

MESA: Innovaciones en el tratamiento de la TB sensible y de la MDR

Moderadores: **Cristina Vilaplana.** *Unitat de Tuberculosi Experimental. Fundació i Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Josep M. Miró. *Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.*

Shortening the duration of treatment for drug-susceptible pulmonary TB

Susan Dorman

Enfermedades Infecciosas. Tuberculosis Trials Consortium. Estados Unidos.

Correspondence:

Susan Dorman

E-mail: dorman@musc.edu

Shortening the duration of treatment required for cure has been a priority since the advent of combination TB chemotherapy over 70 years ago. Potential advantages of shorter treatment durations (that achieve cure) include, for patients, improved adherence and treatment completion along with faster time to resolution of symptoms and transmissibility. Shorter treatment durations could also reduce TB program costs, especially in the context of directly-observed therapy. This session will address several contemporary issues in the arena of treatment shortening for drug-susceptible TB.

From a biological perspective, shortening treatment duration requires incorporation of agents with increased anti-*M. tuberculosis* activity, particularly sterilizing activity. Prior TB regimen development strategies typically focused on impact of addition of a single drug to a regimen. While intuitive, this strategy is inherently inefficient, especially when multiple new drug candidates merit assessment. Innovative approaches to regimen development including systems models that bridge pre-clinical and clinical phases are helping to advance the field.

Incorporation of stratified medicine principles is another approach to shortening the duration of TB treatment for most people with TB. Empiric and modeled data show that a high proportion of TB patients can be cured with less than 6 months of standard therapy. Risk stratification tools for selecting optimal treatment durations have recently been developed¹. The “SPECTRA TB” trial aims to formally test stratified medicine approaches to TB care, using pragmatic and readily available markers for risk

stratification². The SPECTRA TB strategy aims to match the right patient with the right regimen for the right duration towards the objectives of minimizing toxicity, maximizing tolerability, and thereby increasing treatment completion rates while maintaining excellent cure rates.

The high intrinsic efficacy of the standard 2HRZE/4HR regimen and the relatively slow pace of clinical response to TB treatment present obstacles with regard to trial design and conduct. The recently completed S31/A5349 phase 3 regimen-comparison trial of rifapentine-based regimens and the TRUNCATE-TB phase 2-3 strategy comparison trial offer different perspectives on design and implementation of TB treatment shortening trials^{3,4}.

Whereas “treatment shortening” has been the key objective of TB therapeutics developers and trialists, there are other important factors in developing holistically successful TB treatments. Some of these factors center on the experience of people with TB and include time spent feeling unwell from treatment side effects, type of side effect and qualitative experience of the side effect, and time spent engaging with the healthcare system for monitoring⁵. Strategies for incorporating these aspects of care into treatment studies will be explored.

Bibliography

1. Imperial MZ, Phillips PPJ, Nahid P, Savic RM. Precision-enhancing risk stratification tools for selecting optimal treatment durations in tuberculosis clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204 (9):1086-96.

2. Therapeutics Trials & Pharmacokinetics. Available in: <https://tb.ucsf.edu/therapeutics-trials-pharmacokinetics> (accessed 16 October 2023).
3. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1705-18.
4. Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment strategy for rifampin-susceptible tuberculosis. *New Engl J Med.* 2023;388(10):873-87.
5. Rucsineanu O, Agbassi P, Herrera R, Low M, McKenna L, Stillo J, et al. Shorter TB treatment regimens should be safer as well. *Public Health Action.* 2023;13(3):104-6.

Avances en tuberculosis multiresistente

Adrián Sánchez-Montalvá

Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Correspondencia:

Adrián Sánchez Montalvá

E-mail: adrian.sanchez.montalva@gmail.com

Las bacterias son organismos procariotas con una gran capacidad de adaptación de diferentes entornos. Expuestos a situaciones adversas capaces de adquirir nuevas habilidades que les permiten sobrevivir en entornos hostiles, y traspasar estas nuevas características a su descendencia. Las sustancias bactericidas o bacteriostáticas existen de forma natural hace millones de años, y el ser humano ha sido capaz de modificarlas para combatir las infecciones. El uso de los antibióticos genera un estrés en las bacterias que, en su afán de supervivencia, desarrollan mecanismos para limitar su acción. El agente causal de la tuberculosis (TB), el *Mycobacterium tuberculosis*, a pesar de disponer de un genoma bastante conservado y ser menos ágil en el desarrollo de mutaciones, ha sido capaz de desarrollar resistencia a los fármacos más utilizados en su tratamiento. La TB multiresistente (TB MDR), se define como aquella TB causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniácida, representa una amenaza para el control de la TB a nivel global¹. A nivel programática, la resistencia a rifampicina se diagnóstica utilizando técnica a amplificación de ácido nucleicos, ya que la región que codifica resistencia a rifampicina está muy conservada. La gran mayoría de las personas con TB resistente a rifampicina (RR) tienen asociada resistencia a

isoniácida. En la mayor parte de los estudios sobre TB MDR el término TB MDR y TB RR se usa indistintamente, y los tratamientos a nivel programático no suelen diferir. De las personas con TB MDR solo tercio de ellas iniciaban un tratamiento adecuada, y de estas solo un 50-60% de ellas completaban el tratamiento². El tratamiento de la TB MDR ha ido variando a lo largo de los años, hasta el 2016 el tratamiento de la TB pulmonar MDR se basaba en el uso de fármacos inyectables (aminoglucósidos o capreomicina) administrados entre 18-24 meses, y la resistencia a estos fármacos se utilizaba para definir las TB como extremadamente resistentes. A partir del año 2016, la organización mundial de la salud recomendó por primera un tratamiento acertado para las personas con TB pulmonar MDR (entre 9-12 meses), sin embargo, todavía incluían una fase intensiva con fármacos inyectables, fluoroquinolonas y dosis alta de isoniácida (a pesar de ser cepas con resistencias de alta nivel)³.

La aparición fármacos antituberculosos orales con nuevos mecanismos de acción, como la bedaquilina y la delamania / pretomanida, así como el reposicionamiento de fármacos como el linezolid y la clofazimina han revolucionado el tratamiento de las personas con TB MDR, obteniendo cifras de éxitos de tratamiento muy similares al de las personas con TB multisensible. Con este

nuevo arsenal terapéutico fue posible diseñar tratamientos orales de duraciones inferiores a 12 meses⁴. Nuevos ensayos clínicos y estudios observacionales han permitido optimizar el tratamiento de las personas con TB MDR. Actualmente, disponemos de evidencia suficiente para poder recomendar un tratamiento de 6-9 meses para las personas mayores de 14 años con TB pulmonar MDR basados en bedaquilina, pretomanida / delamanida y linezolid, con la suplementación fluoroquinolonas o clofazimina para mejorar las tasas de éxito de tratamiento, sin comprometer las interrupciones de tratamiento secundarias a eventos adversos graves. La suplementación con fluoroquinolonas estará determinada por sensibilidad de la cepa de *M tuberculosis*, ya sea por métodos fenotípicos (preferibles) o genotípicos. En caso de resistencia a fluoroquinolonas demostrada o altamente probable, el tratamiento se podría realizar con los 3 fármacos durante 6 meses, con la suplementación condicional de clofazimina. La mayor parte de los ensayos clínicos en TB MDR se han realizado con pretomanida, sin embargo, disponemos de evidencia para poder apoyar la sustitución de esta por delamanida, sin perjudicar la eficacia y manteniendo el mismo perfil de seguridad⁵.

Estas recomendaciones se suelen extrapolar para personas con TB extrapulmonares MDR, sin embargo, habría que considerar pautas alternativas en el caso de la TB del SNC o TB ósea debido a las características de farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos que componen el esquema.

Recomendamos que el manejo y seguimiento de las personas con TB MDR se realice por Unidades especializadas con experiencia (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

En el caso de no poder utilizar los esquemas propuestos se deberá personalizar el tratamiento de acuerdo a las alergias, interacciones, perfil de seguridad, tipo de tuberculosis y antibiograma (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

Las personas con una TB pulmonar que conviven con la infección por VIH pueden utilizar el mismo esquema de tratamiento, aunque se deberá prestar atención a las posibles interacciones farmacológicas. En mujeres embarazadas y lactantes se puede utilizar el mismo esquema de tratamiento, aunque la evidencia es muy escasa, y siempre que sea posible se deberá utilizar una alternativa a las fluoroquinolonas, o recomendar una pauta sin fluoroquinolonas.

Bibliografía

1. Espinosa-Pereiro J, Sánchez-Montalvá A, Aznar ML, Espiau M. MDR Tuberculosis Treatment. *Med Kaunas Lith*. 2022 Jan 26;58(2):188.
2. Aznar ML, Rando Segura A, Moreno MM, Espasa M, Sulleiro E, Bocanegra C, et al. Treatment Outcomes and Adverse Events from a Standardized Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in a Rural Setting in Angola. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Sep;101(3):502–9.
3. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017Mar;49(3):1602308.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2023 Feb 3]. 99 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>
5. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, Solanki R, Sridhar R, Anande L, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2022 Jun 29;76(3):e938-946.

Tratamiento corto de la tuberculosis no grave en niños. Revisión de la literatura y descripción de nuestra experiencia

Antoni Noguera-Julian

Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria, Servei de Malalties Infeccioses i Patologia Importada, Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Correspondencia:

Antoni Noguera-Julian

E-mail: ton@hsjdbcn.es

Se estiman cada año más de un millón de nuevos casos y alrededor de 200.000 muertes por tuberculosis (TB) en menores de 15 años. Los regímenes de tratamiento de la TB pediátrica que utilizamos se han extrapolado del enfermo adulto e incluyen un mínimo de 6 meses de terapia. Sin embargo, la mayoría de niños con TB tienen enfermedad paucibacilar y no grave y, probablemente, se podrían beneficiar de regímenes más cortos.

El ensayo clínico SHINE demostró recientemente resultados equivalentes entre 4 y 6 meses de tratamiento antiTB en niños, de 3 meses a 16 años, con TB pulmonar o ganglionar sintomáticas no graves utilizando, además, los nuevos comprimidos dispersables de dosis fija. Los criterios de inclusión fueron: 1) baciloscopia negativa; 2) enfermedad pulmonar confinada a un lóbulo, no cavitada, no miliar, sin pleuritis complicada, ni obstrucción bronquial clínicamente significativa; 3) y/o TB ganglionar periférica; y 4) por cepa sensible o presumiblemente sensible a los antiTB orales de primera línea. Se trató de un ensayo abierto y randomizado 1:1 a una duración de 2 o 4 meses de la fase de mantenimiento del tratamiento antiTB, consistente en isoniazida más rifampicina, en incluyó más de 1200 pacientes en India y tres países de África Subsahariana. Cabe destacar que el ensayo no excluyó a niños coinfectados por VIH, en quien también la pauta corta de tratamiento fue eficaz.

La pauta de tratamiento corto de la TB pediátrica fue incluida en la última versión de las Guías de la Organización Mundial de la Salud en 2022. Asimismo, también se incluye esta opción en la edición más reciente de las recomendaciones nacionales. En nuestro centro, adaptamos el protocolo local en septiembre de 2021 y, desde entonces, hemos tratado ya exitosamente a 17 pacientes con TB pulmonar no grave de acuerdo con los criterios de inclusión del ensayo SHINE con la pauta de 4 meses. Al comparar dichos pacientes con una serie histórica de 34 casos

que cumplían también los criterios de inclusión y que recibieron tratamiento durante 6 meses, no hubo diferencias en los resultados: observamos curación clínica en todos los casos, y no hubo recidivas de la TB, secuelas ni casos de muerte.

En los países de baja endemia TB en que se realiza estudio de contactos, la TB pediátrica se presenta en la mayoría de casos en formas incluso menos graves que en países de alta endemia, como los del ensayo SHINE. El diagnóstico se basa en el antecedente epidemiológico, una prueba inmunodiagnóstica positiva y las pruebas de imagen, pero a menudo el paciente se encuentra asintomático. Además, raramente los niños presentan comorbilidades que asocian peor pronóstico, como la desnutrición o la coinfección por VIH. En este contexto, los outcomes reportados son excelentes y es razonable suponer que 4 meses de tratamiento serían también suficientes. Datos recientes estiman que hasta dos tercios de los casos de TB pediátrica en España cumplen criterios de enfermedad no grave. Una diferencia fundamental entre el ensayo SHINE y nuestra experiencia es la utilización de los comprimidos combinados dispersables de dosis fija en el primero. Dichos comprimidos no estaban disponibles en España hasta el verano de 2023, cuando ha sido finalmente posible su importación y utilización por todos los hospitales del país.

En resumen, nuestros resultados en una serie pequeña de casos apoyan la utilización de la nueva pauta de tratamiento corto de la TB no grave también en niños de países de baja endemia.

Bibliografía recomendada

- Baquero-Artigao F, del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, *et al.* Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;98:460-9.
- Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- Hernanz-Lobo A, Noguera-Julian A, Gamell A, López-Suárez A, Soriano-Arandes A, Espiau M, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of children with nonsevere tuberculosis in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42:837-43.
- Noguera-Julian A, Buonsenso D, McKenna L, Seddon JA, Ritz N. Availability of fixed-dose, child-friendly formulations of first-line tuberculosis drugs in Europe. *Eur Respir J.* 2021;58:2101196.
- Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala Ch, Palmer M, Kinikar A, *et al.* Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med.* 2022;386(10):911-22.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.

Documento de consenso TBnet sobre las implicaciones clínicas del uso de pruebas moleculares para detectar el perfil de *M. tuberculosis* de resistencias a fármacos

José Domínguez on behalf of TBnet and RESIST-TB

Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. CIBER Enfermedades Respiratorias. Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondencia:

José Domínguez

E-mail: jadominguez@igtp.cat

La tuberculosis resistente a los medicamentos es un importante problema de atención sanitaria en todo el mundo. A pesar de que los métodos basados en cultivos se consideran el estándar de oro para las pruebas de susceptibilidad a los anti-tuberculosos, los métodos moleculares proporcionan información rápida sobre las mutaciones de *Mycobacterium tuberculosis* asociadas con la resistencia a los medicamentos antituberculosos. Será necesario desarrollar tres capacidades esenciales en relación con el tratamiento de la tuberculosis para controlar la enfermedad y al mismo tiempo minimizar la aparición de resistencia a los agentes actualmente disponibles: optimizar la composición del régimen, optimizar la duración del régimen y minimizar la toxicidad de los componentes del régimen.

A pesar del atractivo de una estrategia de régimen único para todos, tener un régimen único que pueda usarse para todos los pacientes con tuberculosis resistente a los medicamentos es difícil por varias razones. En primer lugar, siempre habrá pacientes que no puedan tolerar los agentes habituales y necesitarán regímenes individualizados que aborden su intolerancia. En segundo lugar, el desarrollo de resistencia a los nuevos antibióticos, aunque es de esperar que se minimice, nunca podrá impedirse por completo; por lo tanto, algunos pacientes necesitarán tratamiento con regímenes que no contengan algunos de los antibióticos

más eficaces, ya que los organismos que causan su enfermedad serán resistentes a estos antibióticos. En tercer lugar, en algunos pacientes, el uso concomitante de medicamentos, como agentes antirretrovirales, impedirá el uso de ciertos compuestos antimicrobianos debido a las interacciones entre fármacos. Finalmente, las mutaciones compensatorias y la epistasis hacen que las cepas clínicas resistentes sean diferencialmente susceptibles a diferentes agentes de segunda línea. Por lo tanto, es esencial una identificación rápida y precisa del patrón de susceptibilidad de la cepa infectante de *M. tuberculosis* de un paciente.

El documento de consenso se desarrolló sobre la base de una búsqueda exhaustiva de literatura, realizada por las redes TBnet y RESIST-TB, sobre el uso clínico de las pruebas de susceptibilidad a medicamentos moleculares. La revisión y la búsqueda de evidencia incluyeron búsquedas manuales en revistas y bases de datos electrónicas. El panel identificó estudios que vinculaban mutaciones en regiones genómicas de *M. tuberculosis* con datos de resultados del tratamiento. La implementación de pruebas moleculares para la predicción de la resistencia a los medicamentos en *M. tuberculosis* es clave. La detección de mutaciones en aislados clínicos tiene implicaciones para el tratamiento clínico de pacientes con tuberculosis multiresistente o resistente a la rifampicina, especialmente en situaciones en las que no se dispo-

ne de pruebas fenotípicas de susceptibilidad a los fármacos. Un equipo multidisciplinario llegó a un consenso sobre cuestiones clave relevantes para la predicción molecular de la susceptibilidad o resistencia a los medicamentos de *M. tuberculosis* y sus implicaciones para la práctica clínica.

La predicción molecular de la susceptibilidad y resistencia a los medicamentos de *M. tuberculosis* está revolucionando actualmente el tratamiento de los pacientes con tuberculosis, especialmente en entornos con una alta carga de MDR o tuberculosis resistente a la rifampicina. Las nuevas tecnologías permiten la secuenciación dirigida directamente de muestras clínicas, lo que ofrece la perspectiva de un tiempo de respuesta mucho más rápido que los métodos bacteriológicos convencionales, permitiendo el diseño de regímenes de tratamiento precisos para la tuberculosis resistente a la rifampicina o MDR. Junto con el despliegue de tecnologías de diagnóstico confiables para predecir de manera integral la susceptibilidad y resistencia a los medicamentos, la disponibilidad global de pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos es igualmente importante.

El documento de consenso debería ayudar a los clínicos en el tratamiento de pacientes con tuberculosis, proporcionando orientación para el diseño de regímenes de tratamiento y optimizando los resultados.

Bibliografía recomendada

- WHO. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
- Domínguez J, Boeree MJ, Cambau E, Chesov D, Conradie F, Cox V, *et al.* Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a 2023 TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:e122–37.
- Molina-Moya B, Guglielmetti L, Bothamley G, van Leth F, Lange C, Dominguez J. Use and impact of molecular methods for detecting drug-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25:157–9.
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, *et al.* Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44:23–63.