORS' CONCLUSIONS	20
ACKNOWLEDGEMENTS	21
REFERENCES	21
CHARACTERISTICS OF STUDIES	24
DATA AND ANALYSES	54
Analysis 1.1. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death.	56
Analysis 1.2. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 2 Treatment failure.	57
Analysis 1.3. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 3 Relapse.	58
Analysis 1.4. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 4 Death.	59
Analysis 1.5. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 5 Sputum/culture conversion at 2 months.	60
Analysis 1.6. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 6 Sputum/culture conversion at EOT.	61
Analysis 1.7. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 7 Treatment adherence at 8 weeks.	62
Analysis 1.8. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 8 Treatment adherence at EOT.	63
Analysis 1.9. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 9 Acquisition of drug resistance.	64
Analysis 1.10. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 10 Patient satisfaction.	65
Analysis 1.11. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 11 Serious adverse events.	66
Analysis 1.12. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 12 Adverse events leading to discontinuation of therapy.	67
Analysis 1.13. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 13 Other adverse events.	68
Analysis 1.14. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 14 Time to sputum/culture conversion.	69
Analysis 1.15. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 15 Time to relapse.	69
Analysis 2.1. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as negative outcome).	70

Analysis 2.2. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 2 Treatment failure (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as failure).	71
Analysis 2.3. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 3 Relapse (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as relapse).	72
Analysis 2.4. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 4 Death.	73
Analysis 2.5. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 5 Sputum/culture conversion at 2 months (Intention to treat analysis).	74
Analysis 2.6. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 6 Serious adverse events.	75
Analysis 2.7. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 7 Adverse events leading to discontinuation of therapy.	76
Analysis 2.8. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 8 Other adverse events.	77
Analysis 3.1. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”, Outcome 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as negative outcome).	78
Analysis 3.2. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”, Outcome 2 Treatment failure (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as failure).	79
Analysis 3.3. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”, Outcome 3 Relapse (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as relapse).	80
Analysis 3.4. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”, Outcome 4 Sputum/culture conversion at 2 months (Intention to treat analysis).	81
Analysis 3.5. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”, Outcome 5 Sputum/culture conversion at EOT (Intention to treat analysis).	82
ADDITIONAL TABLES	82
APPENDICES	93
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	94
DECLARATIONS OF INTEREST	94
SOURCES OF SUPPORT	95
DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW	95

[Intervention Review]

Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Carmen R Gallardo¹, David Rigau Comas², Angélica Valderrama Rodríguez³, Marta Roqué i Figuls⁴, Lucy Anne Parker⁵, Joan Caylà⁶, Xavier Bonfill Cosp⁷

¹Preventive Medicine and Healthcare Quality Service, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Alicante, Spain. ²Iberoamerican Cochrane Centre - IIB Sant Pau, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain, Barcelona, Spain. ³Clinical of Pharmacology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁴Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain. ⁵Department of Public Health, History of Science and Gynaecology, Universidad Miguel Hernández de Elche, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Alicante, Spain. ⁶Agència de Salut Pública de Barcelona (IIB-Sant Pau, CIBERESP), Barcelona, Spain. ⁷Iberoamerican Cochrane Centre - Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) - Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Contact address: Carmen R Gallardo, Preventive Medicine and Healthcare Quality Service, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Ctra. Nacional. 332 Alicante-Valencia, s/n, Alicante, Alicante, 03550, Spain. carmengrosa@yahoo.fr.

Editorial group: Cochrane Infectious Diseases Group.

Publication status and date: New, published in Issue 8, 2015.

Review content assessed as up-to-date: 1 March 2015.

Citation: Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, Bonfill Cosp X. Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD009913. DOI: 10.1002/14651858.CD009913.pub2.

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

The first-line treatment for new patients with pulmonary Tuberculosis (TB) is a combination of four drugs taken for six months. Fixed-dose combinations (FDCs) of these drugs are widely recommended for standard TB treatment.

Objectives

To compare the efficacy, safety and acceptability of antituberculous regimens given as fixed-dose combinations compared to single-drug formulations for treating newly diagnosed pulmonary TB.

Search methods

We searched the Cochrane Infectious Disease Group Specialized Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); MEDLINE; EMBASE; and LILACS; the metaRegister of Controlled Trials and the WHO International Clinical Trials Registry Platform without language restrictions up to January 2015.

Selection criteria

Randomized controlled trials compared the use of fixed-dose combinations with single-drug formulations (SDF) in adults (aged 15 years or more) newly diagnosed with pulmonary TB.

Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis (Review)

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Data collection and analysis

Two authors independently assessed studies for inclusion criteria, assessed the risk of bias and extracted data. We used risk ratios (RR) for dichotomous data and mean differences (MD) for continuous data with 95% confidence intervals (CI). Methodological analysis for the risk of bias was assessed using the Cochrane risk of bias tool. We used the fixed-effect model when minimal heterogeneity was present and the random-effect model when there was significant heterogeneity. An I^2 value of 50% or greater was used to denote significant heterogeneity. We assessed the quality of evidence using the GRADE approach.

Main results

We included twelve randomized controlled trials in the meta-analysis, enrolling 5663 participants. Trials were published between 1987 and 2014 and included patients in treatment with newly diagnosed pulmonary Tuberculosis, in countries with high TB prevalence. Only two trials reported HIV status.

Overall there is no difference between fixed-dose combinations and single-drug formulations for most outcomes reported in this review. No difference was detected for treatment failure between FDCs compared with SDF (3508 participants, 6 trials, *moderate quality evidence*). Relapse is more frequent with fixed-dose combinations compared to single drug formulations (RR 1.28, 95%CI 1.00 to 1.64, 3523 participants, 9 trials, *moderate quality evidence*); but the differences lack statistical significance. No difference was found for death between intervention and control groups (4639 participants, 10 trials, *moderate quality evidence*).

When we compared fixed-dose combinations with single drug formulations we found similar effects on sputum/culture conversion at the end of treatment (2221 participants, 6 trials, *high quality evidence*), on serious adverse events (3246 participants, 5 trials, *moderate quality evidence*) and on adverse events leading to discontinuation of therapy (5388 participants, 12 trials, *low quality evidence*).

Authors' conclusions

There is evidence of moderate quality that shows a similar efficacy of FDCs as opposed to SDF in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary Tuberculosis. Both formulations present a similar safety profile in terms of adverse effects.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Fixed-dose combinations for treating pulmonary tuberculosis

What are fixed-dose combinations and how might they improve patient care with Tuberculosis

Tuberculosis (TB) is an important health problem, especially in developing countries. The treatment for pulmonary TB in new patients includes four oral medicines, taken for six months; sometimes as fixed-dose combinations (FDCs) or as single drug formulations (SDF). WHO recommended the use of FDCs. Fixed-dose combinations are tablets that contain more than one active ingredient.

We conducted a review to assess the efficacy, safety and acceptability of FDCs compared with SDF in the treatment of new pulmonary Tuberculosis. After searching for relevant trials up to January 2015, we included twelve randomized controlled trials, which enrolled 5663 people.

What the research says

According to the twelve studies, the use of fixed-dose combinations compared with single-drug formulations has similar results in terms of treatment failure (*moderate quality evidence*), relapse (*moderate quality evidence*) and death (*moderate quality evidence*).

The use of FDCs or SDF has similar effects on sputum/culture conversion at the end of treatment (*high quality evidence*), on serious adverse events (*moderate quality evidence*) and on adverse events leading to discontinuation of therapy (*low quality evidence*).

Authors' conclusions

We concluded that the use of fixed-dose combinations compared to single drug formulations have similar efficacy in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary Tuberculosis. Both formulations present a similar safety profile in terms of adverse effects.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Patient or population: adults with newly pulmonary tuberculosis
Setting: High TB-burden and low and middle-income countries
Intervention: Fixed-dose combinations
Comparison: Single drug formulations

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with single drug formulations	Risk with Fixed-dose combinations				
Treatment failure (as available data)	Study population		RR 1.28 (0.82 to 2.00)	3508 (6 RCTs)	○ MODERATE ¹	
	19 per 1000	25 per 1000 (16 to 38)				
Relapse (as available data)	Study population		RR 1.28 (1.00 to 1.64)	3523 (9 RCTs)	○ MODERATE ¹	
	57 per 1000	73 per 1000 (57 to 94)				
Death	Study population		RR 0.98 (0.66 to 1.45)	4639 (10 RCTs)	○ MODERATE ²	
	22 per 1000	22 per 1000 (15 to 32)				
Sputum conversion at end of treatment (as available data)	Study population		RR 0.99 (0.96 to 1.02)	2221 (6 RCTs)	HIGH	
	887 per 1000	878 per 1000 (852 to 905)				
Serious adverse events	Study population		RR 1.38 (0.84 to 2.27)	3246 (5 RCTs)	○ MODERATE ²	

	15 per 1000	21 per 1000 (13 to 35)			
Adverse events leading to discontinuation of therapy	Study population		RR 0.94 (0.53 to 1.67)	5388 (12 RCTs)	○○ LOW ¹³
	41 per 1000	38 per 1000 (22 to 68)			

One study was conducted in the United States of America; ***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Quality downgraded for imprecision. The optimal information size considering an absolute >0.5% non-inferiority margin as clinically meaningful, is not reached.

² Quality downgraded for imprecision. The optimal information size considering an absolute >0.1% non-inferiority margin as clinically meaningful, is not reached.

³ Downgraded for inconsistency. Significant variability among effect estimates of the individual studies.

BACKGROUND

Description of the condition

Description of the condition

Tuberculosis (TB) is a global pandemic, with approximately 9.0 million new cases and 1.5 million deaths caused by the disease in 2013. It is a major public health problem, being one of the most highly infectious diseases in the world and is caused by members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex (a genetically closely-related group of *Mycobacterium* species). TB most commonly affects the lungs (pulmonary TB), although it can also affect other organs and systems (extrapulmonary TB). It is transmitted from person to person by droplets from the throat and lungs of people with active respiratory TB. The most common symptom of pulmonary TB is a persistent and productive cough, sometimes with haemoptysis (expulsion of sputum with blood); and often accompanied by general symptoms such as fever, night sweats and weight loss. The symptoms for extrapulmonary TB depend on the site of disease, and are usually accompanied by intermittent fever and weight loss. Anyone can contract TB, but people with prolonged and close household exposure to a person with active pulmonary TB are at greatest risk. Probability of developing TB is much higher among people infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV). TB is also more common among men than women, and affects mostly adults in the economically productive age groups. Accurate and early diagnosis, in addition to rapid and appropriate treatment, are the most important actions in TB care and control. (ISTC 2014; NICE 2006; WHO 2014a).

Diagnosis

A patient is suspected of having TB based on a combination of the epidemiological context (previous contact with an infected person), symptoms, clinical signs of disease and diagnostic investigations which may differ for pulmonary and extrapulmonary TB. The gold standard for microbiological diagnosis of TB is the identification of member(s) of the *M. tuberculosis* complex by bacterial culture from any suspected site of disease and should be accompanied by drug susceptibility tests when available. In many resource-limited settings where bacterial culture facilities are not available, direct observation of acid-fast bacilli by microscopy examination of sputum or any body fluid is also accepted to diagnose TB. It should be into account the diagnosis of smear-negative patients. Radiographic examination of the thorax or other suspect sites of involvement is non-specific but very sensitive in detecting TB. Xpert® MTB/RIF is a rapid molecular test for simultaneous detection of TB and rifampicin resistance. The Xpert® MTB/RIF test is now recommended for initial diagnosis and follow up for pulmonary TB (in both positive and negative sputum smear) and

extrapulmonary tuberculosis. Blood-based serological tests and interferon-gamma release assays are not recommended for the diagnosis of active tuberculosis. When clinical evidence is strongly suggestive of tuberculosis and respiratory secretions can not be obtained (especially in children), induced sputum or gastric lavage should be performed. The genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates is important for tuberculosis control, by making it possible to establish epidemiological links between TB patients and differentiate exogenous reinfection from endogenous reactivation in relapse cases. (ISTC 2014; NICE 2006; WHO 2009).

Treatment

Effective treatment that ensures a rapid and lasting cure is the central component in TB control. *M. tuberculosis* is a slow-growing bacillus and treatment requires multiple drugs over a prolonged period. The ultimate objective is to cure the disease and prevent drug resistance developing. The recommended oral drugs for first-line anti-TB treatment are isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E). The standard short-course TB treatment for new patients with pulmonary TB consists of six months of rifampicin-based regimen (2HRZE/4HR), given daily or three times per week. There are some considerations to take in count in TB treatment. Pulmonary and extrapulmonary disease should be treated with the same regimen; but in some cases of extrapulmonary TB (such as TB meningitis and bone or joint Tuberculosis), the recommended therapy is longer than the standard TB regimen. Drugs for previously treated patients depend on the results of drug susceptibility testing to guide new the therapy. The recommended doses for treatment TB in children have small differences compared to adults. Assessment and promotion of treatment adherence is paramount to TB treatment, and directly observed treatment (DOT) and training for a treatment supporter (parent or responsible adult for supervised treatment) are recommended strategies to address this issue. (ISTC 2014; NICE 2011; WHO 2009; WHO 2014b).

Description of the intervention

Fixed-dose combinations (FDCs) are pills that contain more than one active ingredient. Anti-TB drugs may contain two, three or four active ingredients in one tablet. Pharmacokinetic studies of anti-TB drugs show that absorption, plasma concentrations and others pharmacokinetic parameters are similar for fixed-dose combinations or for single-drug formulation (Agrawal 2002; Zwolska 1998). Recent guidance from the World Health Organization (WHO) (WHO 2009) and the International Standards for Tuberculosis Care (ISTC 2014) recommend the use of fixed-dose combinations for standard TB treatment regimens. Additionally, fixed-dose combinations appear on the WHO Model List of Essential Medicines (WHO 2011).

How the intervention might work

The increase in drug resistance amongst members of the *M. tuberculosis* complex has become a critical issue in global TB control. With the use of single-drug formulations (SDF), the treatment adherence could be lower or some patients may interrupt treatment. This may lead to the selection of drug-resistant *M. tuberculosis* strains. The main reasons for use of fixed-dose combinations are the improvement in treatment adherence and reduced rates of drug resistance. By using fixed-dose combinations the number of pills to be taken by the patient is considerably reduced (ISTC 2014). Prescription mistakes may be lowered and the efficiency in the drug supply system may be increased due to fewer drug formulation orders and shipments (Blomberg 2001; CDC 2003; Rieder 2002). The major advantages of using fixed-dose combinations to treat TB are simplified treatment and drug management and decreased probability of monotherapy (Blomberg 2001). Moreover, FDCs tend to improve adherence in various settings (Connor 2004).

There are some disadvantages to the use of fixed-dose combinations. It may be difficult to identify the relationship between an adverse drug reaction and one of the components of FDCs if any toxicity issues occur. In addition, fixed-dose combinations may impede further dose adjustments. Another disadvantage of fixed-dose combinations is poor rifampicin bioavailability if strict manufacturing procedures are not followed or poor quality materials are used (Blomberg 2001).

Why it is important to do this review

The effectiveness of fixed-dose combinations has been tested in randomized controlled clinical trials, but small sample sized and differences in treatment doses or schedule have limited the applicability of their results. This review on the effectiveness of fixed-dose combinations for the treatment of pulmonary TB, will help evaluate the benefits and disadvantages of fixed-dose combinations based on the existing scientific evidence.

OBJECTIVES

To compare the efficacy, safety and acceptability of antituberculous regimens given as fixed-dose combinations compared to single-drug formulation for treating newly diagnosed pulmonary TB.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

Randomized controlled trials (RCTs).

Types of participants

Male and female adolescents and adults (aged 15 years or older), newly diagnosed with pulmonary TB, confirmed by sputum smear and/or culture or according to the WHO definition for a case of TB: patients in which a health worker has diagnosed TB and has decided to treat with a full course of TB treatment (WHO 2009). We excluded children, patients with extrapulmonary TB and those previously treated for TB.

We excluded studies including both adults and children, unless subgroup data for adults were available from the study report.

Types of interventions

Intervention

Fixed-dose combination chemotherapy.

Control

Multiple single-drug formulation chemotherapy.

For all studies, the intervention and control groups had to use the same components and dose schedule. We included studies in which TB treatment has been administered for a minimum of two months, but not have exceeded nine months.

Types of outcome measures

Primary outcomes

1. A combined endpoint of treatment failure, relapse, or death.
2. Treatment failure.
3. Relapse.
4. Death.

We reported death due to any cause.

Secondary outcomes

1. Sputum/culture conversion.
2. Time to sputum/culture conversion.
3. Time to relapse.
4. Treatment adherence (as authors suggest).
5. Acquisition of drug resistance (as authors suggest).
6. Patient satisfaction characterized as: a) general satisfaction; b) no problems of swallowing; c) acceptable taste.
7. Adverse events characterized as: a) serious (death, hospitalizations); b) those leading to discontinuation of therapy; c) other adverse events.

We took culture data instead sputum smear data, for sputum/culture conversion when both were available. Dichotomous outcomes were assessed at two-three months, at the end of treatment (EOT) and at follow-up, when data were available. For treatment adherence and acquisition of drug resistance, we used the definitions suggested by the authors, See [Table 1](#).

Search methods for identification of studies

We identified all relevant trials regardless of language or publication status (published, unpublished, in press and ongoing). Date of the last search was issue 1 2015 for Cochrane CENTRAL.

Electronic searches

We searched the following databases: Cochrane Infectious Disease Group Specialized Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in The Cochrane Library; MEDLINE; EMBASE; and LILACS, using the search terms detailed in Appendix 01. We also searched the metaRegister of Controlled Trials (mRCT) and the search portal of the WHO International Clinical Trials Registry Platform (www.who.int/trialsearch), to identify ongoing trials, using “tuberculosis” and “fixed dose OR combination” as search terms.

Searching other resources

We contacted trials authors in the field to identify additional studies that may be eligible for inclusion. We also contacted relevant organizations, including the WHO, The Prevention of Tuberculosis Trials Consortium (TBTC), the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, and the Global Partnership to Stop TB to identify any unpublished and ongoing trials. We checked the reference lists of all relevant studies identified by the above methods.

Data collection and analysis

Selection of studies

Carmen R. Gallardo and Angélica Valderrama Rodríguez independently screened the titles and abstracts of all citations retrieved by the search to identify potentially eligible studies. We obtained full text articles of potentially eligible studies and we independently evaluated these studies for inclusion in the review, based on the inclusion and exclusion criteria. When multiple publications for the same study were found, we ensured that they were counted as the same study. In case of disagreements, we consulted a third author (DRC) to resolve them. We documented the reasons for excluding studies.

Data extraction and management

Two authors (CRG and AVR) independently extracted data using a standardized data extraction sheet. For all included trials, we extracted information regarding the number of participants randomized and the number of participants for which outcomes were measured. We extracted the number of events and the number of patients assessed in each treatment arm for dichotomous outcomes. For continuous outcomes, we extracted the arithmetic means and standard deviations, together with the number of patients in each group. We resolved discrepancies regarding the extracted data with another two authors (MRF and DRC) when necessary. When additional details were required, we contacted study authors by email.

For all included studies we extracted the following information when available:

1. Details of study: publication details, study design, methodological criteria, country and trial setting (hospital or clinic),
2. Characteristics of participant: age, gender, inclusion and exclusion criteria, sputum smear status if available, mycobacterial culture data, baseline drug sensitivity testing and HIV status
3. Details of TB treatment: types of regimen, dosage, frequency: daily or intermittent, mode of administration: self-administered or supervised treatment, duration of follow-up and withdrawal and loss
4. Details of outcomes: (see “[Types of outcome measures](#)”)

Assessment of risk of bias in included studies

Two authors (CRG and AVR) independently assessed the risk of bias in the included trials, using a standardized assessment form. In case of disagreement, we consulted a third author (DRC). We assessed the following six components for each of the trials: sequence generation; allocation concealment; blinding (study participants, investigators and outcome assessors); incomplete outcome data; selective outcome reporting; and other sources of bias. For each of these components, we assigned a judgment regarding the risk of bias as “low”, “high” or “unclear” (if insufficient detail is reported or insufficient information is provided and the risk of bias is unknown) ([Higgins 2011](#)). We recorded the results in the standard table in Review Manager 5.3 ([RevMan 2014](#)), and we summarized the findings in a “Risk of bias” table and graph.

Measures of treatment effect

We analysed the effect of treatment for dichotomous outcomes using the risk ratio and 95% confidence interval (CI). For continuous data, we analyzed the effect of treatment with differences in means and 95% CI.

Dealing with missing data

For the the main analysis, missing data were not take into account and we presented data as “available data”; according to data given in the original trials for all outcomes (See “Fixed-dose combinations versus single drug formulation”, Comparison 1).

For the sensitive analysis, we considered all losses during follow up as a negative outcome for the primary dichotomous outcomes relating to treatment efficacy (failure; relapse; and a combined endpoint of treatment failure, relapse, or death). Losses were not taken into account for the analysis of sputum/culture conversion data. For the other dichotomous outcomes (resistance, death and adverse events) and continuous outcomes, any assumption was deemed to be unreasonable.

Assessment of heterogeneity

We assessed heterogeneity between the trials by examining forest plots for overlapping CI, using the Chi^2 test for heterogeneity using a 10% level of significance, and the I^2 statistic. An I^2 value of 50% or greater was used to denote significant heterogeneity and we were not attempting a data synthesis if this value was substantial (75% or greater).

Assessment of reporting biases

We assessed the likelihood of small study effects, such as publication bias, by visually examining the funnel plot for asymmetry when there where at least ten trials.

Data synthesis

We computed a pooled estimate of treatment using the fixed-effect model when minimal heterogeneity was present, random-effect model when significant heterogeneity was present, and no meta-analysis was carried out when there was very high heterogeneity (substantial).

For the the main analysis we presented an “available case analysis”, according to data presented in the original trials for all outcomes (See “Fixed-dose combinations versus single drug formulation”, Comparison 1).

We performed the statistical analyses using Review Manager 5.3 (RevMan 2014) and we presented the results with 95% CI.

We summarised the quality of evidence for the main outcomes, reporting the randomised controlled trial data in GRADE Summary of Findings tables and GRADE evidence profiles.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

We explored potential sources of heterogeneity by analyzing the following subgroup:

1. FDCs administered only during the intensive phase versus FDCs administered for the whole treatment.

2. Daily regimen for the whole treatment versus daily regimen during the intensive phase followed by intermittent regimen during the continuation phase.

3. Supervised treatment versus self-administered treatment during the the intensive phase.

4. Trials with four drugs as fixed-dose combinations versus trials with three or two drugs as FDCs during the intensive phase.

5. HIV positive participants versus HIV negative participants.

6. Clinically diagnosed participants versus laboratory diagnosed participants.

For the subgroup analysis we performed analyses based on the intention-to-treat principle for the following outcomes: failure; relapse; combined endpoint of treatment failure, relapse, or death and sputum/culture conversion.

Sensitivity analysis

Sensitivity analyses were carried out under an “intention to treat analysis”.

- We conducted a sensitivity analysis to investigate the robustness of the study. This analysis was performed considering the risk of bias assessment of each trial (See “Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment”, Comparison 2).

- We performed a sensitivity analysis to explore differences with the main analysis for the primary dichotomous outcomes relating to treatment efficacy: combined endpoint of treatment failure, relapse, or death; failure; relapse and sputum/culture conversion (See “Fixed-dose combinations versus single drug formulation (intention to treat analysis)”, Comparison 3).

RESULTS

Description of studies

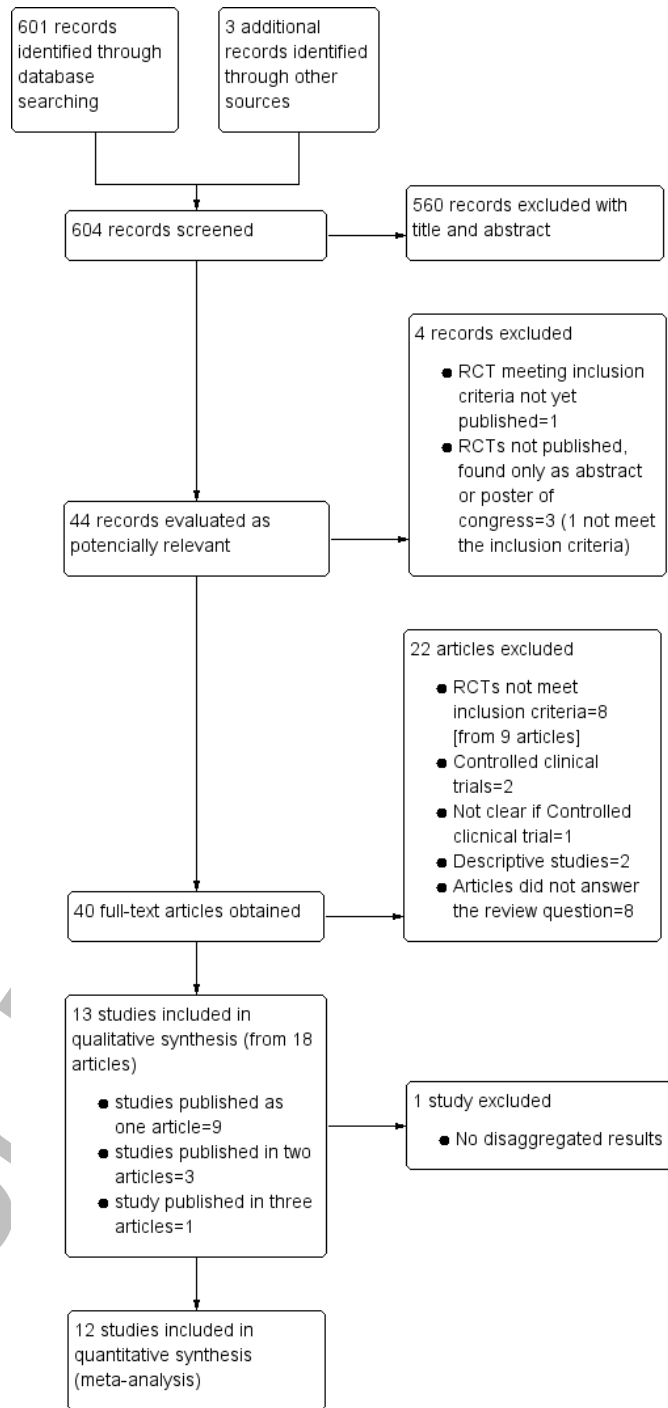
See “Characteristics of included studies” and “Characteristics of excluded studies”.

Results of the search

Our search retrieved 604 records, of which 44 were selected as potentially relevant after reviewing the title and abstract. After the exclusion of 4 further articles, the full text of 40 articles were assessed and we finally selected 13 trials (12 for the quantitative analysis). We illustrated the selection process in a flow diagram (see Figure 1).

Among the potentially relevant records, we retrieved one unpublished trial, meeting inclusion criteria. No potentially relevant trials were in process.

Figure 1. Flow diagram of the selection process.



Included studies

We included thirteen RCTs in the qualitative synthesis, published between 1987 and 2014, that compared the use of fixed-dose combinations versus single drug formulations in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. The duration of follow-up was described in all but one trial (Suryanto 2008) and ranged from 4 months to 5 years after initiation of treatment. We have described details of the thirteen trials in "Characteristics of included studies".

Participants

The thirteen trials included in the qualitative analysis incorporated 6050 randomized patients, with a range of 40 to 1585 participants per trial. All participants were aged 15 years or older. The proportion of males ranged between 27,8% and 88,6% across trials. All trials involved pulmonary Tuberculosis patient whose status had been confirmed by microbiological diagnosis (sputum and/or culture). Only two trials stated the HIV status of participants (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011).

Location and setting

Most of trials were conducted in high TB-burden countries and/or low and middle-income countries (See "Characteristics of included studies").

The RCTs were conducted in different continents and countries. Seven studies were conducted in Asia (RCTAI 1989; Su 2002; Suryanto 2008; Teo 1999; Zaka-Ur-Rehman 2008; Zhang 1996 and Zhu 1998), two in Europe (Munteanu 2004 and Semenova 2003), one in Africa and one in the United States of America (Chaulet 1995 and Geiter 1987, respectively). Two studies involved several countries (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011). All but two trials (Bartacek 2009 and Su 2002) gave details of study setting: hospital (five trials), clinics (four trials), hospital and health center (one trial) and different setting in each included country (one trial). We detailed the country where each trial was conducted in "Characteristics of included studies".

Interventions

All but three trials (Lienhardt 2011; RCTAI 1989 and Semenova 2003) used a 6-month treatment regimen. Lienhardt 2011 and RCTAI 1989 used a 26-week regimen and Semenova 2003 a 4-month regimen.

Although, all the included RCTs compared FDCs versus SDF for pulmonary Tuberculosis treatment in newly diagnosed patients and used the same drugs and a comparable dose schedule, in the

intervention and control groups, there were some differences in treatment administration amongst them.

We considered studies, where drugs were given for a minimum of two months, but did not exceed nine months. We included one trial (Teo 1999), where drugs for the intensive phase were given only for a month for 33% of participants and for two months for the remaining study population (n=209).

All but four trials (Lienhardt 2011; Munteanu 2004; Semenova 2003 and Teo 1999) compared FDCs versus SDF for the whole treatment. In Lienhardt 2011; Munteanu 2004; Semenova 2003 and Teo 1999 the comparison was made exclusively during the intensive phase. In Lienhardt 2011 and Munteanu 2004 all participants received FDCs during the continuation phase; in Semenova 2003 the continuation phase was not reported and in Teo 1999 all participants received SDF during the continuation phase. No trial compared FDCs versus SDF exclusively during the continuation phase.

In Table 2 we made a description of the doses administered during the intensive and continuation phases in all trials, for both treatment groups (FDCs and SDF). Table 2 also shows a simulation of doses received by participants during the intensive phase according to body weight.

In Bartacek 2009 and Suryanto 2008 there were some differences between doses in the intervention and control groups. In Bartacek 2009 the fixed-dose combinations were administered on the basis of body weight, according to international recommendations (WHO and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; Blomberg 2001) and the single drug formulations, according to the national treatment standards of each included country. In Suryanto 2008, the single formulations regimen contained higher dosages of isoniazid and pyrazinamide and lower dosage of ethambutol, compared with FDCs (given according to WHO recommendations; WHO 2002); but in both groups (study and control), the dose was adjusted to body weight.

Eight trials used daily medication during the intensive and continuation phases (Bartacek 2009; Chaulet 1995; Geiter 1987; RCTAI 1989; Su 2002; Zaka-Ur-Rehman 2008; Zhang 1996 and Zhu 1998). Four trials used daily medication during intensive phase and intermittent medication during continuation phase (Lienhardt 2011; Munteanu 2004; Suryanto 2008 and Teo 1999). None of the clinical trial used treatment twice a week.

In eight studies the treatment was supervised during the intensive phase (Bartacek 2009; Chaulet 1995; Lienhardt 2011; Munteanu 2004, Teo 1999; Zaka-Ur-Rehman 2008; Zhang 1996 and Zhu 1998) and in the remaining studies the treatment was self-administered (Geiter 1987; RCTAI 1989; Su 2002 and Suryanto 2008). Five studies used four drugs in fixed-dose combination (Bartacek 2009; Lienhardt 2011; Semenova 2003; Suryanto 2008 and Zaka-Ur-Rehman 2008), seven studies used three drugs in fixed-dose

combination (Chaulet 1995; Geiter 1987; RCTAI 1989; Su 2002; Teo 1999; Zhang 1996 and Zhu 1998) and one study used two drugs in fixed-dose combination and two additional single drugs (Munteanu 2004). We have described details of each fixed-dose combination used by each study in "Characteristics of included studies".

Semenova 2003 compared daily treatment with 4FDCs versus 4SDF during the intensive phase. It is unclear whether treatment was supervised or self-administered and whether the follow-up ended. Data were given precisely up to the end of the intensive phase (after 4 months of initiation of treatment).

Outcomes

We described outcomes for the twelve trials included in the quantitative analysis.

A combined endpoint of treatment failure, relapse, or death: reported in five studies (Bartacek 2009; Lienhardt 2011; Su 2002; Suryanto 2008 and Teo 1999).

Treatment failure: assessed in six studies (Bartacek 2009; Chaulet 1995; Lienhardt 2011; Su 2002; Suryanto 2008 and Teo 1999). All studies but one (Lienhardt 2011) reported treatment failure based only on bacteriological confirmation for all participants. Lienhardt 2011 also reported failure based in "clinical or radiographic deterioration in absence of bacteriological confirmation" for only one participant. See Table 1 for the treatment failure definition suggested by the authors in each trial.

Relapse: available in nine studies (Bartacek 2009; Chaulet 1995; Lienhardt 2011; RCTAI 1989; Su 2002; Suryanto 2008; Teo 1999; Zaka-Ur-Rehman 2008 and Zhang 1996). All but two trials (RCTAI 1989 and Suryanto 2008) reported relapse based only on bacteriological confirmation for all participants. These two RCTs reported relapse confirmed by bacteriological results, but also based on other methods: Suryanto 2008 based on information from interviews and verbal autopsies in nineteen participants and RCTAI 1989 based on X-ray in one participant.

See Table 1 for relapse definition suggested by authors in each trial.

Death: assessed in ten studies (Bartacek 2009; Geiter 1987; Lienhardt 2011; RCTAI 1989; Su 2002; Suryanto 2008; Teo 1999; Zaka-Ur-Rehman 2008; Zhang 1996 and Zhu 1998). We included all causes of death.

The included trials were published from 1987 to 2011, making it impossible to present the same definitions of treatment failure and relapse for all trials. For these two outcomes, we used the definitions proposed by the authors and we collected data based on bacteriological confirmation (sputum smear or culture results). See Table 1.

Sputum/culture conversion: data for sputum/culture conversion at 2 months were accessible in all studies and at 6 months (end of treatment) only in six studies (Bartacek 2009; RCTAI 1989; Su 2002; Suryanto 2008; Zhang 1996 and Zhu 1998).

Time to sputum/culture conversion: reported only in Zaka-Ur-

Rehman 2008. It was described using the mean number of days for sputum conversion.

Time to relapse: reported only in Teo 1999. It was described using the number of months to relapse after the end of treatment.

Treatment adherence: reported in five studies (Chaulet 1995; Geiter 1987; RCTAI 1989; Su 2002, and Zhu 1998) at the end of treatment and also during the first 8 weeks of treatment in Chaulet 1995; Geiter 1987 and RCTAI 1989. The adherence assessment methods were different in each trial:

- Chaulet 1995: determined by testing urine for isoniazid metabolites. Patients with at least one negative urine test were considered non-adherent.
- Geiter 1987: determined by assessing appointment-keeping behaviour, by asking patients for missed doses, by pill counts and by testing urine for isoniazid metabolites. Patients missing more than fourteen days of any study drug without medical advice, or patients having four consecutively missed appointments were considered as non-adherent.

- RCTAI 1989: determined by delay in drug collection and surprise pill counting (surprise visit once a month). The delay was measured in drug-days, expressed as a percentage of total treatment days and it was classified as: none, 1-10% and >10%. For the analysis in this review, we considered adherent patients those with no drug-days lost.

- Su 2002: determined by "cases lost to follow-up and cases changed to another regimen during treatment".

- Zhu 1998 is unclear how supervision was made (by testing urine or by indirect methods).

See Table 1 for details on treatment adherence in each trial.

Acquisition of drug resistance: reported in three trials (Chaulet 1995; Lienhardt 2011 and Teo 1999). See Table 1 for details on acquisition of drug resistance in each trial.

Patient satisfaction characterized as:

- **general satisfaction:** reported only in Chaulet 1995. It was assessed by semi directed interviews with targeted questions posed by non-medical staff at the end of the eighth week of treatment.

- **problems of swallowing, convenient number of tablets and acceptable taste:** reported only in Bartacek 2009. It was noted at month 2.

Adverse events characterized as:

- **serious (death, hospitalizations):** only five trials reported serious adverse events (Bartacek 2009; Lienhardt 2011; Munteanu 2004; RCTAI 1989, and Zaka-Ur-Rehman 2008).

- **those leading to discontinuation of therapy:** all trials reported this outcome.

- **other adverse events:** all but three trials (RCTAI 1989; Su 2002, and Suryanto 2008), reported other adverse events. The

most frequent other adverse events were gastrointestinal and skin disorders (Bartacek 2009; Chaulet 1995; Lienhardt 2011; Teo 1999 and Zaka-Ur-Rehman 2008). Other adverse events mentioned were joint and nerve disorders in Chaulet 1995, rheumatological and hepatic disorders in Lienhardt 2011, vestibular reactions in Teo 1999 and jaundice, numbness and joint pain in Zaka-Ur-Rehman 2008. In Zhu 1998, the other most frequent adverse events were liver damage combined either with jaundice or with gastrointestinal disorders. Geiter 1987 and Zhang 1996 have no details of the type of other adverse events reported. In Munteanu 2004 no participant had other adverse events.

Outcomes not reported in this review

See “Characteristics of included studies” for outcomes assessed in

each clinical trial and not reported in this review.

Excluded studies

We have detailed the reasons for excluding studies in “Characteristics of excluded studies” section.

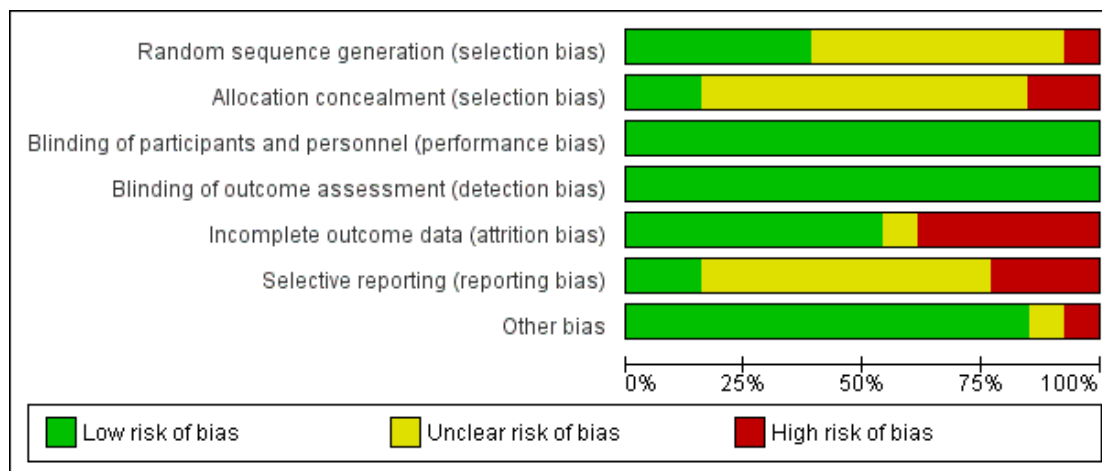
Risk of bias in included studies

We considered only one trial (Bartacek 2009) free from risk of bias for all assessed domains. Overall, in the remaining trials the risk of bias was assessed as suboptimal. For details of risk of bias from included studies, please see Risk of bias tables of individual trials in “Characteristics of included studies”. For a summary of the “Risk of bias” assessment, see Figure 2 and Figure 3.

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bartacek 2009	+	+	+	+	+	+	+
Chaulet 1995	?	?	+	+	-	?	+
Geiter 1987	?	?	+	+	-	?	-
Lienhardt 2011	+	+	+	+	+	-	+
Munteanu 2004	?	?	+	+	+	?	+
RCTAI 1989	?	?	+	+	?	?	+
Semenova 2003	+	?	+	+	-	-	?
Su 2002	?	?	+	+	+	+	+
Suryanto 2008	-	-	+	+	-	-	+
Teo 1999	?	?	+	+	+	?	+
Zaka-Ur-Rehman 2008	+	-	+	+	+	?	+
Zhang 1996	+	?	+	+	+	?	+
Zhu 1998	?	?	+	+	-	?	+

Figure 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Allocation

Only two trials were considered free of selection bias: [Bartacek 2009](#) and [Lienhardt 2011](#). [Semenova 2003](#); [Zaka-Ur-Rehman 2008](#) and [Zhang 1996](#) were considered as low risk of bias for random sequence generation; but not for allocation concealment. [Suryanto 2008](#) was at high risk of bias for both random sequence generation and allocation concealment, because randomisation was carried out by judgement of the clinician through alternate allocation of eligible participants for each regimen, to obtain equal numbers for both groups. The rest of trials were assessed as unclear risk of bias for selection bias.

Blinding

We considered all trials to be free of performance and detection bias. Three trials ([Bartacek 2009](#); [Geiter 1987](#) and [Lienhardt 2011](#)) were described as open trials and blinding was not stated in the remaining trials. For open trials and for those not describing blinding methods, the review authors judge that outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding, because these outcomes were objective and measurable.

Incomplete outcome data

We judged seven trials to be at low risk of bias: [Bartacek 2009](#); [Lienhardt 2011](#); [Munteanu 2004](#); [Su 2002](#); [Teo 1999](#); [Zaka-Ur-Rehman 2008](#) and [Zhang 1996](#). In [Bartacek 2009](#); [Lienhardt 2011](#); [Su 2002](#) and [Teo 1999](#) the missing outcome data were balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data. In [Munteanu 2004](#) the missing data have been imputed using appropriate methods, in [Zaka-Ur-Rehman 2008](#) there were no missing outcome data and in [Zhang 1996](#) there were few missing data and reasons for loss were given. Five trials were considered as high risk of bias: [Chaulet 1995](#); [Geiter 1987](#); [Semenova 2003](#); [Suryanto 2008](#) and [Zhu 1998](#). For some of these studies, reasons for patients' withdrawal were not fully reported or were likely to be related with lack of efficacy or adverse events, or the number of withdrawals were unbalanced between intervention and control groups.

We judged [RCTAI 1989](#) as unclear regarding attrition bias.

Selective reporting

Two trials were considered to be free of risk for reporting bias ([Bartacek 2009](#) and [Su 2002](#)) because most of the expected outcomes are included in the published reports. We considered three trials as high risk of bias: [Lienhardt 2011](#); [Semenova 2003](#) and [Suryanto 2008](#). In [Lienhardt 2011](#), most primary and secondary outcomes were different from those stated in the available protocol. In [Semenova 2003](#) and for [Suryanto 2008](#), the published re-

port fails to include key results expected to be reported in clinical trials in this field.

We judged selective reporting to be unclear for eight trials: [Chalet 1995](#); [Geiter 1987](#); [Munteanu 2004](#); [RCTAI 1989](#); [Teo 1999](#); [Zaka-Ur-Rehman 2008](#); [Zhang 1996](#) and [Zhu 1998](#).

Other potential sources of bias

All trials but two ([Geiter 1987](#) and [Semenova 2003](#)) were considered free of other potential sources of bias. We judged [Geiter 1987](#) as high risk because this trial was designed with an amended protocol of a former study and followed an unbalanced randomization scheme. [Semenova 2003](#) was assessed as unclear risk, due to insufficient information to assess whether an important risk of bias exists.

Effects of interventions

See: [Summary of findings for the main comparison Summary of findings table](#)

We included twelve RCTs which met the inclusion criteria in the meta-analysis, involving 5663 randomized patients. All trials compared FDCs versus SDF for pulmonary Tuberculosis treatment in newly diagnosed patients.

The trials and the meta-analyses are underpowered to confidently detect or exclude effects on the primary dichotomous outcomes relating to treatment efficacy (treatment failure, relapse and sputum/culture conversion at end of treatment), on death and on adverse events (See [Table 3](#)).

A combined endpoint of treatment failure, relapse, or death

The risk of having a combined endpoint of treatment failure, relapse, or death was higher in those treated with fixed-dose combinations compared to single-drug formulations (RR 1.35, 95%CI 1.05 to 1.73, 2951 participants, 5 trials, [Analysis 1.1](#)).

Treatment failure

The proportion of patients experiencing treatment failure was similar with the use of fixed-dose combinations or single-drug formulations (3508 participants, 6 trials, [Analysis 1.2](#)).

Relapse

We found a trend toward higher number of relapse with the use of FDCs; but did not reach statistical significance (3523 participants, 9 trials, [Analysis 1.3](#)).

Death

No significant difference was reported between the two groups for all causes of death (4639 participants, 10 trials, [Analysis 1.4](#)).

Sputum/culture conversion

Data were available to assess sputum/culture conversion at 2 months and at 6 months. There was no significant difference between FDCs and SDF in sputum/culture conversion at 2 months (4738 participants, 12 trials, [Analysis 1.5](#)), nor at 6 months (2221 participants, 6 trials, [Analysis 1.6](#)).

Time to sputum/culture conversion

Only one trial ([Zaka-Ur-Rehman 2008](#)) reported this outcome. The mean number of days for sputum conversion was 34.85 days (SD: 17.39) for fixed-dose combinations with 194 participants and 37.97 days (SD: 18.35) for single drug formulations with 99 participants. There was no evidence of a difference between FDCs and SDF: mean difference -3.12 (95%CI -7.49 to 1.25, P= 0.16) ([Analysis 1.14](#)).

Time to relapse

Only one trial ([Teo 1999](#)) recorded time to relapse. The mean number of months to relapse was 15 months (SD: 16.722) for fixed-dose combinations with 12 participants and 18 months (SD: 20.232) for single drug formulations with 3 participants. There was no difference between FDCs and SDF: mean difference -3.00 (95%CI -27.77 to 21.77, P=0.81) ([Analysis 1.15](#)).

Treatment adherence

Data were available to evaluate treatment adherence at 8 weeks and at the end of treatment. There was no significant difference between the two interventions for treatment adherence: at 8 weeks (881 participants, 3 studies, [Analysis 1.7](#)); nor at the end of treatment (1229 participants, 5 trials, [Analysis 1.8](#)).

Acquisition of drug resistance

There was no significant difference in the probability of acquiring drug resistance (491 participants, 3 trials, [Analysis 1.9](#)).

Patient satisfaction

- **general satisfaction:** one trial, [Chalet 1995](#), recorded general satisfaction and did not demonstrate a difference (221 participants, [Analysis 1.10](#)).
- **problems of swallowing:** one trial [Bartacek 2009](#) reported problems of swallowing and there was no significant difference (1023 participants, [Analysis 1.10](#)).
- **convenient number of tablets:** reported only in [Bartacek 2009](#) and patients treated with FDCs found the number of tablets more convenient compared with SDF (RR 1.50; 95%CI 1.37 to 1.64; 1045 participants, [Analysis 1.10](#)).

- **acceptable taste:** reported only in [Bartacek 2009](#) and patients treated with FDCs recognized that the tablets tasted better than patients treated with SDF (RR 1.39; 95%CI 1.27 to 1.51; 1044 participants, [Analysis 1.10](#)).

Adverse events

- **Serious adverse events (death, hospitalizations):** there was no statistically significant difference in the number of serious adverse events, in the meta-analysis of the five trials that reported this (3246 participants, 5 trials, [Analysis 1.11](#)).

- **Adverse events leading to discontinuation of therapy:** there was no difference in the adverse events leading to discontinuation of the treatment (5388 participants, 12 trials, [Analysis 1.12](#)).

- **Other adverse events:** there was a trend of fewer other adverse events with the use of fixed-dose combinations, but it did not reach statistical significance (RR 0.85; 95%CI 0.72 to 1.00; 4639 participants, 9 trials, [Analysis 1.13](#)).

Subgroup analysis

There were available data to perform four subgroup analysis:

- **FDCs administered only in intensive phase versus FDCs for the whole treatment,**

- **Daily medication for the whole treatment versus daily medication in intensive phase followed by intermittent treatment in continuation phase,**

- **Supervised treatment versus self-administered treatment in intensive phase,**

- **Four drug fixed-dose combinations versus trials with three or two drugs as FDCs in intensive phase.**

Overall there was almost no heterogeneity for the analyzed subgroups.

There were subgroup differences on relapse in two subgroup analyses: 1) **FDCs administered only in intensive phase versus FDCs for the whole treatment** and 2) **Four drug fixed-dose combinations versus trials with three or two drugs as FDCs in intensive phase**. Relapses were more frequent in participants treated with FDCs in FDCs administered only in intensive phase (RR 1.61; 95%CI 1.06 to 2.44; 310 participants, 1 trial) and in FDCs of three or two drugs in intensive phase (RR 1.29; 95%CI 1.01 to 1.63; 1084 participants, 5 trials), (analyses not shown).

These differences are due almost exclusively to one trial: [Teo 1999](#), in which FDCs were used only at intensive phase for the intervention group and all participants received SDF in the continuation phase. This study has a higher number of relapses in the intervention arm which may have been due to the change from fixed-dose combinations at the beginning to single drug formulations in the continuation phase.

No statistically significant subgroup differences were seen for the remaining outcomes for the rest of performed analyses.

There were no available data to explore subgroup analysis for **HIV positive versus HIV negative participants** and **Clinically diagnosed versus laboratory diagnosed participants**. Only two trials reported the HIV status of participants and neither of them stratified their results according to this status. All included trials reported pulmonary tuberculosis diagnosed by bacteriological results, never by clinical diagnosis.

Sensitivity analysis

- **Risk of bias**

We performed a sensitivity analysis considering the risk of bias assessment of included trials. We pooled results from [Bartacek 2009](#) and [Lienhardt 2011](#), the two trials with lowest risk of bias.

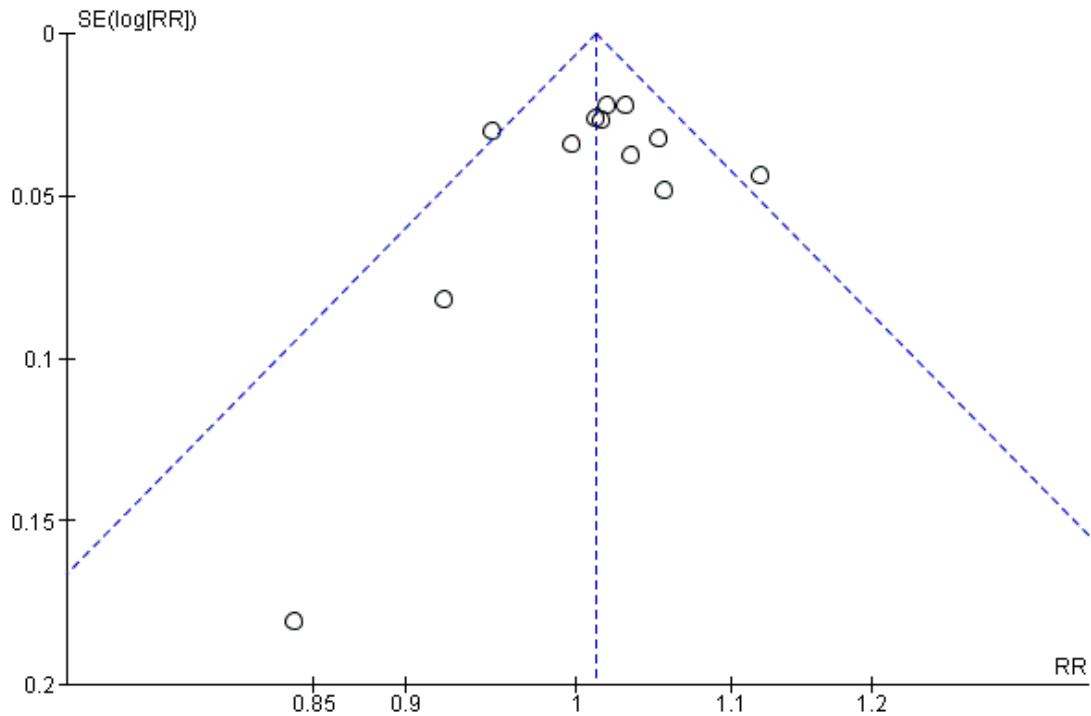
The risk of experiencing adverse events leading to discontinuation of therapy among those who received fixed-dose combinations was higher than those who received single drug formulations (RR 1.71, 95%CI 1.04 to 2.81, 2703 participants, [Analysis 2.7](#)). For the remaining outcomes the analyses reached similar results to the main comparison. (See “Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment”, Comparison 2).

We also carried out a sensitivity analysis under an intention to treat analysis. We performed this analysis for the following outcomes: combined endpoint of treatment failure, relapse, or death; failure; relapse and sputum/culture conversion. There was no significant difference between the two interventions for a combined endpoint of treatment failure, relapse, or death (3593 participants, 5 trials, [Analysis 3.1](#)); nor for relapse (4555 participants, 9 trials, [Analysis 3.3](#)). For the rest of outcomes, this analysis reached similar results to the main analysis (See “Fixed-dose combinations versus single drug formulations-intention to treat analysis”, Comparison 3).

- **Assessment of reporting biases**

The funnel plot for sputum/culture conversion at 2 months in the comparison of FDCs versus SDF, showed no inherent risk of publication bias within the trials included in meta-analyses; although these analyses included few studies ([Figure 4](#)). The funnel plot for death reached a similar result (figure not shown).

Figure 4. Funnel plot of comparison: I Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, outcome: 1.5 Sputum/culture conversion at 2 months.



therapy (*low quality evidence*), compared with single drug formulations.

The analyses for these outcomes were underpowered to detect clinically important differences.

DISCUSSION

Summary of main results

This review presents evidence from a meta-analysis including 12 RCTs involving 5663 participants, that there is no difference between fixed-dose combinations compared to single drug formulations for the treatment of pulmonary Tuberculosis in newly diagnosed patients. A summary of the evidence is shown in [Summary of findings for the main comparison](#).

No difference was detected on treatment failure and on death between FDCs compared with SDF (*moderate quality evidence*). Relapse is probably slightly more frequent with fixed-dose combinations compared to single drug formulations (*moderate quality evidence*).

Fixed-dose combinations have similar effects on sputum/culture conversion at the end of treatment (*high quality evidence*) and on serious adverse events (*moderate quality evidence*). The use of FDCs was not different in adverse events leading to discontinuation of

Overall completeness and applicability of evidence

All but one of the included studies ([Geiter 1987](#)) were conducted in high TB-burden and low and middle-income countries. All trials compared the use of fixed-dose combinations with single drug formulations for new pulmonary Tuberculosis in adults. Overall, the doses of anti-TB drugs used were equivalent to those currently recommended doses for pulmonary TB patients. Although not all the trials used uniform definitions of outcomes and a comparable follow-up time, we consider that the findings of this review can be widely applied.

In Tuberculosis treatment, the dose administered for each drug is crucial. Ideally in clinical trials, FDCs and SDF should be compared with equal doses, to assess the real effect of the administered dose. Although the included trials administered similar doses in both treatment arms, generally doses were not equal. Only

Lienhardt 2011 presented equal dose in both arms. Imbalances between arms were more pronounced in some trials: Su 2002 and Suryanto 2008 (with higher dose of isoniazid and pyrazinamide); Zaka-Ur-Rehman 2008 (with higher dose of isoniazid and ethambutol) and in Teo 1999; Zhang 1996 and Zhu 1998 (with higher dose of isoniazid). In all of these trials, the doses were higher in the SDF arm (See Table 2). This may explain the favourable results with single drug formulations in some trials.

There is a lack of data regarding some important outcomes like acceptability (outcome concerning patients) and acquisition of drug resistance (clinical and bacteriological relevant outcome). We analyzed general satisfaction, recorded only in Chauler 1995 and no problems of swallowing and acceptable taste; both outcomes recorded only in Bartacek 2009. There were limited data about acceptability in the rest of included trials. Acquisition of drug resistance was reported only in three trials (See Characteristics of included studies).

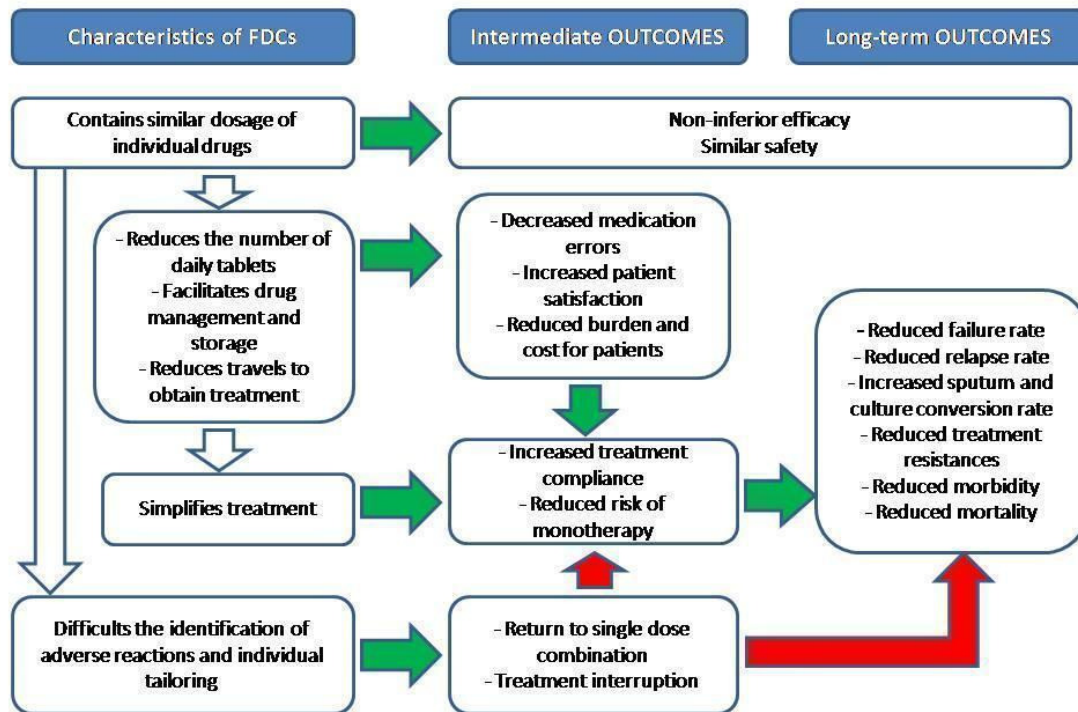
The Tuberculosis therapy in real clinical practice may be quite different with regards to the procedures implemented in clinical trials. First of all, clinical trials implement interventions more similar to direct-observed treatment than to self-administered treatment. In clinical practice self-administered treatment is more frequent and with this mode of administration participants may interrupt the treatment or take fewer pills than those needed or prescribed, and it can lead to the appearance of resistance. In this case, feasibility of administration would be an important issue to prevent treatment discontinuation and acquisition of resistance. In addition, patients included in clinical trials are selected whereas those found in clinical practice are not. This means that patients with Tuberculosis in clinical practice often present co-morbidity such as HIV and other diseases that could increase the number of tablets taken daily and may be a key factor in treatment withdrawals/defaulting. The percentage of HIV patients reported in the included trials was very low, possibly making the results less applicable to

this population.

The applicability of the evidence from this review to a specific country depends on the strength of its healthcare system. Issues in Tuberculosis treatment in developed countries or urban settings differ from limited-resource countries or from rural settings. Factors such as ease of administration, need for direct-observed therapy and costs of therapy are of a different weight in each country or setting. Even the implementation of the intervention will differ between settings; for example, methods for direct-observed therapy may include weekly drug delivery with treatment intake under supervision of relatives or daily drug delivery with treatment intake under supervision of a member of medical staff. Moreover, differences can be introduced depending on the way drugs are dispensed to patients: giving patients appointments at the clinic or hospital, visiting them at home, or applying mixed approaches. Achieving high cure rates of Tuberculosis is the first and most important measure of intervention in controlling TB. This systematic review provides evidence of moderate quality that fixed-dose combinations are not superior to the separate formulations. But FDCs have important features that should be expected to greatly influence the improvement of Tuberculosis outcomes in the medium and long term and of course in its control. The recommendation of the use of fixed-dose combinations should also be supported by the characteristics of FDCs.

FDCs contain similar dosage of individual drugs which can lead to non-inferior efficacy and similar safety. With FDCs the number of daily tablets can be reduced; drug management and storage by patient should be easy; making it possible to increase patient satisfaction and decrease medication errors, burden and cost for patients. The treatment simplifications can reduce risk of monotherapy and improve treatment compliance. It can be expected that the use of fixed-dose combinations could improve sputum and culture conversion rate and lower failure rate, relapse rate, treatment resistance, morbidity and mortality rate. (Figure 5)

Figure 5. Logic diagram of relationship between the use of fixed-dose combinations (FDCs) and expected improvement of reported outcomes.



Feasibility and ease of administration are two advantages of FDCs, that favour treatment compliance and increase patients' quality of life, especially patients that may need additional therapy for concomitant diseases such as HIV. On the other hand, SDF allow a better adjustment of dose to the body weight and avoid complete interruption of therapy when drug-specific adverse effects occur. (Figure 5)

Quality of the evidence

We assessed the quality of the evidence in this review using the GRADE approach and presented it in the [Summary of findings for the main comparison](#).

The quality of evidence in the efficacy and safety of FDCs is high, moderate or low, depending on the outcomes considered, due to two main concerns:

1. Imprecision of results: The quality of evidence was moderate in treatment failure, relapse, death and serious adverse events. The quality of evidence was low for adverse events leading to discontinuation of therapy. These outcomes were downgraded because the meta-analysis remains significantly underpowered to

confidently prove or exclude clinically important effects.

2. Inconsistency of results: The quality of evidence was degraded to low for adverse events leading to discontinuation of therapy because trials have significant variability in the effect of estimates.

Sputum/culture conversion at end of treatment was considered as high quality of evidence because of a closed 95% confidence interval of relative effect coming from trials with low risk of bias in most domains.

Potential biases in the review process

Biases in the review process were minimized by fulfilling an exhaustive search strategy that included the most important bibliographic databases of clinical trials, not limiting for time or publication languages. The search performed by Cochrane Infectious Group's and the check in reference lists of relevant studies, decreased the probability of missing important studies. We were able

to obtain all the published papers of the same trials and obtained all available data.

Selection of studies and assessment of risk of biases for included studies were blinded and disagreements were resolved consulting a third author. Extracted data were also blinded and letter checked by another author. We excluded one RCTs meeting inclusion criteria from the quantitative analysis because disaggregate results were not available.

The assessment of reporting biases did not show a small study effect.

Despite trying to control all forms of potential biases in this review, it can not be completely excluded.

Agreements and disagreements with other studies or reviews

We found only one systematic review comparing fixed-dose combinations and single drug formulations ([Albanna 2013](#)). The author included fifteen RCTs and we included twelve; coinciding in ten.

Our review and [Albanna 2013](#) almost present the same results: overall there is no difference between fixed-dose combinations and single-drug formulations for most outcomes reported in the two review. They found a trend toward higher risk for “treatment failure or disease relapse” (as combined outcome) with the use of fixed-dose combinations (RR 1.28, 95%CI, 0.99 to 1.7). In our review, we found a trend toward higher risk for relapse (as a single outcome) with FDCs (RR 1.28, 95%CI, 1.00 to 1.64). Neither case reached statistical significance.

For the rest of coincident outcomes (acquisition of drug resistance, sputum conversion at 2 months, overall adverse events and treatment adherence) neither we nor [Albanna 2013](#) found any difference with the use of fixed-dose combinations compared with single drug formulations.

Despite the similar results obtained, there were some methodological differences:

1. Included studies: We had more restrictive inclusion criteria. In [Albanna 2013](#) the inclusion criteria were trials with at least 50 subjects with bacteriological confirmed diagnosis for active TB (new patients and patients already treated), with FDCs but without taking into account the comparability of treatment regimens between intervention and control groups (with the same regimens in both groups). We included only trials with the same drugs in both treatment arms for the new patients with pulmonary Tuberculosis and without restriction in the number of participants,
2. Types of outcomes measured. In [Albanna 2013](#) treatment failure and relapse was presented as a combined outcome. In our review, treatment failure and relapse were defined as single outcomes
3. Linking overall quality of the evidence with the effect estimates. [Albanna 2013](#) adopted the PRISMA Statement for

methods and results section; but did not summarize the main findings, including the strength of evidence for each main outcome. We used the GRADE approach to interpret findings.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

This systematic review provides evidence of moderate quality showing a similar efficacy in relation to treatment failure, death and sputum/culture conversion rate with the use of fixed-dose combinations in comparison to single drug formulations. Although relapse are more usual with fixed-dose combinations, the differences lack statistical significance. Neither formulation presents any difference regarding acquisition of drug resistance, serious adverse events or adverse effects leading to therapy discontinuation. These results come from studies that were mostly implemented under direct-observed therapy.

When deciding which is the most appropriate therapeutic scheme in a particular setting, efficacy and safety must be carefully weighted in addition to other important factors, such as comfort of intake and patient convenience, which could increase treatment adherence and compliance. Based on these advantages, the fixed-dose combination is strongly recommended by the WHO ([WHO 2009](#)) and the other TB CARE I organizations ([ISTC 2014](#)). In addition, fixed-dose combinations may be more advisable than single drug formulations in settings where there is no direct-observed therapy, in order to ensure treatment compliance and avoid resistance.

Implications for research

The trials included in this review had differences in definitions of main outcomes, in reporting standards and also important drawbacks in methodological quality. The use of standard definitions for outcomes and standard approaches to report these outcomes, as well as upgrading the methodological quality, is necessary for improving research in the Tuberculosis area. WHO has already defined treatment outcomes for TB patients ([WHO 2009](#) and [WHO 2013](#)) and thus they can be a relevant reference to take into account.

In this review, all but two trials reported initial drug resistance and only two reported the HIV status. Future clinical trials comparing FDCs and SDF should report a comparable baseline susceptibility of anti-TB drugs, and should stratify their results by HIV status of participants. This would contribute to the clarification of drug resistance in all participants and the follow-up of different outcomes in the HIV-seropositive population.

We identified one large clinical trial awaiting publication ([ISRCTN95204603](#)) and will update this review when its data is published.

ACKNOWLEDGEMENTS

CRG is a PhD candidate at the Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, and Preventive Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. The editorial base for the Cochrane Infectious Disease Group is funded by the Department for International Development (DFID), UK, for the benefit of low- and middle-income countries.

REFERENCES

References to studies included in this review

Bartacek 2009 *{published data only}*

Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M, Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2009;**13**(6):760–6. [: Bartacek 2009]

Chaulet 1995 *{published data only}*

Agounitstane D, Chiheb M, Khaled S, Ait Khaled N, Boulahbal F, Chaulet P. A therapeutic trial of a combination of 3 essential drugs in a short course of chemotherapy in tuberculosis. Results 6 months after the end of treatment. *Revue des Maladies Respiratoires* 1990;**7**(3):209–13. [MEDLINE: 2114029]

Bellabas M, Khaled S, Khaled NA, Boulahbal F, Chaulet P. Therapeutic trial of a combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in the first 2 months of treatment of pulmonary tuberculosis. *Revue des Maladies Respiratoires* 1989;**6**(1):59–64. [MEDLINE: 2648511]

* Chaulet P, Boulahbal F, Groupe de Travail sur la Chimiothérapie de la Tuberculose. Clinical trial of a combination of three drugs in fixed proportions in the treatment of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Disease* 1995;**76**(5):407–12. [PUBMED: 7496001]

Geiter 1987 *{published data only}*

Geiter LJ, O'Brien RJ, Combs DL, Snider DE Jr. United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial 21: preliminary results of an evaluation of a combination tablet of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. *Tubercle* 1987;**68** (2 Suppl):41–6. [PUBMED: 3318048]

Lienhardt 2011 *{published data only}*

* Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study

C randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2011;**305**(14):1415–23. [PUBMED: 21486974]

Nunn AJ, Cook SV, Burgos M, Rigouts L, Yorke-Edwards V, Anyo G, et al. Results at 30 months of a randomised trial of FDCs and separate drugs for the treatment of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2014;**18**(10):1252–4.

Munteanu 2004 *{published data only}*

Munteanu I, Husar I, Didilescu C, Stoicescu IP. Pneumologia. Considerations about the efficiency of treatment regimens with fixed Rifampicin-Isoniazid combinations in pulmonary tuberculosis. *Pneumologia* 2004;**53**(1):23–5. [MEDLINE: 18210717]

RCTAI 1989 *{published data only}*

Research Committee of the Tuberculosis Association of India. Fifth tuberculosis association of India: short course chemotherapy trial. *Indian Journal of Tuberculosis* 1989;**36**: 95–101.

Semenova 2003 *{published data only}*

Semenova OV. Assessment of the use of a multicomponent drug in the treatment of new cases of pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2003;**(11)**:22–5. [MEDLINE: 14689793]

Su 2002 *{published data only}*

Su WJ, Perng RP. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater/Rifinah) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2002;**6**(11):1029–32. [MEDLINE: 12475151]

Suryanto 2008 *{published data only}*

Gravendeel JM, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi,

Republic of Indonesia. *Tuberculosis* 2003;**83**(1-3):183–6. [MEDLINE: 12758210]

* Suryanto AA, Van den Broek J, Hatta M, De Soldenhoff R, Van der Werf MJ. Is there an increased risk of TB relapse in patients treated with fixed-dose combination drugs in Indonesia?. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2008;**12**(2):174–9. [MEDLINE: 18230250]

Teo 1999 {published data only}

Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review and Respiratory Disease* 1991;**143** (4 Pt 1):707–12. [MEDLINE: 1901200]

* Teo SK. Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in the initial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow-up report. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999;**3**(2):126–32. [MEDLINE: 10091877]

Zaka-Ur-Rehman 2008 {published data only}

Zaka-Ur-Rehman Z, Jamshaid M, Chaudhry A. Clinical evaluation and monitoring of adverse effects for fixed multidose combination against single drug therapy in pulmonary tuberculosis patients. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008;**21**(2):185–94. [MEDLINE: 18390450]

Zhang 1996 {published data only}

Zhang LX, Kan GQ, Tu DH, Wan LY, Faruqi AR. Fixed-dose combination chemotherapy versus multiple, single-drug chemotherapy for tuberculosis. *Current Therapeutic Research* 1996;**57**(11):849–56.

Zhu 1998 {published data only}

Zhu L, Yan B, Ma W. Controlled clinical study on efficacy of fixed-dose compounds rifater/rifinah in antituberculous chemotherapy. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory disease* 1998;**21**(11):645–7. [MEDLINE: 11477887]

References to studies excluded from this review

Brändli 1989 {published data only}

Brändli O, Haegi V, Villiger B, Bohn W, Baumann HR, Zäch R. Short-term therapy of lung tuberculosis using a fixed combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Results after 2 years. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1989;**119**(10):299–305. [MEDLINE: 2652281]

Brändli 1993 {published data only}

Brändli O, Dreher D, Morger D. Results of short-term tuberculosis therapy with isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1993;**123**(25):1300–6. [MEDLINE: 8341998]

Chu 2004 {published data only}

Chu N, Gao M, Ma L. Controlled clinical study on efficacy of national fixed-dose compounds in antituberculosis chemotherapy. *Respirology*. Proceeding of the 9th Congress

of the Asian Pacific Society of Respirology; 2004 Dec 10-13. Hong Kong, 2004; Vol. 9 Suppl:72.

Cowie 1990 {published data only}

Cowie RL, Brink BA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis with a rifampicin-isoniazid-pyrazinamide combination tablet. *South African Medical Journal* 1990;**77**(8):390–1. [MEDLINE: 2184527]

Dubra 1972 {published data only}

Dubra F. Controlled therapeutic trial with the combination rifampicin-isoniazid given for six months to previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 1972;**47**:37–40. [MEDLINE: 4562016]

Ferreira 2013 {published data only}

Ferreira AC, Silva Júnior JL, Conde MB, Rabahi MF. Clinical treatment outcomes of tuberculosis treated with the basic regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health using fixed-dose combination tablets in the greater metropolitan area of Goiânia, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia [Brazilian Journal of Pulmonology]* 2013;**39**(1):76–83. [MEDLINE: 23503489]

Glatthaar 1991 {published data only}

Glatthaar E, Summers FS, Carleir ND. A comparative community-based therapy trial with single combination product (Rifater-80). *CHASA; journal of comprehensive health* 1991;**2**:153–8.

González 1978 {published data only}

González Montaner LJ, Palma Beltran O, Abbate E, Gini G. A comparison of the therapeutic efficacy of two drug combinations in cases of previously untreated open tuberculosis. *Praxis und Klinik der Pneumologie* 1978;**32** (11):717–20. [MEDLINE: 724638]

Herman 2007 {published data only}

Herman N, Aditama TY, Ikhsan M. Comparison of antituberculosis drugs between fixed dose combination and combipack for new cases of pulmonary tuberculosis in community health centres. *Respirology*. Proceeding of the 12th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. 2007; Vol. 12 (Suppl. 4):A238.

HKCS-BMRC 1989/1991 {published data only}

Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *The American review of respiratory disease* 1991;**143**(4 Pt 1):700–6. [MEDLINE: 1901199]
Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. *The American review of respiratory disease* 1989; Vol. 140(6):1618–22. [MEDLINE: 2604291]

ISRCTN95204603 {published data only}

ISRCTN95204603. Comparison of four Fixed Dose Combinations versus standard treatment with separate anti-TB drugs for treatment of pulmonary tuberculosis. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN95204603> Vol. (accessed 14 July 2014).

Macnab 1994 {published data only}

Macnab MF, Bohmer PD, Seager JR. Evaluation of the 3-drug combination, Rifater, versus 4-drug therapy in the ambulatory treatment of tuberculosis in Cape Town. *South African Medical Journal* 1994;**84**(6):325–8. [MEDLINE: 7740377]

Merle 2012 {published data only}

Merle CS, Sismanidis C, Sow OB, Gninafon M, Horton J, Lapujade O, et al. A pivotal registration phase III, multicenter, randomized tuberculosis controlled trial: design issues and lessons learnt from the Gatifloxacin for TB (OFLOTUB) project. *Trials* 2012; Vol. 13:61. [MEDLINE: 22607233]

Punnotok 1995 {published data only}

Punnotok J, Pumprueg U, Chakorn T. A comparison of two short course tuberculosis chemotherapy regimens, both using Rifater during an intensive phase, with a 3 year follow-up. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1995;**78**(6):298–304. [MEDLINE: 7561554]

Soehardiman 2007 {published data only}

Soehardiman D, Soepandi P, Nawas A. Comparison of Antituberculosis Drugs Between Fixed Dose Combination and Combipack for New Cases of Pulmonary Tuberculosis in Persahabatan Hospital. *Respirology*. Proceeding of the 12th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. 2007; Vol. 12 (Suppl. 4):A237.

Sokolova 1993 {published data only}

Sokolova GB, Koriakin VA, Khalbaeva IV, Elistratova NA, Ziia AV. Combined chemotherapy of patients with tuberculosis - new regimens and dosage forms. *Problemy tuberkuleza* 1993;**(5)**:21–3. [MEDLINE: 8295879]

Xu 2004 {published data only}

Xu WG, Lu W, He HJ, Gu XR. Randomized control study on domestic fixed-dose combinations in the initial treatment of smears positive tuberculosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi [Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases]* 2004;**27**(10):690–3. [MEDLINE: 16201049]

Additional references**Agounitane 1990**

Agounitane D, Chiheb M, Khaled S, Ait Khaled N, Boulahbal F, Chaulet P. A therapeutic trial of a combination of 3 essential drugs in a short course of chemotherapy in tuberculosis. Results 6 months after the end of treatment. *Revue des Maladies Respiratoires* 1990;**7**(3):209–13.

Agrawal 2002

Agrawal S, Singh I, Kaur KJ, Bhade SR, Kaul CL, Panchagnula R. Bioequivalence assessment of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a fixed dose combination

of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol vs. separate formulations. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002;**40**(10):474–81.

Albanna 2013

Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *The European Respiratory Journal* 2013; **42**(3):721–32. [MEDLINE: 23314904]

Bellabas 1989

Bellabas M, Khaled S, Khaled NA, Boulahbal F, Chaulet P. Therapeutic trial of a combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in the first 2 months of treatment of pulmonary tuberculosis. *Revue des Maladies Respiratoires* 1989;**6**(1):59–64.

Blomberg 2001

Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization* 2001;**79**:61–8.

CDC 2003

Centers for Disease Control and Prevention. *Treatment of Tuberculosis*. Vol. **MMWR 52**[RR-11], American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America, 2003.

Connor 2004

Connor J. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bulletin of the World Health Organization* 2004;**82**(12):935–9.

Gravendeel 2003

Gravendeel JM, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. *Tuberculosis* 2003;**83**(1-3):183–6.

Higgins 2011

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

ISTC 2014

TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 2014; Vol. Edition 3. TB CARE I, The Hague.

Lefebvre 2011

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.

NICE 2006

Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical Guidelines, CG33. London: National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006.

NICE 2011

National Collaborating Centre for Chronic Conditions and NICE. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical Guidelines, CG117*. London: NICE, 2011.

Nunn 2014

Nunn AJ, Cook SV, Burgos M, Rigouts L, Yorke-Edwards V, Anyo G, et al. Results at 30 months of a randomised trial of FDCs and separate drugs for the treatment of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2014;**18**(10):1252–4. [Nunn 2014]

RevMan 2014

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Rieder 2002

Rieder HL. *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.

STS/BMRC 1991

Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1991; Vol. 143:707–12.

WHO 2002

World Health Organization. Operational guide for National Tuberculosis Control Programmes on the introduction and

use of fixed-dose combination drugs. WHO/CDS/TB/2002.308.Geneva, Switzerland: WHO 2002.

WHO 2009

World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines*. 4th Edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.

WHO 2011

World Health Organization. *WHO Model List of Essential Medicines*. 17th Edition. Geneva: WHO, 2011.

WHO 2013

World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis- 2013 revision. Geneva: WHO 2013.

WHO 2014a

World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2014*. Geneva: WHO, 2015.

WHO 2014b

World health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2nd ed. Geneva: WHO, 2014.

Zwolska 1998

Zwolska Z, Niemirowska-Mikulska H, Augustynowicz-Kopec E, Walkiewicz R, Stambrowska H, Safianowska A, et al. Bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from fixed-dose combination capsules. *The International Journal of Tuberculosis Lung Disease* 1998;**2**(10):824–30.

* Indicates the major publication for the study

CHARACTERISTICS OF STUDIES

Characteristics of included studies [ordered by study ID]

Bartacek 2009

Methods	<p>Design: Open, multicenter, multinational, randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation: used a computer random number generator, by an independent central randomization institute</p> <p>Allocation concealment: sealed, serially numbered, opaque randomisation envelopes</p> <p>Blinding: none</p> <p>Duration: not mentioned</p>
Participants	<p>Number of participants: 1159 randomized</p> <p>Males: 68% (per-protocol population)</p> <p>Inclusion criteria: New pulmonary tuberculosis patients, aged 15 years or more with at least two sputum specimens positive for acid-fast bacilli (AFB) on direct smear microscopy or one sputum specimen positive for AFB on direct microscopy and postero-anterior chest X-ray consistent with Pulmonary tuberculosis; with written informed consent form to participate in the study and willingness to comply with the protocol</p> <p>Exclusion criteria: a body weight <30kg; known or suspected hypersensitivity to Rifamycins and/or to Isoniazid, and/or to Pyrazinamide and/or to Ethambutol hydrochloride and/or any of excipients; history of drug-induced hepatitis; suspected or known as case of acute and chronic liver disease regardless of their origin; suspected or known as case of renal failure; suspected or known as case of peripheral optic neuritis, acute gouty arthritis (on clinical diagnosis) or history of gout; tuberculosis meningitis; any conditions (except HIV infection) that might prove fatal during the study (e.g., metastatic cancer); poor general condition requiring additional measures to ensure survival; immunosuppressive treatment (e.g., corticosteroids) during the whole study period; history of alcohol or drug abuse and history of psychiatric illness likely to lead to uncooperative behavior, or pregnancy</p> <p>Completeness of follow up: 60.7% of patients (per-protocol population)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: not reported</p> <p>HIV status: Included only six HIV positive patients, one in the 4FDCs group and five in the SDF</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen (2HRZE/4HR):</p> <p>Intervention:</p> <p>1. Fixed-dose combination tablets: Rimstar® (isoniazid 75mg, rifampicin 150mg, pyrazinamide 400mg and ethambutol 275 mg per tablet) given for the first 2 months (intensive phase), followed by Rimactazid® (isoniazid 75mg and rifampicin 150mg) for the succeeding 4 months (continuation phase) (N=582)</p> <p>Doses used: “on the basis of body weight according to the international recommendations (WHO and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease [The Union])” (Blomberg 2001)</p> <p>Control:</p> <p>1. Single formulations of the same drugs, in both phases (intensive and continuation) (N=577)</p> <p>Doses used: “according to the national treatment standards of each respective country”</p> <p>The mean daily dosage of H, Z and E at intensive phase in FDCs group was lower</p>

	compared with SDF group; the R dose were similar in both groups For whole treatment, drugs were taken daily and according to the body weight for the total of participants
Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sputum smear conversion rate at 2 and 6 months 2. Treatment failure 3. Relapse rate at months 12 4. Adverse events: serious; those leading to discontinuation of therapy and other adverse events 5. Death 6. Patient satisfaction with tablets: problems on swallowing, convenient number of tablets and acceptable taste
Notes	<p>Locations: Egypt, Indian, Pakistan, the Philippines and Thailand</p> <p>Setting: not described</p> <p>Source of funding: not mentioned</p> <p>Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 12 months after initiation of treatment. Sputum smear conversion rate was measured at 2, 4, 6, 9 and 12 months after initiation of treatment. Adverse events were assessed at each visit. Patient satisfaction with tablets was noted at 2 months

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Using a computer random number generator
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Central randomisation institute which provide sequentially numbered, opaque, sealed envelopes
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	No blinding, but the review authors judge that outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Missing outcome data, balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Most of expected outcomes are included in the published report
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Chalet 1995

Methods	<p>Design: Randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation: not stated</p> <p>Allocation concealment: not stated</p> <p>Blinding: not stated</p> <p>Duration: not mentioned</p>
Participants	<p>Number of participants: 250 randomized</p> <p>Males: 74% (of 196 patients initially sensitive to isoniazid)</p> <p>Inclusion criteria: New pulmonary tuberculosis patients (aged 15 or more) confirmed by chest x-ray and sputum smear. They should live in Alger and accepted medical monitoring for two years</p> <p>Exclusion criteria: not reported</p> <p>Completeness of follow up: 86% (ITT population)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 8.4% (16/190 tested). (FDCs H:2, S:4, H&S:4 and SDF H:2, S:2, H&S:4)</p> <p>HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen (2HRZ/4HR):</p> <p>Intensive phase (8 weeks):</p> <p>Intervention:</p> <p>1. 3FDCs (isoniazid 50mg, rifampicin 120mg and pirazinamide 300mg per tablet) (N=124)</p> <p>Doses used: four tablets for patients weighing less than 44kg, five tablets for patients weighing 44-50kg and six tablets for patients weighing 50kg or more</p> <p>Control:</p> <p>1. The same drugs, as single formulations (N=126)</p> <p>Doses used: isoniazid 300mg; rifampicin 450mg for patients weighing less than 50kg and 600mg for 50kg or more; and pirazinamide 1500mg for patients weighing less than 50kg and 2000mg for 50kg or more</p> <p>Continuation phase (20 weeks):</p> <p>1. 2FDCs (isoniazid and rifampicin) for all participants: three tablets (isoniazid 100mg and rifampicin 150mg per tablet) for patients weighing 50kg or less and two tablets (isoniazid 150mg and rifampicin 300mg per tablet) for patients weighing more than 50kg</p> <p>Treatment was administered daily, as DOT with patients kept in hospital at the beginning of intensive phase; and as outpatients and self-administered the rest of time</p>
Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <p>1. Culture conversion at 2 months</p> <p>2. Treatment failure</p>

Chaulet 1995 (Continued)

	<p>3. Relapse</p> <p>4. Adverse events: those leading to discontinuation of therapy and other adverse events</p> <p>5. Acquisition of drug resistance</p> <p>6. Treatment adherence</p> <p>7. General satisfaction with formulations</p>
--	--

Notes	<p>Three publications for the same clinical trial (Agounitstane 1990; Bellabas 1989 and Chaulet 1995). Most outcomes were assess according to the data provided in Chaulet 1995; the most recent publication. Preliminary results had been previously published (Agounitstane 1990 and Bellabas 1989)</p> <p>Location: Algeria</p> <p>Setting: The Matiben Chest Clinic at the West Algiers University Teaching Hospital and 3 other outpatient clinics in Algiers</p> <p>Source of funding: National Institute of Higher Medical Sciences in Alger and the Ministry of Health</p> <p>Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 2 years after initiation of treatment. Sputum smears and culture were examined at 8, 24, and 28 weeks, and every six months (follow-up) after initiation of treatment. Adverse events were assessed at each visit and at 2 months. For the treatment adherence time to follow-up was not reported. Patient satisfaction with formulations was noted at 2 months
-------	--

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information about random sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)

Chaulet 1995 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Reasons for missing outcome data were not reported
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Geiter 1987

Methods	<p>Design: Open multicenter randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation sequence: not stated</p> <p>Allocation concealment: not stated</p> <p>Blinding: none</p> <p>Duration: four years and five months, from October 1981 to March 1986</p>
Participants	<p>Number of participants: 701 randomized</p> <p>Males: 27.8% (protocol population)</p> <p>Inclusion criteria: Adults, newly diagnosed with pulmonary tuberculosis due to <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and freely consenting to participate in the study</p> <p>Exclusion criteria: not reported</p> <p>Completeness of follow up: 87.2% (of 538 "eligible patients")</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 4.6% (32/701 randomized); FDCs:13 and SDF:19. Also 56 participants with "likelihood of initial isoniazid resistance" of "eligible patients": FDCs:28 and SDF:28</p> <p>HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen (2HRZ/4HR):</p> <p>Intervention:</p> <p>1. 3FDCs tablets Rifater® (isoniazid 75mg, rifampicin 150mg and pyrazinamide 400mg per tablet) given for the first two months, followed by 2FDCs tablets Rifimate® (isoniazid and rifampicin) for the next four months (N=169)</p> <p>Doses used: three tablets for patients weighing less than 50kg, four tablets for patients weighing 50-70kg and five tablets for patients weighing more than 70kg during intensive phase. Doses given during continuation phase were not reported</p> <p>Control:</p> <p>1. The same drugs given as separate formulations (N=532)</p> <p>Doses used: not reported</p> <p>For whole treatment, drugs were taken daily and self-administered as outpatients in both groups</p>
Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sputum conversion at 8 weeks 2. Adverse drug reactions: those leading to discontinuation of therapy and other adverse events 3. Compliance 4. Death

Notes	Location: United States of America Setting: tuberculosis clinics Source of funding: not mentioned Comments: <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 2 years after completion of treatment. Time for assessment of reported outcomes was informed “during the first 8 weeks of therapy” 	
Risk of bias		
Bias	Authors’ judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information about random sequence generation process to permit judgement of ‘Low risk’ or ‘High risk’
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of ‘Low risk’ or ‘High risk’
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	No blinding, but the review authors judge that outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding, but the review authors judge that outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers for missing data across intervention and control groups
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of ‘Low risk’ or ‘High risk’
Other bias	High risk	The trial was designed with the amended protocol of a former study and followed an unbalanced randomization scheme (60% of patients were randomized to the FDCs regimen and 20% to each of the two original treatment arms)

Methods	<p>Design: Parallel-group, open-label, noninferiority, multicenter, randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation sequence: using a computer random number generator</p> <p>Allocation concealment: by sealed opaque envelopes with a serial number and details of treatment regimen</p> <p>Blinding: none</p> <p>Duration: five years, from 2003 to 2008</p>
Participants	<p>Number of participants: 1585 randomized</p> <p>Males: 66.6% (per-protocol population)</p> <p>Mean age: 34 years (SD: 13.5) (protocol population)</p> <p>Inclusion criteria: Newly diagnosed pulmonary tuberculosis adults (aged 18 or more) with 2 sputum specimens positive for acid-fast bacilli on direct-smear microscopy, had received either no previous antituberculosis chemotherapy or less than 4 weeks of chemotherapy for the current disease episode, had a firm home address that is readily accessible for visiting for the total duration of the trial (including follow up period) and had provided written informed consent form to participate in the study</p> <p>Exclusion criteria: had tuberculous meningitis or other extrapulmonary disease, insulin-dependent diabetes, chronic liver or kidney disease, blood disorders, peripheral neuritis; were known to be pregnant or were breast feeding; had a history of psychiatric illness or alcoholism; or had any contraindication to any medications used in the study. Patients with no positive culture result at entry or rifampicin resistance before treatment were excluded post randomization</p> <p>Completeness of follow up: 85% (patients included at modified intention-to-treat analysis at 18 months)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: initially isoniazid-resistant isolates participants 11.2% (127/1132 with initial result); FDCs:65 and SDF:62</p> <p>HIV status of patients was reported (HIV positive N=77)</p>
Interventions	<p>26-week treatment regimen (8HRZE/18HR):</p> <p>Intensive phase (8 weeks of daily treatment):</p> <p>Intervention:</p> <p>1. 4FDCs (isoniazid 75mg, rifampicin 150mg, pirazinamide 400mg and ethambutol 275mg per tablet) (N=798)</p> <p>Doses used:</p> <p>Two tablets for patients weighing 30-37kg, three tablets for patients weighing 38-54kg, four tablets for patients weighing 55-70kg and five tablets for patients weighing more than 70kg</p> <p>Control:</p> <p>1. The same drugs, as single formulations with isoniazid 100mg, rifampicin 150mg, pirazinamide 400mg and ethambutol 400mg per tablet (N=787)</p> <p>Doses used:</p> <p>For patients weighing 30-37kg H: 1.5; R: 2; Z: 2 and E: 1.5 tablets</p> <p>Patients weighing 38-54kg H: 2.5; R: 3; Z: 3 and E: 2 tablets</p> <p>Patients weighing 55-70kg H: 3; R: 4; Z: 4 and E: 3 tablets</p> <p>Patients weighing more than 70kg H: 3.5; R: 5; Z: 5 and E: 3.5 tablets</p> <p>Continuation phase (18 weeks of 3 times weekly treatment):</p> <p>1. 2FDCs (isoniazid 150mg and rifampicin 150mg) for all participants</p> <p>Doses used:</p> <p>Two tablets for patients weighing 30-37kg, three tablets for patients weighing 38-54kg,</p>

	four tablets for patients weighing 55-70kg and five tablets for patients weighing more than 70kg For whole treatment, drugs were given as self-administered treatment checked by health workers on Sundays and as directly observed treatment during the remaining 6 days	
Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Culture conversion at 2 months 2. Treatment failure at 18 months 3. Relapse at 18 months 4. Adverse events in the first two months: serious; those leading to discontinuation of therapy and other adverse events 5. Acquisition of drug resistance 6. Death <p>Outcomes reported and not used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unfavorable outcome: a combined endpoint of: 1) bacteriological failure or relapse by 18 months after treatment initiation, 2) treatment changed after 5 months because of 2 positive sputum smear results or a clinical or radiographic deterioration in the absence of bacteriological confirmation; and 3) death, definitely or probably attributable to tuberculosis 2. Favorable response: sputum culture negative at 18 months (or 24 months, if the 18 months result was unavailable) 	
Notes	<p>Two publications for the same clinical trial (Lienhardt 2011 and Nunn 2014). All outcomes were assessed according to the data provided in Lienhardt 2011. In Nunn 2014 the assessment was done at 30 months after initiation of treatment and is the most recent publication; but the results confirm those found in Lienhardt 2011 and the authors suggest that the follow-up should be limited to 18 months after initiation of treatment in this kind of clinical trials</p> <p>Locations: Algeria, Bolivia, Colombia, Guinea, Mozambique, Nepal, Perú, Tanzania, Vietnam</p> <p>Setting: “clinical trial sites” (different in each country)</p> <p>Source of funding: United States Agency for International Development</p> <p>Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 30 months after initiation of treatment. Patients were seen at the end of the second, third, fifth, and sixth month during treatment and then at 8, 10, 12, 15, 18, 24 and 30 months in the follow-up phase. Adverse events were assessed in each visit. Sputum sample was collected at each visit 	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random allocations were computer generated
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Sequentially numbered, opaque sealed envelopes were used

Lienhardt 2011 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	No blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Most of primary and secondary outcomes have been changed compared to available protocol
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Munteanu 2004

Methods	<p>Design: Randomized clinical trial Generation of allocation sequence: not stated Allocation concealment: not stated Blinding: not stated Duration: 1 year and 1 month, from August 2001 to September 2002</p>
Participants	<p>Number of participants: 40 randomized Males: 63.2% (per-protocol population). Age range: 20-50 years Inclusion criteria: New diagnosed pulmonary tuberculosis adults (aged 16 year or older) confirmed by sputum smear and culture; and freely consented to participate in the study Exclusion criteria: presence of hepatic, renal, or hematologic disorders that imposes an individualization of dosage; presence of any type of ocular retro bulbar neuritis that may contraindicate Ethambutol; pregnancy; presence of severe neuropsychiatric disorders, alcoholism, or other conditions that endanger the patient's life (cancer, HIV positive) which is unlikely to complete the study; contacts of patients with TB with demonstrated resistant organisms; recurrences Completeness of follow up: 95% (ITT population) Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 0% (0/38 tested) HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen (2HRZE/4HR): Intervention: 1. 2FDCs (isoniazid 150mg and rifampicin 300 per tablet) during all treatment, comple-</p>

	<p>mented with pyrazinamide and ethambutol as single-drug formulations in the intensive phase. In continuation phase isoniazid supplementary was done to achieve the dose of 10mg/kg (N=20)</p> <p>Control: 1. The same drugs, but in separate formulations (N=20)</p> <p>Doses used: not reported Treatment was administered as DOT in both groups; daily and admitted to the hospital during the intensive phase and 3 times per week as out-patients during the continuation phase</p>	
Outcomes	<p>Outcomes used in this review 1. Culture conversion rate at 2 months 2. Adverse events: serious; those leading to discontinuation of therapy and other adverse events</p> <p>Outcomes reported and not used in this review 1. Therapeutic success rate at follow-up</p>	
Notes	<p>Location: Romania Setting: hospital Source of funding: not mentioned Comments: • Follow-up duration: 1 year after initiation of treatment. Time for assessment of reported outcomes was not informed</p>	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information about random sequence generation process
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Missing data have been imputed using appropriate methods
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

RCTAI 1989

Methods	<p>Design: Randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation: not stated</p> <p>Allocation concealment: serially numbered envelopes</p> <p>Blinding: not stated</p> <p>Duration: 1 year, from August 1986 to August 1987</p>
Participants	<p>Number of participants: 229 randomized</p> <p>Males: 70% (of included population on final analysis)</p> <p>Inclusion criteria: New pulmonary tuberculosis patients, aged at least 15 years and weighing not less than 30kg, without complications (tuberculous or nontuberculous) that could interfere with tuberculosis treatment</p> <p>Exclusion criteria: patients with "poor condition or were moribund" and "cases with pleural effusion if the effusion obscured more than one third of lung field"</p> <p>Completeness of follow up: 91.7% of patients (ITT population)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 16.2% (34/210 tested) (H:26, R:5, H&R:3; FDCs:19 and SDF:15)</p> <p>HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>26-week treatment regimen (8HRZ/18HR):</p> <p>Intervention:</p> <p>1. 3FDCs tablets Rifater (isoniazid 80mg, rifampicin 120mg and pyrazinamide 250mg per tablet) given for the first 8 weeks, followed by 2FDCs tablets Rifinah (isoniazid 100mg and rifampicin 150mg per tablet) for the next 18 weeks (N=102)</p> <p>Doses used:</p> <p>Intensive phase: three tablets for patients weighing 30-39.9kg, four tablets for patients weighing 40-49.9kg and five tablets for patients weighing 50-60kg</p> <p>Continuation phase: three tablets for patients weighing 30-39.9kg, three tablets for patients weighing 40-49.9kg and four tablets for patients weighing 50-60kg</p> <p>Control:</p> <p>1. The same drugs given as separate formulations (N=108)</p> <p>Doses used (mg/kg):</p> <p>Intensive phase:</p> <p>For patients weighing 30-39.9kg H: 7.5-10; R: 11.2-15; Z: 18.8-25</p> <p>Patients weighing 40-49.9kg H: 6-7.5; R: 9-11.2; Z: 20-25</p> <p>Patients weighing 50-60kg H: 6.6-8; R: 10-12; Z: 20.8-25</p> <p>Continuation phase:</p> <p>For patients weighing 30-39.9kg H: 7.5-10; R: 11.2-15</p>

	<p>Patients weighing 40-49.9kg H: 6-7.5; R: 9-11.2 Patients weighing 50-60kg H: 6.6-8; R: 10-12 Treatment was daily and self-administered for the whole therapy</p>
Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Culture conversion rate at 8 and 26 weeks after treatment initiation 2. Relapse rates 26-52 weeks after treatment initiation 3. Patient compliance at 8 and 26 weeks after treatment initiation 4. Adverse events: serious and those leading to discontinuation of therapy 5. Death <p>Outcomes reported and not used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bio-availability: serum levels of H, R and Z 2. Acceptability of treatment
Notes	<p>Locations: India Setting: "four centres" (two hospital and two ambulatory centers) Source of funding: "Tata Pharma Indian Limited made available a free supply of Rifater, Rifinah, Ryrazinamide and Rifampicine" Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 26 weeks after completion of treatment. Culture conversion rate and patient compliance were measured at 8 and 26 weeks after treatment initiation. Compliance was assessed by delay in drug collection and surprise pill counting. Patients were expected to collect their drugs every fortnight during the intensive phase and every month during the continuation phase. Time of assessment for the other outcomes was not reported

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information about the random sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced

		by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk' (reasons for missing data provided but not disaggregated)
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Semenova 2003

Methods	<p>Design: Randomized clinical trial Generation of allocation sequence: "by the method of random numbers" Allocation concealment: not stated Blinding: not stated Duration: two years and one month, from October 1999 to November 2001</p>
Participants	<p>Number of participants: 387 randomized Males: 58.9% (ITT population) Inclusion criteria: Newly diagnosed pulmonary tuberculosis adults; aged 16 to 50 years Exclusion criteria: not reported Completeness of follow up: not reported Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 4.9% (19/387 randomized). Specific drug resistance: not reported HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>4-month treatment regimen (4HRZE): Patients were randomly placed into four groups (groups 1 and 3 were intervention groups; and 2 and 4 control groups):</p> <ol style="list-style-type: none"> Group 1 received 4FDCs Mairin-P (daily) (isoniazid 60mg, rifampicin 120mg, pyrazinamide 300mg and ethambutol 225 mg per tablet) + isoniazid tablet + streptomycin (N=207). Dose used: FDCs was dosed by rifampicin, calculating it by 10 mg/kg of body weight, but not more than six tablets. Additional isoniazid was given at 5mg/kg and streptomycin was dosed at 16 mg/kg Group 2 received the same drugs constituting Mairin-P, but as single formulations + streptomycin (N=92). Dose used: isoniazid 10mg/kg, rifampicin 10mg/kg, pyrazinamide 20mg/kg and ethambutol 25mg/kg and streptomycin 16mg/kg Group 3 received the same fixed-combinations than group 1 (daily) without streptomycin (N=51). Dose used: the same than group 1 Group 4 received the same drugs than group 2 without streptomycin (N=18). Dose used: the same than group 2 <p>The mode of treatment administration was not reported for all participants, neither the frequency of treatment in control groups. The treatment was reported only for initial 4</p>

	months (intensive phase) The first and second groups were considered “patients with advanced pulmonary TB” and the third and fourth groups “patients with pulmonary TB of limited localised spread”	
Outcomes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rate of disappearance of clinical symptoms of tuberculosis 2. Sputum conversion at 4 months 3. Cavity closure rate 4. Adverse events: those leading to discontinuation of therapy and other adverse events <p>All reported outcomes were not used in this review because losses were not imputed according to the intervention or control groups</p>	
Notes	<p>Location: Russia Setting: clinic Source of funding: not mentioned Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 4 months after initiation of treatment; time for assessment of the reported outcomes 	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors’ judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random numbers method
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of ‘Low risk’ or ‘High risk’
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome
Selective reporting (reporting bias)	High risk	The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported

Other bias	Unclear risk	Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists
------------	--------------	---

Su 2002

Methods	<p>Design: Randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation sequence: not stated</p> <p>Allocation concealment: not stated</p> <p>Blinding: not stated</p> <p>Duration: not mentioned</p>
Participants	<p>Number of participants: 105 randomized</p> <p>Males: 88.6% (ITT population)</p> <p>Inclusion criteria: patients aged 18 years or more with active pulmonary TB, confirmed by sputum smear and/or culture, and with no history of previous tuberculosis treatment</p> <p>Exclusion criteria: not reported</p> <p>Completeness of follow up: 48.6% (ITT population)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 23.5% (12/51 included in analysis); FDCs:4 resistant to Z and SDF:2 resistant to E and 6 to Z</p> <p>HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen (2HRZE/4HRE):</p> <p>Intervention:</p> <p>1. Fixed-dose combinations tablets with Rifater® (isoniazid 50mg, rifampicin 120mg and pyrazinamide 250mg per tablet) + etambutol as SDF for the first 2 months (intensive phase) followed by Rifinah® 150 (isoniazid 100mg and rifampicin 150mg per tablet) or Rifinah® 300 (isoniazid 150mg and rifampicin 300mg per tablet) + etambutol as SDF for 4 months (continuation phase) (N=57)</p> <p>Doses used:</p> <p>Rifater: three tablets for patients weighing 30-39kg, four tablets for patients weighing 40-49kg and five tablets for patients weighing 50kg or more</p> <p>Rifinah: three tablets of Rifinah 150 for patients weighing less than 50kg or two tablets of Rifinah 300 for patients weighing 50kg or more</p> <p>The ethambutol dose was not reported</p> <p>Control:</p> <p>1. The same drugs given as separate formulations (N=48)</p> <p>Doses used:</p> <p>Isoniazid 300 mg, rifampicin 450 mg, pyrazinamide 1500 mg and etambutol 1200 mg for patients weighing less than 50 kg during the first 2 months, followed by isoniazid 300 mg, rifampicin 450 mg and etambutol 800 mg for 4 months. The dosages for patients weighing 50 kg or more followed the same dosing schedule, except that rifampicin 600 mg was administered</p> <p>For whole treatment, drugs were taken daily and self-administered as outpatients</p>
Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sputum/culture conversion rate at 2 and 6 months 2. Treatment failure 3. Relapse

	4. Patient compliance 5. Adverse reactions: those leading to discontinuation of therapy 6. Death Outcomes reported and not used in this review 1. Patient response to tuberculosis treatment (microbiological, clinical and radiological improvement)	
Notes	Location: Taiwan Setting: hospital (outpatient clinic at chest department) Source of funding: not mentioned Comments: <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 12 months after completion of treatment. Sputum specimen were examined monthly during therapy and in months 3, 6 and 12 after completion of treatment when possible. Adverse events were assessed monthly. Relapse was assessed at 3, 6 and 12 months after completion of treatment or any time relapse was suspected. Patient compliance was evaluated by losses and regimen changes during treatment 	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information about random sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups

Su 2002 (Continued)

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Most of expected outcomes are included in the published report
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Suryanto 2008

Methods	<p>Design: Randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation: not stated</p> <p>Allocation concealment: "alternate allocation of eligible patients to each regimen to obtain equal number for both groups"</p> <p>Blinding: not stated</p> <p>Duration: two years for Gravendeel 2003, from 1999 to 2001 and two months for Suryanto 2008, from December 2004 to January 2005</p>
Participants	<p>Number of participants: 434 randomized</p> <p>Males: 59.7% (ITT population)</p> <p>Mean age: 37.1 years (ITT population)</p> <p>Inclusion criteria: new smear-positive tuberculosis patients with body weight between 33 and 50 kg and written informed consent form to participate in the study</p> <p>Exclusion criteria: not reported</p> <p>Completeness of follow up: 63.1% (ITT population)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: drug sensitivity test not performed (either at the beginning or during follow-up)</p> <p>HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>5-month treatment regimen (2HRZE/3HR):</p> <p>Intervention:</p> <p>1. 4FDCs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol) daily for 2 months during the intensive phase; followed by 2FDCs (isoniazid and rifampicin) three times per week for 3 months during the continuation phase (N=236)</p> <p>Doses used:</p> <p>Intensive phase: the average adult dose contained isoniazid 225mg, rifampicin 450mg, pyrazinamide 1200mg and ethambutol 825mg</p> <p>Continuation phase: the averaged adult dose contained isoniazid 450mg and rifampicin 450mg</p> <p>Control:</p> <p>1. The same drugs as separate formulations (N=198)</p> <p>Doses used:</p> <p>Intensive phase: the average adult dose contained isoniazid 300mg, rifampicin 450mg, pyrazinamide 1500mg and ethambutol 750mg</p> <p>Continuation phase: the average adult dose contained isoniazid 600mg and rifampicin 450mg</p> <p>Both FDCs and SDF, were given under direct supervision at health centers, once weekly during the intensive phase and fortnightly during the continuation phase. The remaining days, drugs were self-administered at home. For all participants, the dose were adjusted to the body weight</p>

Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sputum smear conversion at 2 and 5-6 months 2. Failure 3. Relapse 4. Death <p>Outcomes reported and not used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cured
Notes	<p>Two publications for the same clinical trial (Gravendeel 2003 and Suryanto 2008). All outcomes but one (sputum conversion) were recorded with data found in (Suryanto 2008); because it was the most recent document. Sputum conversion (at two and six months) was available only in the preliminary report (Gravendeel 2003)</p> <p>Location: Republic of Indonesia</p> <p>Setting: “health centres”</p> <p>Source fo funding: Royal Netherlands Tuberculosis Association</p> <p>Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: not reported. Sputum smear was examined at 0, 2, 5 and 6 months from treatment initiation. Cured patients were followed up during 2004-5 for relapse. The assessment for the other outcomes was not reported

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk	Judgement of personal or clinicians
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Alternate allocation of eligible patients
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Potentially inappropriate application of simple imputation

Selective reporting (reporting bias)	High risk	The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Teo 1999

Methods	<p>Design: Randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation: not stated</p> <p>Allocation concealment: not stated</p> <p>Blinding: not stated</p> <p>Duration: Three years and ten months, from October 1983 to August 1987</p>
Participants	<p>Number of participants: 310 randomized</p> <p>Males: 66% (of 179 patients with drug-susceptible bacilli on admission)</p> <p>Inclusion criteria: Patients aged 15 years or more, who had been newly diagnosed for pulmonary tuberculosis, with sputum smear positive for acid-fast bacilli and yielded <i>Mycobacterium tuberculosis</i> on culture</p> <p>Exclusion criteria: not reported</p> <p>Completeness of follow up: 81% (ITT population)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 5.5% (17/307 treated)</p> <p>HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen:</p> <p>Intervention and control groups:</p> <p>Intensive phase:</p> <p>Regimen 1: isoniazid, rifampicin and pyrazinamide + streptomycin for two months (2SHRZ regimen)</p> <p>Regimen 2: the same regimen, but given for only one month (1SHRZ regimen)</p> <p>Regimen 3: the same as regimen 1 but without streptomycin (2HRZ regimen)</p> <p>The three regimens were given daily as fixed-dose combinations or as separate formulations</p> <p>Rifater (isoniazid 50mg, rifampicin 120mg, pyrazinamide 300mg per tablet) was used as a FDCs</p> <p>Doses used:</p> <p>Rifater: 1) four tablets for patients weighing 42kg or less, 2) five tablets for patients weighing 43-57kg and 3) six tablets for patients weighing 58kg or more</p> <p>Regimens given as SDF: 1) H 300mg, R 450mg, Z 1500mg; 2) H 300mg, R 600mg, Z 1500mg; 3) H 300mg, R 600mg, Z 2000mg</p> <p>Streptomycin: 750mg for the regimen 1 and 2 regardless of body weight</p> <p>Continuation phase: isoniazid and rifampin given three times a week as SDF for both treatment groups (intervention and control)</p> <p>Doses used:</p> <p>Isoniazid: six tablets (600mg) for patients weighing 42kg or less, eight tablets (800mg) for patients weighing 43-57kg and 3) ten tablets (1000mg) for patients weighing 58kg</p>

	or more Rifampicin: two capsules (600mg) for all patients Treatment was given as DOT for the whole treatment	
Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Culture conversion at 2 months 2. Treatment failure 3. Relapse 4. Adverse events: those leading to discontinuation of therapy and other adverse events 5. Death 7. Acquisition of drug resistance <p>Outcomes reported and not used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Default 2. Complaints 	
Notes	<p>Two publications of the same clinical trial (STS/BMRC 1991 and Teo 1999). All outcomes were assess according to the data provided in Teo 1999, because is the most recent publication; except sputum conversion at 2 months and adverse events, because these outcomes were available only in the preliminary report (STS/BMRC 1991).</p> <p>Location: Singapore Setting: medical clinic Source of funding: not mentioned Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 5 years after initiation of treatment. Clinical evaluation was carried out by a clinician on admission and monthly up to 18 months, then once every 3 months up to 30 months, and once every 6 months up to 5 years from the date of admission to the study. Five sputum smears was examined bacteriologically (smear and culture) before treatment; thereafter one specimen was examined monthly at months 1 to 6, then two specimens were examined once every month up to 18 months and at each follow-up visit up to 60 months 	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information about random sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding

		(objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Missing outcome data, balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	There was not sufficient information to permit judgement of "Low risk or "High risk"
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Zaka-Ur-Rehman 2008

Methods	<p>Design: Randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation sequence: unclear</p> <p>Allocation concealment: unclear</p> <p>Blinding: not stated</p> <p>Duration: not mentioned</p>
Participants	<p>Number of participants: 293 randomized</p> <p>Males: 63.8% (ITT population)</p> <p>Inclusion criteria: patients aged between 15-55 years with sputum positive pulmonary tuberculosis, who gave consent to participate</p> <p>Exclusion criteria: patients with renal, hepatic, diabetic and cardiac problems, and pregnancy</p> <p>Completeness of follow up: 70% (ITT population)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: not reported</p> <p>HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen (2HRZE/4HRE): Patients were randomly selected into three groups (A, B and C)</p> <p>Intervention (groups A and B):</p> <p>1. Group A. (N=97)</p> <p>Intensive phase: 4FDCs (isoniazid 75mg, rifampicin 120mg, pirazinamide 350mg and ethambutol 250mg per tablet)</p> <p>Doses used: Four tablets for patients weighing less than 50kg and five tablets for patients weighing more than 50kg</p> <p>Continuation phase: 3FDCs (isoniazid 100mg, rifampicin 150mg and ethambutol 300mg per tablet)</p> <p>Doses used:</p>

	<p>Three tablets for patients weighing less than 50kg and four tablets for patients weighing more than 50kg</p> <p>2. Group B. (N=97)</p> <p>Intensive phase: 4FDCs (isoniazid 60mg, rifampicin 120mg, pirazinamide 300mg and ethambutol 225mg per tablet)</p> <p>Doses used: Four tablets for patients weighing less than 50kg and five tablets for patients weighing more than 50kg</p> <p>Continuation phase: 3FDCs (isoniazid 75mg, rifampicin 150mg and ethambutol 300mg per tablet)</p> <p>Doses used: Three tablets for patients weighing less than 50kg and four tablets for patients weighing more than 50kg</p> <p>Control group: 1. Group C: the same drugs as single formulations (N=99)</p> <p>Intensive phase Isoniazid 100mg, rifampicin (150mg and 450mg capsules), pirazinamide 500mg and ethambutol 400mg</p> <p>Doses used: Patients weighing less than 50kg: isoniazid 3 tablets, rifampicin (450mg) 1 capsule, pirazinamide 3 tablets and ethambutol 3 tablets Patients weighing more than 50kg: isoniazid 4 tablets, rifampicin 1 capsule 450mg + 1 capsule 150mg, pirazinamide 4 tablets and ethambutol 4 tablets</p> <p>Continuation phase Isoniazid 100mg, rifampicin (150mg and 450mg capsules) and ethambutol 400mg</p> <p>Doses used: Patients weighing less than 50kg: isoniazid 3 tablets, rifampicin (450mg) 1 capsule and ethambutol 3 tablets Patients weighing more than 50kg: isoniazid 4 tablets, rifampicin 1 capsule 450mg + 1 capsule 150mg, and ethambutol 4 tablets</p> <p>In all groups, treatment was administered daily, by DOT at the hospital for 2 months (intensive phase) and self-administered at home for 4 months (continuation phase)</p>
<p>Outcomes</p>	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sputum conversion at 2 months 2. Relapse 3. Adverse events: serious; those leading to discontinuation of therapy and other adverse events 4. Death 5. Average days for sputum conversion <p>Outcomes reported and not used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Socio economic status: marital status, literacy, working status and geographic area (urban or rural) 2. Laboratory examination (average of haemoglobin level improvement and average decrease of erythrocyte sedimentation rate) 3. Average of weight increase 4. Chest X-rays changes (average of chest X-rays lesions decrease [at 2 months and between 2-6 months], and average decrease of the total lesions)

Notes	<p>Location: Pakistan Setting: hospital Source of funding: not mentioned Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: 6 months after treatment completion. Time for assessment of reported outcomes was not clearly informed. During the intensive phase patients were admitted to the hospital and during the continuation phase they self-administered the treatment at home and returned to the hospital once a months for check-up 	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Drawing of lots
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Assignment envelopes were used without appropriate safeguards ("sealed envelopes with group name in a bag from which the patient chose an envelope")
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	No missing outcome data
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Methods	<p>Desing: Randomized clinical trial Generation of allocation: referring to a random number table Allocation concealment: not stated Blinding: not stated Duration: not mentioned</p>
Participants	<p>Number of participants: 209 randomized Males: 64.4% (per-protocol population) Inclusion criteria: Newly diagnosed uncomplicated pulmonary tuberculosis adults (aged 15 or more) with sputum positive by both smear and culture Exclusion criteria: patients with extrapulmonary or miliary tuberculosis, severe impairment of hepatic or renal function, malignancy, a history of eye disease or hematologic problems, or gout; if they were pregnant, if they had taken corticosteroids or other immunosuppressive drugs; or if they had any other conditions that would introduce risk during chemotherapy Completeness of follow up: 98% (ITT population) Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 7.7% (13/169 tested) FDCs: 2 S, 2 H, 2 S+H, 1 S+H+R and SDF: 1 S, 2 H, 1 R, 1 S+H, 1 S+E+R HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen (2HRZ/4HR): Intervention 1. 3FDCs tablets: Rifater® (isoniazid 80mg, rifampicin 120mg and pyrazinamide 250mg per tablet) for 2 months (intensive phase); followed by 2FDCs: Rifinah® (isoniazid 100mg and rifampicin 150mg or isoniazid 150mg and rifampicin 300mg) for the succeeding 4 months (continuation phase) (N=104) Doses used: Intensive phase: three tablets for patients weighing 30-39kg, four tablets for patients weighing 40-49kg, five tablets for patients weighing 50kg or more Continuation phase: three tablets of Rifinah contained isoniazid 100mg for patients weighing less than 50kg and two tablets of Rifinah contained isoniazid 150mg for patients weighing 50kg or more Control: 1. The same drugs as single formulations (N=105) Doses used: Intensive phase: Patients weighing less than 50kg: three isoniazid 100mg tablets, three rifampicin 150mg tablets and six pirazinamide 250mg tablets Continuation phase: Patients weighing less than 50kg: three isoniazid 100mg tablets and three rifampicin 150mg tablets Patients weighing 50kg or more followed the same dosing schedule for intensive, with exception that four rifampicin 150mg rather than three For whole treatment, drugs were administered daily by DOT in both treatment groups</p>
Outcomes	<p>Outcomes used in this review 1. Culture conversion at 2 and 6 months 2. Relapse 3. Adverse reactions: those leading to discontinuation of therapy and other adverse events</p>

	4. Death Outcomes reported and not used in this review 1. Dosage compliance 2. Preference for patients: data were not imputed according to the intervention or control group (presented as a percentage for the total of participants), 3. Preference of physicians, pharmacists and administrators	
Notes	Location: Urban districts and rural areas of Beijing, China Setting: hospital Source of funding: Hoechst Marion Roussel, Singapore Comments: • Follow-up duration: 2 years after completion of treatment. During the 6-month program, sputum smears were examined each month and cultures were examined at 2, 4, and 6 months. Patients who had completed treatment and who had sputum conversion from positive to negative were followed with sputum smear at 3, 6, 9, 12, 15 and 24 months. Sputum cultures were tested at 6, 12, 18 and 24 months	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Referred to a random number table
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Few missing data in both groups and reasons for loss were given
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	There was not sufficient information to permit judgement of "Low risk or "High risk"

Zhang 1996 (Continued)

Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias
------------	----------	---

Zhu 1998

Methods	<p>Desing: Randomized clinical trial</p> <p>Generation of allocation: not stated</p> <p>Allocation concealment: not stated (with ratio of 2 to 1 in treatment and control groups)</p> <p>Blinding: not stated</p> <p>Duration: not mentioned</p>
Participants	<p>Number of participants: 348 randomized</p> <p>Males: 70.1% (protocol population)</p> <p>Inclusion criteria: Newly diagnosed pulmonary infiltrative tuberculosis patients, confirmed by sputum smear and chest X-ray, aged 15-70 years and weighing above 40 kg</p> <p>Exclusion criteria: patients with serious heart, hepatic or renal diseases, and psychosis, epilepsy or pregnant</p> <p>Completeness of follow up: 88.5% (ITT population)</p> <p>Baseline drug sensitivity test result: initially drug resistant participants 14% (43/308 included in analysis). FDCs:5 S, 13 H, 7 R, 6 H+R, 1 S+E, 3 S+H and SDF:1 S, 2 H, 2 R, 3 H+R</p> <p>HIV status of patients: not reported</p>
Interventions	<p>6-month treatment regimen (2HRZ/4HR):</p> <p>Intervention</p> <p>1. 3FDCs tablets: Rifater® (isoniazid 80, rifampicin 120mg, pyrazinamide 250mg per tablet) for 2 months (intensive phase); followed by 2FDCs tablets: Rifinah® (A: isoniazid 100mg and rifampicin 150 mg per tablet) and/or (B: isoniazid 150 and rifampicin 300 mg per tablet) for the succeeding 4 months (continuation phase) (N=227)</p> <p>Doses used:</p> <p>Intensive phase: four tablets of Rifater for patients weighing 60kg or less and five tablets for patients weighing 60kg or more</p> <p>Continuation phase: one A + one B of Rifinah tablets of for patients weighing 50kg or less; and two B of Rifinah tablets for patients weighing more than 50kg</p> <p>Control:</p> <p>1. The same drugs as separate formulations (N=81)</p> <p>Doses used:</p> <p>Intensive phase: daily isoniazid 300mg and Pyrazinamide 500mg 3 times a day, regardless the body weight. Rifampicin 450mg for patients weighing 50kg or less and 600mg for patients weighing more than 50kg</p> <p>Continuation phase: the dose of isoniazid and rifampicin were the same as for the intensive phase</p> <p>In both cases (FDCs and SDF), drugs were administered daily, except pyrazinamide during the intensive phase as separated formulation given 3 times a day</p> <p>There were three kinds of treatment management (whole-course hospitalization; out-patients treatment during the entire treatment course and hospitalization only during intensive phase), combined with three supervision models respectively (supervision by medical staff; supervision by non-medical staff who had been trained by the medical</p>

	staff [relatives, colleagues] and supervision by medical staff in the intensive phase but non-medical staff in the continuation phase). Treatment and supervision was established according to participants economic status
Outcomes	<p>Outcomes used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sputum conversion rate at 2 and 6 months 2. Compliance 3. Adverse events: those leading to discontinuation of therapy and other adverse events 4. Death <p>Outcomes reported and not used in this review</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resolution of pulmonary lesion in chest radiography 2. Cavity closure rates in X-rays at 6 months 3. Laboratory examination (blood routine, platelet, and urine routine)
Notes	<p>Location: China</p> <p>Trial setting: hospital</p> <p>Source of funding: not mentioned</p> <p>Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up duration: end of treatment. During the 6-month program, sputum smear and culture were examined each month. X-ray was taken at months 2 and at EOT. Blood and urine test were done every month, the same for hepatic and renal function

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information about random sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	"The review authors considered that due of difficulties in blinding the studies interventions for participants and personnel, no specification of blinding methods equals to open design. In addition, the review authors judged that the outcomes were not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding (objective and measurable outcomes)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Potentially inappropriate application of simple imputation
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Characteristics of excluded studies [ordered by study ID]

Study	Reason for exclusion
Brändli 1989	Controlled clinical trial compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis, but with two different treatment regimens in intervention and control groups
Brändli 1993	Randomized clinical trial compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis, but with two different treatment regimens in intervention and control groups
Chu 2004	Randomized clinical trial compared two FDCs: chinese fixed-dose compounds (2FEISU/4FEINING regimen) with 2RIFANAH/4RIFINAH regimen for new smear positive pulmonary tuberculosis patients, presented as abstract for the 9th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 10-13 December 2004, Hong Kong. Unavailability of completed data
Cowie 1990	Randomized clinical trial compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis, but with two different treatment regimens in intervention and control groups
Dubra 1972	Randomized clinical trial compared two different regimens of treatment for pulmonary tuberculosis administered as SDF
Ferreira 2013	Descriptive study of use of 4FDCs tablets for pulmonary tuberculosis
Glatthaar 1991	Randomized clinical trial compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis, but with two different treatment regimens in intervention and control groups
González 1978	Randomized clinical trial compared two different regimens for pulmonary tuberculosis
Herman 2007	Randomized clinical trial compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis, presented as poster in the 12th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Unavailability of completed data
HKCS-BMRC 1989/1991	Randomized controlled trial compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis, but also included tuberculosis patients already treated
ISRCTN95204603	Randomized clinical trial that meet inclusion criteria according to published protocol, but not yet published. Unavailability of data

(Continued)

Macnab 1994	Controlled clinical trial compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis, but with two different treatment regimens in intervention and control groups
Merle 2012	Descriptive study of methodological issue of unpublished RCTs (registration: ClinicalTrials.gov database: NCT00216385). Compared 4FDCs tablets versus 3FDCs + Gatifloxacin for pulmonary tuberculosis
Punnotok 1995	Randomized clinical trial compared different treatment regimens (2Rifater/4Rifinah versus 2Rifater+E/6H+Thiacetazone) for untreated, sputum positive pulmonary tuberculosis
Soehardiman 2007	Randomized clinical trial compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis, presented as poster in the 12th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Unavailability of completed data
Sokolova 1993	Study compared FDCs versus SDF for pulmonary tuberculosis. Not clear if clinical trial, no mention of allocation or randomisation at all
Xu 2004	Randomized clinical trial compared FDCs versus SDF, but with two different treatment regimens in intervention and control groups

DATA AND ANALYSES

Comparison 1. Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death	5	2951	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.35 [1.05, 1.73]
2 Treatment failure	6	3508	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.28 [0.82, 2.00]
3 Relapse	9	3523	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.28 [1.00, 1.64]
4 Death	10	4639	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.98 [0.66, 1.45]
5 Sputum/culture conversion at 2 months	12	4738	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.01 [0.99, 1.03]
6 Sputum/culture conversion at EOT	6	2221	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.99 [0.96, 1.02]
7 Treatment adherence at 8 weeks	3	881	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.04 [0.96, 1.12]
8 Treatment adherence at EOT	5	1229	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.01 [0.97, 1.06]
9 Acquisition of drug resistance	3	491	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.76 [0.15, 3.77]
10 Patient satisfaction	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
10.1 General satisfaction	1	222	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.04 [0.97, 1.12]
10.2 No problems on swallowing	1	1023	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.03 [1.00, 1.06]
10.3 Convenient number of tablets	1	1045	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.50 [1.37, 1.64]
10.4 Acceptable taste	1	1044	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.39 [1.27, 1.51]
11 Serious adverse events	5	3246	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.38 [0.84, 2.27]
12 Adverse events leading to discontinuation of therapy	12	5388	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.94 [0.53, 1.67]
13 Other adverse events	9	4639	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.85 [0.72, 1.00]
14 Time to sputum/culture conversion	1	293	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-3.12 [-7.49, 1.25]
15 Time to relapse	1	15	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-3.0 [-27.77, 21.77]

Comparison 2. Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as negative outcome)	2	2744	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.06 [0.93, 1.20]

2 Treatment failure (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as failure)	2	2744	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.03 [0.90, 1.17]
3 Relapse (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as relapse)	2	2744	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.04 [0.91, 1.19]
4 Death	2	2470	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.26 [0.26, 6.13]
5 Sputum/culture conversion at 2 months (Intention to treat analysis)	2	2744	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.98 [0.91, 1.06]
6 Serious adverse events	2	2703	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.44 [0.86, 2.44]
7 Adverse events leading to discontinuation of therapy	2	2703	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.71 [1.04, 2.81]
8 Other adverse events	2	2703	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.73 [0.41, 1.29]

Comparison 3. Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”

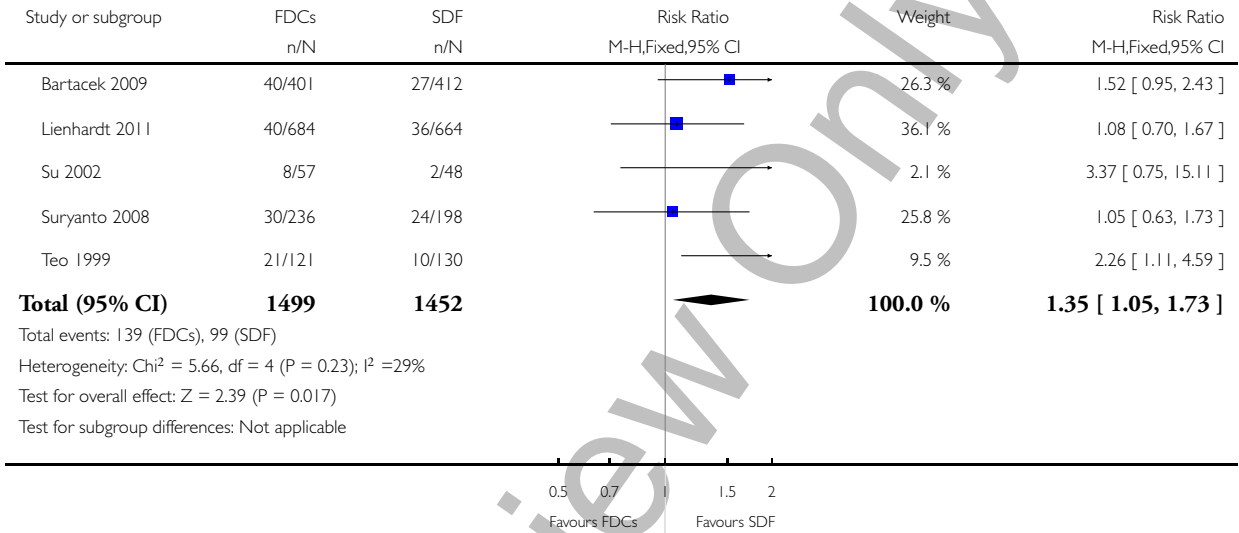
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as negative outcome)	5	3593	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.12 [0.95, 1.32]
2 Treatment failure (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as failure)	6	3843	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.05 [0.94, 1.16]
3 Relapse (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as relapse)	9	4555	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.06 [0.96, 1.18]
4 Sputum/culture conversion at 2 months (Intention to treat analysis)	12	5570	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.99 [0.96, 1.02]
5 Sputum/culture conversion at EOT (Intention to treat analysis)	6	2391	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.98 [0.95, 1.02]

Analysis 1.1. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death

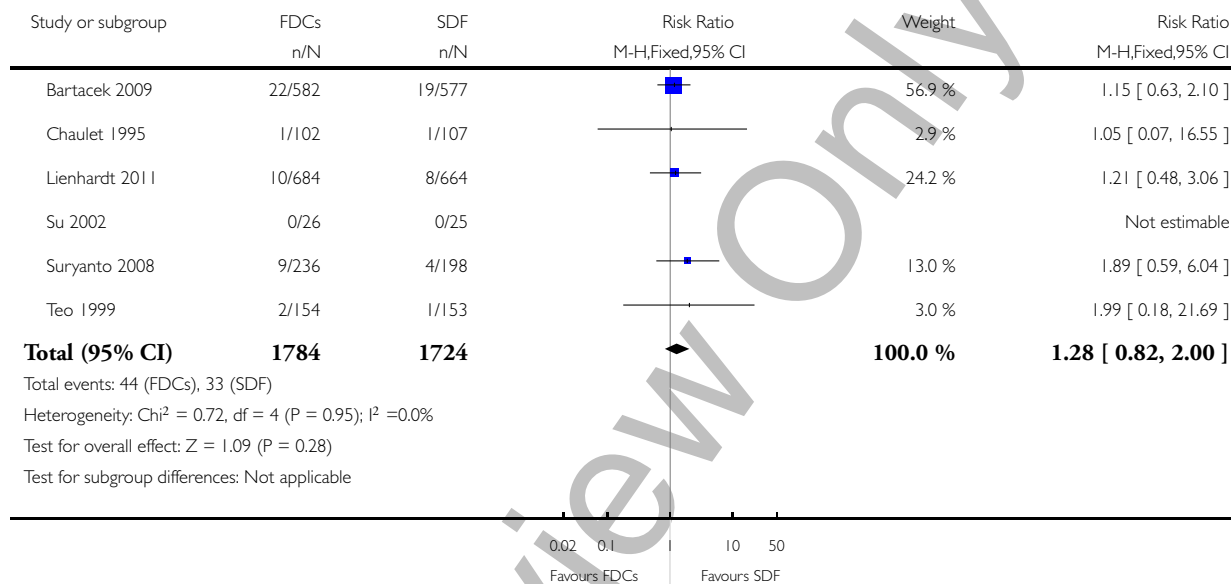


Analysis 1.2. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 2 Treatment failure.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 2 Treatment failure

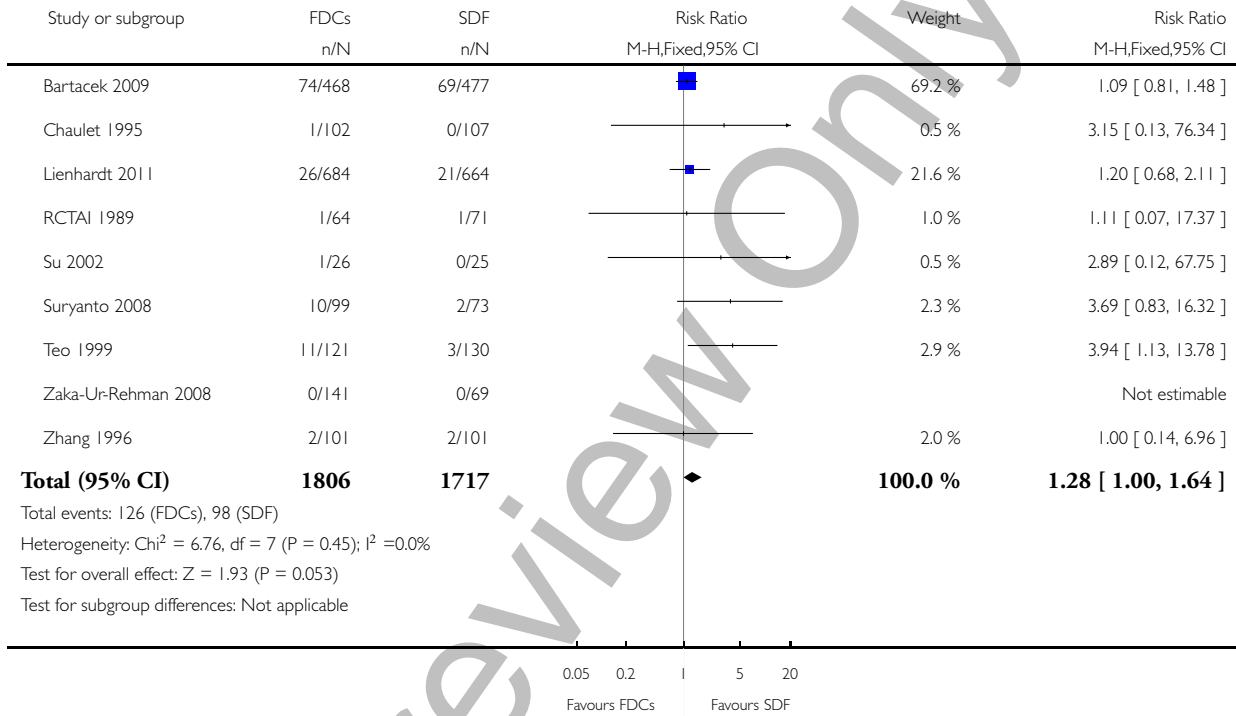


Analysis 1.3. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 3 Relapse.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 3 Relapse

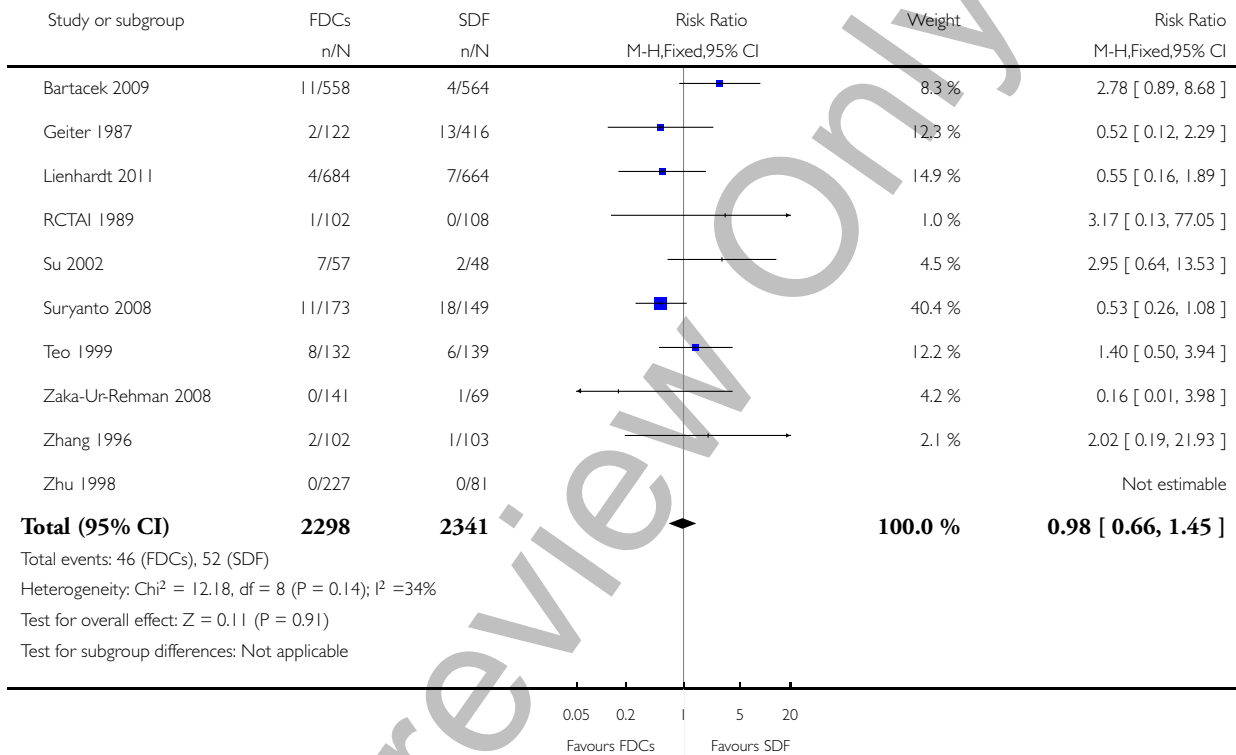


Analysis 1.4. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 4 Death.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 4 Death

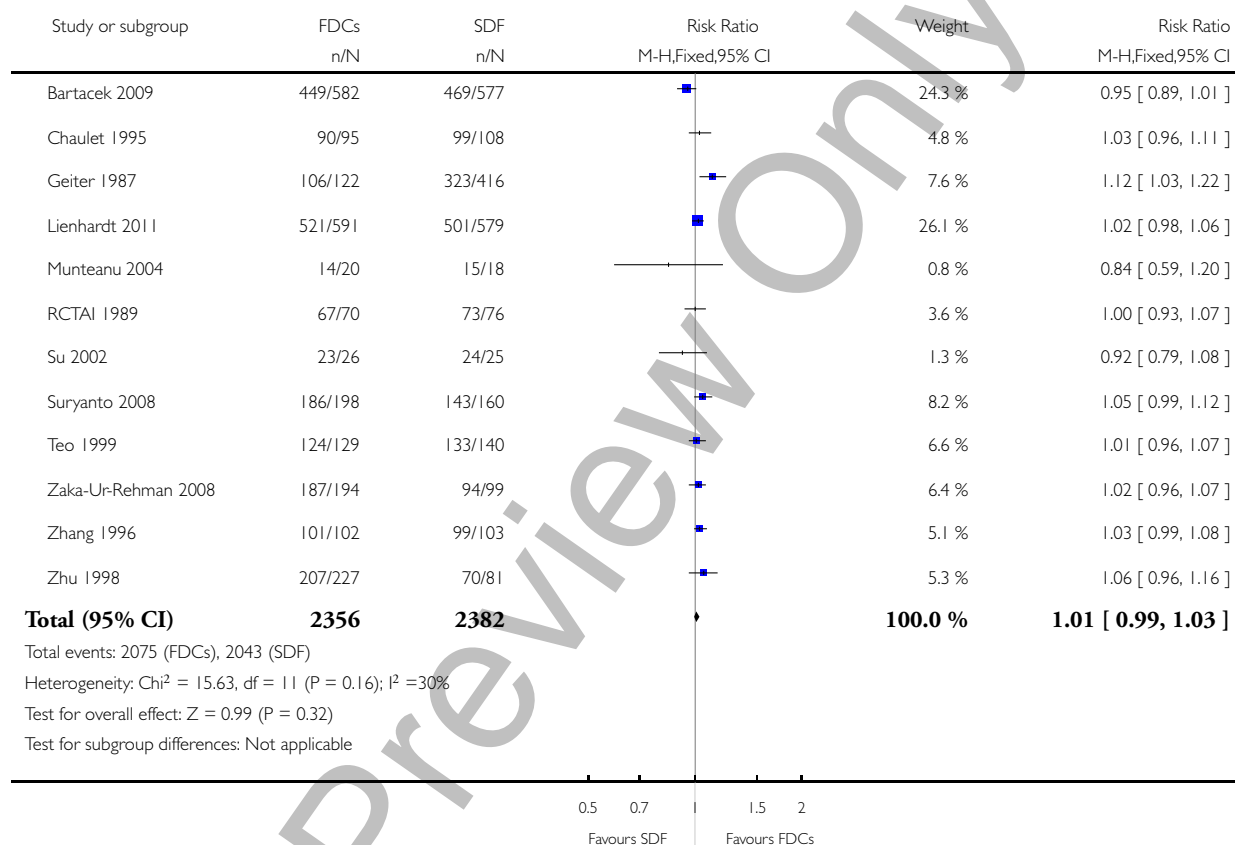


Analysis 1.5. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 5 Sputum/culture conversion at 2 months.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 5 Sputum/culture conversion at 2 months

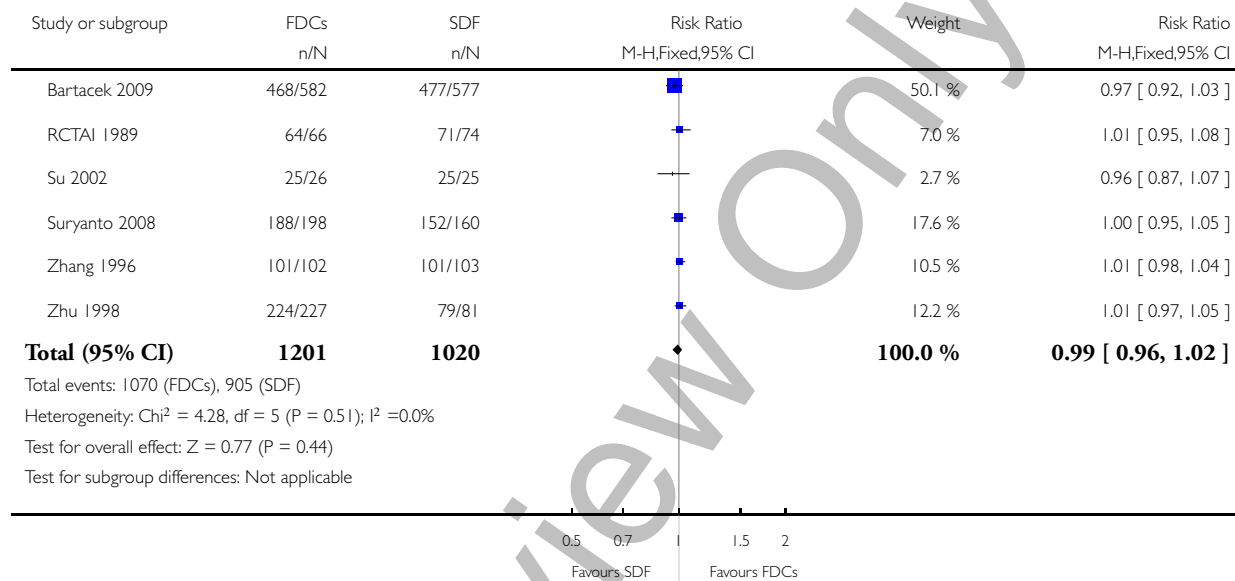


Analysis 1.6. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 6 Sputum/culture conversion at EOT.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 6 Sputum/culture conversion at EOT

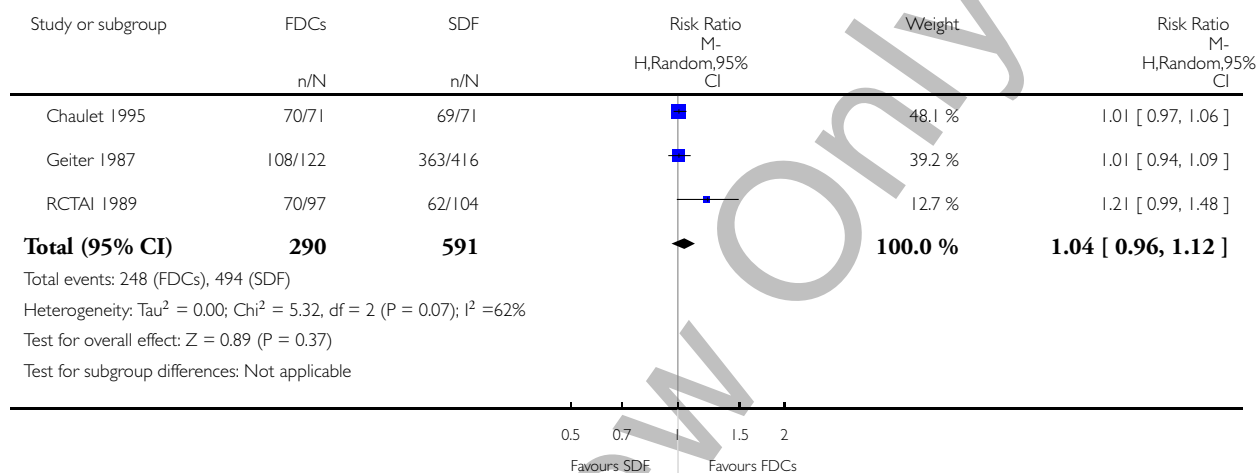


Analysis 1.7. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 7 Treatment adherence at 8 weeks.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 7 Treatment adherence at 8 weeks

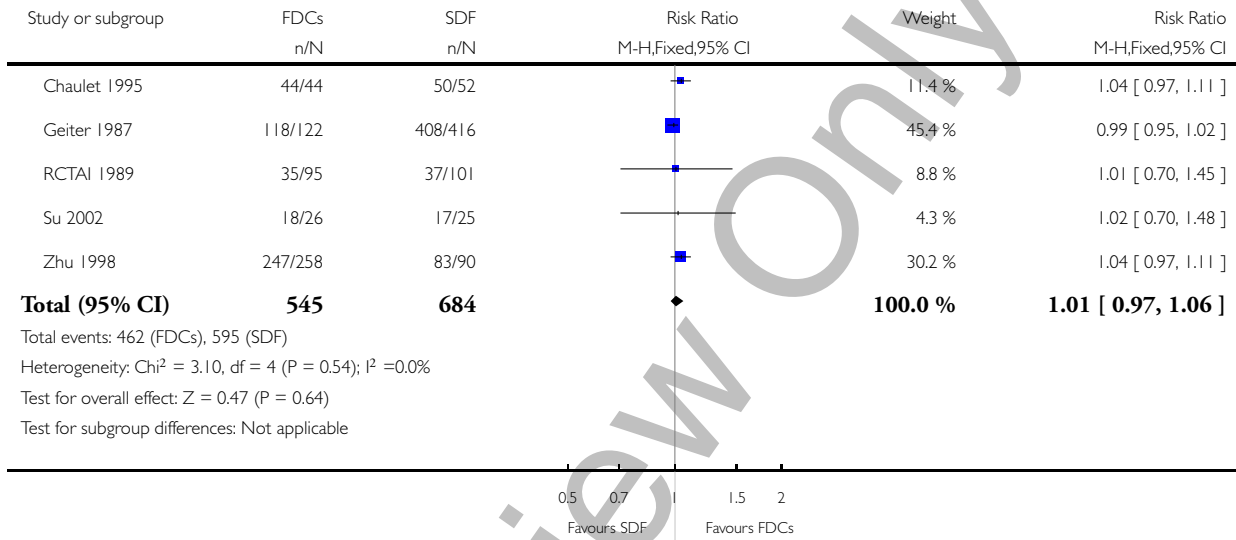


Analysis 1.8. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 8 Treatment adherence at EOT.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 8 Treatment adherence at EOT

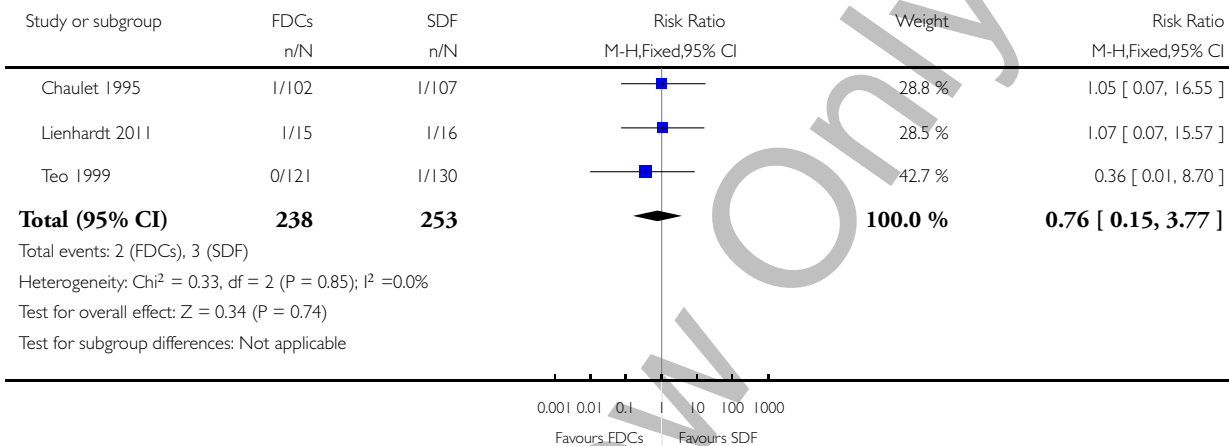


Analysis 1.9. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 9 Acquisition of drug resistance.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 9 Acquisition of drug resistance

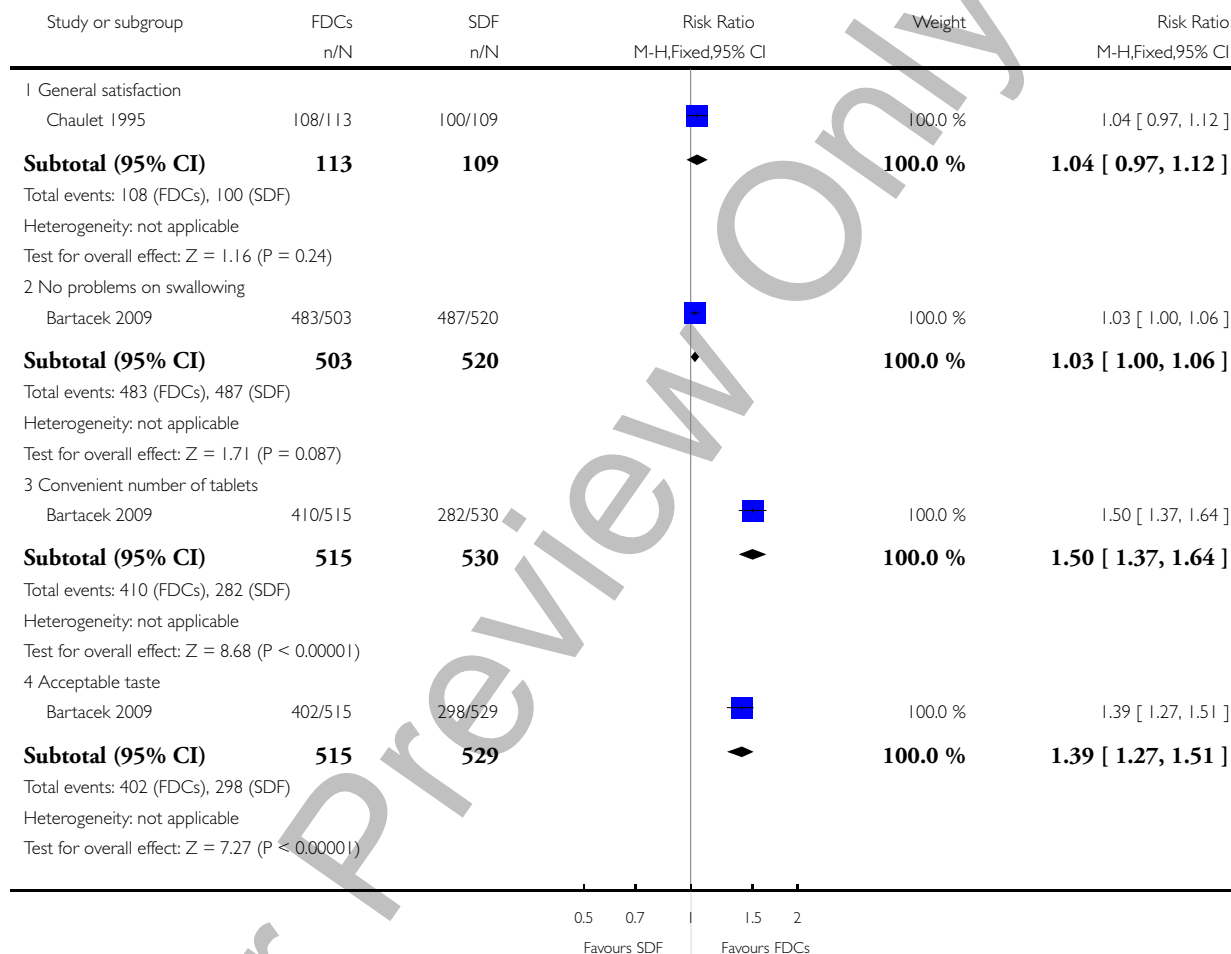


Analysis 1.10. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 10 Patient satisfaction.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 10 Patient satisfaction

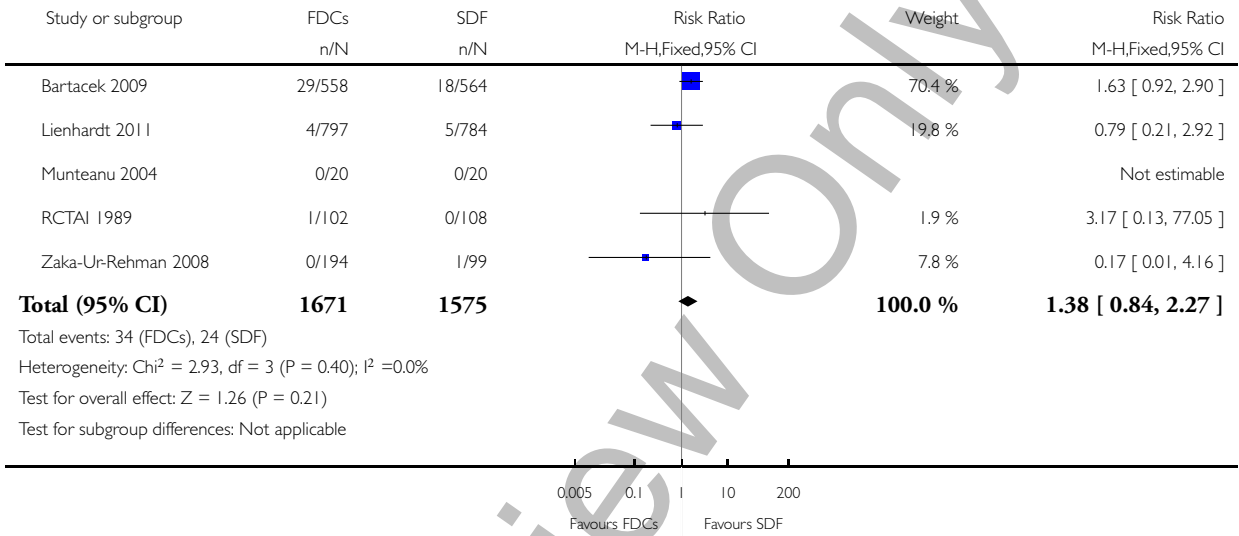


Analysis 1.11. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 11 Serious adverse events.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 11 Serious adverse events

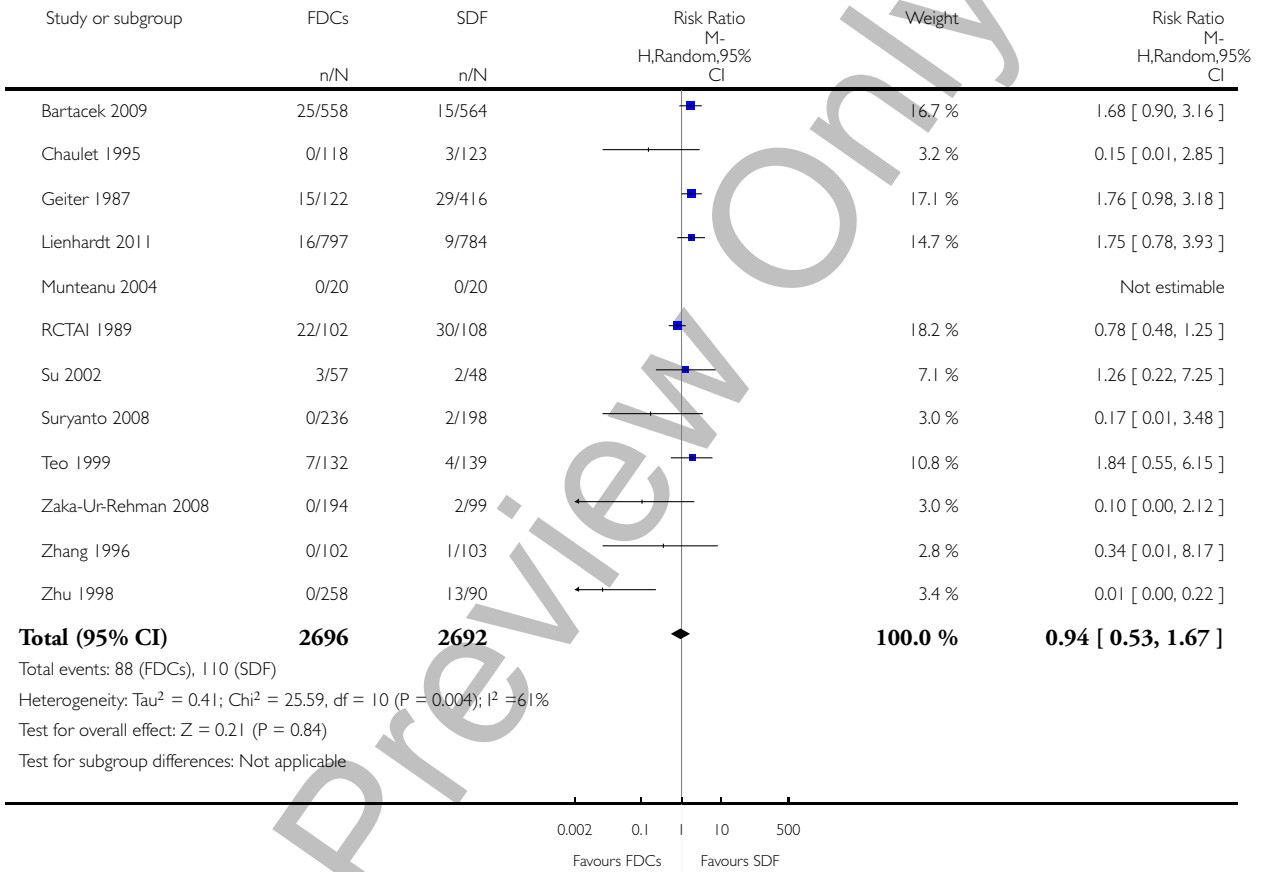


Analysis 1.12. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 12 Adverse events leading to discontinuation of therapy.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 12 Adverse events leading to discontinuation of therapy

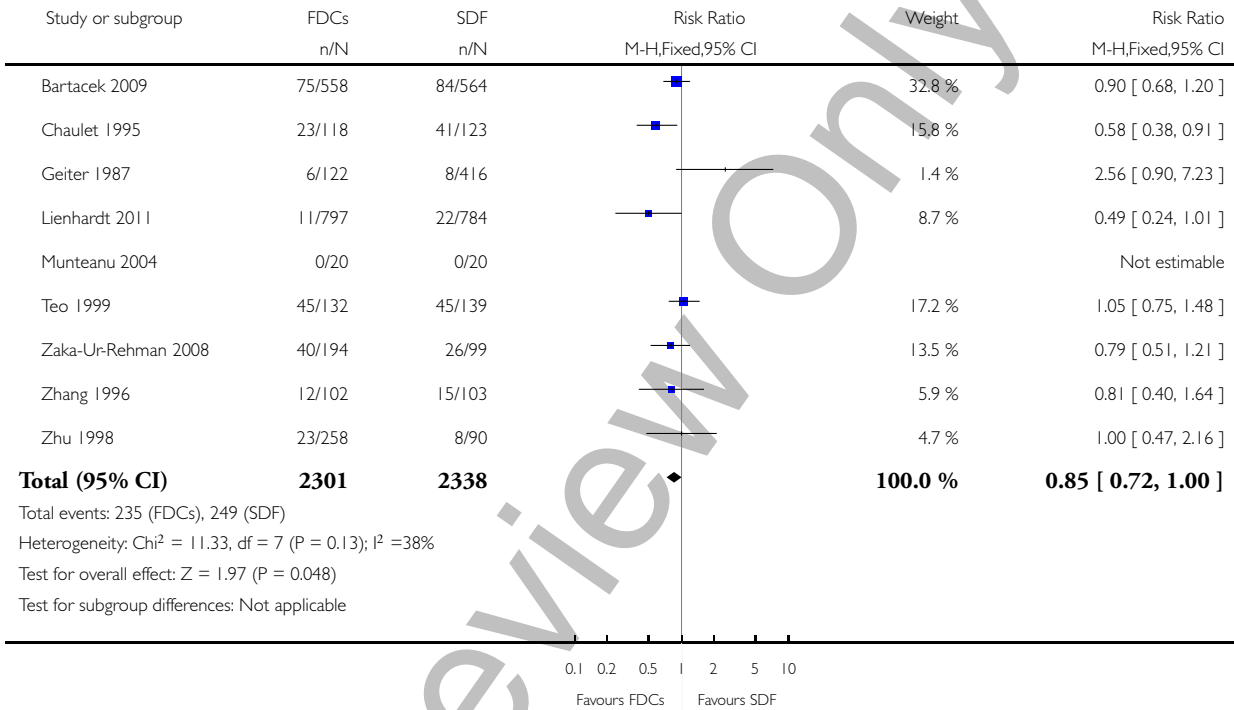


Analysis 1.13. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 13 Other adverse events.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 13 Other adverse events

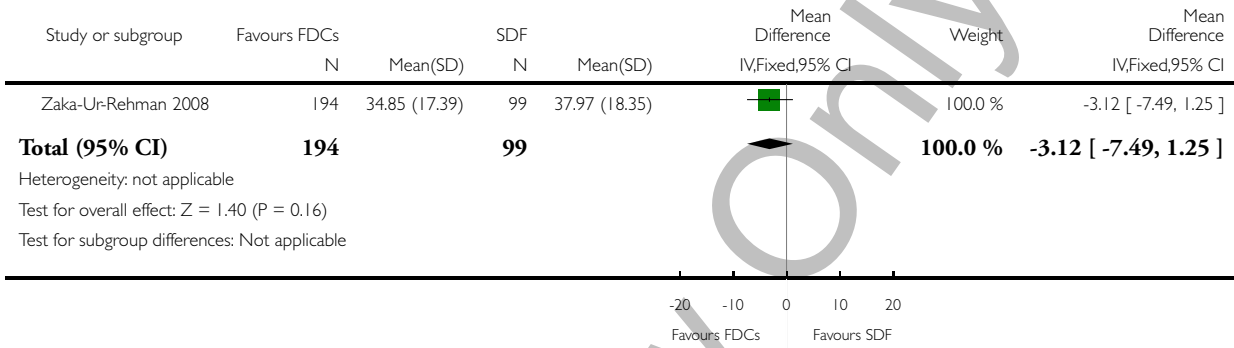


Analysis 1.14. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 14 Time to sputum/culture conversion.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 14 Time to sputum/culture conversion

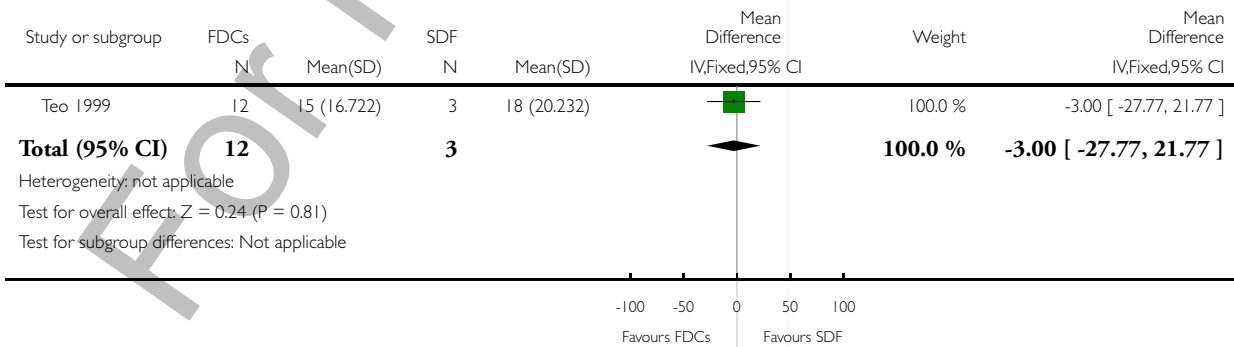


Analysis 1.15. Comparison 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data, Outcome 15 Time to relapse.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 1 Fixed-dose combinations versus single drug formulations as available data

Outcome: 15 Time to relapse

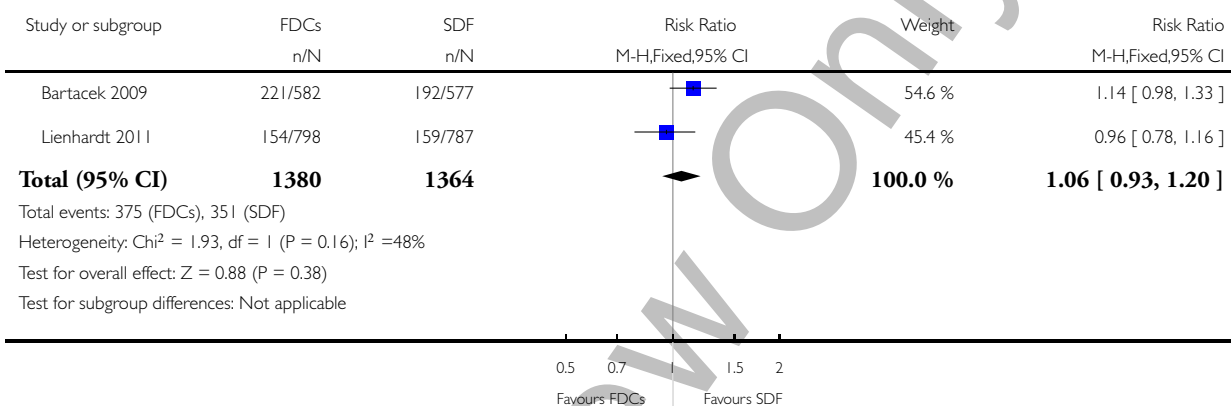


Analysis 2.1. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as negative outcome).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome: 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as negative outcome)

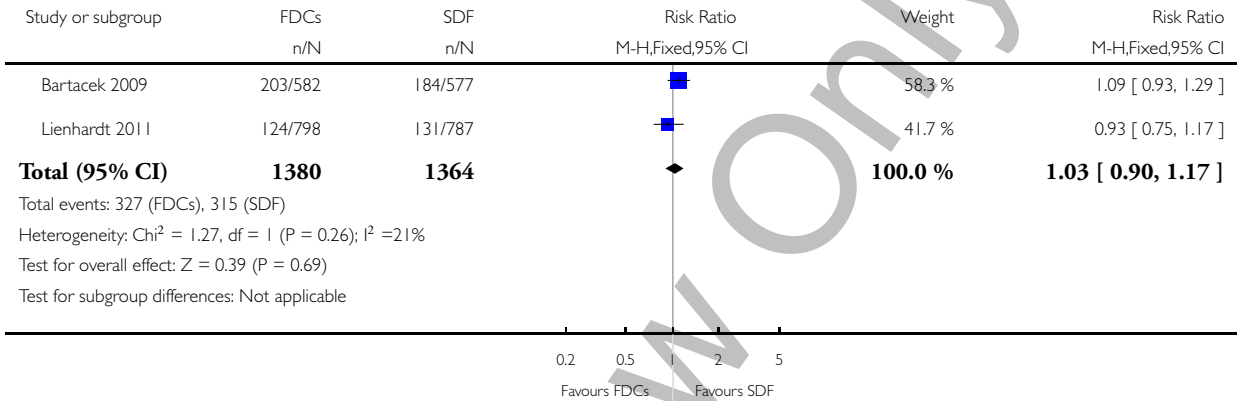


Analysis 2.2. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 2 Treatment failure (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as failure).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome: 2 Treatment failure (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as failure)

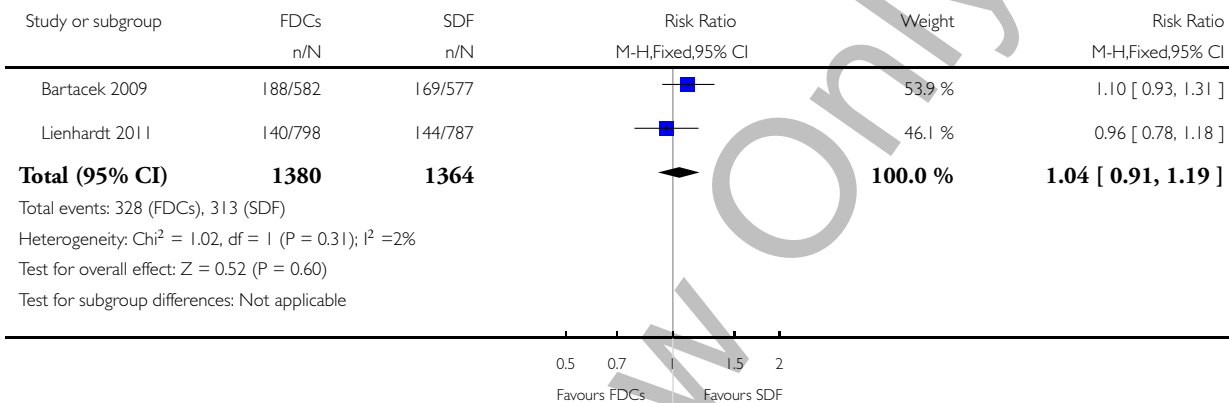


Analysis 2.3. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 3 Relapse (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as relapse).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome: 3 Relapse (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as relapse)

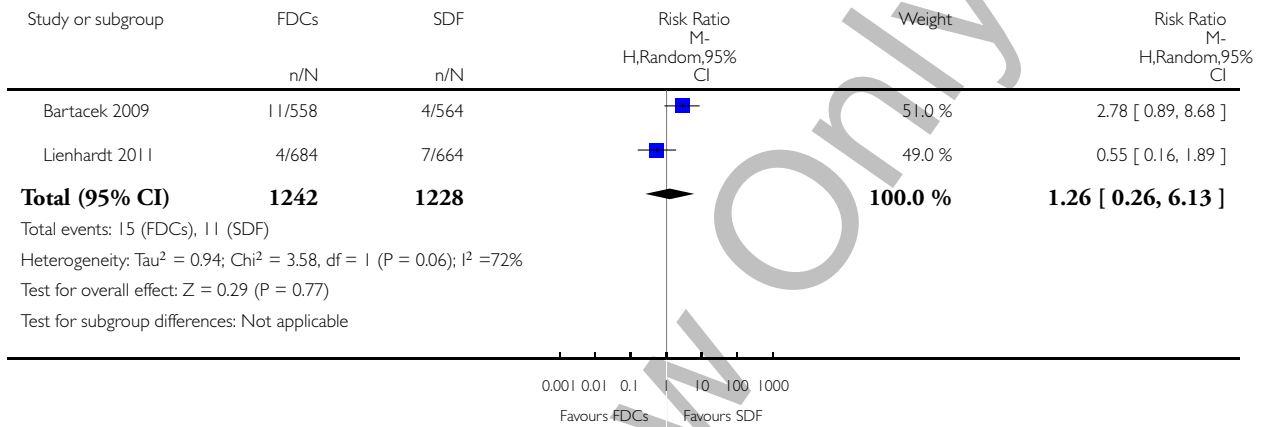


Analysis 2.4. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 4 Death.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome: 4 Death

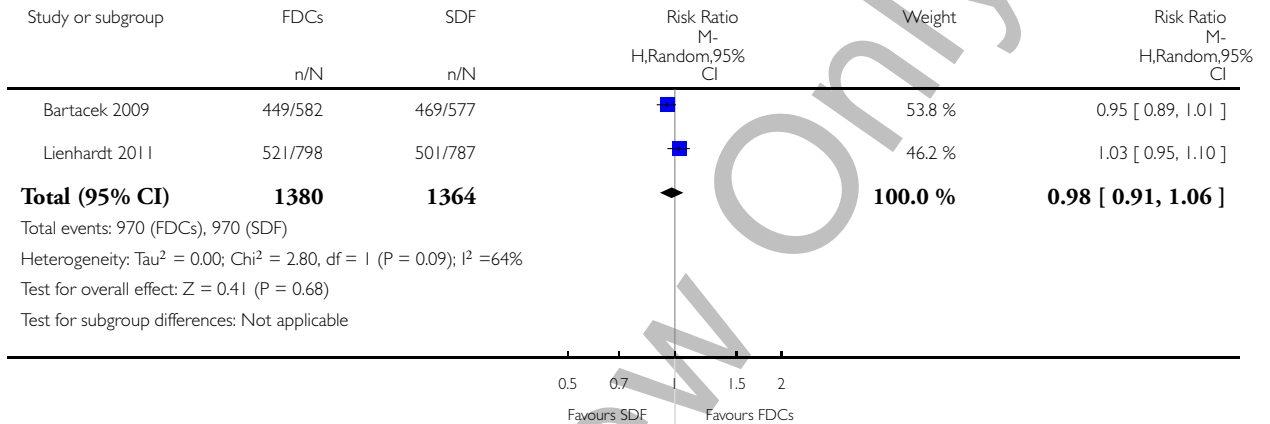


Analysis 2.5. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 5 Sputum/culture conversion at 2 months (Intention to treat analysis).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome: 5 Sputum/culture conversion at 2 months (Intention to treat analysis)

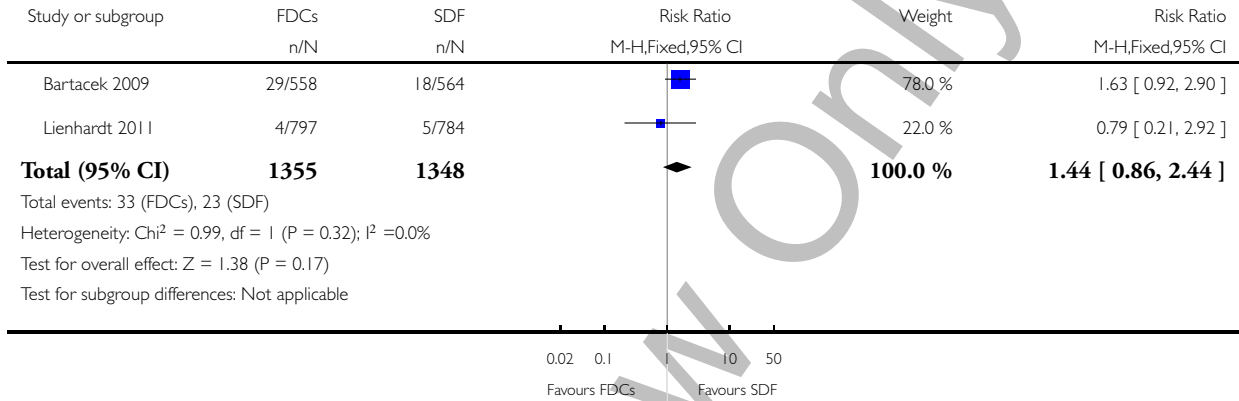


Analysis 2.6. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 6 Serious adverse events.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome: 6 Serious adverse events

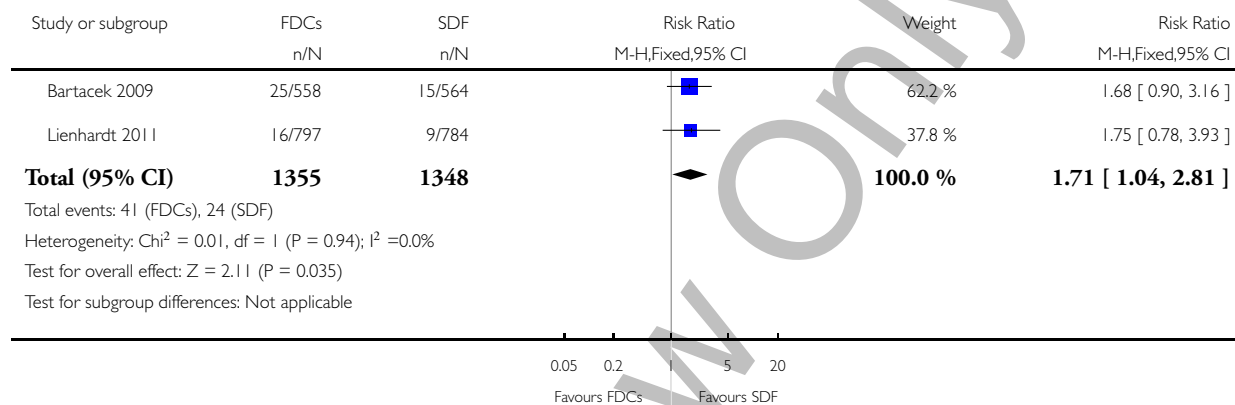


Analysis 2.7. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 7 Adverse events leading to discontinuation of therapy.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome: 7 Adverse events leading to discontinuation of therapy

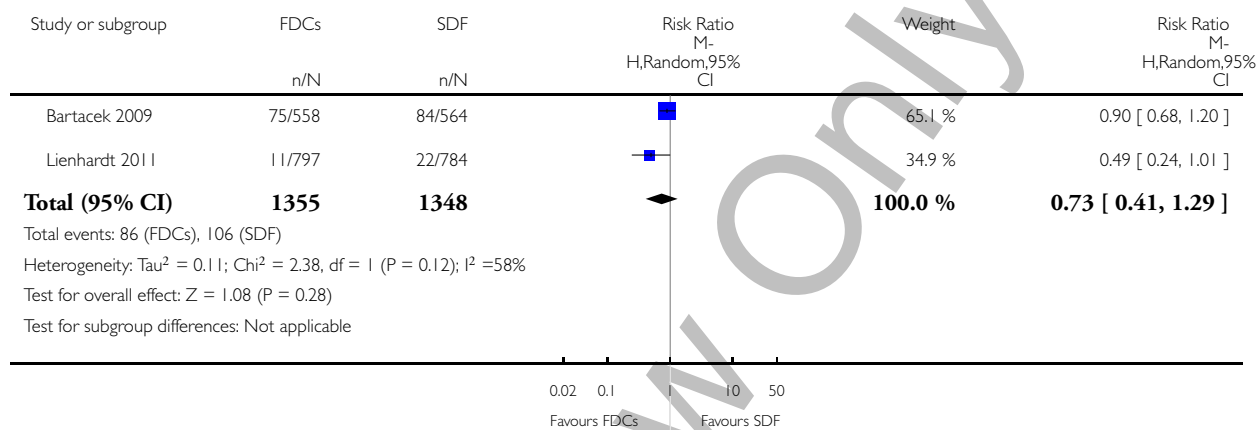


Analysis 2.8. Comparison 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011), Outcome 8 Other adverse events.

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 2 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering the risk of bias assessment (Bartacek 2009 and Lienhardt 2011)

Outcome: 8 Other adverse events

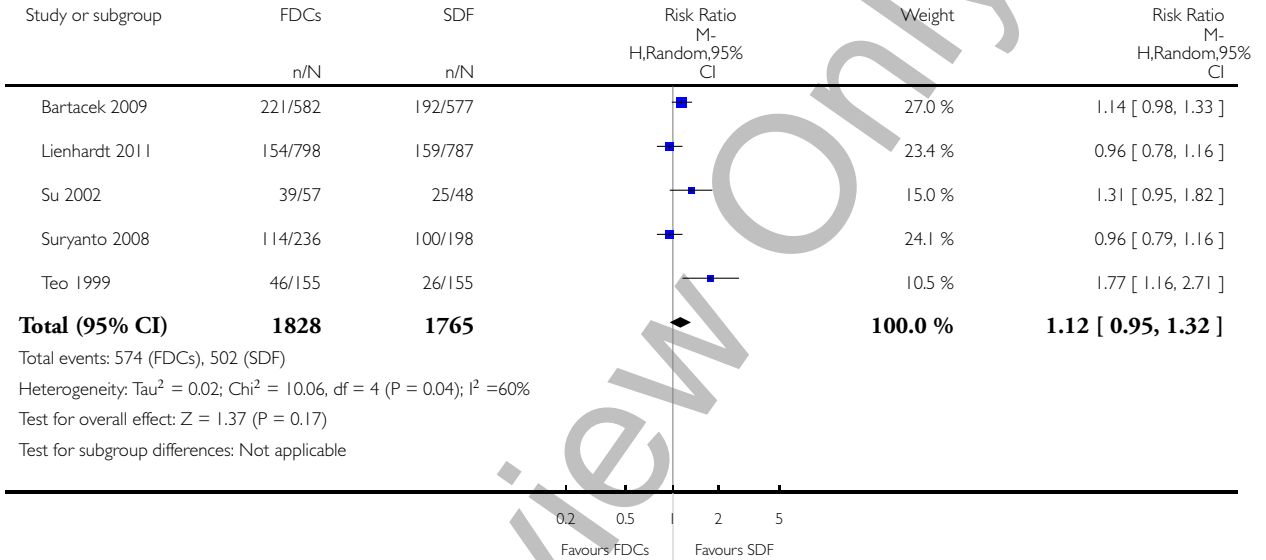


Analysis 3.1. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”, Outcome 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as negative outcome).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an "intention to treat analysis"

Outcome: 1 Combined endpoint of treatment failure, relapse or death (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as negative outcome)

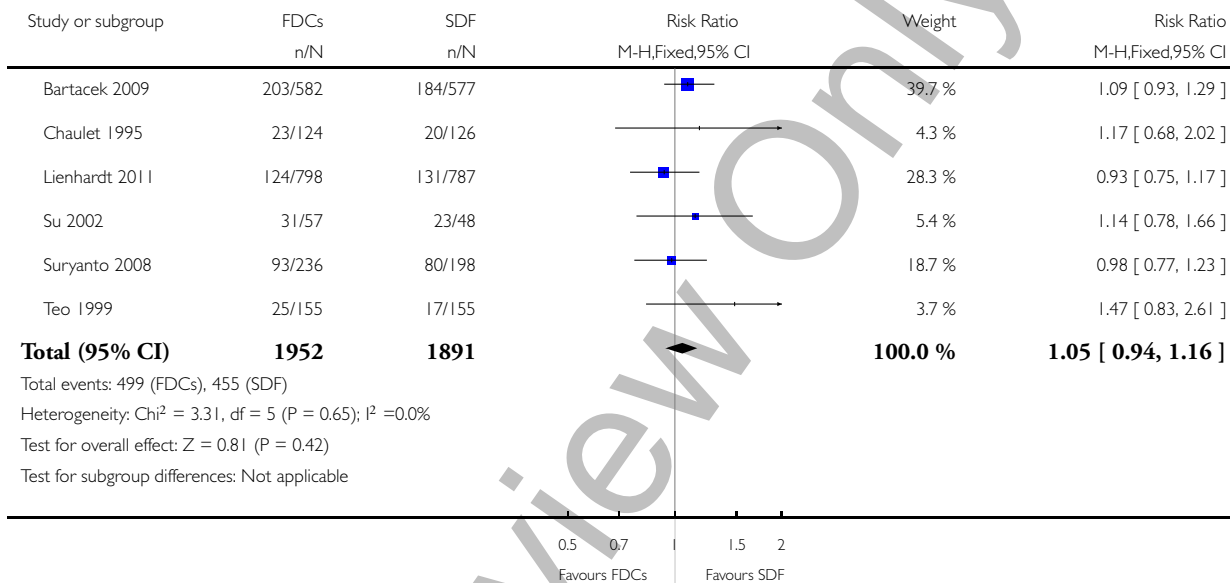


Analysis 3.2. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”, Outcome 2 Treatment failure (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as failure).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an "intention to treat analysis"

Outcome: 2 Treatment failure (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as failure)

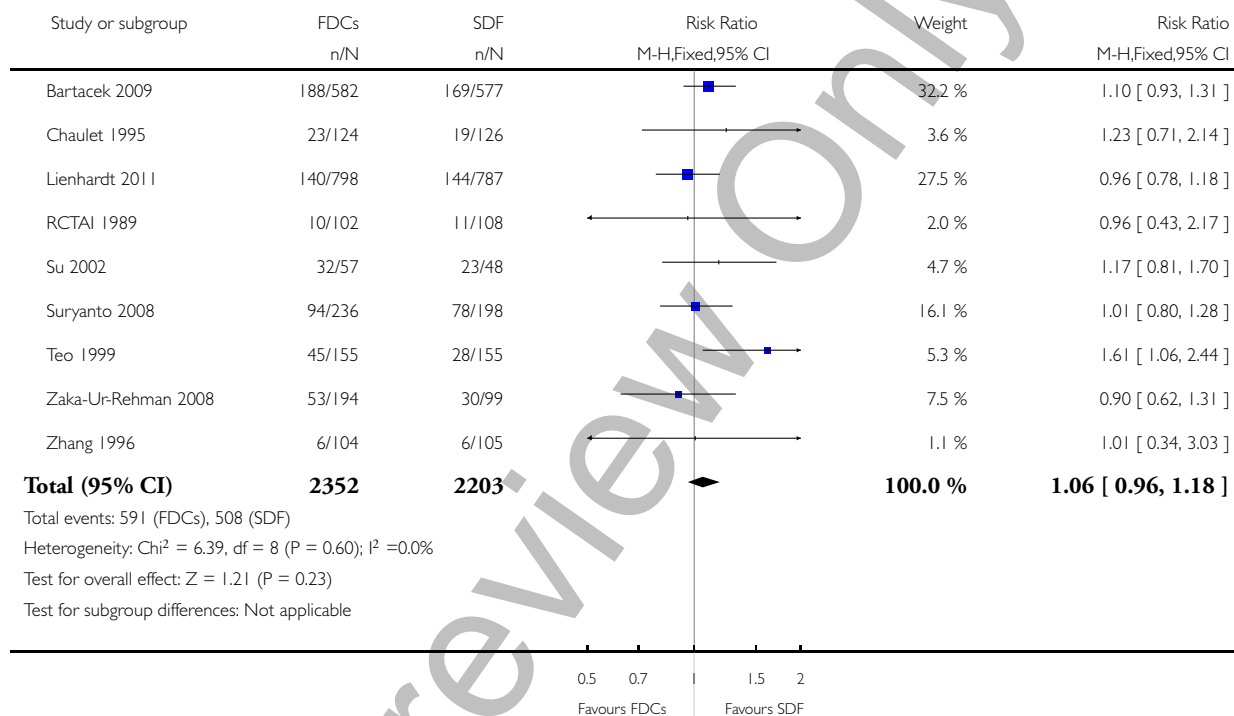


Analysis 3.3. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an "intention to treat analysis", Outcome 3 Relapse (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as relapse).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an "intention to treat analysis"

Outcome: 3 Relapse (Intention to treat analysis and all losses to follow-up judged as relapse)

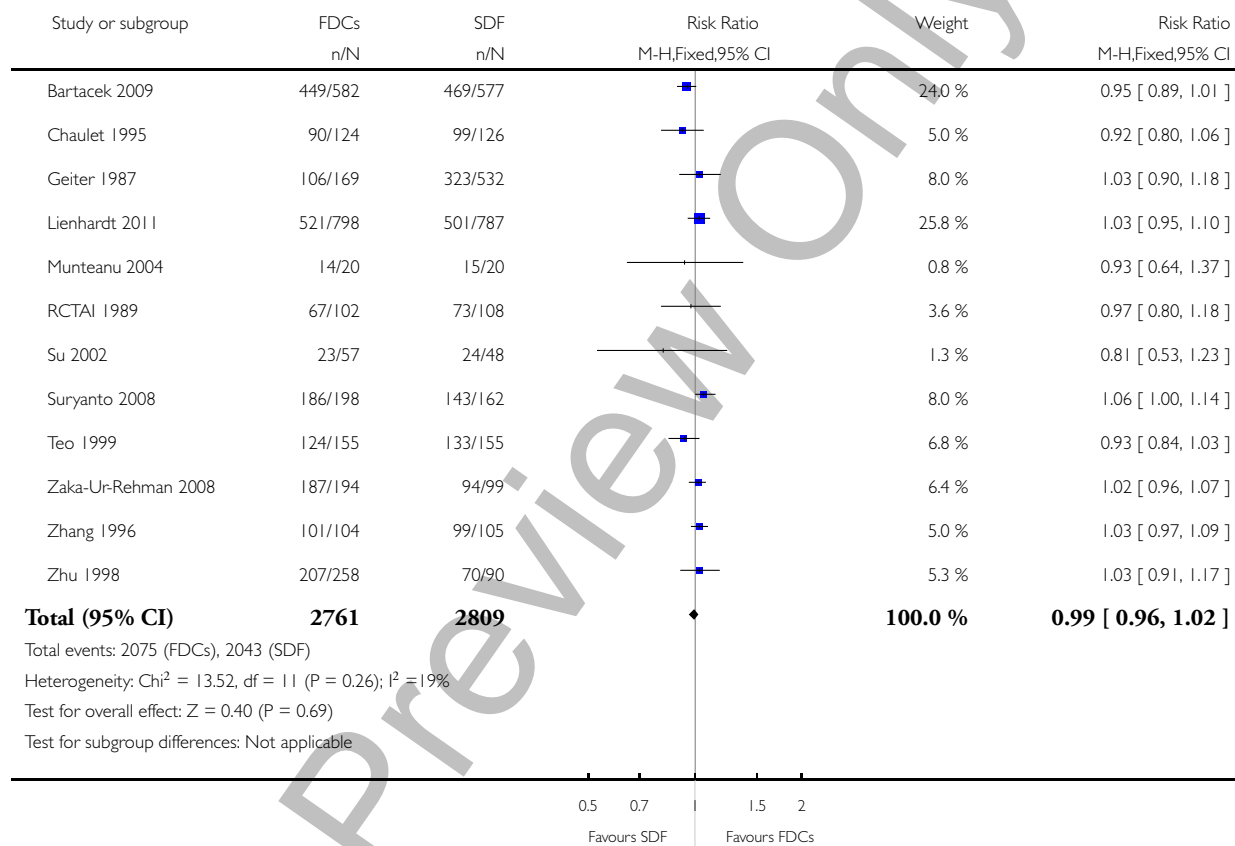


Analysis 3.4. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an "intention to treat analysis", Outcome 4 Sputum/culture conversion at 2 months (Intention to treat analysis).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an "intention to treat analysis"

Outcome: 4 Sputum/culture conversion at 2 months (Intention to treat analysis)

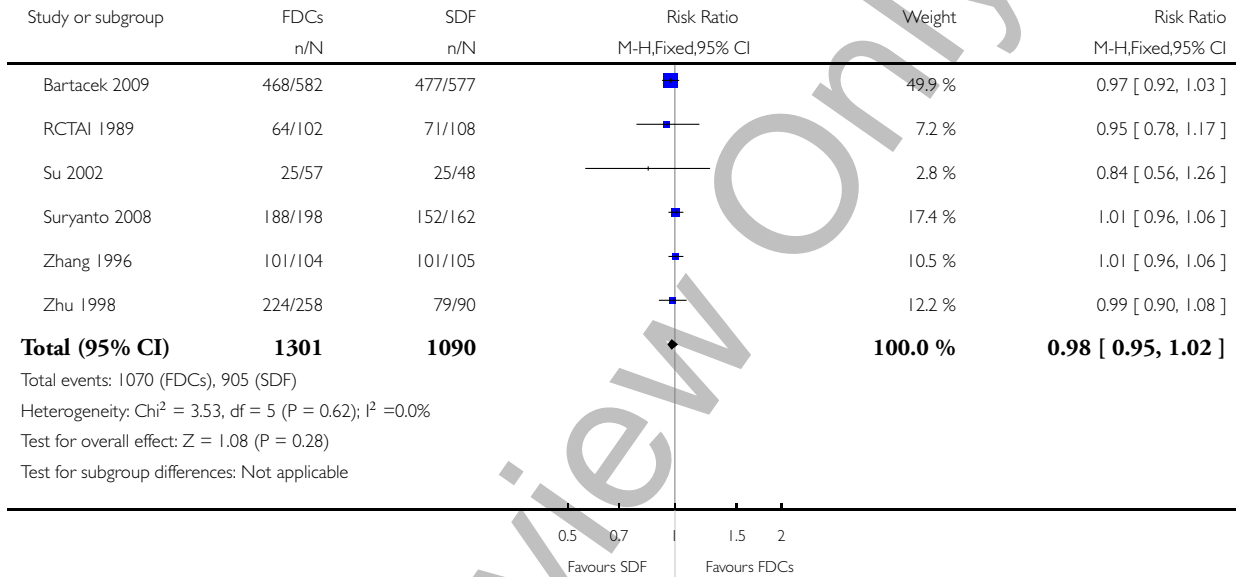


Analysis 3.5. Comparison 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an “intention to treat analysis”, Outcome 5 Sputum/culture conversion at EOT (Intention to treat analysis).

Review: Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis

Comparison: 3 Fixed-dose combinations versus single drug formulations: sensitivity analysis considering an "intention to treat analysis"

Outcome: 5 Sputum/culture conversion at EOT (Intention to treat analysis)



ADDITIONAL TABLES

Table 1. Suggested definitions of main outcomes according to the authors

Clinical trials	Outcomes*	Definitions	Notes
Bartacek 2009	Treatment failure	“sputum smear still or again positive after 4 and/or 6 months of treatment”	Treatment efficacy based on bacteriological response rate (sputum smear conversion rate) on two smears
	Relapse	“patient cured at EOT† and sputum smear again positive at months 9 or 12”	
Chaulet 1995	Treatment failure	“two positive cultures with or without radiological deterioration at EOT (treatment failure) or during the follow-up (relapse) and conse-	Treatment efficacy based on bacteriological criteria (two negative cultures)

Table 1. Suggested definitions of main outcomes according to the authors (Continued)

		quently resulting in a new course of treatment”	
	Relapse		
	Treatment adherence	Not defined	Determined by testing urine for isoniazid metabolites by biochemical methods
	Acquisition of drug resistance		Determined by drug sensitivity test for isoniazid, rifampicin and streptomycin
Geiter 1987	Treatment adherence	Not defined	Asking patients for missed doses, by pill counts and by testing urine for isoniazid metabolites
Lienhardt 2011	Treatment failure	“One culture of at least 20 colonies’ growth or 2 cultures of 10 or more colonies’ growth at EOT not identified as a reinfection”	Treatment efficacy based on bacteriological results: two sputum smears and cultures. One case of relapse was reported based only in radiologic deterioration
	Relapse	“One culture of at least 20 colonies’ growth or 2 cultures of 10 or more colonies’ growth in the follow-phase not identified as reinfection”	
	Acquisition of drug resistance	Not defined	Determined by drug sensitivity test for isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutol
RCTAI 1989	Relapse	Not defined	Efficacy based on bacteriological results (sputum smear and culture)
	Treatment adherence	Not defined	Assessed by delay in drug collection and surprise pill counting
Su 2002	Treatment failure	Not defined	Treatment efficacy based on clinical, bacteriological (three sputum smears and cultures) and radiographic criteria
	Relapse		Efficacy based on bacteriological results (three sputum smears and cultures)
	Treatment adherence		Assessed by “cases lost to follow-up and cases who changed to another

Table 1. Suggested definitions of main outcomes according to the authors (Continued)

			regimen during treatment”
Suryanto 2008	Treatment failure	“Smear positive at 5 months or later”**	Efficacy based on bacteriological results (sputum smear)
	Relapse	1) “Definite TB relapse: a patient previously declared cured with a new episode of bacteriologically positive TB by sputum smear microscopy or culture; 2) Possible TB relapse, based on interviews, proxy interviews or verbal autopsies: a patient previously declared cured with a history of recurrent signs and symptoms of TB, a history of sputum examination after cure and a history of being treated for TB after cure, or a patient previously declared cured who died with signs and symptoms consistent with or suspected of TB”	Efficacy based on bacteriological results (one smear sputum and culture) and information from interviews and verbal autopsies
Teo 1999	Treatment failure	Not defined	Treatment efficacy based on bacteriological results (sputum smear and culture)
	Relapse	“Bacteriological relapse after chemotherapy was defined as a positive culture with a growth of 10 or more colonies in 2 different months during any 3-month period up to 30 months, and during any 6-month period up to 60 months”	Efficacy based on bacteriological results (sputum smear and culture). One case of relapse was reported based on radiologic deterioration
	Acquisition of drug resistance	Not defined	Determined by drug sensitivity test for isoniazid, rifampicin and streptomycin
Zaka-Ur-Rehman 2008	Relapse	Not defined	Efficacy based on bacteriological results (sputum smear)
Zhang 1996	Relapse	Not defined	Efficacy based on bacteriological results (sputum smear and culture)
Zhu 1998	Treatment adherence	Not defined	There were three kinds of treatment management (whole-course hospitalization; hospitalization only during intensive phase and out-patient treatment), combined with three

Table 1. Suggested definitions of main outcomes according to the authors (Continued)

			supervision model respectively (supervision by medical staff; supervision by no-medical staff who had been trained by the medical staff [relatives, colleagues] and supervision by medical staff in the intensive phase but non-medical staff in the continuation phase). Treatment and supervision were established according to participants economic status
--	--	--	--

Table 2. Comparison of given dose between fixed-dose combinations and single drug formulations in the included studies

Clinical trials	FDCs* regimen & dose	Dose simulation during intensive phase (FDCs)	SDF** regimen & dose	Dose simulation during intensive phase (SDF)
Bartacek 2009	<p>Intensive phase 4FDCs tablets Rimstar® (H: isoniazid 75mg, R: rifampicin 150mg, Z: pyrazinamide 400mg and E: ethambutol 275 mg per tablet)</p> <p>Continuation phase Rimactazid® (isoniazid 75mg and rifampicin 150mg)</p> <p>Doses used: “on the basis of body weight according to the international recommendations (WHO and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease [The Union])” (Blomberg 2001)</p>	Unclear	<p>Intensive and continuation phases H, R, Z and E as single formulations</p> <p>Doses used: “according to the national treatment standards of each respective country”</p>	“The mean daily dosage of H, Z and E at intensive phase in FDCs group was lower compared with SDF group; the R dose were similar in both groups”
Chaulet 1995	<p>Intensive phase 3FDCs (isoniazid 50mg, rifampicin 120mg and pirazinamide 300mg per tablet)</p> <p>Doses used: four tablets for patients weighing less</p>	<p>Patient 45 kg: H: 250mg, R: 600mg, Z: 1500mg</p> <p>Patient 60 Kg H: 300mg,</p>	<p>Intensive phase H, R and Z as single formulations</p> <p>Doses used: isoniazid 300mg; rifampicin 450mg for patients weighing less than</p>	<p>Patient 45 kg H: 300mg, R: 450mg, Z: 1500mg,</p> <p>Patient 60 Kg H: 300mg, R: 600mg,</p>

Table 2. Comparison of given dose between fixed-dose combinations and single drug formulations in the included studies (Continued)

	<p>than 44kg, five tablets for patients weighing 44-50kg and six tablets for patients weighing 50kg or more</p> <p>Continuation phase 2FDCs (isoniazid and rifampicin) for all participants</p> <p>Doses used: three tablets (isoniazid 100mg and rifampicin 150mg per tablet) for patients weighing 50kg or less and two tablets (isoniazid 150mg and rifampicin 300mg per tablet) for patients weighing more than 50kg</p>	<p>R: 720mg, Z: 1800mg</p>	<p>50kg and 600mg for 50kg or more; and pirazinamide 1500mg for patients weighing less than 50kg and 2000mg for 50kg or more</p> <p>Continuation phase given as FDCs for all participants</p>	<p>Z: 2000mg</p>
Geiter 1987	<p>Intensive phase 3FDCs tablets Rifater® (isoniazid 75mg, rifampicin 150mg and pyrazinamide 400mg per tablet)</p> <p>Doses used: three tablets for patients weighing less than 50kg, four tablets for patients weighing 50-70kg and five tablets for patients weighing more than 70kg</p> <p>Continuation phase 2FDCs tablets Rifimate® (isoniazid and rifampicin)</p> <p>Doses used: not reported</p>	<p>Patient 45 kg H: 225mg, R: 450mg, Z: 1200mg</p> <p>Patient 60 Kg H: 300mg, R: 600mg, Z: 1600mg</p>	<p>Intensive phase H, R and Z as single formulations</p> <p>Continuation phase H and R as single formulations</p> <p>Doses used in both phases: not reported</p>	<p>Not reported</p>
Lienhardt 2011	<p>Intensive phase 4FDCs (isoniazid 75mg, rifampicin 150mg, pirazinamide 400mg and ethambutol 275mg per tablet)</p> <p>Doses used:</p>	<p>Patient 45 kg H: 225mg, R: 450mg, Z: 1200mg, E: 825mg</p> <p>Patient 60 Kg H: 300mg,</p>	<p>Intensive phase H, R, Z and E as single formulations. Tablets with isoniazid 100mg, rifampicin 150mg, pirazinamide 400mg and ethambutol 400mg</p>	<p>Patient 45 kg H: 250mg, R: 450mg, Z: 1200mg, E: 800mg</p> <p>Patient 60 Kg H: 300mg,</p>

Table 2. Comparison of given dose between fixed-dose combinations and single drug formulations in the included studies (Continued)

	<p>-Two tablets for patients weighing 30-37kg, -Three tablets for patients weighing 38-54kg, - Four tablets for patients weighing 55-70kg, - Five tablets for patients weighing more than 70kg</p> <p>Continuation phase 2FDCs (isoniazid 150mg and rifampicin 150mg) for all participants</p> <p>Doses used: two tablets for patients weighing 30-37kg, three tablets for patients weighing 38-54kg, four tablets for patients weighing 55-70kg and five tablets for patients weighing more than 70kg</p>	<p>R: 600mg, Z: 1600mg, E: 1100mg</p>	<p>Doses used: - Patients weighing 30-37kg H: 1.5; R: 2; Z: 2 and E: 1.5 tablets, - Patients weighing 38-54kg H: 2.5; R: 3; Z: 3 and E: 2 tablets, - Patients weighing 55-70kg H: 3; R: 4; Z: 4 and E: 3 tablets, - Patients weighing more than 70kg H: 3.5; R: 5; Z: 5 and E: 3.5 tablet</p> <p>Continuation phase given as FDCs for all participants</p>	<p>R: 600mg, Z: 1600mg, E: 1200mg</p>
Munteanu 2004	<p>Intensive and continuation phases 2FDCs drug (isoniazid 150mg and rifampicin 300 per tablet) during all treatment, complemented with pyrazinamide and ethambutol as single-drug formulations in the intensive phase. In continuation phase isoniazid supplementary was done to achieve the dose of 10mg/kg</p> <p>Doses used: not reported for both phases</p>	Not reported	<p>Intensive phase and continuation phases H, R and Z as single formulations</p> <p>Doses used: not reported for both phase</p>	Not reported
RCTAI 1989	<p>Intensive phase 3FDCs tablets Rifater (isoniazid 80mg, rifampicin 120mg and pyrazinamide 250mg per tablet)</p> <p>Doses used: three tablets</p>	<p>Patient 45 kg H: 320mg, R: 480mg, Z: 1000mg</p> <p>Patient 60 Kg H: 400mg, R: 600mg,</p>	<p>Intensive phase H, R and Z as single formulations. Milligrams per tablet not reported</p> <p>Doses used (mg/kg): -For patients weighing</p>	Unclear

Table 2. Comparison of given dose between fixed-dose combinations and single drug formulations in the included studies (Continued)

	<p>for patients weighing 30-39.9kg, four tablets for patients weighing 40-49.9kg and five tablets for patients weighing 50-60kg</p> <p>Continuation phase 2FDCs tablets Rifinah (isoniazid 100mg and rifampicin 150mg per tablet)</p> <p>Doses used: three tablets for patients weighing 30-39.9kg, three tablets for patients weighing 40-49.9kg and four tablets for patients weighing 50-60kg</p>	Z: 1250mg	<p>30-39.9kg H: 7.5-10; R: 11.2-15; Z: 18.8-25</p> <p>-Patients weighing 40-49.9kg H: 6-7.5; R: 9-11.2; Z: 20-25</p> <p>-Patients weighing 50-60kg H: 6.6-8; R: 10-12; Z: 20.8-25</p> <p>Continuation phase H and R as single formulations</p> <p>Doses used (mg/kg): -For patients weighing 30-39.9kg H: 7.5-10; R: 11.2-15</p> <p>-Patients weighing 40-49.9kg H: 6-7.5; R: 9-11.2</p> <p>-Patients weighing 50-60kg H: 6.6-8; R: 10-12</p>	
Semonova 2003* *	<p>Intensive phase 4FDCs Mairin-P (isoniazid 60mg, rifampicin 120mg, pyrazinamide 300mg and ethambutol 225 mg per tablet) + isoniazid tablet + streptomycin</p> <p>Dose used: FDCs was dosed by rifampicin, calculating it by 10 mg/kg of body weight, but not more than six tablets. Additional isoniazid was given at 5mg/kg and streptomycin was dosed at 16 mg/kg</p>	<p>Patient 45 kg Mairin-P: 4 tablets + H: 225mg</p> <p>Patient 60 Kg Mairin-P: 5 tablets + H: 300mg</p>	<p>Intensive phase H, R, Z and E as single formulations + streptomycin</p> <p>Dose used: isoniazid 10mg/kg, rifampicin 10mg/kg, pyrazinamide 20mg/kg and ethambutol 25mg/kg and streptomycin 16mg/kg</p>	<p>Patient 45 kg H: 450mg, R: 450mg, Z: 900mg, E: 1125mg</p> <p>Patient 60 Kg H: 600mg, R: 600mg, Z: 1200mg, E: 1500mg</p>
Su 2002	<p>Intensive phase 3FDCs tablets Rifater® (isoniazid 50mg, rifampicin 120mg and pyrazinamide 250mg per tablet) + etambutol as SDF</p>	<p>Patient 45 kg H: 200mg, R: 480mg, Z: 1000mg</p> <p>Patient 60 Kg H: 250mg, R: 600mg,</p>	<p>Intensive phase H, R, Z and E as single formulations</p> <p>Doses used: isoniazid 300 mg, rifampicin 450 mg, pyrazinamide 1500 mg and etam-</p>	<p>Patient 45 kg H: 300mg, R: 450mg, Z: 1500mg, E: 1200mg</p> <p>Patient 60 Kg H: 300mg,</p>

Table 2. Comparison of given dose between fixed-dose combinations and single drug formulations in the included studies (Continued)

	<p>Doses used: Rifater® -Three tablets for patients weighing 30-39kg -Four tablets for patients weighing 40-49kg -Five tablets for patients weighing 50kg or more The ethambutol dose was not reported</p> <p>Continuation phase 2FDCs tablets Rifinah® 150 (isoniazid 100mg and rifampicin 150mg per tablet) or Rifinah® 300 (isoniazid 150mg and rifampicin 300mg per tablet) + etambutol</p> <p>Doses used: -Three tablets of Rifinah 150 for patients weighing less than 50kg -Two tablets of Rifinah 300 for patients weighing 50kg or more The ethambutol dose was not reported</p>	<p>Z: 1250mg The ethambutol dose was not reported</p>	<p>buthol 1200 mg for patients weighing less than 50 kg</p> <p>Continuation phase H and R as single formulations</p> <p>Doses used: isoniazid 300 mg, rifampicin 450 mg and etambutol 800 mg for patients weighing less than 50 kg The dosages for patients weighing 50 kg or more followed the same dosing schedule, except that rifampicin 600 mg was administered</p>	<p>R: 600mg, Z: 1500mg, E: 1200mg</p>
Suryanto 2008	<p>Intensive phase 4FDCs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol)</p> <p>Doses used: the average adult dose contained isoniazid 225mg, rifampicin 450mg, pyrazinamide 1200mg and ethambutol 825mg</p> <p>Continuation phase 2FDCs (isoniazid and rifampicin)</p> <p>Doses used: the averaged adult dose contained isoniazid 450mg and rifampicin 450mg For all participants, the dose was adjusted to the body weight</p>	<p>Average H: 225mg, R: 450mg, Z: 1200mg, E: 825mg</p>	<p>Intensive phase H, R, Z and E as single formulations</p> <p>Doses used: the average adult dose contained isoniazid 300mg, rifampicin 450mg, pyrazinamide 1500mg and ethambutol 750mg</p> <p>Continuation phase: H and R. The average adult dose contained isoniazid 600mg and rifampicin 450mg For all participants, the dose was adjusted to the body weight</p>	<p>Average H: 300mg, R: 450mg, Z: 1500mg, E: 750mg</p>

Table 2. Comparison of given dose between fixed-dose combinations and single drug formulations in the included studies (Continued)

Teo 1999	<p>Intensive phase 3FDCs tablets Rifater (isoniazid 50mg, rifampicin 120mg, pyrazinamide 300mg per tablet) Doses used: -Four tablets for patients weighing 42kg or less, -Five tablets for patients weighing 43-57kg, -Six tablets for patients weighing 58kg or more -Streptomycin: 750mg regardless of body weight Continuation phase given as SDF for all participants</p>	<p>Patient 45 kg H: 250mg, R: 600mg, Z: 1500mg Patient 60 Kg H: 300mg, R: 720mg, Z: 1800mg</p>	<p>Intensive phase H, R, and Z as single formulations Doses used: -H 300mg, R 450mg, Z 1500mg for patients weighing 42kg or less, -H 300mg, R 600mg, Z 1500mg for patients weighing 43-57kg, -H 300mg, R 600mg, Z 2000mg for patients weighing 58kg or more -Streptomycin: 750mg regardless of body weight Continuation phase H and R as single formulations Doses used: Isoniazid: six tablets (600mg) for patients weighing 42kg or less; eight tablets (800mg) for patients weighing 43-57kg; and ten tablets (1000mg) for patients weighing 58kg or more Rifampicin: two capsules (600mg) for all participants</p>	<p>Patient 45 kg H: 300mg, R: 600mg, Z: 1500mg Patient 60 Kg H: 300mg, R: 600mg, Z: 2000mg</p>
Zaka-Ur-Rehman 2008	<p>Intensive phase 4FDCs (isoniazid 75mg, rifampicin 120mg, pirazinamide 350mg and ethambutol 250mg per tablet) Doses used: four tablets for patients weighing less than 50kg and five tablets for patients weighing more than 50kg Continuation phase 3FDCs (isoniazid 100mg, rifampicin</p>	<p>Patient 45 kg H: 300mg, R: 480mg, Z: 1400mg, E: 1000mg Patient 60 Kg H: 375mg, R: 600mg, Z: 1750mg, E: 1250mg</p>	<p>Intensive phase H, R, Z and E as single formulations. Isoniazid 100mg, rifampicin (150mg and 450mg capsules), pirazinamide 500mg and ethambutol 400mg Doses used: patients weighing less than 50kg: isoniazid 3 tablets, rifampicin (450mg) 1 capsule, pirazinamide 3 tablets and ethambutol 3 tablets</p>	<p>Patient 45 kg H: 300mg, R: 450mg, Z: 1500mg, E: 1200mg Patient 60 Kg H: 400mg, R: 600mg, Z: 2000mg, E: 1600mg</p>

Table 2. Comparison of given dose between fixed-dose combinations and single drug formulations in the included studies (Continued)

	<p>150mg and ethambutol 300mg per tablet) Doses used: three tablets for patients weighing less than 50kg and four tablets for patients weighing more than 50kg</p>		<p>Patients weighing more than 50kg: isoniazid 4 tablets, rifampicin 1 capsule 450mg + 1 capsule 150mg, pirazinamide 4 tablets and ethambutol 4 tablets Continuation phase H, R and E and as single formulations Isoniazid 100mg, rifampicin (150mg and 450mg capsules) and ethambutol 400mg Doses used: patients weighing less than 50kg: isoniazid 3 tablets, rifampicin (450mg) 1 capsule and ethambutol 3 tablets Patients weighing more than 50kg: isoniazid 4 tablets, rifampicin 1 capsule 450mg + 1 capsule 150mg, and ethambutol 4 tablets</p>	
Zhang 1996	<p>Intensive phase 3FDCs tablets Rifater® (isoniazid 80mg, rifampicin 120mg and pyrazinamide 250mg per tablet) Doses used: three tablets for patients weighing 30-39kg, four tablets for patients weighing 40-49kg, five tablets for patients weighing 50kg or more Continuation phase 2FDCs tablets Rifinah® (isoniazid 100mg and rifampicin 150mg OR isoniazid 150mg and rifampicin 300mg) Doses used: three tablets of Rifinah contained isoniazid 100mg for pa-</p>	<p>Patient 45 kg H: 320mg, R: 400mg, Z: 1000mg Patient 60 Kg H: 400mg, R: 600mg, Z: 1250mg</p>	<p>Intensive phase H, R and E and as single formulations Doses used: patients weighing less than 50kg: three isoniazid 100mg tablets, three rifampicin 150mg tablets and six pirazinamide 250mg tablets Continuation phase H and R as single formulations Doses used: patients weighing less than 50kg: three isoniazid 100mg tablets and three rifampicin 150mg tablets Pa-</p>	<p>Patient 45 kg H: 300mg, R: 450mg, Z: 1500mg Patient 60 Kg H: 300mg, R: 600mg, Z: 1500mg</p>

Table 2. Comparison of given dose between fixed-dose combinations and single drug formulations in the included studies (Continued)

	patients weighing less than 50kg and two tablets of Rifinah contained isoniazid 150mg for patients weighing 50kg or more		patients weighing 50kg or more followed the same dosing schedule as for those weighing less than 50kg in both phases, with exception that four rifampicin 150mg were administered rather than three	
Zhu 1998	<p>Intensive phase 3FDCs tablets Rifater® (isoniazid 80, rifampicin 120mg, pyrazinamide 250mg per tablet) Doses used: four tablets of Rifater for patients weighing 60kg or less and five tablets for patients weighing 60kg or more</p> <p>Continuation phase 2FDCs tablets Rifinah® (A: isoniazid 100mg and rifampicin 150 mg per tablet) and/or (B: isoniazid 150 and rifampicin 300 mg per tablet) for the succeeding 4 months (continuation phase) (N=227) Doses used: one A + one B of Rifinah tablets of for patients weighing 50kg or less; and two B of Rifinah tablets for patients weighing more than 50kg</p>	<p>Patient 45 kg H: 320mg, R: 480mg, Z: 1000mg Patient 60 Kg the same of patients weighing 45 kg</p>	<p>Intensive phase H, R, and Z as single formulations Doses used: isoniazid 300mg and pyrazinamide 1500mg regardless the body weight and rifampicin 450mg for patients weighing 50kg or less and 600mg for patients weighing more than 50kg Continuation phase H and R as single formulations Doses used: the same as during the intensive phase</p>	<p>Patient 45 kg H: 300mg, R: 450mg, Z: 1500mg Patient 60 Kg H: 300mg, R: 600mg, Z: 1500mg</p>

Table 3. Optimal information size calculations: Fixed-dose combinations versus single drug formulations (comparison 1)

Outcomes	Assumed risk	Corresponding risk	Risk Ratios	Clinically important reduction		Optimal Sample size ^{1,2}
	Single drug formulations	Fixed-dose combinations		Absolute	Relative	

Table 3. Optimal information size calculations: Fixed-dose combinations versus single drug formulations (comparison 1)
(Continued)

Treatment failure	1,9 %	2,5 %	RR 1.28 (0.82 to 2.00)	0.5%	26,3%	6092
Relapse	5,7%	7,3%	RR 1.28 (1.00 to 1.64)	0.5%	8,8%	4718
Death³	2,2 %	2,2 %	RR 0.98 (0.66 to 1.45)	0.1%	4,5%	737340
Sputum / culture conversion at end of treatment	88,7%	88,8 %	RR 0.99 (0.96 to 1.02)	0.5%	0,6%	95044
Serious adverse events	1,5 %	2,1 %	RR 1.38 (0.84 to 2.27)	0.1%	6,7%	12356
Adverse events leading to discontinuation of therapy	4,1 %	3,8 %	RR 0.94 (0.53 to 1.67)	0.5%	24,4%	325024

APPENDICES

Appendix I. Search strategy for identification of studies

Search set	CIDG SR ¹	CENTRAL	MEDLINE ²	EMBASE ²	LILACS ²
1	tuberculosis	Tuberculosis [MeSH]	Tuberculosis [MeSH]	Tuberculosis [MeSH]	tuberculosis
2	Fixed dose	Tuberculosis ti, ab	Tuberculosis ti, ab	Tuberculosis ti, ab	Fixed dose
3	multidose	1 or 2	1 or 2	1 or 2	multidose
4	Drug combination	Drug Therapy, Combination [Mesh]	Drug Therapy, Combination [Mesh]	Drug Combination [Emtree]	Drug combination
5	2 or 3 or 4	Drug combinations [Mesh]	Drug combinations [Mesh]	Fixed dose ti, ab	2 or 3 or 4

(Continued)

6	1 and 5	Fixed dose ti, ab	Fixed dose ti, ab	Combination* ti, ab	1 and 5
7		Combination* ti, ab	Combination* ti, ab	Combined ti	
8		Combined ti	Combined ti	Fixed multidose ti, ab	
9		Fixed multidose ti, ab	Fixed multidose ti, ab	Blister pack ti, ab	
10		Blister pack ti, ab	Blister pack ti, ab	4-9/OR	
11		4-8/OR	4-10/OR	3 AND 10	
12		3 AND 9	3 AND 11	Limit 11 to human	
13			Limit 12 to Humans		

¹Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register.

²Search terms used in combination with the search strategy for retrieving trials developed by The Cochrane Collaboration ([Lefebvre 2011](#)).

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

1. CG, DR, XB conceived and designed the idea for this review. All authors contributed for developing the protocol. CG wrote the protocol.
2. CG, MR and AV extracted data from studies
3. CG, AV and DR assessed risk of bias
4. CG and MR entered data into RevMan
5. MR and CG carried out and interpreted the analysis
6. DR drafted the GRADE tables
7. All authors contributed to drafting the final version with critical review of the content
8. CG wrote the final version of the review
9. All authors approved the final version

DECLARATIONS OF INTEREST

None of the authors have financial or academic conflicts of interest.

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- Cochrane Infectious Disease Group, UK.

External sources

- No sources of support supplied

DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

We updated references from the **Background** section and we added the latest WHO report ([WHO 2014a](#)) and the last version of International Standard of Tuberculosis Care (ISTC) ([ISTC 2014](#)); both documents published after the protocol was published. We took into account the latest recommendations for TB diagnosis according to the latest version of ISTC.

In the **Methods** section, we redefined some aspects of **Types of intervention** and **Types of outcome measures**. For the review we considered that all drugs should be used ideally for a minimum of two months, but should not exceed nine months. We included studies with at least 60% of participants treated with each drug for a minimum of two months; although the rest of the participants had been treated only for one month with one of the drugs used. For primary outcomes (especially treatment failure and relapse) we considered the definitions as the authors suggested instead of WHO definitions; due to different definitions given by each author. These different definitions can be justified by the wide range in the publication years for included studies (1987-2014). We clarify the definitions as authors suggested in [Table 1](#). For sputum/culture conversion, we took culture data instead of sputum smear data, when both were available. We added “patient satisfaction” as a secondary outcome and we also clarify the inclusion of data for all causes of death in analysis (See [Types of outcome measures](#)).

Moreover, we did the main analysis with “available data”; according to data given in the original trials for all outcomes. The sensitivity analysis was carried out as an “intention-to-treat” analysis and we assumed all losses to follow up as a negative outcome for the primary dichotomous outcomes relating to treatment efficacy (failure; relapse; and a combined endpoint of treatment failure, relapse, or death). Losses were not taken into account for the analysis of sputum/culture conversion. In **Subgroup analysis and investigation of heterogeneity** we defined each subgroup analysis better (See [Methods](#)).

We added data of baseline drug sensitivity in **Characteristics of included studies**, when it was available (See [Characteristics of included studies](#)).

In addition, we performed the analyses using Review Manager 5.3 ([RevMan 2014](#)), updated this year. We also mentioned that we assessed quality of evidence using the GRADE approach.

9. DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral la integran tres estudios de investigación con objetivos generales diferentes, pero con una unidad temática única: las evidencias existentes en la prevención y el control de la tuberculosis. En esta misma unidad temática se integra también un estudio realizado para evaluar la adecuación del estudio de contactos de tuberculosis en el Departamento de Salud 17 de la Comunidad Valenciana, (Ver **Anexo 1**) por lo que también será discutido en este apartado con el resto de trabajos realizados.

La prevención y el control de la tuberculosis es un tema médico de trascendente actualidad. Esta enfermedad sigue siendo a día de hoy un problema de salud pública global, a pesar de conocerse los métodos para su diagnóstico, los medicamentos para su prevención, tratamiento y curación, y numerosas estrategias para su vigilancia y control. La TB es la segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa en el mundo actualmente, solo por detrás del Síndrome de inmunodeficiencia humana. Además en las últimas décadas la TB se ha asociada a serios problemas que obstaculizan su control, como el SIH y las resistencias a los medicamentos de primera línea utilizados en su tratamiento, constatándose un aumento importante de los enfermos con tratamiento de segunda línea para la TB multiresistente o extremadamente resistente.

Los objetivos generales de cada estudio de investigación fueron: 1) analizar los principales factores asociados a la adherencia y cumplimiento del tratamiento de la Infección tuberculosa en un área de salud de la provincia de Alicante; 2) evaluar la adecuación del estudio de contactos de tuberculosis y los indicadores de diagnóstico y notificación de los casos de TB en el área de salud estudiada; 3) evaluar la calidad

metodológica de las guías de práctica clínica sobre tuberculosis y 4) comparar la eficacia, seguridad y aceptabilidad de las combinaciones de dosis fijas versus los medicamentos separados en el tratamiento los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar.

Desde el punto de vista metodológico se utilizaron diferentes diseños epidemiológicos y apropiados para cada uno de los estudios, que permitieron responder a los objetivos de cada trabajo de investigación. Los dos primeros trabajos que se discuten aquí fueron estudios observacionales retrospectivos, que permitieron conocer los factores que pueden influir en la aceptación y el cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente, así como la adecuación del estudio de contactos y el comportamiento de indicadores de diagnóstico y notificación de los casos índices de tuberculosis y de inicio del EC en un área de salud de Alicante. El segundo trabajo fue una revisión crítica de la calidad de las guías de práctica clínica sobre TB utilizando el instrumento AGREE y el tercero fue una revisión sistemática Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados, que comparaban el uso de combinaciones de dosis fijas versus los medicamentos separados, en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar.

En cada trabajo de investigación realizado se han obtenido resultados específicos de los cuales se han derivado conclusiones. Además, han permitido crear conocimientos que pueden aplicarse en la práctica clínica diaria e identificar aspectos para investigaciones futuras.

A continuación, se profundiza en la interpretación de los resultados de cada trabajo de investigación, en las semejanzas y diferencias encontradas con otros estudios similares sobre el tema, así como en sus limitaciones y fortalezas.

9.1 Factores asociados a la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa

El primer trabajo es un estudio de cohortes históricas, que permitió explorar los factores asociados a la adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa en una parte de la población de la ciudad de Alicante. La tasa de cumplimiento del TIT alcanzada en este estudio fue alta (80.4%). En otros trabajos similares encontramos una variación importante en las tasas de adherencia. Hay estudios que presentan tasas muy por debajo de nuestros resultados: 44% en personas sin hogar (48), 44.6% y 45.2% ambas en población general (107, 108) y 56% en prisioneros (109). Mientras encontramos estudios que presentan tasas muy similares a nuestros resultados: 73%, 75%, 80.8% en población general (110, 111, 112), 80% en población inmigrante y demandante de asilo (58).

En este trabajo se midió la adherencia al tratamiento con métodos indirectos, que se fundamentan en el reporte del auto tratamiento por parte del propio paciente, lo que podría suponer una sobrestimación en los resultados obtenidos. Sin embargo, los métodos indirectos son ampliamente utilizados en estudios de este tipo (39), encontrándose tasas de adherencia igualmente altas: 75% (113) y 74,6% (114) en otras publicaciones que utilizan un método similar al utilizado en nuestro estudio. También hallamos estudios que midieron de manera indirecta la adherencia al TIT y presentaron bajas tasas de adherencia: 47%(115) y 45.2% (108). Por otro lado, cuando se han utilizado métodos más objetivos (o directos) para medir la adherencia

en estos pacientes se describen tanto altas: 80.8% (112) como bajas tasas: 44.6% (107).

La edad es un factor con frecuencia asociado al cumplimiento del tratamiento de la IT, aunque no hay unanimidad en la dirección de esta influencia. En dos estudios realizados en New York (108, 116), la edad se asoció a un mejor cumplimiento del tratamiento, siendo en el primer caso los pacientes con edad ≥ 35 años quienes terminaron mejor el tratamiento y en el segundo los pacientes con edad ≥ 40 años. Nosotros hemos encontrado que el grupo de edad 35-65 años termina mejor el tratamiento, aunque sin alcanzar significación estadística en el análisis ajustado (RR: 4.2 IC95%: 0.9-19.3). En uno de los trabajos mencionados anteriormente (116) estar casado, ser inmigrante y presentar historia de enfermedad mental fueron factores asociados con no terminar el tratamiento recomendado. En un estudio realizado en población hispana en Estados Unidos (117) encontraron la situación económica, el conocimiento en temas de salud y una buena relación entre pacientes y personal sanitario como factores facilitadores de la adherencia.

Los problemas relacionados con la toxicidad y la duración del tratamiento con isoniazida, que es la primera opción para tratar la infección tuberculosa, han traído como consecuencias la búsqueda de alternativas de tratamiento iguales de efectivas pero más cortas. Un ensayo clínico aleatorizado realizado en África del sur y publicado en el año 2011 (118) mostró que el uso de pautas de tratamiento cortas (rifapentina mas isoniazida 1 vez por semana o rifampicina mas isoniazida 2 veces por semana, ambos regímenes durante 12 semanas y en régimen de TDO) mejoraron la adherencia al TIT, comparados con el régimen estándar con isoniazida de 6 meses. En este mismo ECA se evidencia que no se presentaron problemas importantes de seguridad

con las pautas cortas de tratamiento, que sí se presentaron con las pautas de mayor duración y se señala que el uso de regímenes cortos a base de rifampicina resultan interesantes porque aumentan la adherencia, la toma de la medicación puede ser supervisada y se puede disminuirse la aparición de eventos adversos a la medicación.

Otro ECA, esta vez realizado en Estados Unidos, Canadá, Brasil y España y publicado también en 2011 (119) mostró que el uso de la pauta rifapentina más isoniazida (durante 3 meses administrado con TDO) puede ser tan efectiva como la isoniazida (sola, diaria y auto administrada) en el tratamiento de la infección tuberculosa y tiene mayor tasa de cumplimiento del tratamiento. Aunque también encontraron que la proporción de pacientes con hepatotoxicidad fue mayor en el grupo que utilizó isoniazida sola y que la proporción de pacientes que dejaron la medicación de manera permanente fue mayor en el grupo que utilizó rifapentina más isoniacida.

Existe evidencia que el uso de rifampicina en pautas cortas de tratamiento en la IT ofrece ventajas en cuanto al cumplimiento del tratamiento en comparación con regímenes de isoniazida de ≥ 6 meses y los eventos adversos pueden ser menos (120). En nuestro estudio, la pauta de tratamiento 7-9H se asoció a mayor cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa, aunque las causas de este resultado no están claras.

Existen variados estudios que han investigado la efectividad de diferentes estrategias para mejorar la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa. El tratamiento directamente observado es componente de la estrategia "Alto a la tuberculosis" y es recomendado ampliamente por las organizaciones internacionales para mejorar la adherencia al tratamiento tanto de la infección tuberculosa como de la tuberculosis,

principalmente en los países de bajos ingresos y altas tasas de incidencia de TB. Pero en una revisión sistemática Cochrane publicada en este año 2015 (121), se encontró que el TDO no mejora sustancialmente la adherencia al tratamiento, ni en la infección tuberculosa ni en la tuberculosis. Sin embargo, el TDO debe recomendarse sobre todo en aquellos grupos de riesgo para el cumplimiento del tratamiento.

Una de las estrategias planteadas para mejorar la adherencia al tratamiento en la tuberculosis son los incentivos a los enfermos y pacientes con infección. Una revisión sistemática Cochrane publicada en septiembre de este año (122) demostró que los estímulos materiales pueden tener un efecto positivo a corto plazo en la asistencia de estos pacientes a la clínica, principalmente en poblaciones marginadas como usuarios de drogas por vía parenteral, antiguos prisioneros y personas sin hogar. Pero no se pudo demostrar que esta estrategia tenga un efecto favorable a largo plazo.

En algunos ámbitos se ha llevado a cabo el uso de sistemas recordatorios y de rescate de pacientes que no asisten durante la detección, diagnóstico y tratamiento de la TB para mejorar la adherencia al tratamiento. En el año 2012 se publicó una revisión sistemática Cochrane (123) que encontró que la realización de llamadas telefónicas antes de la cita o el envío de cartas recordatorios a la casa no mejoraron el número de personas que acudieron para la lectura de la prueba de tuberculina. Sin embargo la misma revisión plantea que la realización de llamadas telefónicas antes de la cita, las llamadas de telefónicas cada tres meses y las vistas de enfermeras a la casa del paciente mejoran la adherencia a la asistencia al centro sanitario en la infección tuberculosa. También se evidenció el efecto favorable de estos sistemas recordatorios en el tratamiento de la tuberculosis.

Según una revisión sistemática Cochrane (97) las intervenciones que promueven la educación u orientación a los pacientes en TIT pueden aumentar el cumplimiento de dicho tratamiento. Esta revisión evidenció la mejora de la adherencia al tratamiento de la IT en niños (con la orientación telefónica y con visitas domiciliarias por parte de enfermeras) y en prisioneros.

Existen múltiples estrategias que pueden utilizarse para mejorar la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa, algunas de ellas más difundidas o con mejores resultados que otras. No basta con conocer las variadas estrategias existentes para mejorar el cumplimiento del tratamiento. En el tratamiento de la infección tuberculosa y por extensión en el tratamiento de la tuberculosis, no se deben imitar estrategias que han tenido más o menos éxitos en otros ámbitos. Es importante conocer las características de la población de estudio y los factores de riesgo para que esta población cumpla el tratamiento. Ello nos permitirá implementar estrategias específicas para esa población concreta.

Nuestro estudio tiene limitaciones que debemos comentar, primero, aquellas derivadas de la utilización de fuentes secundarias de información donde no constan todos los datos necesarios, sobre todo en las fuentes de información en formato electrónico. Aunque esta dificultad se solventó parcialmente con la revisión exhaustiva de las historias clínicas disponibles en formato papel. Segundo, los datos fueron recogidos de manera retrospectiva por lo que las variables analizadas fueron construidas a partir de la información disponible, sin poder explorar otros aspectos sin información adecuada como los factores sociales. Tercero, la adherencia al TIT se midió mediante métodos indirectos, los cuales tienen desventajas pero también beneficios, siendo los más utilizados en estudios sobre este tema. Cuarto, no se utilizaron los IGRAS para el

diagnóstico de la IT por no contar con esta técnica diagnóstica en el HUSJA en el momento de realizar el estudio. A pesar de las limitaciones comentadas, este estudio tiene una importante fortaleza, dada por presentar la realidad de la población de estudio, lo puede orientar sobre cuales grupos poblacionales se debe actuar en el ámbito estudiado para mejorar la adherencia al TIT.

9.2 Evaluación del estudio de contactos de tuberculosis en el Departamento de Salud 17 de Alicante

Mientras que en el primer trabajo se investigaron los principales factores que pueden asociarse a la adherencia y cumplimiento del tratamiento de la ITL, en el segundo estudio que discutimos (**Anexo 1**) se evalúa si el estudio de contactos realizado se adecua a las recomendaciones actuales para esa población estudiada y se analizan indicadores de diagnóstico y notificación de los enfermos de tuberculosis, así como del inicio del EC en relación a los estándares recomendados. Este segundo trabajo también fue un estudio observacional retrospectivo.

La demora diagnóstica y la demora en la notificación son indicadores específicos de evaluación de un programa de control y vigilancia de la tuberculosis (10). La mediana de la demora diagnóstica total (demora dependiente del enfermo + demora dependiente del sistema sanitario) que se encontró en este estudio fue de 45 días para el total de enfermos de TB, siendo superior al estándar recomendado de menos de 30 días (con carácter óptimo) para este indicador (4). La mediana de la demora diagnóstica para los casos con tuberculosis pulmonar con tinción de esputo positiva que encontramos en este trabajo fue de 49 días, cuyo valor de referencia también es menos de 30 días (4).

Se han publicado muchos estudios sobre la demora diagnóstica, encontrándose estudios realizados en países de todos los continentes. Mucho menos se ha publicado sobre la demora en notificación o registro de los enfermos de tuberculosis y sobre la demora en el inicio del estudio de contactos. En los estudios publicados sobre este tema existen diferencias en la definición de las demoras (demora diagnóstica, demora relacionada con el paciente o con el sistema sanitario, demora total) y también en el valor estadístico con que se expresan estas demoras (media o mediana). Las cifras de demora reportadas por otros estudios también varían mucho.

En un estudio de evaluación de los programas de control de tuberculosis en España (124) se encontró una mediana de entre 31 y 35 días de retraso diagnóstico en las Comunidades Autónomas estudiadas. En una revisión sistemática realizada sobre la demora diagnóstica en la tuberculosis pulmonar (125) se encontró un promedio de 61 (rango: 42 - 98) días en los estudios realizados en países de alta renta, como sería el caso de España. Sin embargo la media de la demora diagnóstica encontrada en un trabajo realizado en África del sur fue de 26 días (126).

La demora total, la demora relacionada con el paciente y la demora relacionada con el sistema sanitario han sido ampliamente reportadas en la literatura. La demora total es definida como el intervalo de tiempo expresado en número de días, desde que el paciente comienza los primeros síntomas hasta que inicia tratamiento anti-tuberculoso. La demora relacionada con el paciente es definida como el intervalo de tiempo desde que el paciente inicia los primeros síntomas hasta que acude por primera vez a un centro sanitario y la demora relacionada con el sistema sanitario como el intervalo de tiempo desde que el paciente acude por primera vez a un centro sanitario hasta que inicia tratamiento.

En el trabajo llevado a cabo en África del Sur mencionado anteriormente (126) la media de demora total encontrada fue de 31 días, la media de la demora relacionada con el paciente de 8 días y la media de la demora relacionada con el sistema sanitario de 17 días. Cifras muy diferentes a las encontradas por un estudio realizado en Nepal (127) donde la media de demora total encontrada fue de 103 días, la media de la demora relacionada con el paciente de 49 días y la media de la demora relacionada con el sistema sanitario de 36 días. Como podemos ver ambos estudios realizados en países de alta incidencia de TB tienen cifras muy diferentes en las demoras. Pensamos que las diferencias encontradas entre estos estudios se deben a las características socio-demográficas y culturales de estas dos poblaciones, el primero realizado en una zona urbana de África del sur (126) y el segundo en tres distritos del valle de Katmandú en Nepal (127).

Hay estudios publicados sobre la demora en la atención y tratamiento de la tuberculosis en países vecinos de España. En un estudio transversal realizado en Francia (128), la mediana de la demora diagnóstica fue de 68 días, la mediana de la demora relacionada con el paciente de 14 días y la mediana de la demora relacionada con el sistema sanitario de 25 días. En este estudio, la demora diagnóstica fue superior a la encontrada por nosotros. Ellos encontraron que los factores que se asociaron de manera independiente con menor retraso diagnóstico fueron contar con un seguro médico y tener antecedentes de TB. También encontraron que los factores que se asociaron con menor retraso relacionado con el paciente fueron tener fiebre y encontrarse en seguimiento por el médico de cabecera. El único factor que se asoció con menor retraso relacionado con el sistema sanitario fue el acudir a un hospital en primer lugar y asociado con mayor retraso haber llevado un tratamiento antibiótico empírico antes del diagnóstico de TB.

En España un caso de tuberculosis debe ser declarado en los primeros 7 días hábiles después de su diagnóstico (69), por lo tanto nuestros resultados están dentro del estándar recomendado.

El porcentaje de casos de tuberculosis con estudio de contactos realizado es también un indicador para evaluar un programa de prevención y control de tuberculosis (10, 124, 129). Nuestro resultado (80.5%) es superior al encontrado en un estudio realizado en Barcelona (media de 58.9%) (129) y aunque no hemos encontrado consenso para este indicador, el artículo referenciado anteriormente presenta el valor $\geq 90\%$ más bien como un objetivo a alcanzar, que como un valor estándar. La tasa de cumplimiento del 80.5% encontrada en nuestro estudio, a pesar de ser mayor que en muchos estudios publicados todavía ofrece oportunidades de mejora.

La demora en el inicio del estudio de contactos encontrada por nosotros (9 días) va más allá de la semana recomendada para este indicador (4), pero es menor que las dos semanas que se señala como límite máximo para tener identificados todos los contactos de un caso índice de TB (128).

Nuestros resultados muestran que en casi el 95% de los contactos estudiados el EC se realizó de manera adecuada. Los motivos de inadecuación del 5% restante se distribuyen entre no recomendar una segunda prueba de tuberculina cuando estaba indicada, no recomendar quimioprofilaxis secundaria con una PT positiva o el manejo inadecuado de un contacto de un caso índice de tuberculosis con resistencia a isoniazida. Consecuentemente, la actuación para mejorar el seguimiento del EC debe ser sensible a esta distribución encontrada y probablemente común a otros programas de seguimiento.

Dado que el inicio del EC arranca precisamente con la documentación de los casos y contactos de TB, en aquellos lugares donde cuenten con aplicaciones informáticas es importante la capacitación del personal sanitario en estas aplicaciones y su correcto manejo cotidiano serán excelentes oportunidades de mejora al disponer de buena calidad de la información y en tiempo real.

Del mismo modo la realización de sesiones informativas coordinadas sobre el EC, el seguimiento y tratamiento de la IT entre los servicios implicados en estos procesos (Medicina Preventiva, Neumología, Medicina interna, Pediatría y Enfermedades infecciosas) es otra excelente oportunidad de mejora de ese 5% de inadecuación en el manejo de los contactos.

La complejidad del EC no debe ser un motivo para realizarlo de manera inadecuada. Existen guías de práctica clínica sobre el manejo de los contactos de tuberculosis (3, 8, 10, 11, 15, 18, 23, 25, 34) que tienen las principales recomendaciones para la gestión de este proceso.

Para perfeccionar los programas de control y vigilancia de esta enfermedad deben aplicarse estrategias como la búsqueda activa de casos, la sensibilización del personal sanitario sobre la importancia de una declaración expeditiva y del paciente sobre el valor del estudio de contactos y el tratamiento de la IT, así como la existencia de registros informáticos con toda la información necesaria. En definitiva, se trata de rediseñar programas acordes con el siglo XXI para controlar y vigilar la tuberculosis a partir de las deficiencias encontradas durante la evaluación de los programas existentes.

Para finalizar tenemos que considerar las limitaciones de este estudio. Entre ellas se encuentra el posible sesgo de información derivado de la calidad de los datos obtenidos, lo que está determinado por la calidad de la información contenida en las fuentes secundarias utilizadas. Una dificultad en los estudios de contacto es su baja exhaustividad y calidad de la información recogida (10). Estos problemas pudieron ser parcialmente solventados accediendo a la historia clínica de los casos de tuberculosis y de los contactos cuando se encontraron datos incoherentes o valores perdidos de las variables de interés.

9.3 Evaluación de las guías de práctica clínica sobre tuberculosis

El siguiente trabajo evaluó la calidad de las GPC sobre tuberculosis. La calidad metodológica de las guías evaluadas fue en general baja. Solo dos guías (6%) fueron clasificadas como "fuertemente recomendadas", 18 (50%) como recomendadas con modificaciones y en 16 (44%) no se recomendó su uso. Cuatro dominios, "participación de los implicados", "rigor en la elaboración", "aplicabilidad" e "independencia editorial" tuvieron serias deficiencias. Otros dominios como "alcance y objetivos" y "claridad de la presentación" obtuvieron puntuaciones más altas.

El dominio "rigor en la elaboración" puede ser considerado el dominio más importante, ya que se refiere a los aspectos metodológicos de cómo fueron desarrolladas las recomendaciones. La mayoría de las guías evaluadas no describieron como realizaron la búsqueda bibliográfica y ni los métodos de selección utilizados, ni detallaron claramente como fue evaluada la evidencia científica o si en verdad las recomendaciones realizadas fueron basadas en la evidencia. La baja puntuación de este dominio se debe también a la falta de evaluación externa y de concreción en la fecha prevista para la actualización de la guías. El sistema GRADE aporta un marco

para organizar de manera explícita el proceso de formulación de las recomendaciones, evaluando la calidad de la evidencia por desenlaces de interés y agregando otros factores de suma importancia en la formulación de recomendaciones, como las preferencias de los pacientes y el uso de los recursos y costes (130, 131, 132). La utilización del sistema GRADE, adoptado en la actualidad por importantes organizaciones y sociedades científicas de todo el mundo, debe ser utilizado en el proceso de elaboración de las guías de práctica clínica. La adopción del sistema GRADE redundaría en mejora de la calidad, en general de toda la guía y en particular de este dominio tan importante (130, 131, 132).

La participación de organizaciones y grupos de pacientes en el proceso de desarrollo de las guías debe ser una creciente preocupación de los grupos elaboradores de GPCs. El dominio “participación de los implicados” ha cobrado en los últimos años una gran importancia, específicamente en la participación de los pacientes, ya que las guías deben incluir de manera explícita las perspectivas, expectativas y preferencias de pacientes y familiares (131, 133-135). Es preocupante que solo una de las guías evaluadas (136) ofrece información sobre la participación de los pacientes en su proceso de elaboración. En el proceso de desarrollo de futuras guías se debería tener en cuenta la elaboración de versiones de guías dirigidas a pacientes, que pudieran ser documentos cortos con recomendaciones específicas y opciones de diagnóstico y tratamiento elaboradas utilizando un lenguaje comprensible y presentando la evidencia relacionada con las recomendaciones para mostrar de donde vienen las recomendaciones hechas (131, 133-135).

Son sorprendentes los bajos resultados encontrados en el dominio “independencia editorial”. La información sobre los conflictos de interés de los autores de las GPCs evaluadas fue en general escasa y en ocasiones ni se menciona, aunque 15 de las 36 guías fueron elaboradas por organizaciones internacionales independientes. Varios estudios publicados han encontrado que muchas guías no facilitan información sobre posibles conflictos de interés de los autores, a pesar que en ocasiones estos reciben un apoyo económico significativo de compañías farmacéuticas (137-139). Es importante que en el proceso de elaboración de una GPC quede bien claro si los autores reciben cualquier apoyo económico, tanto de la industria privada como de organizaciones públicas y sería recomendable que aquellos autores que reciban financiación de compañías cuyos productos se recomiendan en una guía no participen en su elaboración (137-139). Hace algunos años el Instituto de Medicina de los Estados Unidos publicó sus recomendaciones para la gestión de los conflictos de interés entre los autores de las guías de práctica clínica (139). Estas recomendaciones ponen de manifiesto que se deben minimizar los conflictos de interés entre los miembros del panel de autores de las guías, lo que permitiría asegurar una mayor credibilidad de las recomendaciones (139).

Otro dominio con bajos resultados fue “aplicabilidad”, lo que puede ser explicado por el hecho que 15 de las 36 guías fueron elaboradas por organizaciones internacionales independientes y las recomendaciones están dirigidas a muchos países diferentes y por lo tanto, no quedan claros los aspectos relacionados con su implementación en tan diversos escenarios.

Según nuestro conocimiento, no se ha publicado ningún otro estudio de evaluación de guías sobre tuberculosis. En una revisión sistemática de estudios de evaluación de

guías de práctica clínica sobre temas de salud guías (140) encontraron resultados similares a los nuestros y algunas diferencias. Esta revisión (140) incluyó 42 evaluaciones de un total 626 guías. Tanto nosotros como Alonso-Coello et al (140), encontramos que los dominios con mayor puntuación fueron “alcance y objetivos” y “claridad de la presentación” y los dominios con menor puntuación fueron “participación de los implicados”, “independencia editorial” y “aplicabilidad”. Nosotros encontramos el dominio “rigor en el desarrollo” con baja puntuación, mientras ellos obtuvieron en este dominio una puntuación moderada. De las guías evaluadas en nuestra revisión el 56% fueron recomendadas o recomendadas con modificaciones y esa cifra llegó al 62% en la revisión llevada a cabo por Alonso-Coello et al (140). Ambas revisiones concluyen que ha existido una mejora en la calidad de la guías en los últimos años, aunque queda mucho por hacer para dotar a estos documentos de las características metodológicas que deben tener.

Las principales fortalezas de esta revisión son la amplia búsqueda bibliográfica realizada en las principales bases de datos existentes, lo que permitió localizar documentos en castellano e inglés y el alto grado de acuerdo logrado entre los tres revisores (ICC: 0.84 IC95% 0.75-0.91) lo que indica una alta consistencia interna. Las limitaciones están relacionadas por el diseño observacional de este trabajo, lo que no permite explorar relaciones causales entre los pobres resultados en la evaluación de los distintos ítems y las características de las GPCs, como pudieran ser el organismo que elabora la guía, el país o la sociedad científica. Otra limitación puede estar relacionada con las características propias del instrumento AGREE, que está diseñado para evaluar el proceso de desarrollo de una guía y la manera como este proceso esta reportado y no está diseñado para evaluar la calidad de las recomendaciones.

Este estudio ha demostrado que queda mucho por hacer para alcanzar la excelencia de las guías de práctica clínica sobre tuberculosis. La utilización de herramientas como el instrumento AGREE y el sistema GRADE en la elaboración, implementación y evaluación de las guías de práctica clínica, puede mejorar la calidad de estos documentos.

9.4 Combinaciones de dosis fijas versus medicamentos separados en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar

Mientras el primer y segundo trabajo se realizaron a través de un trabajo de campo, investigando una población específica durante el estudio de contactos de tuberculosis y durante el tratamiento de los pacientes diagnosticados de infección tuberculosa latente, y el tercero se llevó a cabo mediante una revisión sistemática de las guías de práctica clínica sobre TB, el último aborda el tratamiento de la enfermedad tuberculosa con una revisión sistemática y un metanálisis. En este cuarto trabajo se realizó una revisión sistemática Cochrane de ensayos aleatorizados, que comparaban la eficacia, la seguridad y la aceptabilidad de los medicamentos anti-tuberculosos administrados como combinaciones fijas versus medicamentos separados en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar. Esta revisión sistemática presenta evidencia, proveniente de 12 ECA, que en general no hay diferencias en el uso de las combinaciones de dosis fijas comparadas con los medicamentos separados en la población estudiada.

Existen pocas publicaciones similares a esta revisión sistemática Cochrane realizada por nosotros. Solo se encontraron dos trabajos parecidos, una revisión sistemática realizada por *Albanna et al.* (141) y una revisión narrativa realizada por *Monedero et al.* (142). Nosotros encontramos resultados equivalentes con las dos revisiones

mencionadas anteriormente (141, 142), pero también importantes diferencias metodológicas derivadas de las características propias de una revisión sistemática, de una revisión narrativa y de una revisión sistemática Cochrane.

Tanto en la revisión sistemática realizada por nosotros como en *Albanna et al*, no se encontraron diferencias cuando se utilizaron las CDFs comparadas con FS, para la mayoría de las variables analizadas en ambas revisiones (adquisición de resistencia a drogas, conversión del esputo a los dos meses, eventos adversos y adherencia al tratamiento). Ni nosotros, ni tampoco en *Monedero et al*, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la conversión del esputo y del cultivo.

Sí existieron diferencias entre nuestros resultados y la revisión sistemática realizada por *Albanna et al*, en cuanto a las variables combinadas analizadas, aunque los resultados obtenidos para estas variables fueron similares. Nosotros presentamos como una variable combinada el “fallo de tratamiento, la recaída y la muerte” y también analizamos cada una de estas variables de manera individual; mientras en *Albanna et al*, analizaron “fallo de tratamiento y la recaída” como una variable combinada y la muerte de manera individual. Nosotros encontramos una tendencia a un mayor riesgo de recaída con el uso de las CDFs (RR: 1.28, IC 95%: 1.00-1.64) y en *Albanna et al* encontraron una tendencia a un mayor riesgo de “fallo de tratamiento o recaída” (como variable combinada) con el uso de las CDFs (RR: 1.28, IC 95%: 0.99-1.7); en ambas revisiones no se alcanzó significación estadística para estos resultados. Nosotros no encontramos diferencias ni en la variable combinada “fallo de tratamiento, recaída y muerte”, ni en el fallo de tratamiento (como variable individual), con el uso de las combinaciones de dosis fijas comparadas con formulaciones separadas, tanto en el análisis por protocolo como en el análisis por intención de tratar. Para la recaída,

Monedero et al, describen que no encontraron diferencias en la mayoría de los estudios que ellos analizaron.

Existen otras diferencias entre la revisión que hemos realizado y la realizada por *Albanna et al*. En cuanto a los criterios de inclusión de los estudios, nosotros fijamos criterios de inclusión más restrictivos, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados que utilizaron los mismos medicamentos anti-tuberculosos en ambos brazos de tratamiento y específicamente en el tratamiento de la TB pulmonar; además describimos los estudios excluidos y las causas de su exclusión. Sin embargo, en *Albanna et al*, se incluyeron estudios de cohorte además de ECAs y no se tuvo en cuenta la comparabilidad del régimen de tratamiento utilizado en el grupo de intervención y en el grupo control, además no se refieren a los estudios que fueron excluidos ni a los motivos. En lo que se refiere a la evaluación de la fuerza de la evidencia del efecto estimado, nosotros utilizamos el sistema GRADE para catalogar la fuerza de la evidencia y lo presentamos en una tabla resumen y en la discusión de los resultados. En *Albanna et al*, utilizaron el sistema PRISMA para los apartados de métodos y resultados y no resumieron los principales resultados ni realizaron una graduación de la fuerza de la evidencia.

Las diferencias entre nuestro trabajo y el realizado por *Monedero et al*. (142) son importantes y están basadas en la metodología empleada (criterios de búsqueda, criterios de inclusión de los estudios, síntesis de los datos las variables analizadas y análisis de los resultados). A diferencia nuestra, *Monedero et al* realizan una revisión narrativa. Ellos realizaron una búsqueda bibliográfica solo en Pubmed, mientras nosotros realizamos una búsqueda sistemática, con métodos estandarizados por la Colaboración Cochrane y llevada a cabo por personal del Grupo de enfermedades

infecciosas de la Cochrane, en las más importantes fuentes de bibliografía sobre el tema. *Monedero et al* incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y quasi aleatorizados que comparaban el uso de las CDFs y MS en el tratamiento de adultos con TB (todas las formas clínicas de TB) y que incluyeran variables como conversión del esputo y el cultivo, cura, recaída, adherencia al tratamiento, eventos adversos, adquisición de resistencia a drogas y coste. Nosotros incluimos solo ECAs en los que se realizó esa misma comparación entre los grupos de intervención y control pero solamente en el tratamiento de la TB pulmonar; además, no analizamos las variables cura y costes pero sí el fallo de tratamiento, la muerte y la satisfacción de los pacientes. *Monedero et al* describen de manera narrativa sus resultados, refiriéndose a los resultados individuales de cada estudio incluido y no tuvieron en cuenta la calidad metodológica de dichos estudios mientras que nosotros realizamos un metanálisis, una evaluación de la calidad de los estudios y una valoración de la fuerza de la evidencia mediante el sistema GRADE.

La principal fortaleza de esta revisión es que es una revisión sistemática Cochrane. La Colaboración Cochrane es una organización sin ánimo de lucro que tiene como objetivo principal ayudar al personal sanitario, a los gestores en salud y a los pacientes y sus familiares en la toma de decisiones, procurando que todos estén bien informados sobre la atención sanitaria; mediante la preparación, actualización y difusión de revisiones sistemáticas en temas de salud (95). La calidad de las revisiones sistemáticas Cochrane está fundamentada en los métodos estandarizados explícitos que se utilizan, en la evaluación por pares internos y externos antes de la publicación y en la actualización periódica de las revisiones sistemáticas publicadas (95). Las revisiones sistemáticas Cochrane han contribuido al desarrollo de documentos de impacto internacional y son usados frecuentemente para diseñar políticas sanitarias,

recomendar intervenciones sanitarias en guías y otros documentos y han servido para la toma de decisiones basadas en la evidencia en catástrofes naturales y crisis humanitarias (95).

Es importante mencionar, el importante trabajo del grupo de coautores, todos con amplia experiencia en la elaboración de revisiones Cochrane, en la selección de los estudios, en la evaluación de su calidad metodológica, en la extracción de datos; así como en el análisis de los resultados y la revisión de las distintas versiones de la revisión.

Las principales limitaciones de este trabajo están dadas por las características de los estudios individuales incluidos. Primeramente, no pudimos utilizar una única definición para las principales variables analizadas, dadas la heterogeneidad de las definiciones presentadas en cada ensayo clínico; aunque las diferencias conceptuales no son profundas. Creemos que esta heterogeneidad está dada por las diferencias temporales en la publicación de los estudios primarios (rango en el año de publicación de los ECAs: 1987-2014). Esta limitación pudo ser solventada analizando conjuntamente los resultados de las variables preestablecidas, a pesar de las diferencias en las definiciones y resumiendo esas diferencias en una tabla (Ver Tabla adicional 1: Definiciones sugeridas por cada autor para las principales variables, en la publicación no. 3, la cual forma parte del apartado **8. Resultados**). Segundo, el pequeño número de estudios que analizaron algunas variables de primera importancia como adherencia al tratamiento, adquisición de resistencia a drogas antituberculosa o la satisfacción de los pacientes con la medicación administrada. Tercero, ninguno de los estudios individuales analizó los resultados en los pacientes con SIH, es más, solo 2 ensayos clínicos reportaron los resultados en estos pacientes. El análisis de los

resultados en este subgrupo de pacientes hubiera aportado un plus a las conclusiones de nuestra revisión, dada la importante asociación que existe entre TB y SIH.

A continuación se mencionan las principales implicaciones para la práctica de los trabajos que integran esta tesis doctoral:

-En cada área de salud es necesario identificar los factores que se asocian a la aceptación y cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa, ello permitiría identificar los grupos de riesgo que ponen en peligro el éxito de la prevención de la TB y diseñar estrategias específicas para mejorar su adherencia al tratamiento.

-En los centros sanitarios donde se realice el tratamiento y seguimiento de la tuberculosis se debe conocer si el estudio de contactos se realiza de manera adecuada y si la demora en el diagnóstico y la notificación de los enfermos, así como la demora en el inicio del estudio de contacto se acercan a los estándares recomendados. Esto permitiría saber si la gestión de los enfermos de tuberculosis y sus contactos se realiza conforme a las recomendaciones vigentes e identificar áreas de mejora en el funcionamiento del sistema de vigilancia y control de la tuberculosis.

-Los grupos elaboradores de guías de práctica clínica deben tener en cuenta no solo el contenido científico de sus recomendaciones, sino además, la calidad metodológica de estos documentos. Estos grupos deben poner un cuidado especial en el rigor durante el proceso de elaboración aplicando metodologías explícitas de búsqueda bibliográfica y de métodos de selección de la información, así como sistemas rigurosos y explícitos de evaluación de la evidencia y de graduación de las recomendaciones como el sistema GRADE. También debe darse una importancia creciente a las perspectivas,

expectativas y preferencias de los pacientes, mediante la incorporación de sus representantes en los grupos elaboradores de guías. Además, se debe presentar información detallada de los conflictos de interés de los autores y se podría sugerir que los autores que reciban beneficios de compañías cuyos productos se recomiendan en una guía no participen en su proceso de elaboración, o al menos en aquellos apartados específicos donde se recomiendan dichos productos. Es decir durante la elaboración de las GPCs se debería seguir normativas estrictas en la gestión de los conflictos de interés. En definitiva, la utilización de herramientas como el instrumento AGREE y el sistema GRADE en la elaboración, implementación y evaluación de las guías de práctica clínica, puede mejorar la calidad de estos documentos.

-La elección de usar combinaciones de dosis fijas o medicamentos separados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar de nuevo diagnóstico no debe verse solo en términos de eficacia, seguridad y aceptabilidad. En el momento de prescribir un régimen de tratamiento apropiado para la TB en un ámbito específico debe tenerse en cuenta otros factores importantes, como la comodidad y la conveniencia para el paciente, lo que pudiera aumentar la adherencia al tratamiento y su cumplimentación. Las combinaciones de dosis fijas son ampliamente recomendadas por las principales organizaciones médicas internacionales dadas sus ventajas. Además, las CDFs podrían ser más aconsejables en ámbitos donde no se realiza el tratamiento directamente observado, con el fin de asegurar el cumplimiento del tratamiento y evitar las resistencias.

A continuación se mencionan las principales implicaciones para la investigación de los trabajos que integran esta tesis doctoral:

Se deberían realizar estudios sobre la adherencia al TIT con un diseño diferente, quizás con un enfoque cualitativo que aborden también “creencias y aptitudes” y con un tamaño muestral más grande. Esto sería útil para explorar otros factores relacionados con el abandono durante el estudio de contactos, con el rechazo a iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa y con su correcta cumplimentación. La investigación para encontrar pautas de tratamientos más eficaces (de corta duración, seguras y cómodas para el paciente) podría mejorar la adherencia en el tratamiento de la Infección tuberculosa.

Investigar y conocer mejor las causas que influyen en el aumento de la demora diagnóstica total (en particular aquellas situaciones que provocan que el enfermo con tuberculosis no consulte lo antes posible el sistema sanitario y que el profesional no sea capaz de diagnosticar la enfermedad en el tiempo recomendado) es de una importancia capital. Esto permitiría diseñar estrategias dirigidas a enfermo y sanitario, que aplicadas adecuadamente permitirían la disminución del retraso diagnóstico de la tuberculosis y con ello el inicio de un tratamiento rápido y adecuado.

No es suficiente con conocer la calidad metodológica de las guías, además es necesario estudiar el proceso de implantación y las barreras que este proceso pueda tener. También se debe investigar el conocimiento que tiene el personal sanitario de una guía una vez implantada y como utiliza dicha guía en su trabajo. Es importante conocer el impacto real que puede tener una GPC en la mejora de la gestión de la enfermedad o trastorno sobre el cual trata y también el impacto en la disminución de la

variabilidad en la práctica clínica. Con ello se identificarían las barreras que puedan existir en la implementación y el uso regular de las guías, lo que permitiría diseñar y luego aplicar estrategias para contrarrestar dichas barreras.

Los futuros ensayos clínicos que se realicen sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar deberían ser diseñados con mayor calidad metodológica, además de utilizar definiciones estándares de las variables que se midan y aproximaciones estándares para reportarlas. También se debería reportar de manera comparable la sensibilidad basal de los fármacos anti-tuberculosos y presentar los resultados estratificados según el resultado del test para el SIH de los participantes, ello permitiría contribuir a mejorar el conocimiento de la aparición de resistencias durante el tratamiento y el comportamiento de las variables que se estudien en los participantes con SIH.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

A continuación se presentan las principales conclusiones derivadas de los objetivos específicos de cada uno de los estudios realizados:

Factores asociados a la adherencia en el tratamiento de la infección tuberculosa

1. La tasa de cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa entre los pacientes que iniciaron tratamiento fue alta. Casi la mitad del total de contactos con IT no iniciaron tratamiento y los factores asociados a ello fueron la edad, la relación de tipo social con el caso índice de TB y la induración de la prueba de tuberculina. La pauta de tratamiento 7-9H se asoció a mayor cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa.

Evaluación del estudio de contactos de tuberculosis en el Departamento de Salud 17 de Alicante

2. El manejo de los contactos de tuberculosis en el Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant en el periodo de estudio analizado fue adecuado. La demora diagnóstica total de los todos los casos de tuberculosis fue elevada, particularmente en los casos con tinción de esputo positiva. La demora en la notificación de los casos de TB y la demora en el inicio del estudio de contactos estuvieron en los límites normales.

Evaluación de las guías de práctica clínica sobre tuberculosis

3. La calidad metodológica de las guías de práctica clínica sobre tuberculosis evaluadas fue baja. Se evaluaron 36 guías, de las cuales solo dos fueron fuertemente recomendadas, 18 fueron recomendadas con modificaciones y las 16 restantes no fueron recomendadas.

Comparación de las combinaciones de dosis fijas versus medicamentos separados en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar

4. Existe evidencia de moderada calidad que en general no existen diferencias en la eficacia, seguridad y aceptabilidad en el uso de las combinaciones de dosis fijas comparadas con los medicamentos separados, en el tratamiento de los pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar.

11. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: WHO, 2014.
- (2) World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015, 20th edition. Geneva: WHO, 2015.
- (3) TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014.
- (4) Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2008.
- (5) Orcau À, Caylà JA, Martínez JA. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29 Suppl 1:2-7.
- (6) Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
- (7) World Health Organization. Drug-resistant TB: surveillance & response. Supplement global tuberculosis report 2014. [Internet]. Geneva: WHO; 2014. [consultado el 30 noviembre de 2014]. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137095/1/WHO_HQ_TB_2014.12_eng.pdf
- (8) Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. [Internet]. Ginebra: OMS, 2015. [consultado el 15 marzo de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/
- (9) World Health Organization. Tuberculosis. Fact sheet N°104. October 2014 [Internet]. Geneva: WHO; 2014. [consultado el 30 noviembre de 2014]. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/#>
- (10) Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, editor. Guía para la vigilancia y el control de la Tuberculosis. Valencia: Generalitat Valenciana; 2007.
- (11) Center Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. [Internet]. Atlanta: CDC, 2013. [consultado el 30 noviembre de 2014]. Disponible en:
<http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/pdf/TargetedLTBI.pdf>

(12) European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2015. [consultado el 29 marzo de 2015]. Disponible en:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2015.pdf>

(13) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de seguimiento. Año 2012. Plan para la prevención y el control de la Tuberculosis en España. [Internet]. MSSSI. Madrid, 2014. [consultado el 9 noviembre de 2014]. Disponible en:

<https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/Indicadores2012.pdf>

(14) González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la Tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(5):297.

(15) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de salud de Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM No 2007/26.

(16) Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, López-Vélez R, Pintado V, Cobo J et al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(9):654-9.

(17) Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D. Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection, and staining procedures. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th edition. 2011; 28: 472-502.

(18) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, UK: Royal College of Physician, 2011.

(19) World Health Organization. Implementing Tuberculosis diagnostics. Police framework. [Internet]. Geneva: WHO, 2015. [consultado el 13 de junio de 2015].

Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1&ua=1

(20) Alexander KA, Laver PN, Michel AL, Williams M, van Helden PD, Warren RM et al. Novel Mycobacterium tuberculosis complex pathogen, *M. mungi*. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(8):1296-9.

(21) Van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, Boeree MJ, Simeone R, Brosch R et al. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):653-5.

(22) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigations of contacts of persons with infectious tuberculosis, recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and guidelines for using QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005; 54(RR-15).

(23) Centers for Disease Control and Prevention. Essential components of a tuberculosis prevention and control program; and Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1995;44(No. RR-11).

(24) Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology.* 2010;15(4):603-22.

(25) World Health Organization. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. [Internet]. Geneva: WHO, 2012. [consultado el 21 marzo 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf?ua=1

(26) Caylà JA, Orcau A. Estudio de contactos en el siglo XXI: se precisan innovaciones. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:494-5.

(27) Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for

using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-5):1-25.

(28) Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. MMWR 2003;52(No. RR 11).

(29) World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. Geneva: WHO, 2009.

(30) Médecins sans Frontières and Partners for Health. Tuberculosis. Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2014 Edition. [Internet]. [consultado el 26 abril de 2015]. Disponible en: http://www.msf.es/sites/default/files/publicacion/guia-tuberculosis_en.pdf

(31) Caminero JA. Can we improve tuberculosis prevention?. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(4):211-4.

(32) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep. 2000;49(RR-6):1-51.

(33). World Health Organization. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. Geneva: WHO Press; 2011. [consultado el 7 junio de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf

(34) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(48):1650-3.

(35) World Health Organization. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB- and HIV-prevalence settings – 2015 update. Geneva: WHO Press; 2011. [consultado el 13 septiembre de 2015]. Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf?ua=1&ua=1

(36) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis

infection--New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(15):289-91.

(37) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(34):733-5.

(38) Centers for Disease Control and Prevention (CDC); American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(31):735-9.

(39) Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(11):1235-54.

(40) Bur S, Golub JE, Armstrong JA, Myers K, Johnson BH, Mazo D et al. Evaluation of an extensive tuberculosis contact investigation in an urban community and jail. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(12 Suppl 3):S417-23.

(41) Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(12 Suppl 3):S432-8.

(42) Fitzpatrick LK, Hardacker JA, Heirendt W, Agerton T, Streicher A, Melnyk H et al. A preventable outbreak of tuberculosis investigated through an intricate social network. *Clin Infect Dis.* 2001;33(11):1801-6.

(43) Jereb J, Etkind SC, Joglar OT, Moore M, Taylor Z. Tuberculosis contact investigations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(12 Suppl 3):S384-90.

(44) Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2033-8.

- (45) Reichler MR, Reves R, Bur S, Ford J, Thompson V, Mangura B et al; Contact Investigation Study Group. Treatment of latent tuberculosis infection in contacts of new tuberculosis cases in the United States. *South Med J.* 2002;95(4):414-20.
- (46) Sprinson JE, Flood J, Fan CS, Shaw TA, Pascopella L, Young JA et al. Evaluation of tuberculosis contact investigations in California. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(12 Suppl 3):S363-8.
- (47) Webb RM, Holcombe M, Pearson MM. Tuberculosis contact investigation in a rural state. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(12 Suppl 3):S353-7.
- (48) Yun LW, Reves RR, Reichler MR, Bur S, Thompson V, Mangura B et al. Outcomes of contact investigation among homeless persons with infectious tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(12 Suppl 3):S405-11.
- (49) Lobato MN, Leary LS, Simone PM. Treatment for latent TB in correctional facilities: a challenge for TB elimination. *Am J Prev Med.* 2003;24(3):249-53.
- (50) Bandyopadhyay T, Murray H, Metersky ML. Cost-effectiveness of tuberculosis prophylaxis after release from short-term correctional facilities. *Chest.* 2002;121(6):1771-5.
- (51) White MC, Tulskey JP, Menendez E, Goldenson J, Kawamura LM. Incidence of TB in inmates with latent TB infection: 5-year follow-up. *Am J Prev Med.* 2005;29(4):295-301.
- (52) Shieh FK, Snyder G, Horsburgh CR, Bernardo J, Murphy C, Saukkonen JJ. Predicting non-completion of treatment for latent tuberculosis infection: a prospective survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):717-21.
- (53) Lavigne M, Rocher I, Steensma C, Brassard P. The impact of smoking on adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *BMC Public Health.* 2006;6:66.
- (54) Levesque JF, Dongier P, Brassard P, Allard R. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(6):711-7.
- (55) LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(4):443-7.

- (56) Parsyan AE, Saukkonen J, Barry MA, Sharnprapai S, Horsburgh CR Jr. Predictors of failure to complete treatment for latent tuberculosis infection. *J Infect.* 2007;54(3):262-6.
- (57) Ailinger RL, Black P, Nguyen N, Lasus H. Predictors of adherence to latent tuberculosis infection therapy in Latino immigrants. *J Community Health Nurs.* 2007;24(3):191-8.
- (58) Richards B, Kozak R, Brassard P, Menzies D, Schwartzman K. Tuberculosis surveillance among new immigrants in Montreal. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(8):858-64.
- (59) Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN et al. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus(HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. *Clin Infect Dis.* 2003;37(12):1686-92.
- (60) Brassard P, Bruneau J, Schwartzman K, Sénécal M, Menzies D. Yield of tuberculin screening among injection drug users. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(8):988-93.
- (61) Sadaphal P, Astemborski J, Graham NM, Sheely L, Bonds M, Madison A et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis.* 2001;33(10):1687-91.
- (62) Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):445-9.
- (63) Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689-97.
- (64) Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. *Chest.* 2006;130(6):1712-7.

(65) Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. Arch Intern Med. 2006;166(17):1863-70.

(66) Martínez Alfaro EM, Cuadra F, Solera J, Maciá MA, Geijo P, Sánchez Martínez PA et al. Evaluation of 2 tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients infected with human immunodeficiency virus. The GECMEI Group. Med Clin (Barc). 2000;115(5):161-5.

(67) Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, Lozano F, García MA, Díez F et al; Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI). Randomized trial of three regimens to prevent tuberculosis in HIV-infected patients with anergy. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21(6):287-92.

(68) Geijo MP, Herranz CR, Vaño D, García AJ, García M, Dimas JF. Short-course isoniazid and rifampin compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a randomized clinical trial. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(5):300-4.

(69) Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL DECRETO 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. Boletín Oficial del Estado, nº 21, (24-01-1996).

(70) Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. Boletín Oficial del Estado, nº 65, (17-03-2015).

(71) World Health Organization. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva: WHO Press; 2011. [consultado el 28 de junio de 2015]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241546676_eng.pdf

(72) World Health Organization. Compendium of Indicators for Monitoring and Evaluating National Tuberculosis Programs. Geneva: WHO Press; 2004. [consultado el 28 de junio de 2015]. Disponible en: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Compendium%20of%20Indicators%20for%20M-E%20National%20TB%20Programs.pdf>

- (73) Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(5):432-40.
- (74) Rodrigo T, Caylà JA; Grupo de Trabajo para Evaluar Programas de Control de Tuberculosis. Efectividad de los programas de control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc).* 2003;121(10):375-8.
- (75) Rodrigo T. Evaluación de programas de prevención y control de tuberculosis. *Enf Emerg* 2004; 6:68-77.
- (76) Institute of Medicine (1992) Guidelines for clinical practice: from development to use. National Academy Press, Washington DC.
- (77) Schünemann HJ, Woodhead M, Anzueto A et al. A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD. *Lancet* 2009;373:774-9.
- (78) Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA* 2009;301:868-9.
- (79) Sniderman AD, Furberg CD. Why guideline-making requires reform. *JAMA* 2009;301:429-31.
- (80) Boluyt N, Lincke C.R, Offringa M. Quality of Evidence-Based Pediatric Guidelines. *Pediatrics.* 2005;115:1378-91.
- (81) Arnau J, Vallano A, Lopez A, Pellisé F, Delgado M, Prat N. A critical review of guidelines for low back pain treatment. *Eur Spine J* 2006;15:543-53.
- (82) Stiegler M, Rummel C, Wahlbeck K, Kissling W, Leucht S . European psychiatric treatment guidelines: is the glass half full or half empty? *Eur Psychiatry* 2005;20: 554-8.
- (83) Harpole LH, Kelley MJ, Schreiber G, Tolosa E, Kolimaga, McCrory D. Assessment of the scope and quality of clinical practice guidelines in lung cancer. *Chest* 2003;123:7S-20S.
- (84) Delgado-Noguera M, Tort S, Bonfill X, Gich I, Alonso-Coello P. Quality assessment of clinical practice guidelines for the prevention and treatment of childhood overweight and obesity. *Eur J Pediatr* 2009.;168(7):789-99.
- (85) Alonso-Coello P, Delgado-Noguera M, Tort S, Gich I, Bonfill X. Quality of guidelines on obesity in children is worrying, *BMJ* 2008; 337:a2474.

- (86) The AGREE Collaboration, editor. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) instrument. [Internet]. London: The AGREE Collaboration; 2001.
- (87) Oxman AD, Schünemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 16. Evaluation. *Health Res Policy Syst* 2006; 4:28.
- (88) AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
- (89) Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* 2010; 182:E839-842.
- (90) Agrawal S, Singh I, Kaur KJ, Bhade SR, Kaul CL, Panchagnula R. Bioequivalence assessment of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a fixed dose combination of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol vs. separate formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40(10):474-81.
- (91) Zwolska Z, Niemirowska-Mikulska H, Augustynowicz-Kopec E, Walkiewicz R, Stambrowska H, Safianowska A et al. Bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from fixed-dose combination capsules. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(10):824-30.
- (92) World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 17th Edition. Geneva: WHO, 2011.
- (93) Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 2001;79(1):61-8.
- (94) Rieder HL. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. Paris: IUATLD; 2002.
- (95) Bonfill X; Centro Cochrane Iberoamericano. La Colaboración Cochrane cumple 20 años. *Med Clin (Barc).* 2014;143(5):210-5.
- (96) Departamento de Salud Alicante Sant Joan d'Alacant-Memoria 2014. [Internet]. Consultado 6 de septiembre 2015. Disponible en: <http://www.dep17.san.gva.es/memoria/mg/pdfs/MEMORIA%202014.pdf>

- (97) M'imunya JM, Kredo T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev.2012;5:CD006591.
- (98) LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, nº 298, (14-12-1999).
- (99) The AGREE Collaboration, editor. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) instrument. [Internet]. London: The AGREE Collaboration; 2001. Consultado en mayo de 2010. Disponible en: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/agreeinstrumentfinal.pdf>
- (100) Oxman AD, Schünemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 16. Evaluation. Health Res Policy Syst 2006; 4:28.
- (101) AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003;12:18-23.
- (102) Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org
- (103) The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014.
- (104) Semenova OV. Assessment of the use of a multicomponent drug in the treatment of new cases of pulmonary tuberculosis]. Probl Tuberk Bolezn Legk. 2003;(11):22-5.
- (105) Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M; Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 Jun;13(6):760-6
- (106) Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G et al; Study C Trial Group. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. JAMA. 2011;305(14):1415-23.

- (107) Hirsch-Moverman Y, Bethel J, Colson PW, Franks J, El-Sadr W. Predictors of latent tuberculosis infection treatment completion in the United States: an inner city experience. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(9):1104-11.
- (108) Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *Int J Infect Dis.* 2010;14(4):e292-7.
- (109) Lobato MN, Leary LS, Simone PM. Treatment for latent TB in correctional facilities: a challenge for TB elimination. *Am J Prev Med.* 2003;24(3):249-53.
- (110) Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(5):551-9.
- (111) Dobler CC, Marks GB. Completion of treatment for latent tuberculosis infection with monthly drug dispensation directly through the tuberculosis clinic. *PLoS One.* 2012;7(11):e48900. doi:10.1371/ journal.pone.0048900. Epub 2012. Erratum in: *PLoS One.* 2013;8(12).
- (112) Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, Gonzalez L, Pena A, Guerra MR et al; Mycobacteria Study Group (GEIM) of Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(6):701-7.
- (113) Cruz AT, Starke JR. Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(2):193-5.
- (114) Pina-Gutiérrez JM, Ferrer-Traid A, Arias C, et al. Cumplimiento y efectividad del tratamiento de la infección tuberculosa con soniacida durante 9 meses en una cohorte de 755 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2008;130:165-71.
- (115) Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest.* 2010;137:401-9.
- (116) Hirsch-Moverman Y, Colson PW, Bethel J, Franks J, El-Sadr WM. Can a peer-based intervention impact adherence to the treatment of latent tuberculous infection? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(9):1178-85.

- (117) Zuñiga JA. Medication adherence in Hispanics to latent tuberculosis treatment: a literature review. *J Immigr Minor Health*. 2012;14(1):23-9.
- (118) Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, McIntyre JA, Gray GE, Chaisson RE. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
- (119) Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et al; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
- (120) Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD007545.
- (121) Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD003343.
- (122) Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD007952.
- (123) Liu Q, Abba K, Alejandria MM, Sinclair D, Balanag VM, Lansang MA. Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006594.
- (124) Rodrigo Sanz T. Evaluación de programas de prevención y control de tuberculosis. *Enf Emerg* 2004; 6:68-77.
- (125) Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis*. 2009; 9:91.
- (126) Van Wyk SS, Enarson DA, Beyers N, Lombard C, Hesselning AC. Consulting private health care providers aggravates treatment delay in urban South African tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(8):1069-76.
- (127) Bam TS, Enarson DA, Hinderaker SG, Bam DS. Longer delay in accessing treatment among current smokers with new sputum smear-positive tuberculosis in Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(6):822-7.

- (128) Tattevin P, Che D, Fraisse P, Gatey C, Guichard C, Antoine D et al. Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):510-5.
- (129) Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Brugal MT et al. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:432-40.
- (130) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
- (131) Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brožek J et al; DECIDE Consortium. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci.* 2013;8:6.
- (132) Sanabria AJ, Rigau D, Rotaeche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47(1):48-55.
- (133) Liira H, Saarelma O, Callaghan M, Harbour R, Jousimaa J, Kunnamo I et al. Patients, health information, and guidelines: A focus-group study. *Scand J Prim Health Care.* 2015;24:1-8.
- (134) Loudon K, Santesso N, Callaghan M, Thornton J, Harbour J, Graham K et al. Patient and public attitudes to and awareness of clinical practice guidelines: a systematic review with thematic and narrative syntheses. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:321.
- (135) Van der Weijden T, Pieterse AH, Koelewijn-van Loon MS, Knaapen L, Légaré F, Boivin A et al. How can clinical practice guidelines be adapted to facilitate shared decision making? A qualitative key-informant study. *BMJ Qual Saf.* 2013;22(10):855-63.
- (136) National Collaborating Centre for Chronic Condition. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physician, 2006.

(137) Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612-7.

(138) Neuman J, Korenstein D, Ross JS, Keyhani S. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ*. 2011;343:d5621.

(138) Institute of Medicine (US) Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice; Lo B, Field MJ, editors. *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.

(140) Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(6):e58.

(141) Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(3):721-32.

(142) Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(4):433-9.

12. ANEXO 1

12. Anexo 1.

Publicación sobre la evaluación de la adecuación del estudio de contactos de tuberculosis y los indicadores de diagnóstico y notificación de los casos índices de TB en un área de salud de Alicante, España.

EVALUACIÓN DEL ESTUDIO DE CONTACTOS DE TUBERCULOSIS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD 17 DE ALICANTE

Gallardo-Quesada CR, Aranaz-Andrés JM, Gea Velázquez de Castro MT, Requena Puche J, Miralles Bueno JJ. Evaluación del estudio de contactos de tuberculosis en el Departamento de Salud 17 de Alicante. Trauma Fund MAPFRE (2013) Vol 24 nº 3:188-194.

Evaluación del estudio de contactos de tuberculosis en el Departamento de Salud 17 de Alicante

Assessment of tuberculosis contact tracing in the 17th health area in Alicante

Gallardo-Quesada CR, Aranaz-Andrés JM, Gea Velázquez de Castro MT, Requena Puche J, Miralles Bueno JJ

Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Evaluar el estudio de contactos (EC) de tuberculosis realizado en nuestro servicio y analizar la demora en el diagnóstico y en la notificación de los casos de tuberculosis y el retraso en el inicio del EC.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los casos índices de tuberculosis y sus contactos declarados, además de la adecuación del manejo de los contactos estudiados, y se calculó la demora en el diagnóstico y la notificación de los casos de tuberculosis y la demora en el inicio del estudio de contactos.

Resultados: La tasa global de tuberculosis encontrada fue de 10,91 por 100.000 habitantes durante el total de años de estudio. Se identificaron 128 casos de tuberculosis y 635 contactos. Para todos los casos de tuberculosis, la mediana de la demora diagnóstica total fue de 45 días, de la demora en la declaración de tres días y de la demora en el inicio del estudio de contactos de 9,5 días. Entre los contactos evaluados se diagnosticaron ocho nuevos casos de tuberculosis. En el 94,5% de los contactos estudiados el manejo fue adecuado.

Conclusión: El manejo de los contactos de tuberculosis fue en su mayor parte adecuado. La demora diagnóstica para los casos de tuberculosis fue elevada, mientras que el retraso en la notificación de los casos de tuberculosis y en el inicio del estudio de contactos, estuvieron en límites normales.

Palabras clave:

Tuberculosis, estudio de contactos, evaluación.

Abstract

Objective: To assess the tuberculosis (TB) contact investigations conducted in our Department and to analyze the delay in diagnosis and reporting of TB cases and the delay in starting the contacts investigations.

Methods: We carried out a retrospective observational study of the reported tuberculosis index cases and their contacts. We analyzed the adequacy of management of contacts investigations and calculated the delay in diagnosis and reporting of TB cases in addition to the delay in the onset of contacts study.

Results: The overall rate of tuberculosis found was 10.91 per 100,000 inhabitants during the total years of study. We identified 635 contacts of 128 tuberculosis cases. The median from total diagnostic delay was 45 days, from delay in the notification three days and from delay in the start of contact investigations 9.5 days for all TB cases. Among the assessed contacts were diagnosed eight new TB cases during contact investigations. In the 94.5% of studied contacts the management was adequate.

Conclusion: The management of TB contacts was mostly adequate. The delay in diagnosis for tuberculosis cases was elevated. The delay in the notification of tuberculosis cases and the delay in the start of contacts investigations were found within normal limits.

Key-words:

Tuberculosis, contact investigations, assessment.

Correspondencia

CR Gallardo-Quesada
Hospital Universitari San Joan d'Alacant
Carretera de Valencia, s/n. 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España.
e-mail: carmen.gallardo@graduado.umh.es

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas con mayor incidencia y carga de mortalidad en el mundo [1][2]. España es un país de baja incidencia de tuberculosis, aunque su tasa global de notificación en el año 2009 (16,6 casos por 100.000 habitantes) fue más elevada que en algunos países de su entorno [3]. La epidemiología de la TB en España en las últimas tres décadas ha estado influenciada por la epidemia de VIH y por los cambios demográficos producidos por la llegada de personas procedentes de países de alta endemia de la enfermedad [4]. La tasa de tuberculosis de los Departamentos de Salud 17-19 de la ciudad de Alicante en el año 2010 (15,2 por 100.000 habitantes) fue mayor que la media de la Comunidad Valenciana para ese año [5]. Cualquier persona puede contraer tuberculosis, pero presenta mayor riesgo quien tiene una exposición cercana y prolongada a un caso con tuberculosis pulmonar activa [2][4][6][7]. El diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo de los casos de tuberculosis, así como la identificación, estudio y tratamiento de los contactos son las acciones más importantes a realizar en un programa de vigilancia y control de esta enfermedad [2][4][8][9].

En España la tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria nominal [10]. La demora diagnóstica [8][11][12] y la demora en la declaración [12] de los casos de tuberculosis son indicadores de gran importancia en la evaluación de un programa de vigilancia. En todos los enfermos con diagnóstico de TB se debería realizar el estudio de contactos (EC) [4][13], que es prioritario en los casos de tuberculosis pulmonar activa con baciloscopía de esputo y/o cultivo positivos y con lesiones radiológicas cavitarias en la radiografía de tórax [4][12][13]. El EC de tuberculosis debe comenzar lo antes posible, entre una y dos semanas después del diagnóstico del caso índice [4][12][13]. En España está recomendado que la demora en el inicio del estudio de contacto no sea superior a una semana [4], y el objetivo primordial de esta investigación es identificar y tratar personas con infección tuberculosa (IT) y casos secundarios de TB entre los contactos [2][4][7][12].

El EC es un proceso complejo que debe realizarse por etapas [2][4][7][12]. Para ello debe seguirse el esquema de círculos concéntricos [4][7][12][13], estableciendo prioridades para su ejecución [2][7][12][13]. Estas prioridades están determinadas por las características del caso índice, por la susceptibilidad y vulnerabilidad del contacto y por las circunstancias de su exposición; aspectos que permiten la clasificación de los contactos en alta, mediana y baja prioridad [4][7][12][13]. El EC de tuberculosis se debe realizar siempre en los contactos de alta [2][7][12][13] y mediana

prioridad [7][12][13]. A estos contactos se les debe realizar la prueba de la tuberculina (PT) mediante la técnica de Mantoux para el diagnóstico de la IT [12][13] y una inducción de ≥ 5 mm debe considerarse positiva para contactos recientes [12]. La prueba de detección del interferón gama ha adquirido en los últimos años una importancia creciente en el diagnóstico de la IT por sus ventajas [12][13], aunque no está generalizado su uso.

El tratamiento de la IT está indicado en personas infectadas con mayor riesgo de desarrollar una tuberculosis y tiene como objetivo evitar la progresión de la infección a enfermedad [6][12][13]. La Isoniacida (H) administrada entre seis-nueve meses es el tratamiento más recomendado para la IT [12][14].

En España, los esfuerzos para mejorar el control de la TB se deben centrar en disminuir la demora diagnóstica y en procurar un correcto cumplimiento en el tratamiento de los casos de TB, así como en perfeccionar los estudios de contactos y en vigilar de manera estrecha la aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos [4]. La evaluación de los programas de prevención y control de la TB permite conocer la situación epidemiológica del área que se estudia y su evolución, así como averiguar sus puntos débiles e implementar medidas para mejorar dichos programas [8].

Los objetivos de nuestro estudio fueron: evaluar el estudio de los contactos de tuberculosis realizado en el Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial del Hospital Universitari de Sant Joan d'Alacant (HUSJA) y analizar la demora en el diagnóstico y en la notificación de los casos de tuberculosis y la demora en el inicio del estudio de contactos en nuestro hospital.

Material y métodos

Efectuamos un estudio observacional retrospectivo en el Departamento de Salud 17 de la Comunidad Valenciana ubicado en la provincia de Alicante, cuyo hospital de referencia es el Universitari de Sant Joan d'Alacant, el cual atiende a una población de 228.377 habitantes. La población adscrita al Departamento es mayoritariamente de concentración urbana y cada año durante los meses de julio a septiembre se suman unas 100.000 personas, en su gran mayoría turistas desplazados.

Fueron incluidos todos los contactos de tuberculosis que pertenecían al Departamento de Salud 17 que acudieron a consulta externa del Servicio de Medicina Preventiva y Calidad Asistencial del HUSJA o al Centro de Salud Pública de Alicante para la realización de una prueba de tuberculina durante el estudio convencional de contactos y sus casos índices de tuberculosis declarados en nuestro departa-

mento de salud, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2010.

Las fuentes de información utilizadas fueron el registro de casos de tuberculosis y de sus contactos del Sistema de Información para la vigilancia de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y las historias clínicas de los casos índices de TB y de los contactos estudiados. Para el cálculo de las tasas se utilizó la población de referencia (población con SIP) del HUSJA para cada año del periodo de estudio. Para el estudio de los casos de tuberculosis, la definición clínica de caso, los criterios diagnósticos de laboratorio, la clasificación de los casos y el estudio de sensibilidad se tuvieron en cuenta el Plan para la Prevención y el Control de la Tuberculosis en España [4] y el Informe de Tuberculosis en la Comunidad Valenciana del año 2010 [5].

La variable principal de nuestro estudio fue la adecuación del estudio de contactos (variable dicotómica compuesta). Para la confección de esta variable compuesta se sumaron todos los subprocesos del estudio de contactos: realización de la prueba de tuberculina (primera PT, *booster* o segunda PT), la positividad de la PT, la recomendación o no de tratamiento, la pauta de tratamiento recomendada, el seguimiento adecuado durante el tratamiento y el motivo de fin del estudio de contactos. Se compararon las acciones llevadas a cabo en el EC en nuestro hospital con una lista de buenas prácticas, elaborada a partir de las principales recomendaciones de la «Guía para la vigilancia y control de la tuberculosis» [12] para el manejo del estudio de contactos. El EC se clasificó como adecuado cuando se cumplieron todas las recomendaciones de la lista de buenas prácticas y como inadecuado cuando no se cumplió tan solo una de las recomendaciones.

Las variables secundarias analizadas fueron la demora diagnóstica y la demora en la declaración de los casos de tuberculosis, además de la demora en el inicio del estudio de contactos. Para el análisis de las demoras se tuvieron en cuenta la fecha de inicio de síntomas, la fecha de diagnóstico y la fecha de declaración del caso índice de tuberculosis, así como la fecha de inicio del estudio de los contactos. *Demora diagnóstica total*: se consideró el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de diagnóstico del caso de tuberculosis [12]. Se recomienda reducir el retraso diagnóstico a menos de un mes [4]. *Demora de la declaración*: tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la fecha de la declaración del caso de tuberculosis [12]. El profesional sanitario debe notificar todos los casos de TB (sospechoso, probable o confirmado) tan pronto como sea posible, dentro de la primera semana del diagnóstico, priorizando los casos contagiosos [4]. *Demora en*

el inicio del estudio de contactos: tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico del caso de tuberculosis y la fecha de inicio del estudio de contactos. El EC debe realizarse lo antes posible, elaborando un censo dentro de la primera semana tras el diagnóstico del caso de tuberculosis [4]. Además se analizaron otras variables para el análisis descriptivo de los casos de tuberculosis y los contactos, como sexo, edad y país de origen. Para describir los casos de tuberculosis se analizó la localización de la TB; la positividad de la radiografía de tórax y de la tinción del esputo y del cultivo; el tipo de germen encontrado y el estudio de sensibilidad del cultivo y la realización del estudio de contactos. Para detallar las características de los contactos se analizó además el tipo de contacto con el caso índice (intrafamiliar, ampliación familiar, empresa, social y otros) y el diagnóstico de TB durante el estudio de contactos. Se realizó un análisis univariante para la descripción de la muestra (media, mediana, desviación típica y amplitud intercuartil para variables continuas y frecuencias para variables categóricas) y un análisis bivariante para establecer relaciones entre las variables (mediante la t-Student o la U de Mann-Whitney para comparar medias –según se cumpliesen o no los criterios de normalidad– y la Chi cuadrado – X^2 – para comparar proporciones). Para el análisis de los resultados de la demora diagnóstica total y la demora en la declaración de los casos de tuberculosis utilizamos la mediana para comparar nuestros resultados con los estudios realizados anteriormente. Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales, con un nivel de significación de 0,05. Los análisis estadísticos fueron efectuados mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0.

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación de nuestro hospital. La presentación de datos se ha realizado de manera agregada, de modo que en ningún caso se pudiese llegar a la identificación de un paciente a partir de la difusión de datos.

Resultados

Fueron identificados un total de 128 casos de tuberculosis y 635 contactos. El 53,9% de los casos de TB fueron hombres, el 43,8% se encontraron en el grupo de edad de 30-59 años, en el 87,5% se pudo realizar confirmación bacteriológica y en el 80,5% se realizó el estudio de contactos (Tabla 1).

La mediana de la demora diagnóstica total de todos los casos de tuberculosis fue de 45 días, y de 43 y 49 días para los casos con tuberculosis pulmonar y para los casos con tinción de esputo positiva, respectivamente. La mediana de la demora en la declaración de todos los casos de tuberculosis fue de

Tabla 1. Características de los casos índices de tuberculosis y de los contactos.

Características	Caso índice n (%)	Contactos n (%)
Sexo		
Hombre	69 (53,9)	284 (44,7)
Mujer	59 (46,1)	351 (55,3)
Grupo de edad (años)		
≤5	5 (3,9)	30 (4,7)
6-14	6 (4,7)	46 (7,2)
15-29	29 (22,7)	168 (26,5)
30-59	56 (43,8)	335 (52,8)
≥60	32 (25,0)	56 (8,8)
Extranjero		
SI	39 (30,5)	114 (18)
NO	89 (69,5)	521 (82)
Lugar de nacimiento de extranjeros		
Rumania	9 (7)	24 (3,8)
Bolivia	7 (5,5)	10 (1,6)
Colombia	4 (3,1)	24 (3,8)
Otros	19 (84,4)	52 (90,8)
Radiografía de tórax positiva para TB	103 (80,5)	7 (1,1)
Localización de TB		
Pulmonar	96 (75)	NA
Extrapulmonar	32 (25)	NA
Confirmación bacteriológica		
SI	112 (87,5)	NA
NO	16 (12,5)	NA
VIH positivo	5 (3,9)	NA
Estudio de contacto realizado		
SI	103 (80,5)	NA
NO	25 (19,5)	NA
Relación con el caso índice		
Intrafamiliar	NA	240 (37,8)
Ampliación familiar	NA	129 (20,3)
Empresa	NA	137 (21,6)
Social	NA	91 (14,3)
Otros	NA	38 (6)

n: número de casos, TB: tuberculosis, NA: no aplicable, VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

tres días, y de dos y de un día para los casos con tuberculosis pulmonar y para los casos con tinción de esputo positiva, respectivamente. La tasa global de tuberculosis encontrada fue de 10,9 por 100.000 habitantes durante el total de años de estudio. El año con mayor número de casos de tuberculosis declarados fue 2009, seguido del año 2008 (Figura 1). De los 128 casos de tuberculosis identificados, 112 (87,5%)

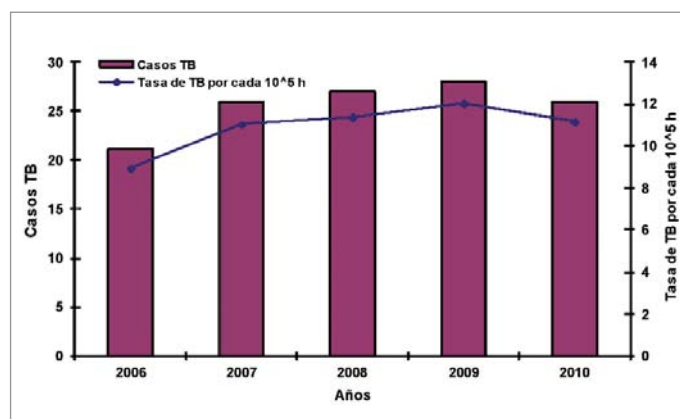


Fig. 1. Casos y tasas de tuberculosis encontrados durante los años de estudio.

fueron confirmados por microbiología mediante tinción de esputo y/o cultivo positivos, 60 (46,9%) presentaron tinción de esputo positiva y 107 (83,6%) cultivo positivo. Para los casos de tuberculosis pulmonar la tinción de esputo fue positiva en el 56,3% (54/96) y el cultivo en el 87,5% (84/96). De los 107 casos que presentaron cultivo positivo se pudieron identificar cepas de *M. Tuberculosis* en 106 casos (99,1%) y de *M. Africanum* en un caso (0,9%). De los pacientes con cultivo positivo se realizó el estudio de sensibilidad en el 99%, detectándose una resistencia global del 7,8%, es decir, 10 de las 106 cepas estudiadas presentaron resistencias a uno o varios fármacos antituberculosos de primera línea. De los pacientes con cepas resistentes, el 50% fueron extranjeros y el 60% fueron mujeres. Los extranjeros con cepas resistentes fueron nacidos en Rumania (dos casos) y en Ecuador, Marruecos y Uruguay (un caso por país). En 10 de las cepas estudiadas se encontró resistencia a isoniacida (H) y en dos de estos casos también resistencia a otros fármacos antituberculosos: un caso con resistencia además a rifampicina, pirazinamida y etambutol y otro caso además a estreptomina. De los 128 casos de tuberculosis identificados se realizó el estudio de contactos en 103 (80,5%). El promedio de contactos identificados por caso de tuberculosis fue de cinco (rango: 1-36). De los 635 contactos identificados se realizó la primera PT en 628 (98,8%) y no se pudo realizar en siete (tres con TB y tres con infección tuberculosa, todos tratados anteriormente, además de una embarazada con bajo riesgo para tuberculosis). El promedio de días para el inicio del estudio de contactos en el total de casos de tuberculosis fue de 9,5 días (dt: 32,7). El 55,3% fueron mujeres, el 52,8% se encontraron en el grupo de edad de 30-59 años y el 37,8% fueron contactos intrafamiliares (Tabla 1). De los contactos identificados, el 47,9% presentaron una infección tuberculo-

sa, de los cuales el 51,3% iniciaron tratamiento para la IT y de ellos el 65,4% terminaron el tratamiento. El 52,5% de los contactos convivientes y el 50,4% de los contactos de trabajo presentaron IT.

Los grupos de edad con mayor riesgo de infección tuberculosa fueron los contactos de 30-59 años (OR: 6,80 IC95%: 2,54-18,19 [p-valor=0,000]) y de ≥ 60 años (OR: 5,0 IC95%: 1,67-14,93 [p-valor=0,001]). De todos los contactos estudiados, el 44,7% de los nacidos en España y el 62,3% de la población extranjera presentaron IT, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p-valor=0,004), y según su procedencia, los contactos procedentes de Rumania presentaron un mayor riesgo de presentar IT (OR: 28,45, IC 95%: 3,81-212,26 [p-valor=0,001]) (Tabla 2). El 74,4% de los contactos que realizaron quimioprofilaxis secundaria tomaron Isoniacida durante seis meses. Entre los contactos evaluados se diagnosticaron ocho nuevos casos de tuberculosis durante el estudio de contactos. En 600

(94,5%) contactos el manejo realizado fue adecuado, desconociéndose la adecuación en 15 (2,4%) contactos, por no existir información al respecto en las fuentes utilizadas, y en 20 (5,5%) contactos fue inadecuado.

Discusión

La demora diagnóstica [8][11][12] y la demora en la declaración [12] de los casos de tuberculosis son indicadores específicos de evaluación del sistema de vigilancia de esta enfermedad. La demora diagnóstica total encontrada en este estudio (mediana de 45 días) es superior al estándar recomendado de 30 días (con carácter óptimo) para este indicador [4], y es aún mayor la demora diagnóstica que hemos encontrado en el grupo de pacientes con tuberculosis pulmonar con tinción de esputo positiva (49 días), cuyo valor de referencia también es de 30 días. En otros estudios se han encontrado cifras diferentes en la demora diagnóstica. Así, en un estudio de evaluación de los programas de control de tuberculosis en Es-

Tabla 2. Análisis bivariado de los factores de riesgo para infección tuberculosa según las características de los contactos.

Características	n (%)	Infecciones			p-valor
		OR (95% IC)			
Sexo					
Hombre	147 (51,8)	1,00			
Mujer	157 (44,7)	0,75	0,55	1,03	0,078
Grupo de edad (años)					
≤ 5	5 (16,7)	1,00			
6-14	16 (34,8)	2,67	0,86	8,30	0,091
15-29	62 (36,9)	2,92	1,07	8,03	0,037
30-59	193 (57,6)	6,80	2,54	18,19	0,000
≥ 60	28 (50,0)	5,00	1,67	14,93	0,004
Extranjero					
No	233 (44,7)	1,00			
Si	71 (62,3)	2,04	1,35	3,09	0,001
Lugar de nacimiento					
España	233 (44,7)	1,00			
Rumania	23 (95,8)	28,45	3,81	212,26	0,001
Bolivia	6 (60,0)	1,86	0,52	6,65	0,343
Colombia	12 (50,0)	1,24	0,55	2,80	0,611
Otros	31 (53,4)	1,42	0,82	2,45	0,206
Relación con el caso índice					
Intrafamiliar	126 (52,5)	1,00			
Ampliación familiar	54 (41,9)	0,65	0,42	1,00	0,052
Empresa	69 (50,4)	0,92	0,60	1,40	0,690
Social	39 (42,9)	0,68	0,42	1,10	0,118
Otros	16 (42,1)	0,66	0,33	1,31	0,236

n: número de casos en cada característica, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

paña [8] se encontró una mediana entre 31 y 35 días de retraso diagnóstico en las comunidades autónomas estudiadas, y en una revisión sistemática realizada sobre la demora diagnóstica en la tuberculosis pulmonar [15] se encontró un promedio de 61 (rango: 42-98) días en los estudios realizados en países de alta renta, como sería el caso de España. En el retraso del diagnóstico de la tuberculosis influyen factores relacionados con el paciente y con el sistema de salud, y es posible disminuir este tiempo, diseñando y aplicando estrategias de mejora que actúen sobre estos factores. En España, un caso de tuberculosis debe ser declarado en los primeros siete días hábiles después de su diagnóstico [10]; por lo tanto, nuestros resultados están dentro del estándar recomendado.

El porcentaje de casos con contactos estudiados es un indicador para evaluar un programa de prevención y control de tuberculosis [8][11][12]. Nuestro resultado (80,5%) es superior al encontrado en un estudio realizado en Barcelona (media de 58,9%) [11], y aunque no hemos encontrado consenso para este indicador, el artículo referenciado presenta $\geq 90\%$, más como un objetivo a alcanzar que como un valor estándar. El resultado encontrado en nuestro estudio, a pesar de ser mejor que el de la comparación, todavía ofrece oportunidades de mejora.

La demora en el inicio del estudio de contactos encontrada por nosotros (nueve días) va más allá de la semana recomendada para este indicador [4], pero no es mayor de las dos semanas que se señala como límite máximo para tener identificados los contactos de tuberculosis [14].

En casi el 95% de los contactos el EC se realizó de manera adecuada. Los motivos de inadecuación del 5% restante se distribuyen entre no recomendar una segunda prueba de tuberculina cuando estaba indicada, no recomendar quimioprofilaxis secundaria con una PT positiva o el manejo inadecuado de un contacto de un caso índice de tuberculosis con resistencia a Isoniacida. Consecuentemente, la actuación para mejorar el seguimiento del EC debe ser sensible a esta distribución encontrada y probablemente común a otros programas de seguimiento.

Dado que el inicio del EC arranca precisamente con la documentación de los casos y contactos de TB, en aquellos lugares donde tengan aplicaciones informáticas para este menester la capacitación del personal sanitario en estas aplicaciones y su correcto manejo cotidiano serán excelentes oportunidades de mejora al disponer de buena calidad de la información y en tiempo real.

Del mismo modo, la realización de sesiones informativas coordinadas sobre el EC, el seguimiento y tratamiento de la IT entre los servicios implicados en estos procesos (Medicina Preventiva, Neumología, Medicina Interna, Pediatría y

Enfermedades infecciosas) es otra excelente oportunidad de mejora de ese 5% de inadecuación en el manejo de los contactos a que nos referimos.

La complejidad del EC no debe ser un motivo para realizarlo de manera inadecuada. Existen guías de práctica clínica sobre el manejo de los contactos de tuberculosis [2][6][12][14][16], algunas de ellas muy recomendadas por su calidad metodológica después de ser evaluadas con el instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines Researches and Evaluation*) [17].

Estrategias como la búsqueda activa de casos, la sensibilización del personal sanitario sobre la importancia de una declaración expeditiva y del paciente sobre el valor del estudio de contactos y el tratamiento de la IT, así como la existencia de registros informáticos con toda la información necesaria, deben aplicarse para perfeccionar los programas de control y vigilancia de esta enfermedad. En definitiva, se trata de rediseñar programas acordes con el siglo XXI para controlar y vigilar la tuberculosis a partir de las deficiencias encontradas durante la evaluación.

Para finalizar, tenemos que considerar las limitaciones de este estudio. Entre ellas se encuentra el posible sesgo de información derivado de la calidad de los datos obtenidos, lo que está determinado por la calidad de la información contenida en las fuentes secundarias utilizadas. Una dificultad en los estudios de contacto es su baja exhaustividad y calidad de la información recogida [12]. Estos problemas pudieron ser parcialmente solventados accediendo a la historia clínica de los casos de tuberculosis y de los contactos cuando se encontraron datos incoherentes o valores perdidos de las variables de interés.

El manejo de los contactos de tuberculosis en el HUSJA en el periodo de estudio fue adecuado en su gran mayoría. La demora diagnóstica es particularmente elevada en los casos de tuberculosis pulmonar con tinción de esputo positiva. La demora en la notificación de los casos de tuberculosis y la demora en el inicio del estudio de contactos encontradas estuvieron en límites normales. ■

Agradecimientos

A María Vicenta Rigo Medrano, Jefe de la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Alicante, y a los trabajadores del Servicio de Archivos y Documentación del Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant por su valiosa colaboración.

Carmen R. Gallardo Quesada es candidata a Doctor en Medicina por el Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva de la Universidad Autónoma de Barcelona, España.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. [Internet]. Geneva: WHO; 2012. [consultado 21 octubre de 2012]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf
2. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), second edition. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2009.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2008.
5. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Informe Tuberculosis en la Comunitat Valenciana, Año 2010. N°. 130. Generalitat, Conselleria de Sanitat, 2011.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London UK: Royal College of Physicians, 2006.
7. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, *et al.* Contact Investigation Study Group. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002; 287:991-5.
8. Rodrigo Sanz T. Evaluación de programas de prevención y control de tuberculosis. *Enf Emerg* 2004; 6:68-77.
9. Álvarez-Castillo MC, Jonsson J, Herrera D. Evaluación del control de la tuberculosis en un área de la Comunidad de Madrid, España (1999-2004). *Gac Sanit* 2011; 25:127-32.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE N° 21, 24/1/1996.
11. Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:432-40.
12. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, editor. Guía para la vigilancia y el control de la tuberculosis. Valencia: Generalitat Valenciana; 2007.
13. Caylá JA, Orcau A. Estudio de contactos en el siglo XXI: se precisan innovaciones. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:494-5.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigations of contacts of persons with infectious tuberculosis, recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and guidelines for using Quanti-FERON-TB Gold test for detecting mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR* 2005; 54(RR-15):1-55.
15. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis* 2009; 9:91-7.
16. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM No 2007/26.
17. Gallardo CR, Rigau D, Irfan A, Ferrer A, Caylà JA, Bonfill X, *et al.* Quality of tuberculosis guidelines: urgent need for improvement. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:1045-51.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.