

MESA: Nuevos tratamientos y nuevas pautas

Moderadores: **Virginia Pomar.** *Infectóloga. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Sant Pau. Barcelona.*
Antonio V. Moreno. *Infectólogo. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.*

Historia y estado actual del tratamiento de la TB

José A. Caminero

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

Correspondencia:

José A. Caminero

E-mail: jcamlun69@gmail.com

El pronóstico de los pacientes afectados de tuberculosis (TB) cambió radicalmente durante las décadas que van desde 1946 a 1976, porque no sólo se descubrieron múltiples fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, sino también porque se realizaron múltiples ensayos clínicos aleatorizados que razonaron las bases que se deben seguir para el tratamiento de todos los casos de TB^{1,2}. Y estas bases son, fundamentalmente, dos, la necesidad de asociar fármacos para evitar la posible selección de resistencias en las TB muy bacilíferas, y el tratamiento prolongado para no sólo curar a los pacientes, sino también para evitar las posibles recaídas de la enfermedad.

Con respecto a la asociación de fármacos, estos ensayos clínicos randomizados mencionados dejaron claro que con sólo dos fármacos era suficiente para curar todas las formas de TB, pues, matemáticamente, es prácticamente imposible que puedan existir bacilos con dos mutaciones espontáneas que expresen resistencia a dos fármacos¹⁻³. Y, si los hubiese, los haría en una cantidad tan escasa que no supondrían ningún problema, pues podrían ser eliminados fácilmente por el sistema inmune. Es por ello que las recomendaciones de las décadas de 1980 y 1990 eran claras de que la TB se debería tratar con sólo isoniacida (H) más rifampicina (R) durante 9 meses, o incluso durante sólo 6 meses, si se le añadía pirazinamida (Z) en los dos primeros meses¹⁻⁴. En este último caso porque Z, con su efecto esterilizante, conseguía acortar el tiempo de tratamiento a 6 meses, pero no se daba para cubrir la posible selección de resistencias.

El problema surgió cuando las tasas de resistencia inicial a H empezaron a aumentar en el mundo, porque si el enfermo tenía una TB avanzada y una resistencia a H a la vez, R se quedaba sola actuando frente a *M. tuberculosis*, con el riesgo que ello conllevaba de que se pudiesen seleccionar los bacilos mutantes resistentes a este fármaco. Es por ello que se decidió añadir un cuarto fármaco (etambutol) al esquema inicial, para cubrir la posibilidad de que el paciente tuviese una TB muy bacilífera y una resistencia inicial a H. Y, desde entonces, de una manera generalizada se recomienda que todas las TB se traten con al menos 4 fármacos, pero esto es sólo para cubrir la posibilidad de que el paciente sea portador de una TB avanzada y resistencia inicial a alguno de los fármacos. Por lo tanto, si se conoce la sensibilidad inicial de *M. tuberculosis* a los diferentes fármacos, con sólo 2, o un máximo 3, se pueden curar la práctica totalidad de las TB¹⁻⁴.

En relación a la segunda de las grandes bases del tratamiento de la TB, la del tratamiento prolongado, en esos mismos ensayos clínicos mencionados, se dejó bien claro que sólo los fármacos con actividad esterilizante podían acortar el tiempo de tratamiento de los 18-24 meses recomendados inicialmente¹⁻³. La primer gran noticia en este sentido fue el demostrar que la inclusión de un solo fármaco tan esterilizantes como R podía reducir el tiempo de tratamiento hasta los 9 meses, sin que se incrementase la tasa de recaídas. Y que el añadir la acción esterilizante de Z al de R podía reducirlo aún hasta los 6 meses^{1,2}.

Tabla 1. Historia de la evolución del tratamiento de la tuberculosis: número de fármacos y duración (adaptada de Caminero, 2019³).

Autor	Patrón de resistencias	Número mínimo de fármacos en el esquema de tratamiento	Duración del tratamiento	Fármacos incluidos en el esquema de tratamiento	Razón para el cambio (aumento o disminución) en el número de fármacos en el esquema	Razón para el cambio (aumento o disminución) en la duración del esquema
Fox, 1999; ATS 1986	TB-FS	2	9 meses	H + R		
Fox, 1999; ATS 1986; OMS 1991	TB-FS	3	6 meses	H + R + Z, o 2 HRZ/4HR	Aumento: se añade Z para reducir la duración del tratamiento	Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante
OMS 2003	TB-FS	4	6 meses	2 HRZE / 4 HR	Aumento: prevenir fracaso en una época donde estaba incrementando la resistencia a H	Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante
Caminero, 2018	TB-FS	3/4	6 meses	2 HRZE / 4 HR o 2 HRZ / 4 HR si la sensibilidad se conoce antes de empezar el tratamiento	Aumento: prevenir fracaso en una época donde estaba incrementando la resistencia a H	Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante
OMS 1996	TB-MDR	4	21 meses	AG, ETO, Z, OFX	Aumento: bastantes fármacos con eficacia muy reducida	Aumento: falta de fármacos con buena actividad esterilizante
OMS 2006, 2008, 2011	TB-MDR-/XDR	At least 4-5	18-24 meses	Fluoroquinolonas (OFX/LVX, moderadamente esterilizantes) + otros	Aumento: bastantes fármacos con eficacia muy reducida	Aumento: falta de fármacos con buena actividad esterilizante
OMS 2016, Ahmad Khan, 2017; Nunn, 2019	TB-MDR	7	9-11 meses	KAN, MFX, PTO, CFZ, Z, altas dosis H, E	Aumento: asegurar la actividad bactericida en la fase intensiva	Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante más la posible acción de Z si fuese sensible
Ahmad Khan 2018	TB-MDR	5	19-22 meses	Todos los Fármacos anti-TB, excluyendo H y R	Aumento: bastantes fármacos con eficacia muy reducida	Aumento: falta de fármacos con buena actividad esterilizante
OMS, 2019	TB-MDR	4	Dos opciones: - 18-20 meses (incluyendo 15- 17 m. en fase continuación) - 9-11 meses	Al menos 4 fármacos activos: siempre LVX/MFX, BDQ y LZD + CFZ, o cicloserina/ terizidona (otros fármacos del grupo C pueden seleccionarse cuando alguno de los previos no se puede utilizar) - KM, altas dosis H, PTO, altas dosis MFX, CFZ, E, Z	Disminución: fármacos fundamentales muy eficaces Aumento: asegurar la actividad bactericida en la fase intensiva	Aumento: no justificado porque ya van 4 fármacos con actividad esterilizante Disminución: dos fármacos con buena actividad esterilizante, más la posible acción de Z si fuese sensible
Caminero, 2019 ³	TB-MDR	3	6 meses	LVX/MFX (CFZ), BDQ y LZD	Disminución: fármacos muy eficaces, con muy improbable resistencia por escasa/nula exposición previa	Disminución: tres fármacos con buena actividad esterilizante

ATS: American Thoracic Society; TB-FS: Tuberculosis con sensibilidad a fármacos; TB-MDR: TB multi-drogo-resistente; TB-XDR: TB extensamente drogo-resistente; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; OMS: Organización Mundial de la Salud; AG: aminoglicosidos; OFX: ofloxacino; LVX: levofloxacino; MFX: moxifloxacino; ETO: etionamida; PTO: protionamida; CFZ: clofazimina; KAN: kanamicina; LZD: linezolid; BDQ: bedaquilina; TB: tuberculosis.

Por lo tanto, los ensayos clínicos mencionados realizados en las décadas de 1946 a 1976 dejaron claro que la TB se podía curar con sólo dos fármacos, y que si utilizaba un buen fármaco esterilizante el tiempo de tratamiento se podía reducir a 9 meses, período que incluso se podía acortar hasta los 6 meses si se utilizaban dos fármacos esterilizantes a la vez¹⁻³.

El problema estaba en que durante décadas sólo se dispuso de estos dos buenos fármacos esterilizantes (R,Z), por lo que si no se podía utilizar R, bien por toxicidad o resistencia, el tratamiento debía extenderse hasta un mínimo de 18-24 meses. Esto justificó que las guías de la OMS hayan recomendado, sistemáticamente, esta duración de 18-24 meses para todos los esquemas de tratamiento de la TB-RR/MDR^{5,6}, pues sólo las fluoroquinolonas (FQs) tenían acción esterilizante según lo que se conocía entonces. Y es que Z se añadía, pero sin contarla entre los 4 fármacos efectivos, pues se conocía que frecuentemente podía ser resistente. Sin embargo, en las guías de la OMS de 2016⁵ ya se recomendó un esquema de 9 meses para el tratamiento de la TB-RR/MDR, en base a que este tratamiento contaba con dos buenos fármacos esterilizantes (altas dosis de moxifloxacino -Mfx- y clofazimina -Cfz-)^{2,3}, más el posible aporte de Z si *M. tuberculosis* fuese sensible a este fármaco.

La OMS ha seguido actualizando en los últimos años sus Guías de manejo de la TB con resistencia a drogas (TB-DR), con múltiples y buenas novedades, como la de una nueva clasificación de los fármacos anti-TB para utilizar en los casos de TB-RR/MDR⁶. Esta nueva clasificación incluye un Grupo A con 3 grupos de fármacos (Lfx ó Mfx, bedaquilina -Bdq- y linezolid -Lzd-), aconsejándose que se deben utilizar los 3, junto al menos uno del grupo B (Cfz y cicloserina -Cs- o terizidona -Tz-) en el tratamiento de la TB-RR/MDR. Y que este tratamiento se debería prolongar hasta 18-20 meses totales, incluyendo 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo.

Pero esta recomendación de la OMS de 2019 de utilizar al menos 4 fármacos durante un mínimo de 18-20 meses estaba basada en un meta-análisis⁷ que específicamente se realizó para valorar el papel de cada fármaco individualizado en el tratamiento de la TB-RR/MDR. Y las conclusiones de este meta-análisis fueron de que la mayor tasa de éxito se conseguía con una fase intensiva de 5 fármacos y una duración total de 19-22 meses. Pero estas conclusiones sobre tantos fármacos y tanto tiempo se obtuvieron porque en la mayoría de los estudios analizados, la gran mayoría de los fármacos incluidos (ethambutol, ethionamide/prothionamide, PAS, kanamycin/capreomycin, Z ó Cs/Tzd) no tienen actividad esterilizante y en la misma publicación se demostró que apenas aportaban al éxito del tratamiento de la TB-MDR/RR⁷.

Pero si una TB es sensible a Lfx o Mfx, muy posiblemente con uno de estos medicamentos, más Lzd y Bdq sea más que de sobra para curar una TB-MDR/RR, sobre todo porque, con los datos de que se dispone en la actualidad, parece que todas estas drogas tienen buena actividad bactericida y esterilizante^{2,3}. Y, como todos estos medicamentos tienen actividad esterilizante, muy posiblemente con sólo 6 meses de tratamiento con estos 3 fármacos (Lfx/Mfx-Bdq-Lzd) va a ser suficiente para curar la práctica totalidad de las TB-RR/MDR sin que aumenten las recaídas^{3,8}. Bdq y Lzd han sido usados tan poco en el tratamiento de la TB que, salvo circunstancias excepcionales, hay que presumir que *M. tuberculosis* es sensible a estos dos fármacos. Y la sensibilidad a las FQs puede ser detectada por pruebas moleculares rápidas. Por lo tanto, sería una combinación de 3 fármacos esterilizantes con la casi seguridad de que *M. tuberculosis* es sensible a todos ellos, lo que justificaría esta recomendación de 6 Lfx/Mfx-Bdq-Lzd como el tratamiento ideal para la práctica totalidad de los casos de TB-RR/MDR en los que se pueda demostrar sensibilidad a las FQs^{3,8}.

Y, en los casos en los que se demuestre resistencia a FQs, Cfz podría sustituir a estas FQs en el mismo esquema de 6 meses comentado con anterioridad. Y este tratamiento de 6 Bdq-Lzd-Cfz también sería el ideal para los casos de TB-XDR en los que no se sospeche resistencia a ninguno de estos fármacos³. Aunque ya la OMS acepta también un esquema de tratamiento de 6 meses de duración sólo con Bdq+Lzd+Pretomanid^{6,8}.

En la Tabla 1 se puede apreciar la historia de la evolución del tratamiento de la TB con respecto al número de fármacos a asociar y la duración de este³.

Bibliografía

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: Suppl. 2, S231–S279.
2. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir Monogr* 2018; 205-227.
3. Caminero JA, García-Basteiro AL, Rendon A, Piubello A, Pontali E, Migliori GB. The future of drug-resistant tuberculosis treatment: Learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines. *Eur Respir J*. 2019; 54: 1901272, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01272-2019>.
4. American Thoracic Society and Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986, 134: 355-363.
5. World Health Organization. WHO Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. WHO/HTM/TB/201604. 2016.
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

7. The Collaborative Group for the Meta-analysis of Individual Patient Data in MDR-TB Treatment 2017, Ahamad *et al.* Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual data and meta-analysis. *Lancet* 2018; 392: 821-34

8. Caminero JA, García-García JM, Cayla JA, García-Pérez FJ, Palacios Gutiérrez JJ, Ruiz Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». *Arch Bronconeumol* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.021>

Revisión sistemática y metaanálisis sobre dosis altas de rifampicina para el tratamiento de la TB

Juan Espinosa Pereiro

Unidad de Salud Internacional y Medicina Tropical del hospital Vall d'Hebrón, Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS), Barcelona. European-Latin American TB Research Collaboration Network (Marie Skłodowska-Curie Research and Innovation Staff Exchange 2018, Horizon 2020, grant 823890).

Correspondencia:

Juan Espinosa Pereiro

E-mail: juan.espinosa.pereiro@vhir.org

¿Por qué utilizamos la rifampicina a dosis de 10 miligramos por kilo de peso?

La rifampicina es uno de los puntales del tratamiento de primera línea para la tuberculosis (TB) desde los años 70. Entre 1957 y 1977 se estableció que dosis de 10 mg por kilo proporcionaban el mejor equilibrio entre seguridad, eficacia y coste¹. En los últimos años, el difícil control de la TB y el avance inexorable de la resistencia a los fármacos de primera línea han llevado a revisar el tratamiento de primera línea. Una posible estrategia de optimización es aumentar las dosis de rifampicina. En una revisión de 2011 con 14 estudios no mostró un aumento de los efectos adversos a nivel hepático². Desde entonces se han publicado múltiples experiencias con dosis de hasta 35mg por kilo y día^{3,4}.

En el proyecto *European-Latin American TB Research Collaboration Network* (EUSAT-RCS) intentaremos explorar la seguridad de la rifampicina a 35 mg/kg/día en esta población vulnerable mediante el estudio RIA_{alta} (NCT 04768231). Para la preparación de este estudio, y como parte de las actividades formativas del consorcio EUSAT-RCS, bajo el liderazgo del Instituto de Saúde Pública da Universidade de Porto (ISPUP), Portugal, decidimos revisar la evidencia disponible desde 2007 sobre el uso de rifampicina a más de 10 mg/kg/día.

Varias dosis de rifampicina estudiadas simultáneamente. ¿Cómo resumir los resultados?

Realizamos una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2007 y 2020 en ISI, Scopus y PubMed. Tras revisar 2177 citas, seleccionamos 11 estudios que aportan datos de 2093 participantes en total; 1208 participantes fueron tratados con dosis de más de 10mg por kilo, pero sólo 113 con dosis de más de 30mg/kg/día.

Dos terceras partes provenían de Sudáfrica, Vietnam y Tanzania. La media de edad fue de 33 años. Se evalúan 8 pautas diferentes de rifampicina. Ocho de 11 estudios tenían 3 o más brazos, por lo que utilizamos un análisis en red para sintetizar los resultados de las principales variables.

Dosis de rifampicina de hasta 35mg/kg/día son seguras

Ninguna dosis de rifampicina parece aumentar la incidencia de efectos adversos graves en general, ni de toxicidad hepática grave en particular, aunque no se puede descartar mayor riesgo de toxicidad con 35 mgp por kilo: *risk ratio* de 2,4 (Intervalo de Credibilidad [ICr] 95% 0,41-12) para todos los efectos adversos, 4,2 (ICr 95% 0,97-17) para toxicidad hepática grave.

El análisis del ranking de superficie bajo la curva acumulada (SUCRA en inglés), establece un orden de la probabilidad de ser el mejor entre los diferentes tratamientos (en este caso, un menor riesgo de efectos adversos graves). En nuestro caso, la mejor dosis de rifampicina sería de 30 mg/kg/día (SUCRA 0,78) y la peor 35 mg/kg/día (SUCRA 0,15), mientras dosis de 15 y 20 mg/kg/día tienen una probabilidad intermedia (SUCRA 0,50 y 0,41, respectivamente). Esto sugiere que la aparición de efectos adversos graves no es directamente dosis-dependiente. Aunque la información era más escasa, tampoco parece que haya un aumento en la toxicidad hematológica, dermatológica ni cardíaca.

Dosis de rifampicina de hasta 35 mg/kg/día podrían mejorar la eficacia del tratamiento de primera línea

El *risk ratio* para la conversión a negativo del esputo a las 8 semanas del inicio del tratamiento tiende a aumentar para dosis crecientes de rifampicina, de 1,1 (ICr 95% 0,83-1,4) con 15 mg/kg/day fue de 1,4 (ICr 95% 0,96-1,9) para 35 mg/kg/día. En este caso, el SUCRA muestra un aumento de la probabilidad de ser el mejor tratamiento (el que consiga más conversiones a negativo del esputo a las 8 semanas) con cada aumento de dosis (SUCRA 0,13; 0,38; 0,57; 0,91 para dosis de 10, 15, 20 y 35mg/kg/día, respectivamente). Obtuvimos distribuciones similares del *risk ratio* y de la puntuación SUCRA para los resultados a largo plazo: curación, mortalidad (en meningitis tuberculosa) y recurrencia.

La rifampicina no sigue una farmacocinética lineal

El aumento en la concentración máxima y en el área bajo la curva en 24 h es exponencial, lo que probablemente refleja mecanismos saturables de eliminación o distribución. El aumento de dosis no aumenta de la misma manera el tiempo hasta la concentración máxima ni el tiempo medio de eliminación.

Conclusión

Dosis de rifampicina de hasta 35 mg por kilo son seguras y podrían mejorar la eficacia del tratamiento de primera línea. Más que una dosis fija, la personalización de las dosis de rifampicina en base a estudios farmacocinéticos, y su reajuste tras 3-4 semanas, permitirá movernos hacia una medicina personalizada en la TB.

Bibliografía

1. Van Ingen J, Aarnoutse RE, Donald PR, Diacon AH, Dawson R, Plemper Van Balen G, *et al.* Why do we use 600 mg of rifampicin in tuberculosis treatment? Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. 2011.
2. Steingart KR, Jotblad S, Robsky K, Deck D, Hopewell PC, Huang D, *et al.* Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: A systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(3):305–16.
3. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NTH, Chau TTH, Phu NH, Loc PP, *et al.* Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374(2):124–34.
4. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, *et al.* High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jan 1;17(1):39–49.

Rifapentine for LTBI and active tuberculosis disease

Susan E. Dorman

Infectóloga. Tuberculosis Trials Consortium. Estados Unidos.

Correspondence:

Susan E. Dorman

E-mail: dorman@muscc.edu

Shortening the duration of treatment for tuberculosis disease and latent tuberculosis infection (LTBI) is an important public health goal. To achieve this, there are two main strategies – developing new drugs and optimizing the use of existing drugs. Academic-led partnerships pursued the latter approach, focusing

on the rifamycin class and rifapentine in particular. The rifamycins have potent sterilizing activity against *M. tuberculosis* – this sterilizing activity is thought to be critical for long-term cure and prevention of resurgence of dormant organisms. Importantly, historical and recent data show that the current standard

daily dosing of rifampin – 10 mg/kg to a maximum of 600 mg – is not optimized from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. Given this, we and others have hypothesized that optimizing rifamycin exposures could allow shortening of overall treatment durations for tuberculosis disease and LTBI, and that this could be accomplished by optimizing dose, dosing schedule, and rifamycin selection. Rifapentine is a rifamycin with a longer half-life and lower minimum inhibitory concentration against *M. tuberculosis* than rifampin. Nuernberger and Grosset conducted an elegant series of studies in the murine models of active and latent tuberculosis and showed that high doses of daily rifapentine were very active against *M. tuberculosis*, providing rationale for subsequent early phase clinical trials that demonstrated good safety and tolerability of rifapentine administered daily up to 20 mg/kg/day.

Rifapentine for treatment of tuberculosis disease

S31/A5349 was a phase 3, randomized, controlled trial that compared two 4-month rifapentine-based regimens with a standard 6-month regimen (2HRZE/4HR) for treatment of adolescents and adults with drug-susceptible pulmonary TB¹. In one 4-month regimen, rifampin was replaced with rifapentine (P) resulting in 2HPZE/2HP. In the other 4-month regimen, rifampin was replaced with rifapentine and ethambutol with moxifloxacin (M) resulting in 2HPZM/2HPM. All regimens were administered once-daily. The primary efficacy endpoint was survival free of tuberculosis at 12 months. 2516 people were enrolled in 13 countries. The 2HPZM/2HPM regimen was noninferior to the control in the pri-

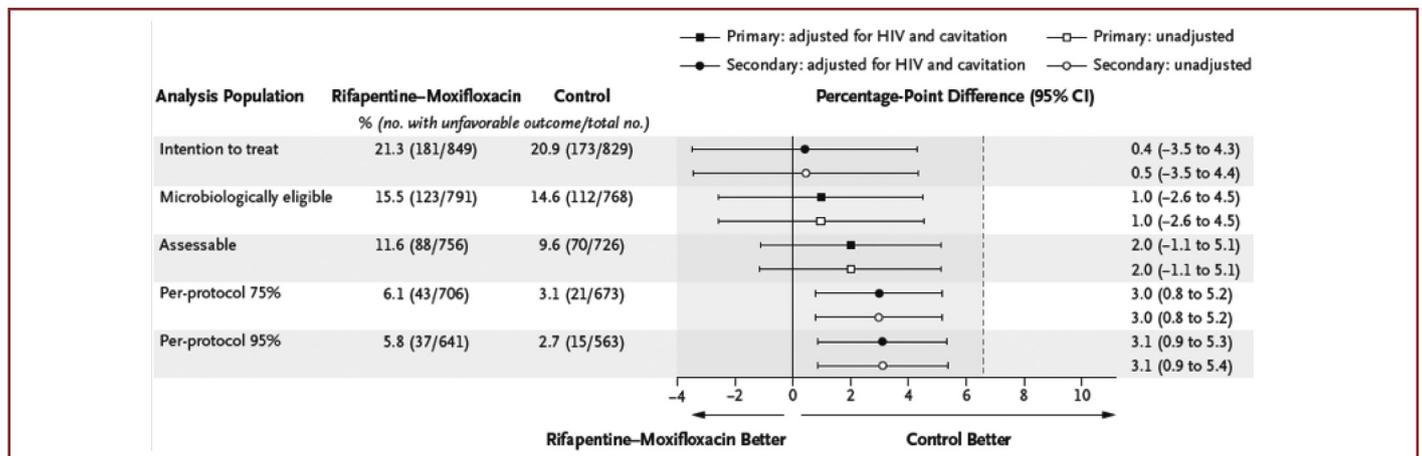
mary analysis populations (microbiologically eligible population, 15.5% vs. 14.6% with unfavorable outcome; difference 1.0 percentage point; 95% CI -2.6 to 4.5) and in all pre-specified secondary and sensitivity analyses. The 2HPZE/2HP regimen did not meet criteria for non-inferiority¹ (Figure 1). Adverse events of grade 3 or higher occurred in 19.3% of participants in the control group, 18.8% in the 2HPZM/2HPM group, and 14.3% in the 2HPZE/2HP group. A WHO-convened Guidelines Development Group assessed trial data and determined that the evidence supported use of the 2HPZM/2HPM regimen as a possible alternative to the standard 6-month treatment regimen².

Rifapentine for treatment of LTBI

The randomized, controlled PREVENT TB trial compared 3 months of once-weekly rifapentine plus isoniazid (3HP), administered by directly observed therapy, to 9 months of self-administered daily isoniazid (9H) in approximately 8000 people at high risk for tuberculosis disease³. Compared with the 9H group, the 3HP group was non-inferior with respect to cumulative rates of tuberculosis disease (0.43% vs 0.19%, respectively) and had higher rates of treatment completion (69.0% vs 82.1% vs., p<0.001) and lower rates of drug-related hepatotoxicity (2.7% versus 0.4%, p<0.001)³, Figure 2. Similar efficacy to 9H, high completion rates, and good safety profile were confirmed in young children and adults with HIV infection. A phase 4 randomized trial also showed high rates of completion of self-administered 3HP⁴.

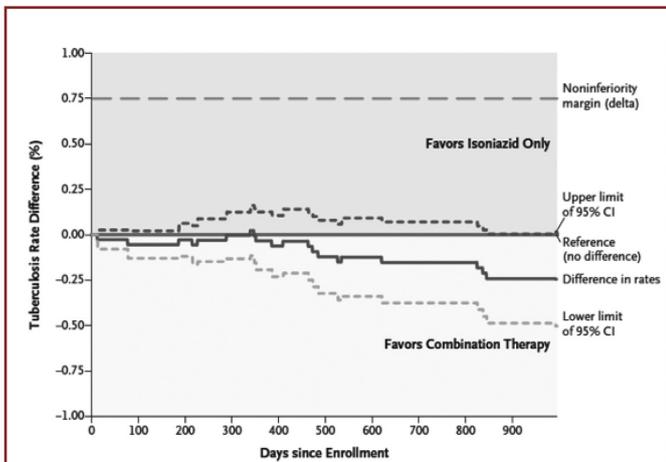
Emerging evidence supports a one-month regimen of once-daily rifapentine plus isoniazid (1HP). The randomized, controlled BRIEF-TB trial compared 1HP to 9H in 3000 participants with HIV

Figure 1. Results of the primary efficacy analysis for S31/A5349 showing non-inferiority of the 4-month rifapentine-moxifloxacin 2HPZM/2HPM regimen to the standard control 6-months 2HRZE/4HR regimen for treatment of drug-susceptible pulmonary TB disease.



Reproduced from ref. 1

Figure 2. Results of the primary efficacy analysis for the PREVENT TB trial showing non-inferiority of the 3HP regimen to the standard 9H regimen for LTBI treatment.



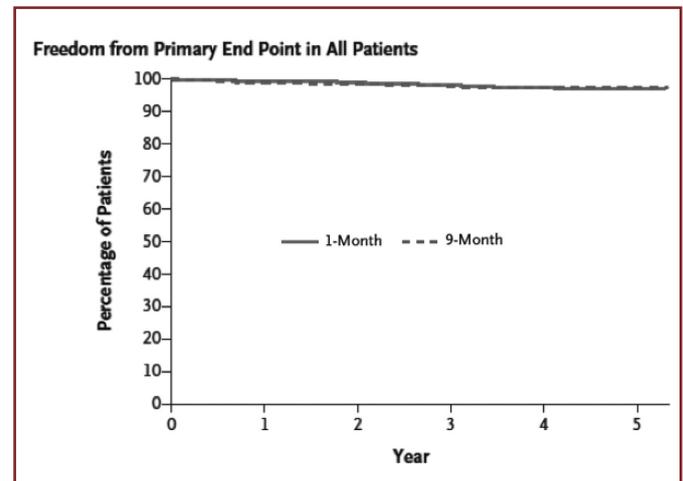
Reproduced from ref. 3.

on antiretroviral therapy⁵. 1HP was non-inferior to 9H for the primary composite endpoint of tuberculosis diagnosis, death from tuberculosis or death from unknown cause (incidence rates 0.65/100 person-years vs. 0.67/100 person-years, respectively) and was associated with a significantly higher completion rate (97% vs. 90%)⁵, Figure 3. 1HP is included as an alternative choice in WHO guidelines but its efficacy and safety have not been established beyond the studied population of adults and adolescents living with HIV mostly in high tuberculosis incidence settings.

Conclusions

Rifampine-based regimens can shorten the overall duration of treatment for pulmonary tuberculosis and for LTBI, and are generally safe and well-tolerated.

Figure 3. Results of the primary efficacy analysis for the BRIEF TB trial showing non-inferiority of the 1HP regimen to the standard 9H regimen for LTBI treatment among people living with HIV.



Reproduced from ref. 5

References

1. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, *et al.* Four-month rifampine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med* 2021;384:1705-18.
2. World Health Organization. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. Accessed 20 Oct 2021 at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028678>.
3. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, *et al.* Three months of rifampine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-66.
4. Belknap R, Holland D, Feng PJ, *et al.* Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifampine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017;167:689-97.
5. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, *et al.* One month of rifampine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380:1001-1011.

Nuevos retos en tuberculosis resistente. Experiencia en Serveis Clínics

Xavier Casas

Serveis Clínics. Barcelona

Correspondencia:

Xavier Casas

E-mail: xcasasgarcia@gmail.com

La tuberculosis (TB) sigue siendo una pandemia y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, convirtiéndose todavía en la enfermedad infecciosa más antigua y más mortal de la humanidad. Su manejo ha sido favorecido desde hace unos 60 años con la introducción de una combinación de antibióticos que han permitido limitar la actividad patogénica del bacilo de Koch en el organismo de los afectados. Tras la aparición del primer antibiótico efectivo antituberculoso, la estreptomycinina en 1943, se detectó que la monoterapia con diferentes drogas no curaba a los enfermos, por el fenómeno conocido de fall and rise, y se creaban resistencias secundarias. La pauta combinada final de cuatro fármacos (Rifampicina (R), Isoniacida(H), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E) con el esquema (2RHZE/4RH) en la TB pansensible consigue unas tasas de curación de hasta un 95% de los casos.

Pero el manejo de la tuberculosis en los últimas décadas adquiere una dimensión más compleja debido a las formas resistentes implicando el uso de antibióticos de segunda línea.

Desde que en los años 90 la OMS alertó de la farmacoresistencia ésta ha representado un problema de salud pública mundial, y ha generado numerosos consensos, guías y actualizaciones sobre este tema.

Existen 3 tipos de resistencia a TB: la espontánea, resistencia natural del bacilo pero que requiere un número normalmente muy elevado de población bacilar para originar una mutación de resistencia. Ésta con un esquema óptimo y racional de antibióticos combinados queda desactivada. La denominada resistencia primaria, que es la que aparece por transmisión de cepas resistentes de una persona que ya la ha adquirido a otra sin TB, y la resistencia secundaria que ocurre con el mal uso de las pautas de antibióticos, produciendo cepas de resistencia a fármacos, tanto por monoterapia o biterapias encubiertas.

La resistencia secundaria desde la era antibiótica ha tenido lamentable protagonismo, y ha originado transmisión de resistencias primarias en países donde un defectuoso programa de

TB, o bien la inexperiencia de los médicos y la no disponibilidad o mal acceso a los antibióticos ha hecho estragos creando resistencias y empobreciendo el pronóstico de los enfermos.

Por ello, a nivel mundial en las regiones especialmente con alta incidencia como Rúsia, China e India, la tuberculosis multi-drogo-resistente (MDR-TB) y la extremadamente resistente (XDR-TB) está originando un grave problema sanitario con un constante goteo de TB multiresistente importada para los países con incidencias más bajas.

La TB con resistencia a fármacos obligó al uso de antibióticos de segunda línea con menos eficacia y más efectos adversos alargando las pautas durante más tiempo hasta incluso 18 o 24 meses.

En 2020 se han reunido los expertos de la OMS para cambiar las definiciones de TB resistente.

La MDR-TB no cambia, agrupándose con la TB RR (resistencia al menos a Rifampicina) debido a su parecido manejo y pronóstico.

Se ha redefinido la pre-XDR, como una TB-RR/MDR con resistencia añadida a fluorquinolonas, eliminando toda mención a los fármacos inyectables de segunda línea (FIS), originando un cambio substancial en el manejo de las TB resistente. Por tanto los FIS han caído en desuso y no se recomiendan por su efecto tóxico (oto, y nefrotóxico) y se apuesta por incorporaciones en las nuevas pautas de fármacos nuevos y específicos como bedaquilina (Bdq), o delamanid, y otros antibióticos ya utilizados en otras enfermedades infecciosas y que se han aprovechado en el campo de la lucha contra la tuberculosis, como linezolid (Lzd) y la clofazimina (Cfz). También se ha redefinido el concepto de XDR-TB, cómo una pre-XDR más resistencia al menos a uno de los otros fármacos incluidos en el grupo A de la OMS, o grupo 2 de la SEPAR; éstos son las fluorquinolonas como levofloxacino (Lx) o moxifloxacino (Mx), Lzd o Bdq, dado que junto a pretomanid són los medicamentos esenciales y más eficaces de segunda línea para tratar la TB resistente hoy en día.

La aparición de los nuevos fármacos, va a dar a lugar un salto cualitativo en el tratamiento de la TB resistente, al representar

pautas más efectivas, cortas y seguras. Todo esto conlleva optimizar el cumplimiento y la adherencia al tratamiento, y una mayor curación en definitiva.

La experiencia en Serveis Clínics, centro especializado en tratamiento directamente observado (TDO) de TB complicada con resistencia a fármacos, en los últimos años, es satisfactoria con el uso de pautas más cortas y mejor toleradas por la posibilidad de añadir delamanid durante 6 meses en el esquema terapéutico.

Es por ello que desde las organizaciones, entidades y grupos de expertos debemos insistir y presionar a los organismos gubernamentales en la financiación de estos fármacos nuevos que por su elevado coste, todavía no consiguen llegar a todos los pacientes con TB resistente.

Bibliografía recomendada

- Caminero JA, Garcia Garcia JM Cayla, Garcia Perez FJ, Ruiz Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Archivos de Bronconeumol.* 2020
- Rapid communication: key changes to treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019.
- Caminero JA, Garcia Garcia JM, J.A Cayla *et al.* Tuberculosis con resistencia a fármacos: nuevas definiciones de la OMS y su implicación en la normativa SEPAR. *Archivos de Bronconeumol.* 2021
- Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *Emergency update* 2008. WHO document