

Aspectos clínicos sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos

MSP Rafael Laniado-Laborín

rGLC de las Américas OPS/OMS

Clínica de Tuberculosis, Tijuana, México

Universidad Autónoma de Baja California

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Américas



Conflictos
de interés:

Ninguno
que
declarar



WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment



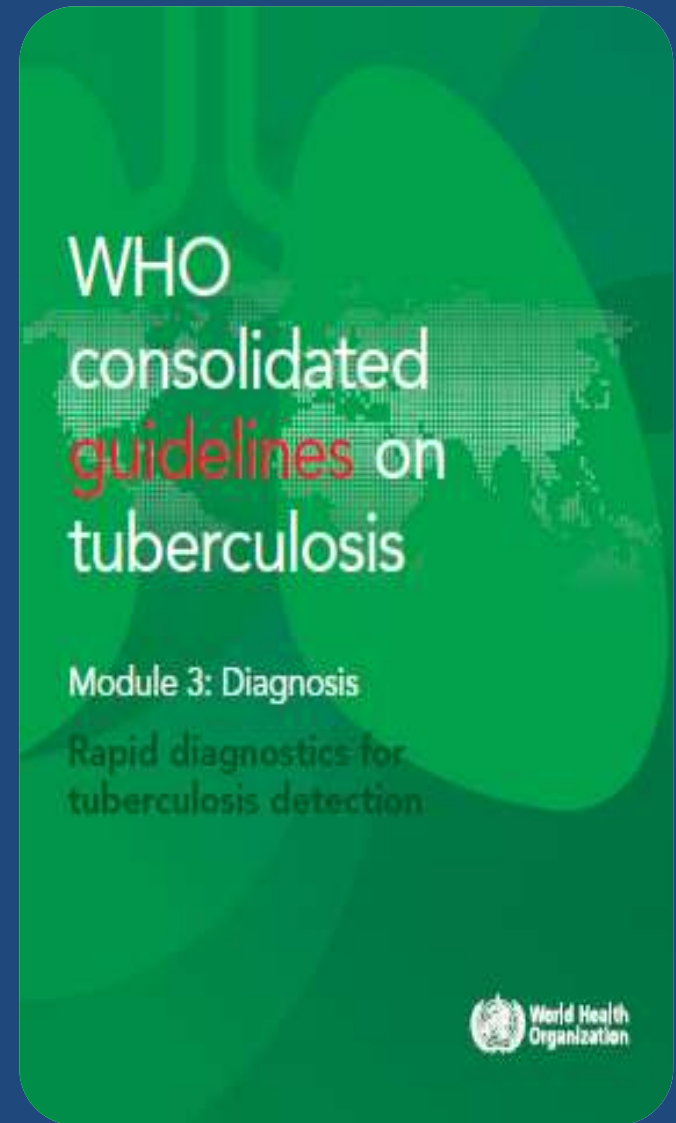
WHO
operational
handbook on
tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

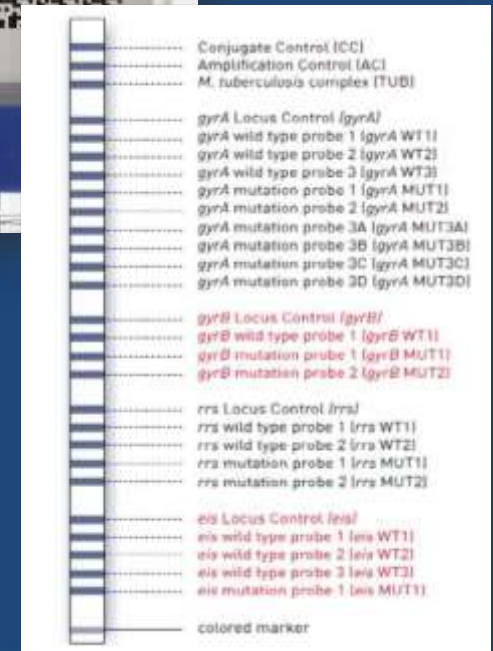


- Solo el 20% del mas de medio millón de pacientes elegibles para el tratamiento de la TB-MDR recibe un régimen de drogas apropiado
- Los errores en el diseño del régimen están asociados con mayores tasas de fracaso y muerte



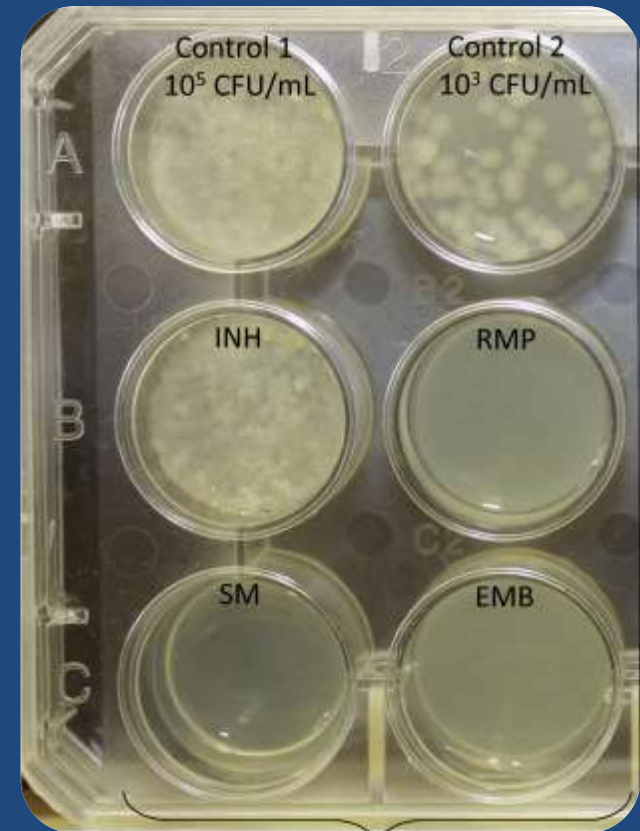
Consideraciones clave en el tratamiento de la TB-DR

- La OMS recomienda el uso de pruebas rápidas moleculares (PSD) **ANTES** de iniciar el tratamiento
- Los PNT deben trabajar hacia el establecimiento de PSD para todos los medicamentos para los cuales hay métodos confiables y reproducibles



Monorresistencia a isoniacida

- 75% de la carga global de resistencia a H se presenta en casos nuevos
- Obviamente el Xpert no los detectará



Régimen para resistencia a INH

- En pacientes con tuberculosis confirmada susceptible a rifampicina y resistente a isoniacida el tratamiento recomendado es a base de rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacino por 6 meses
- Este régimen tiene una sola fase (todos los medicamentos se utilizan durante todo el régimen)

Evidencia de efectividad

- En pacientes con resistencia a H, las tasas de éxito del tratamiento fueron más altas cuando se agregaron Lfx a los regímenes de (H)REZ en comparación con los pacientes tratados con ≥ 6 meses de (H)REZ sin la adición de Lfx (aOR, 2.8; 95% CL 1.1–7.3)
- Además los pacientes tratados con (H)RZE sin Lfx tuvieron un mayor riesgo de recaída y adquisición de resistencia adicional

Régimen para resistencia a INH

- Antes de iniciar el régimen (H)REZ-Lfx **es esencial que la resistencia a rifampicina se haya excluido** por métodos fenotípicos o genotípicos
- Preferentemente **se debe excluir también resistencia a levofloxacin** y si es posible a PZA para evitar la adquisición de resistencia adicional



En condiciones programáticas...

- Un paciente con Xpert sin resistencia a RIF inicia con 2HREZ/4HR
- Tres meses después, los resultados las PSF muestran resistencia a H
- El paciente esta en fase de sostén con HR, ***pero en realidad está en monoterapia con rifampicina***
- ¿Qué hacer en esta situación?

- Los resultados de las PSF tienen 3 meses de antigüedad; el patrón de resistencia inicial puede ya ser diferente , porque la cepa puede haber adquirido resistencia adicional
- Se debe realizar un nuevo Xpert. Si se confirma sensibilidad a RIF (y a FQ) se puede agregar el Lfx
- La duración del régimen se determina por la necesidad de completar 6 meses con levofloxacino
- Si se reporta la resistencia a H tardíamente (p. ej. 5^{to} mes), el caso debe ser evaluado en forma individualizada

Medicamentos utilizados en regímenes largos para TB-RR/MDR

- Desde el año 2018, la OMS publicó una nueva clasificación para los fármacos anti-TB de primera y segunda línea
- Los grupos A, B y C incluyen los medicamentos que deben ser utilizados
- La OMS considera que bajo condiciones programáticas ***solo estos medicamentos deben ser utilizados*** para tratar la TB

Nueva clasificación de los fármacos para TB-MDR

GRUPO	Fármaco	Siglas
<p>Grupo A: Incluya los tres medicamentos a menos de que estén contraindicados</p>	<p>Levofloxacino <u>o</u> Moxifloxacino Bedaquilina Linezolid</p>	<p>Lfx Mfx Bdq Lzd</p>
<p>Grupo B: Incluya una (o ambas)</p>	<p>Clofazimina Cicloserina <u>o</u> Terizidona</p>	<p>Cfz Cs Trd</p>
<p>Grupo C: Añada alguno (s) cuando no se pueda completar un esquema con los fármacos de los grupos A y B</p>	<p>Etambutol Delamanid Pirazinamida Ipm-Cln <u>o</u> Meropenem Amikacina (<u>o</u> Estreptomina) Etionamida <u>o</u> Protionamida Ácido p-aminosalicílico</p>	<p>E Dlm Z Ipm-Cln Mpm Am (S) Eto Pto PAS</p>

Fármaco	Fracaso/recaída vs Éxito aOR (IC95%)	Muerte vs. éxito aOR (IC95%)
[A] Levo o Moxifloxacino	0.3 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.3)
[A] Bedaquiline	0.3 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.3)
[A] Linezolid	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.2-0.3)
[B] Clofazimina	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.3-0.6)
[B] Cicloserina/Terizidona	0.6 (0.4-0.9)	0.6 (0.5-0.8)
[C] Etambutol	0.4 (0.1-1.0)	0.5 (0.1-1.7)
[C] Delamanid	1.1 (0.4-2.8)	1.2 (0.5-3.0)
[C] Pirazinamida	2.7 (0.7-10.9)	1.2 (0.1-15.7)
[C] Imipenem/meropenem	0.4 (0.2-0.7)	0.2 (0.1-0.5)
[C] Amikacina	0.3 (0.1-0.8)	0.7 (0.4-1.2)
[C] Estreptomicina	0.5 (0.1-2.1)	0.1 (0.0-0.4)
[C] Etionamida/Protionamida	1.6 (0.5-5.5)	2.0 (0.8-5.3)
[C] PAS	3.1 (1.1-8.9)	1.0 (0.6-1.6)

Opciones de tratamiento para tuberculosis RR/MDR/XDR



Opciones de tratamiento

1. Tratamiento todo oral acortado
 - 9-12 meses, ***estandarizado***
2. Tratamiento todo oral largo
 - por lo menos 18 meses, ***individualizado***
3. Tratamiento BPaL para TB-XDR (***solo bajo condiciones de investigación operativa***)

Tratamiento acortado todo oral incluyendo bedaquilina



Tratamiento acortado todo oral con BDQ

- El esquema de tratamiento acortado todo oral incluye los siguientes fármacos:

4* -6Bdq_(6 m) -Lfx-Cfz-Z-E-H^h-Eto/5Lfx-Cfz-Z-E × 7 días

*extender hasta 6m por persistencia de esputo positivo o cultivo positivo al final del cuarto mes

¿En que evidencia se basa este esquema?

- En 2019, la OMS analizó una base de datos que incluía 10,152 registros de pacientes con TB RR/MDR tratados en condiciones programáticas en Sudáfrica con un régimen corto totalmente oral que incluía BDQ
- Se evaluó la efectividad, seguridad, costo y factibilidad de su implementación vs. el régimen corto que incluía ISL

¿Puedo modificar este esquema?

- El régimen corto para RR/MDR-TB que contiene BDQ fue implementado **como un paquete estandarizado** bajo condiciones programáticas
- Se desconoce la eficacia, seguridad y tolerabilidad de hacer modificaciones y por lo tanto cualquier modificación debe ser evaluada bajo condiciones de investigación operativa (**paquete de investigación ShORRT**)

Tratamiento acortado todo oral con BDQ

- Las siguientes modificaciones al esquema están permitidas
 - si la baciloscopía o el cultivo persisten positivos para el cuarto mes, la fase inicial se puede extender hasta la conversión de la expectoración. Sin embargo esta fase no deberá prolongarse mas de seis meses
 - La fase de continuación es fija en 5 meses
- La protionamida puede sustituir a la etionamida
- El moxífloracino puede sustituir al levofloracino

¿Por qué usar isoniacida?

- Los pacientes con H^h a dosis altas (16-18 mg) vs. 5 mg o placebo (+DSL) convirtieron el cultivo 2.38 veces más rápido y tenían 2.37 veces más probabilidad de tener cultivo negativo a los seis meses (*IJTL D 2008; 12:139*)
- Un meta-análisis en niños con TB-MDR mostró que la H^h (15-20 mg/kg/día) se asoció a una mayor probabilidad de éxito (aOR 5.9, 95% CI 1.7±20.5, p = 0.007; *PLoS 2018; 15(7): e1002591*)
- Si están presentes la mutación *katG* o *inhA+katG* la isoniacida no será efectiva ni a dosis mayores

¿Quien es candidato para este régimen?

- TB-RR/MDR confirmada sin resistencia a FQ
- No resistencia confirmada *o sospechada* a cualquiera de los fármacos (excepto a H)
- No exposición a BDQ, LFX, CFZ y ETO por >1 mes
- No enfermedad pulmonar extensa o extrapulmonar grave
- No embarazo
- Niños ≥ 6 años de edad

Tratamiento acortado todo oral con BDQ

- La enfermedad pulmonar extensa se define como (en base a la radiografía de tórax):
 - enfermedad cavitaria bilateral
 - enfermedad parenquimatosa extensa
 - en <15 a. cavitación o enfermedad bilateral
- Se considera como enfermedad extrapulmonar grave a la TB miliar y la del sistema nervioso central
- En niños <15 años la enfermedad extrapulmonar, excepto por adenopatías periféricas o masa mediastinal aislada, se considera como grave

Tratamiento acortado todo oral con BDQ en grupos especiales

- **Personas viviendo con VIH (PVVIH)**
 - el tratamiento acortado todo oral con BDQ puede utilizarse en personas PVVIH, incluyendo aquellos que se encuentran con TARV
 - es necesario, si no se ha hecho, iniciar el tratamiento antirretroviral a la brevedad de acuerdo a las recomendaciones de OMS
 - requerirán también tratamiento para otras infecciones oportunistas

Tratamiento acortado todo oral con BDQ en grupos especiales

- **Niños**

- se puede utilizar en niños ≥ 6 años
- no existe evidencia del uso de BDQ en niños menores de 6 años

- **Embarazo y lactancia**

- el régimen contiene etionamida que esta contraindicada en el embarazo
- no existe evidencia del uso seguro de este régimen durante la lactancia

Tratamiento acortado todo oral con BDQ en grupos especiales

- **Personas con diabetes mellitus**
 - no existe información sobre el uso del régimen todo oral con bedaquilina en pacientes con diabetes mellitus. Se puede utilizar pero debe monitorearse cuidadosamente para descartar hepatotoxicidad en este grupo de pacientes

Dosis diaria de los fármacos del esquema todo oral con BDQ

La BDQ (tabletas de 100 mg) se administra 4 tabletas diarias por dos semanas y posteriormente 2 tabletas 3 veces por semana por 22 semanas

Fármaco		30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg
Mfx	400 mg	1	1	1	1	1
Lfx	250 mg	3	3	4	4	4
	500 mg	1.5	1.5	2	2	2
	750 mg	1	1	1.5	1.5	1.5
Cfz	50 mg	2	2	2	2	2
	100 mg	1	1	1	1	1
Emb	400 mg	2	2	3	3	3
PZA	400 mg	3	4	4	4	5
	500 mg	2	3	3	3	4
INH	100 mg	3.5	3.5	6	6	6
	300 mg	1.5	1.5	2	2	2
ETO	250 mg	2	2	3	3	4

Cronograma de monitoreo

- Atención centrada en el paciente
- Consentimiento informado por escrito
- Calendarización de los exámenes de seguridad
 - hemograma, perfil bioquímico, PFH, electrólitos, **electrocardiograma** mensualmente
 - Bk/cultivos mensualmente
- Los efectos secundarios y adversos deben de ser monitoreados activamente y registrados (**FAVIA, cuyo programa ya debe estar establecido**)

Tratamiento largo todo oral para TB resistente a fármacos



Regímenes largos para TB-RR/MDR

- Todos los pacientes con TB-RR/MDR pueden ser tratados con el régimen largo todo oral, ***sin embargo este régimen es preferentemente para los pacientes que no son elegibles para el tratamiento acortado todo oral con BDQ,*** incluyendo los casos resistentes a FQ
- Se prefiere individualizar el régimen largo en base al historial clínico del paciente y los resultados de las PSD

¿Cómo armo el esquema?

- En pacientes con TB-RR/MDR en regímenes más largos, los tres fármacos del Grupo A deben incluirse mas al menos un agente del Grupo B para asegurar que el tratamiento inicia con cuatro fármacos probablemente efectivos, y que al menos tres agentes se incluyen para el resto del tratamiento al suspender la bedaquilina

Algunas consideraciones para elegir

- PSF realizadas por un laboratorio certificado
- Condiciones clínicas (TBP? Extrapulmonar? SNC? etc.)
- Drogas utilizadas en el pasado (DPL? DSL?)
- Use de los fármacos en la región (o el país de origen si es un migrante)
- Prevalencia de resistencias en la región (o el país de origen si es un migrante)
- Contraindicaciones (embarazo, alergia, lactancia, comorbilidades)

Algunas consideraciones para elegir

- En contactos de casos TB-DR, el perfil de PSF del caso índice
- Condiciones operacionales: abasto de drogas, infraestructura para el seguimiento y monitoreo del caso (laboratorio? EKG? audiometría, etc.)
- Historia de intolerancia o toxicidad a algún fármaco
- En niños la existencia de presentaciones pediátricas
- Preferencias del paciente y el médico tratante

Elegibilidad para el tratamiento largo

- Niños:
 - las recomendaciones para el tratamiento largo en adultos se aplican también en niños
 - la Bdq puede utilizarse en niños ≥ 6 años
 - el delamanid se puede utilizar en niños ≥ 3 años
 - es particularmente importante evitar el uso de inyectables en niños, especialmente en los muy pequeños y aquellos con enfermedad leve

Tb extrapulmonar

- El tratamiento largo esta indicado en TB extrapulmonar
- Las FQ, la ETO/PTO, Cs, Lzd, IMP-Cl_s atraviesan bien la barrera hemato-encefálica. Dosis altas de H y Z también lo hacen
- El EMB y el PAS no penetran bien al líquido cefalorraquídeo
- Hay poca información sobre la penetración al CNS de BDQ, clofazimina o delamanid
- Ya que el imipenem puede provocar convulsiones en niños, se prefiere en ellos el meropenem

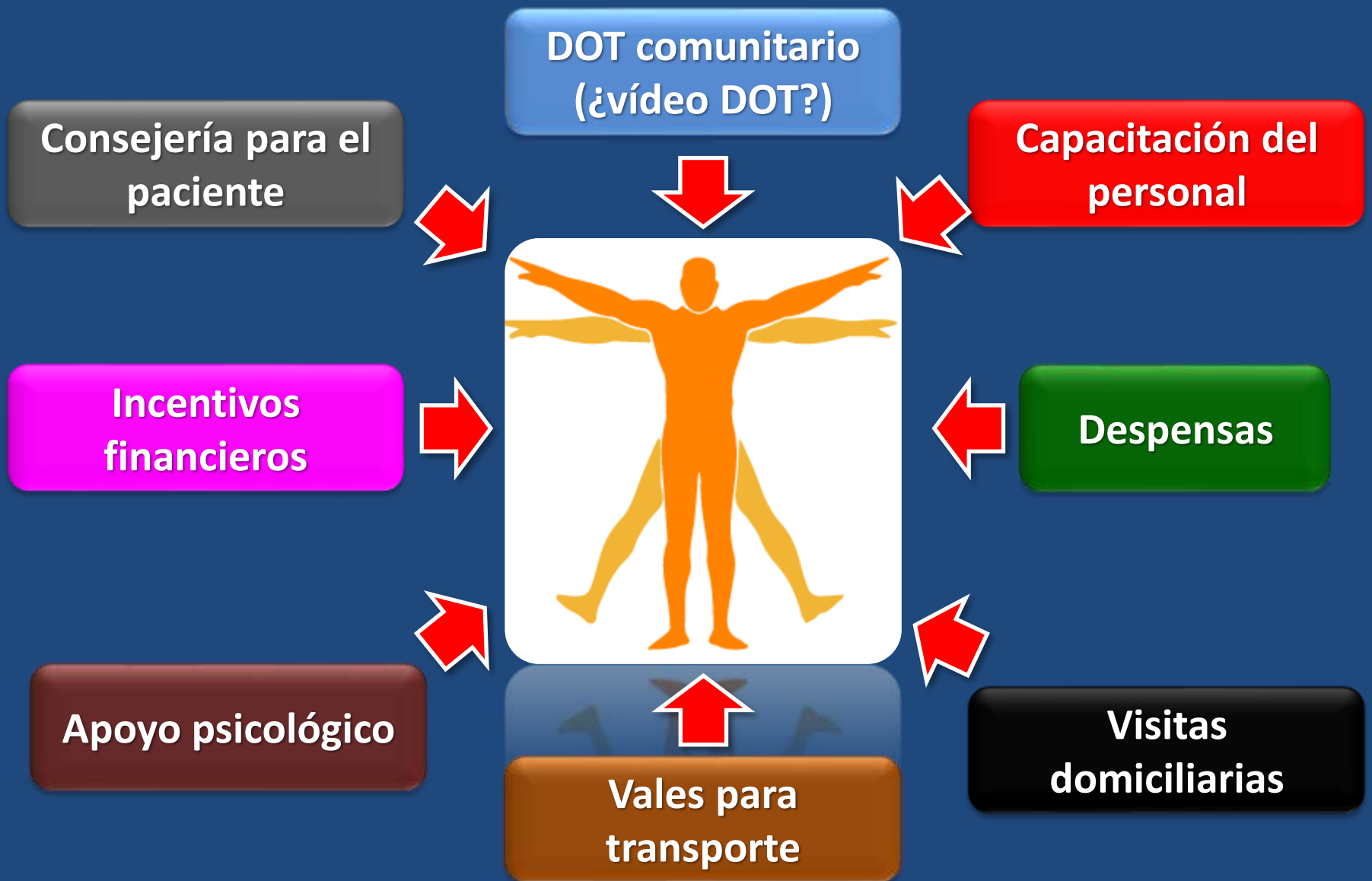
Elegibilidad para el tratamiento largo

- Embarazo
 - la amikacina, estreptomycin, etionamida y protionamida están usualmente contraindicadas en el embarazo
 - la seguridad (incluyendo en la lactancia) de la BDQ, y el delamanid es escasa
 - un estudio en Sudáfrica con 58 mujeres embarazadas tratadas con BDQ reveló bajo peso al nacer (<2,500 g), aunque estos bebés alcanzaron posteriormente el peso normal

Elegibilidad para el tratamiento largo

- Personas viviendo con VIH (PVVIH)
 - La composición de un régimen de tratamiento de TB-MDR generalmente no difiere sustancialmente para las personas que viven con VIH
 - Hay algunas interacciones medicamentosas que deben ser consideradas (p. e. BDQ y efavirenz, lopinavir/ritonavir)

Atención centrada en el paciente



Duración del tratamiento largo todo oral

- En pacientes con TB-RR/MDR en tratamiento largo, la duración del tratamiento será de **18-20 meses** en la mayoría de los pacientes y la duración podrá modificarse de acuerdo a la respuesta al tratamiento (**recomendación condicional, muy baja certeza de los estimados del efecto**)
- En pacientes con MDR / TB-RR en regímenes más largos, se sugiere una duración del tratamiento de 15-17 meses después de la conversión del cultivo para la mayoría de los pacientes (**recomendación condicional, muy baja certeza de los estimados del efecto**)

Régimen BPaL

- Recientemente se llevó a cabo un ensayo clínico en Sudáfrica denominado Nix-TB para determinar la seguridad y eficacia de un régimen compuesto por BDQ, pretomanid y LZD administrado por 6-9 meses para el tratamiento de la TB-XDR y pacientes con TB-MDR con falta de respuesta o intolerancia al régimen
- En general la tasa de éxito fue alta: 97% vs. 91.7% para el grupo control, compuesto por pacientes en regímenes largos que incluían bedaquilina y linezolid

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 5, 2020

VOL. 382 NO. 10

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Table 3. Adverse Events That Occurred or Worsened during Treatment.

Event*	HIV Status		Linezolid Regimen		Overall (N=109)
	Negative (N=53)	Positive (N=56)	600 mg Twice Daily (N=44)	1200 mg Daily (N=65)	
	<i>number (percent)</i>				
Adverse event	53 (100)	56 (100)	44 (100)	65 (100)	109 (100)
Adverse event leading to death	3 (6)	3 (5)	4 (9)	2 (3)	6 (6)
Serious adverse event	10 (19)	9 (16)	13 (30)	6 (9)	19 (17)
Grade 3 or 4 adverse event	27 (51)	35 (62)	27 (61)	35 (54)	62 (57)

* A patient could have had more than one type of event.

Conclusiones

1. El tratamiento de la TB-DR debe guiarse por el historial clínico y PSD confiables
2. Contamos con dos opciones de tratamiento para TB-DR en condiciones programáticas:
 - tratamiento acortado todo oral con BDQ
 - tratamiento más largo todo oral con BDQ
3. El esquema BpaL solo se recomienda bajo condiciones de investigación operacional
4. La atención debe ser centrada en el paciente

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
Américas



¡MUCHAS GRACIAS!