

MESA: Ensayos clínicos y tratamiento en TB

Moderadores: **Hernando Knobel.** *Hospital del Mar. Barcelona.*
Javier García-Pérez. *Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*

New researches in TB treatment

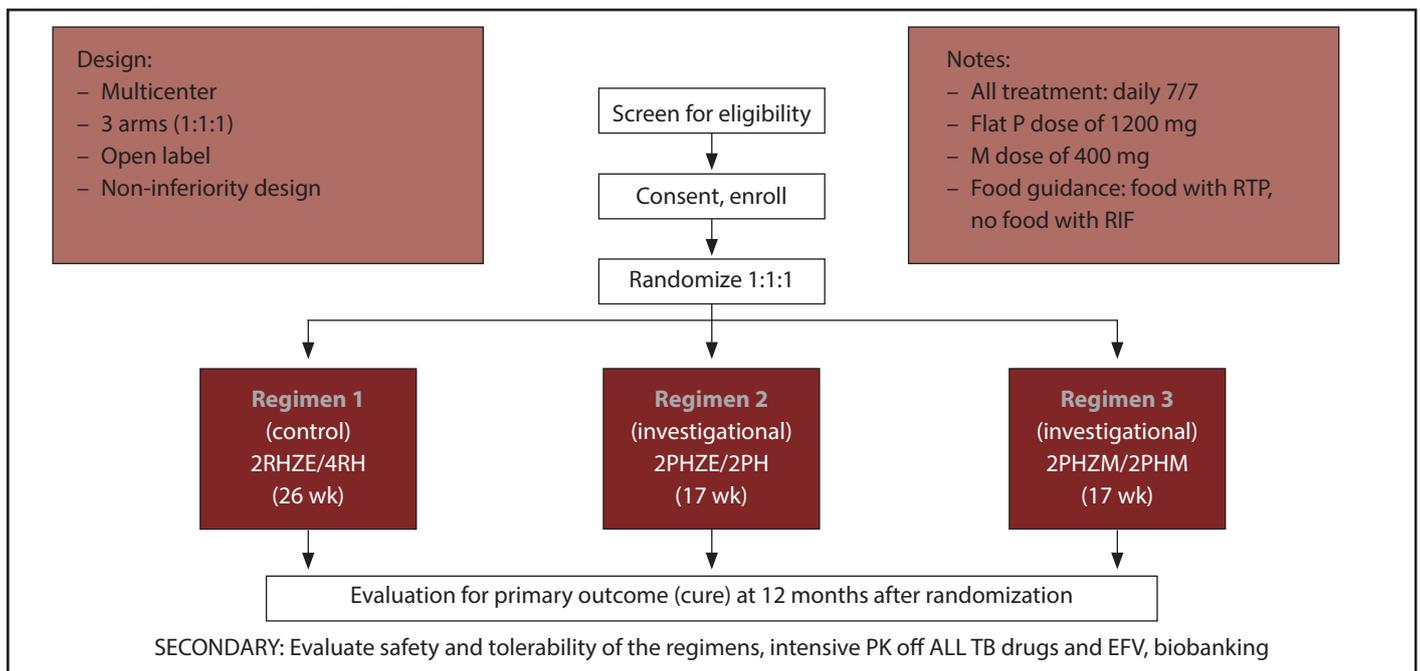
Susan E. Dorman
Johns Hopkins University. Baltimore.

Correspondence:
 Susan Dorman
 E-mail: dsusan1@jhmi.edu

Tuberculosis remains a leading cause of death globally. Short, highly potent regimens for the treatment of drug-susceptible TB have the potential to increase patient adherence and decrease default rates, decrease TB program costs, and decrease the emergence of acquired drug resistance. Our research team has been interested in the optimization of existing drugs as a strategy for shortening treatment. Animal and clinical research supports the idea that rifamycins are not used optimally in the currently recommended RHZE-based regimen for pulmonary TB.

Our research has explored the use of rifapentine, a rifamycin with a longer half-life and lower MIC than rifampin. A clinical phase 1 study of the safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of rifapentine showed no evidence of a dose-dependent increase in the frequency of known rifamycin-associated toxicities, and the maximum tolerated daily dose was at least 20 mg/kg/day¹. A subsequent phase 2b clinical study conducted by the US CDC explored the antimicrobial activity, tolerability, and safety of rifapentine-based intensive phase regimens in adults

Figure 1. Study schema for rifapentine phase 3 clinical trial.



with pulmonary TB². Key findings from this phase 2b study were that the rifapentine regimens (including rifapentine administered at up to 20 mg/kg/day) were well-tolerated and appeared safe. Efficacy, whether assessed by time to stable culture conversion or proportion culture negative at the end of intensive phase, was greater for the higher rifapentine dosages than for the control rifampin-based regimen. Moreover, a PK/PD substudy showed that rifapentine exposure (area under the concentration-time curve) was the strongest driver of the efficacy response.

Based on the tolerability, safety, and robust antimycobacterial activity of the high dose rifapentine-based regimen in the phase 2b study, a phase 3 multicenter clinical trial is being performed. The overall goal is to determine whether rifapentine-based

regimens are sufficiently active to shorten therapy to a total duration of 4 months. This non-inferiority design, open-label, controlled study (NCT 02410772; Figure 1) is presently enrolling at 30 international sites. We anticipate that enrollment will be completed by December 2018.

References

1. Dooley KE et al. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in health volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:881-8.
2. Dorman SE et al. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis. A randomized, dose-ranging trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:333-43.

Evaluación de la gestión integrada de la infección tuberculosa latente (TITL) en la mejora de la adherencia al tratamiento

Rafael Guayta-Escolies¹, Antonio Moreno-Martínez² y el grupo para la gestión integrada en el TITL*

¹Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya. Barcelona. ²Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona

Correspondencia:

Rafael Guayta

E-mail: rguayta@ccfc.cat

Las actividades preventivas integradas en el quehacer de la farmacia comunitaria en Catalunya se iniciaron en 1998 con la publicación del documento de consenso de diferentes sociedades científicas, autoridades sanitarias y organizaciones profesionales. En 2009 se introdujo el cribado de VIH en farmacias comunitarias mediante test rápido en sangre capilar. Los resultados logrados hicieron que en el Plan de Salud 2011-2015 se incluyera en el Proyecto 3.4 sobre Integración de la Salud Pública y Comunitaria en el modelo asistencial la definición de la Cartera de Servicios en Atención Farmacéutica. Posteriormente y en el marco del Concierto suscrito entre la aseguradora nacional (*CatSalut*) y el *Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya* se definió el proceso funcional para la prestación de nuevos servicios. En estos

momentos se desarrollan servicios concertados de prevención primaria y secundaria, reducción de daños, y vigilancia epidemiológica. Asimismo se hallan en fase de evaluación programas de seguimiento farmacoterapéutico y de atención a síntomas de baja complejidad.

Entre ellos destaca el Programa de atención farmacéutica a Pacientes Crónicos Complejos (PCAF) de ámbito en toda Catalunya y que implica a 322 farmacias comunitarias, 40 Centros de Atención Primaria y 803 pacientes en 12 meses de seguimiento. Basado en el protocolo de seguimiento farmacoterapéutico mediante la utilización de dispositivos personalizados de administración de la medicación (SPD), tiene por objetivo aumentar, mediante la gestión compartida de dichos pacientes, la efectivi-

*Miembros del Grupo para la Gestión Integrada del TITL: Rafael Guayta-Escolies¹, Antonio Moreno-Martínez², Berta Torres-Novellas¹, Àngels Orcau³, Sílvia Bruguera³, Pilar Rius¹, Pilar Gascón¹, M Ángeles Pérez-Caro⁴, Griselda Tudó⁵, Arantxa Romero², Joan Pau Millet⁶, Lucía del Baño², Francisca Aranzana⁷, Guillermo Bagaría⁷, Joan A. Caylà².

¹Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya; ²Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona; ³Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona; ⁴Venalink; ⁵Servei de Microbiologia-CDB. Hospital Clínic-ISGlobal de Barcelona; ⁶Serveis Clínics; ⁷Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.

dad y seguridad de los tratamientos. Sus resultados preliminares avalan el papel de la inclusión del farmacéutico en dicha ruta asistencial en la detección y abordaje de problemas relacionados con el medicamento, así como la mejora del cumplimiento y la calidad de vida de los pacientes intervenidos, o la disminución de costes directos en la gestión de la enfermedad.

Dichos resultados, unidos a los de programas similares desarrollados en países de nuestro entorno, plantean la hipótesis de su efectividad en otro tipo de intervenciones. Por ello, se plantea evaluar dicho enfoque en sujetos con infección tuberculosa latente tributaria de recibir tratamiento.

Fruto de la sinergia entre la *Agència de Salut Pública de Barcelona* (ASPB) y el *Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya* (CCFC), un grupo de profesionales de salud pública, clínicos, farmacéuticos comunitarios y microbiólogos nos pusimos a elaborar el proyecto "FarmTILT", con el objetivo de evaluar la adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) integrando la intervención de las farmacias comunitarias (FC), a la práctica habitual de las Unidades Clínicas (UC) de Tuberculosis.

Se trata de un ensayo clínico, abierto, multicéntrico de fase IV. El estudio está previsto realizarlo en personas tributarias de realizar TITL. Como objetivo principal se evaluará la adherencia al TILT con rifampicina + isoniacida, a dosis de 600 mg y 300 mg, respectivamente, diario, durante tres meses, en pauta administrada bajo supervisión por las FC (SP) frente a la pauta habitual que es auto-administrada (AA). Ambas ramas tendrán el control de las UC de Tuberculosis de la ciudad de Barcelona. La asignación a cada rama se realizará aleatoriamente en proporción 1:1 mediante una aplicación informática. Considerándose que la gestión integrada de las UC y las FC conseguirá mejorar el cumplimiento de los tratamientos que, en nuestra ciudad, se sitúa alrededor del 75%, frente a la práctica habitual.

Se incluirán en el estudio las personas, hombres y mujeres, mayores de edad, que tengan indicación clínica de seguir TITL de acuerdo con las guías locales. Se excluirán, entre otros, aquellas personas que por su condición social o clínica, y a juicio de los investigadores, sean considerados tributarios de otras pautas de tratamiento o de tratamiento directamente observado.

Según estudios previos, se prevé incluir unos 292 participantes por rama para detectar una diferencia entre estas del 10% (75% vs 85%), y con un 15% de pérdidas. Se plantea que el estudio sea realizado en las UC de la ciudad de Barcelona con la participación de cerca de 490 FC de la ciudad, que hayan seguido formación específica para participar en este estudio. Se estima

un periodo de inclusión de 18 meses, y una duración total del estudio de 24 meses. Se considerará tratamiento completado la toma de, al menos, 81 dosis (el 90% de las previstas) en 110 días desde el inicio del tratamiento.

Las personas elegibles serán evaluadas en las UC. Los participantes incluidos y aleatorizados en la rama AA, recibirán el tratamiento asignado y seguirán el seguimiento clínico estándar en la UC. Los participantes aleatorizados en la rama SP, después de la inclusión en la UC, serán remitidos a la farmacia comunitaria elegida por el participante de entre las FC listadas, donde se realizará el seguimiento y la entrega de la medicación con una periodicidad de 14 días. Esta medicación será preparada por las farmacias en unos blísteres diseñados para tal efecto. El seguimiento clínico se realizará en su UC, mensualmente.

Como medida de adherencia, se procederá al recuento de pastillas tomadas de los blísteres administrados en las dos ramas. Se evaluarán los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), incluyendo las interacciones farmacológicas que pudieran presentarse durante el desarrollo del estudio.

Se prevé comenzar en el primer trimestre del 2018.

La evidencia disponible, fundamentalmente en personas con patología crónica y polimedicados, demuestra que la intervención protocolizada de la atención farmacéutica disminuye el número de PRM, aumenta el control de la patología y representa un ahorro económico al sistema. Por ello, consideramos que la aplicación de esta gestión integrada en la ITL aumentará el cumplimiento del tratamiento y podría disminuir, a medio y largo plazo la aparición de nuevos casos de TB.

Palabras clave: Cuidados integrados. Tuberculosis. Infección tuberculosa latente. Unidades clínicas de tuberculosis. Farmacias comunitarias. Adherencia.

Key words: Integrated care. Tuberculosis. Latent tuberculosis infection. Clinical Units. Community Pharmacies. Adherence.

Bibliografía recomendada

- McMillan SS, Kelly F, Hattingh HL, Fowler JL, Mihala G, Wheeler AJ. The impact of a person-centred community pharmacy mental health medication support service on consumer outcomes. *J Ment Health*. 2017; Jul4:1-10 [Epub ahead of print].
- Dong BJ, Lopez M, Cocohoba J. Pharmacists performing hepatitis C antibody point-of-care screening in a community pharmacy: a pilot project. *J Am Pharm Assoc*. 2003;2017;54:510-515.e2.
- Orcau A, Martín M, Sentís A, García de Olalla P, Caylà JA. *La tuberculosis a Barcelona. Informe 2015. Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Barcelona*. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Actualización en los tratamientos en pacientes con TB y VIH

Antonio Rivero

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Correspondencia:

Antonio Moreno

E-mail: antoniov.moreno@gmail.com

La tuberculosis (TB) es una de las infecciones más importantes en pacientes inmunodeprimidos debido a su elevada frecuencia y alta morbimortalidad. La TB es la principal causa de muerte entre pacientes infectados por VIH. El diagnóstico y tratamiento precoz de la infección tuberculosa latente (ILT) es clave para evitar su progresión a enfermedad. Del mismo modo, el diagnóstico precoz de la TB es clave para mejorar el pronóstico de los pacientes y evitar su transmisión. La expresión clínica de la

TB en pacientes infectados por el VIH está condicionada por el grado de inmunodepresión de los pacientes. Es importante tener presente esta peculiaridad para no retrasar el diagnóstico de sospecha de TB. Las bases del tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH son las mismas que en la población general. Sus peculiaridades derivan principalmente de las interacciones farmacológicas. Revisamos las bases del tratamiento de la TB y la ILT en pacientes infectados por el VIH.

Simplificando el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis, independientemente del patrón de resistencias

Jose A. Caminero Luna

Unidad de Tuberculosis y Micobacteriosis. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrín". Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

Jose A. Caminero Luna

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

Mycobacterium tuberculosis, el micro-organismo que produce la Tuberculosis (TB) sigue siendo, aún en la actualidad, el mayor asesino, considerado como patógeno único¹. Y esto a pesar de que desde hace más de 50 años que se conocen tratamientos con capacidad de curar la práctica totalidad de los casos de TB. Son múltiples las causas que aún siguen motivando esta pésima situación, pero entre las principales se encuentra la baja detección de casos que se sigue consiguiendo a nivel mundial, la no adecuada tasa de curación de los enfermos diagnosticados y la aparición de las resistencias a los medicamentos fundamentales como una epidemia ya establecida a nivel mundial¹.

Sin embargo, y a pesar de la pésima situación actual de la TB a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud ha lanzado

unas estrategias con el único fin de poder conseguir el eliminar la enfermedad de la faz de la tierra para el año 2015. Y estas estrategias pasan, en primer lugar por conseguir los objetivos denominados 90-90-90, además de que se pueda conseguir una vacuna mucho más eficaz que la actualmente disponible y una profilaxis que tuviese la capacidad de poder proteger a la práctica totalidad de los infectados por *M. tuberculosis* que no han desarrollado la enfermedad². Pero, pendientes de si se van a poder desarrollar vacunas y profilaxis más eficaces que las actualmente disponibles, todo pasa inicialmente por estos objetivos del 90-90-90(2), y que son:

- Encontrar al menos al 90% de todos los casos de TB en la población y que entren a tratamiento el mayor número

posible. Este es un objetivo donde se está teniendo uno de los mayores fracasos a nivel mundial, pues se estima que no se está detectando nada más que el 60% de los casos totales de TB, y el 33% de los casos con TB con resistencia a fármacos (TB-DR)¹.

- Hacer un esfuerzo especial para alcanzar, al menos, al 90% de los más vulnerables, sin acceso a servicios o población en riesgo (poblaciones esenciales para TB) en los países, a través de cribaje y búsqueda activa de casos. También otro de los objetivos que se está muy lejos de cumplirse, hasta tal punto que no se tienen datos de lo que realmente se está consiguiendo.
- Alcanzar, al menos, el 90% de Tratamiento Exitoso. Y aquí, en este objetivo, aunque se está produciendo un gran avance en la curación de los casos con TB sensible (80-85% en la actualidad), vuelve a existir un rotundo fracaso en lo que a los casos con TB-DR respecta. La estimación es que sólo se está curando alrededor del 52% de los casos con TB fármaco resistente (TB-MDR, que significa TB con resistencia, al menos, a isoniacida y rifampicina), y del 25-30% de los casos con TB extensamente fármaco resistente (TB-XDR, que significa TB-MDR, más resistencia a alguna fluoroquinolona y, al menos, a uno de los 3 fármacos inyectables de segunda línea – kanamicina, amikacina y capreomicina-)¹.

Por lo tanto, si se desea alcanzar estos objetivos del 90-90-90 es necesario incrementar mucho la detección de casos de TB y aún más de TB-DR; y aumentar la tasa de éxito terapéutico, sobre todo de los casos con TB-DR.

Necesidad de Incrementar la Detección de Casos de TB. En búsqueda de una técnica sencilla, rápida, muy sensible y específica

El problema de la detección de casos de TB es que aún la baciloscopia y el cultivo siguen siendo la base del diagnóstico, la primera con una clara falta de sensibilidad en formas incipientes de la enfermedad, y el segundo con una demora en obtener los resultados que hacen que, realmente, apoye muy poco en la decisión de tratar a los enfermos^{3,4}.

Por lo tanto, se necesitan técnicas mucho más sensibles y rápidas, con capacidad de obtener diagnósticos en pocas horas en la práctica totalidad de los enfermos. Con respecto a la sensibilidad, también existe el problema de que la radiografía de tórax, que es la técnica más sensible que existe en la actualidad en el diagnóstico de la TB pulmonar en pacientes inmuno competentes, es poco específica (cualquier patrón radiológico, aunque sea muy sugestivo de TB, puede ser causado por otra enfermedad), y no siempre está disponible en los lugares más remotos³.

Sería necesario, por lo tanto, una técnica rápida, muy sensible y a la vez muy específica, para intentar aumentar claramente la detección de casos de TB y que esta detección no se produzca a expensas de una demora diagnóstica importante³. Y, a ser posible, que esta técnica fuese capaz de detectar los patrones de resistencia a fármacos anti-TB más relevantes para el manejo clínico de los enfermos. Y estos fármacos son, rifampicina (R) en primer lugar, isoniacida (H) en segundo, las fluoroquinolonas (FQs) en tercero y los fármacos inyectables de segunda línea (FISL). Al fin y al cabo son los fármacos que definen la TB-MDR y la TB-XDR, que son las formas que influyen claramente en el pronóstico de los enfermos afectados de TB. Pero, de todos ellos, el fundamental es la R, de tal forma que se tiende a aceptar que el pronóstico de los casos de TB con resistencia a R (TB-RR) es similar al de los pacientes con TB-MDR⁴.

De esta forma, el sueño era el de tener una técnica sencilla, rápida, muy específica, mucho más sensible que la baciloscopia y que tuviese la capacidad de detectar la resistencia a la R al menos, para que se convirtiese en el método de elección a aplicar a todos los pacientes en los que hay sospecha de padecer TB. Y esta técnica está disponible desde hace algo más de 5 años, y se llama GeneXpert⁵. Se trata de una PCR en tiempo real, automatizada en todo su proceso, que es capaz de en sólo 2 horas detectar *M. tuberculosis* en las muestras clínicas, y de detectar a la vez la resistencia a R. Y no se necesita ni siquiera un laboratorio de microbiología para realizarlo. Se ha estimado que mientras que para que una baciloscopia sea positiva se necesitan un mínimo 10.000 bacilos por mililitro de muestra, el GeneXpert sólo necesita 131, lo que la hace una técnica mucha más sensible⁵. Pero es que, además, en los últimos meses se ha publicado el denominado cartucho GeneXpert Ultra, que se utiliza en la misma máquina, pero que tiene una mayor capacidad de amplificar el número de bacilos de una muestra y que, por lo tanto, tendría capacidad de detectar *M. tuberculosis* con sólo 16 bacilos por mililitro de muestra. Esto la convierte en una técnica tan sensible como el cultivo en medio líquido, que es el método microbiológico más sensible de que se dispone en la actualidad⁶. Además, mantiene la misma capacidad de detectar la resistencia a la R y, como en el GeneXpert con el cartucho convencional, es capaz de confirmar TB, al utilizar sondas genéticas específicas de *M. tuberculosis*.

Por lo tanto, en base a su elevada sensibilidad, especificidad del 100%, rapidez, costo y capacidad de detectar resistencia a R a la vez, lo ideal sería que a todo paciente sospechoso de padecer TB se le hiciese de entrada un GeneXpert con cartucho Ultra⁷. Nos va a permitir detectar la gran mayoría de los casos de TB de la comunidad y de indicarles un tratamiento adecuado desde el

inicio. Esta técnica sí que va a contribuir a elevar notablemente la detección de todos los casos de TB, no sólo son sensibles a los fármacos, sino también los TB-RR.

Necesidad de Incrementar el Éxito del Tratamiento, sobre todo de los casos con TB-DR. En búsqueda de regímenes de tratamiento estandarizados que puedan ser utilizados escalonadamente según el patrón de resistencias

Desde hace ya casi 40 años existe un régimen farmacológico que se ha mostrado altamente eficaz en el tratamiento de la TB con sensibilidad a fármacos. Es el que asocia 2 meses con H + R + pirazinamida (Z) + Etambutol (E), para seguir después con otros 4 meses con H+R³. Se le conoce por las siglas 2 HRZE/4 HR. Este régimen basa su eficacia sobre todo en la potencia esterilizante y bactericida de la R. Por ello, seguiría siendo el esquema ideal para todos aquellos enfermos en los que el GeneXpert (cartucho convencional o Ultra) demuestre que no hay resistencia a la R. En este caso sólo podría existir el problema de que existiese una posible resistencia a H, con sensibilidad a R, que es un hecho relativamente frecuente en algunos países (muy poco en España) y que no detectaría el GeneXpert. Pero, en este caso, no habría problemas durante la fase intensiva de este régimen, pues van asociados 4 fármacos (HRZE). El problema podría venir en aquellos casos en los que al final del segundo mes aún se siguiese con baciloscopia positiva, pues si la baciloscopia es negativa supone una carga bacilar tan baja que, aunque hubiese resistencia a la H, pero sensibilidad a R, el enfermo se acabaría curando. Pero si existe baciloscopia positiva podría ser porque la potencia bactericida de H no ha trabajado durante esta fase intensiva y, en ese caso, podría suponer una elevada carga bacteriana con prácticamente un solo fármaco trabajando, la R⁸.

Es por ello que, en estos casos en los que al final del segundo mes con el esquema inicial (2 HRZ/4 HR) se sigue con baciloscopia positiva (menos del 15% de los enfermos), antes de pasar a la fase de continuación con H+R, es necesario confirmar la sensibilidad a H^{4,8}. Y, para ello, a estos enfermos habría que hacerles una técnica de GenoType (también llamada LPA o Hain) para detección de resistencia a H+R^{7,9}. Si esta técnica no dice que hay sensibilidad a estos dos fármacos, se puede pasar a la fase de continuación con H+R, pero preferiblemente prolongando el tratamiento hasta un total de 9 meses, para asegurar la curación y evitar la posibilidad de recaídas. Si, por el contrario, esta prueba demuestra resistencia a H, bastaría con prolongar los 4 fármacos de la fase inicial (HRZE) hasta completar 9-12 meses, dependiendo del momento en que se produzca la negativización de las baciloscopias^{4,7}. Y, si se produce la peor de las situaciones, la de que la prueba reporte resistencia a H+R, habría que cambiar

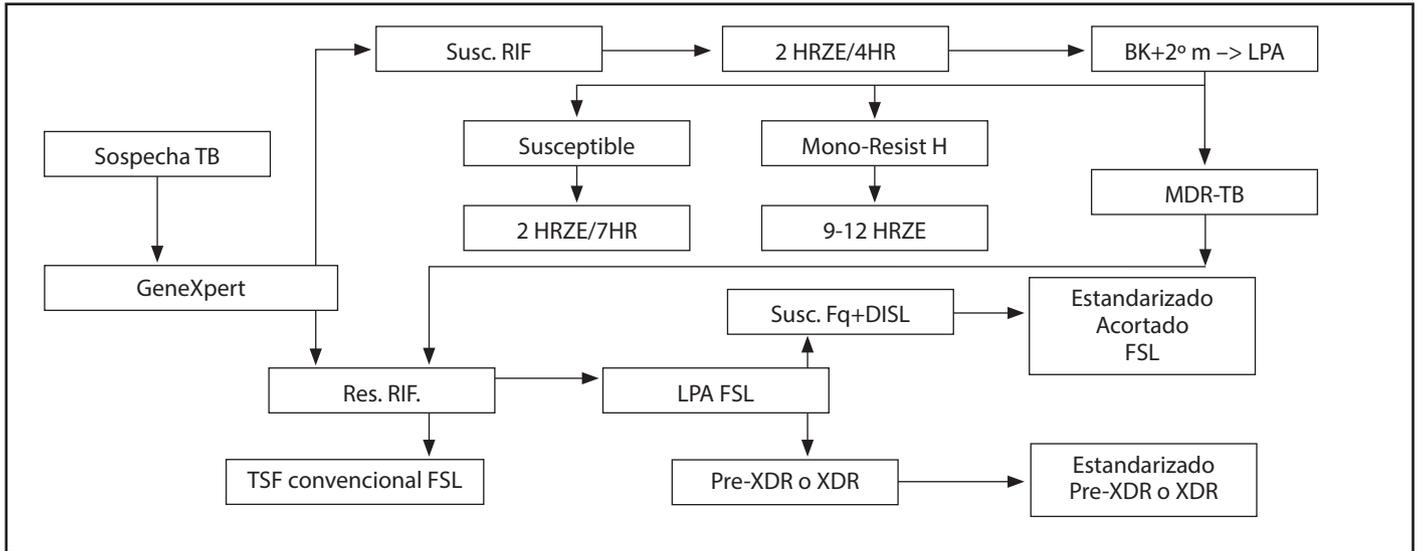
a un esquema de TB-RR/MDR, siguiendo las recomendaciones que se darán a continuación.

Pero si el GeneXpert realizado previo al inicio de tratamiento reporta resistencia a R (o si el GenoType realizado en aquellos pacientes que lo necesiten al final de segundo informa de TB-RR o TB-MDR), es obvio que el esquema 2 HRZE / 4 HR tiene elevadas posibilidades de fracasar, y, por lo tanto, es necesario desde un inicio recomendar un esquema de fármacos de segunda línea que tenga elevadas posibilidades de curar a estos enfermos. Pero para seleccionar el mejor esquema de tratamiento con fármacos de segunda línea es necesario saber como están los dos grupos de medicamentos de segunda línea que existen más activos que existen, las FQs y los FISLs. Es por ello que, en todos los pacientes en los que antes de empezar un tratamiento para TB se demuestra TB-RR, bien por GeneXpert, o por GenoType, es necesario realizar un GenoType, pero en esta ocasión, para fármacos de segunda línea^{7,10}. La información de esta prueba es muy creíble clínicamente y debe orientar en el tratamiento a recomendar.

De esta forma, en todos aquellos pacientes con TB-RR/MDR en los que el GenoType evidencie sensibilidad a las FQs y a los FISLs, se les debería iniciar el esquema estandarizado acortado (9-11 meses) con fármacos de segunda línea que recomienda la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)^{4,7,11}. Este esquema adaptado por la SEPAR para España consistiría en una fase intensiva de 4 meses y una fase de continuación de 5 meses. La fase intensiva debería llevar una asociación con los siguientes 7 fármacos: amikacina (-Ak- podría ser re-emplazada por capreomicina), altas dosis de moxifloxacino (Mfx), clofazimina (Cfz), Protionamida (-Pto-, podría ser re-emplazada por etionamida), altas dosis de H, Z y E⁴. Esta fase intensiva se debería prolongar hasta 6 meses en el caso de que la baciloscopia continuase positiva al final del cuarto mes, pero si sigue positiva al final de este sexto mes, se considerará que el esquema ha fracasado y se debería diseñar otro esquema de tratamiento según lo que se expondrá después. Pero la fase de continuación debería ser fija de 5 meses con altas dosis de Mfx, Cfz, E y Z^{4,7,11}. Estos regímenes de tratamiento, en las condiciones que se han expuesto antes y que se revisan en la Normativa que SEPAR acaba de publicar, pueden llegar a alcanzar una tasa de éxito terapéutico del 85-90%. Las dosis y demás aclaraciones sobre la utilización de este régimen de tratamiento también se pueden revisar en esta Normativa de SEPAR publicada recientemente⁴.

Pero en todos aquellos casos en los que, además de TB-RR/MDR se demuestra resistencia a las FQs, y/o los FISLs, este esquema acortado de 9-11 meses recomendado previamente

Figura 1. Propuesta ideal para una detección precoz de la TB y para evitar la posible amplificación de resistencias en condiciones de PNT



no va a ser eficaz y tiene elevadas posibilidades de fracasar. Es por ello que en todos estos casos de TB-XDR, o TB-pre-XDR (TB-MDR más resistencia bien a las FQs, o a los FISLs, pero no a ambos grupos de fármacos), se les debería administrar un nuevo esquema estandarizado de tratamiento que lleve al menos 4-5 fármacos nuevos, con otros 3 fármacos de apoyo por si no hay resistencia cruzada entre todas las FQs, o entre todos los FISLs⁷. Los 5 fármacos nuevos deberían ser linezolid (Lzd), bedaquilina (Bdq), delamanid (Dlm), cicloserina (Cs) y meropenem (Mpn) + amoxicilina/Clavulánico (esta combinación para favorecer la potencia bactericida de meropenem). Si la enfermedad no es muy extendida se podría valorar quitar uno de estos 5 fármacos, quizás meropenem + amox/Clav para facilitar la administración por vía oral. Por su parte, los 3 fármacos de apoyo serían capreomicina (amikacina en el caso de que en el régimen acortado de TB-RR/MDR de 9-11 meses se haya dado esta capreomicina), altas dosis de levofloxacina (Lfx) y altas dosis de H. Estos 3 fármacos de apoyo se pueden suspender si se confirma resistencia fenotípica a cada uno de estos medicamentos. Las dosis y duración de este esquema se pueden revisar en una publicación reciente de nuestro grupo⁷.

Intentando Simplificar los pacientes afectados de TB, incluyendo aquellos portadores de formas de la enfermedad con diferentes patrones de Resistencias a los Fármacos

Por lo tanto, siguiendo todo lo expuesto en este texto, la práctica totalidad de los casos de TB se podrían manejar con sólo 2 técnicas diagnósticas (GeneXpert y GenoType) y 3 esquemas estandarizados de tratamiento⁷. Todo ello para un toma rápida

Tabla 1. Propuesta razonable. Sólo 3 esquemas Tratamiento.

Estandarizado FPL Casos Sensibles a R

2 HRZE/4R

Estandarizado Acortado FSL para pacientes TB-RR, o TB-MDR. Nunca recibiendo antes FSL, o con sensibilidad a Fq+FISL

4* Ak-Mfx**-Pto-H**-Cfz-Z-E/5 Mfx**-Cfz-Z-E

Estandarizado FSL para pacientes TB-XDR o Pre-XDR

Lzd-Bdq-Dlm-Cs-Mrp/clv-Ak-Lfx-hH

*O hasta BK-; **Altas dosis

de decisiones clínicas pues, por supuesto, aún seguirían con toda su validez el resto de técnicas microbiológicas de apoyo al diagnóstico de la TB y de la TB-DR.

En la Figura 1 se puede apreciar un esquema que puede ayudar mucho en la toma de decisiones con estas dos técnicas diagnósticas y estos 3 esquemas de tratamiento estandarizado⁷. Y, por su parte, en la Tabla 1 se detallan los 3 esquemas estandarizados básicos razonados con anterioridad.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.13:1-201.
2. World Health Organization. Implementing the End TB Strategy: the essentials. World Health Organization Document. 2015;WHO/HTM/TB/2015.31:1-113.
3. Caminero JA. Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. *Rev Clin Esp.* 2016;266(2):76-84.
4. Caminero JA, Cayla JA, Garcia-Garcia JM, Garcia-Perez FJ, Palacios JJ, Ruiz Manzano J. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento

- de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:501-9.
5. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.14:1-89.
 6. Global Laboratory Initiative. Planning for country transition to Xpert® MTB/RIF Ultra Cartridges. 2017 (<http://www.who.int/tb/publications/2017/XpertUltra>).
 7. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardized treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J*. 2017;50:1700648.
 8. Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:869-77.
 9. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2008;32:1165-74.
 10. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.07.
 11. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.04:1-59.
-