

Comunicación rápida:
**Principales modificaciones del tratamiento
de la tuberculosis farmacorresistente**

Versión oficial en español de la obra original en inglés

Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis

© Organización Mundial de la Salud, 2022

ISBN: WHO/UCN/TB/2022.2

Comunicación rápida: principales modificaciones del tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente

OPS-W/CDE/HT/22-0014

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Comunicación rápida: principales modificaciones del tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, DC: OPS; 2022.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros —como cuadros, figuras o imágenes—, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Antecedentes

La tuberculosis (TB) sigue siendo una amenaza para la salud pública mundial y es una de las principales causas infecciosas de muerte en todo el mundo. Se estima que 10 millones de personas contrajeron la TB y 1,5 millones murieron por causa de esta enfermedad en el 2020.¹ Debido al impacto de la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID 19), la incidencia de TB podría aumentar en todo el mundo en el 2022 y el 2023.² Se estima que cada año surgen cerca de 500 000 casos nuevos de TB resistente a la rifampicina o multirresistente (TB RR/MDR)³; sin embargo, según los datos más recientes (correspondientes al 2019) solo uno de cada tres casos se notificó como tratado. En años recientes, el notable avance en la disponibilidad de medios diagnósticos mejorados y medicamentos más eficaces ha llevado a una detección más temprana y a tasas más altas de éxito del tratamiento en los pacientes con TB RR/MDR en varios países.²

Con el propósito de ayudar a los países a responder a los desafíos de la TB y la TB farmacorresistente (TB DR), incluida la TB extensamente resistente (TB-XDR) y la TB previa a ser extensamente resistente (TB pre XDR),⁴ el Programa Mundial sobre Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica con regularidad directrices basadas en la evidencia, en las cuales se utiliza el enfoque internacional de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE, por su sigla en inglés)⁵ para evaluar la evidencia científica.

Las directrices unificadas más recientes de la OMS sobre el tratamiento de la TB-DR⁶ se publicaron en junio del 2020. Posteriormente, la OMS tuvo acceso a nueva evidencia sobre el tratamiento de la TB DR por medio de los programas nacionales (PNT), los investigadores y los asociados técnicos, así como de una convocatoria para presentación de datos⁷ emitida por la OMS en junio del 2021. Se validaron los datos nuevos de pacientes que recibían esquemas recomendados por la OMS para la TB MDR, ya fuesen esquemas alargados (18 meses o más) o acortados (menos de 12 meses), y se incorporaron a una base de datos de pacientes individuales con el fin de contribuir a la documentación para la elaboración de las directrices de la OMS sobre la TB DR. Además, hace poco, algunos esquemas nuevos que aún no han sido evaluados por la OMS se han puesto a prueba en ensayos clínicos o se han utilizado en condiciones programáticas. Estos esquemas incluyen una pauta nueva de 6 meses basada en bedaquilina, pretomanid⁸ y linezolid (BPaL) en combinación con moxifloxacina (BPaLM), que se evaluó en el ensayo clínico aleatorizado TB-PRACTECAL;⁹ esquemas de 6 meses basados en la combinación BPaL con disminución de la exposición a linezolid (dosis más baja o duración más corta) evaluados en el estudio ZeNix¹⁰ y esquemas acortados de administración exclusivamente oral (de 6 a 9 meses o de 9 a 12 meses) que contienen los tres fármacos del grupo A evaluados en el ensayo NeXT¹¹ o utilizados por el PNT en Sudáfrica.

¹ Incluidas las personas con infección por el VIH.

² Global tuberculosis report 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>)

³ Definida como resistencia combinada a la rifampicina y la isoniacida, los dos fármacos más importantes para tratar la TB.

⁴ Nuevas definiciones acordadas en la consulta de la OMS de octubre del 2020: TB pre XDR: TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que cumplen con la definición de TB-RR/MDR y también son resistentes a alguna fluoroquinolona; TB-XDR: TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que cumplen con la definición de TB-RR/MDR y que también son resistentes a alguna fluoroquinolona y al menos a un fármaco adicional del grupo A.

⁵ Sitio web del grupo de trabajo GRADE [en inglés]: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.

⁶ WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332397>).

⁷ Convocatoria pública sobre datos individuales de pacientes que reciben tratamiento por tuberculosis farmacorresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis_06292021).

⁸ El pretomanid es un nuevo agente químico, miembro de una clase de compuestos conocidos como nitroimidazol oxazinas. Fue desarrollado por la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis en una presentación como comprimido oral en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la TB

⁹ TB-PRACTECAL es un ensayo clínico destinado a poner a prueba un nuevo esquema acortado de administración oral exclusiva para el tratamiento de la TB RR/MDR o la TB pre XDR (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782>).

¹⁰ ZeNix es un estudio que continúa la evaluación del esquema BPaL (esquema Nix TB) con una exposición menor a linezolid, que ofrece posibilidades de ser una opción más segura (<https://www.tb Alliance.org/portfolio/trial/11883>). El esquema Nix TB consiste en administrar pretomanid, bedaquilina y linezolid durante 6 a 9 meses (<https://www.tb Alliance.org/portfolio/trial/5089>).

¹¹ El estudio NeXT es un ensayo clínico realizado en Sudáfrica con el fin de probar un esquema nuevo (6 9 Bdq Lzd Lfx Z Eto/Hh/Trd) para el tratamiento de la TB-RR/MDR sin resistencia a las fluoroquinolonas (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205>).

Se analizaron los datos de pacientes individuales con el fin de analizar y comparar los resultados del tratamiento de los esquemas evaluados. La OMS convocó un Grupo de Elaboración de Directrices independiente en febrero y marzo del 2022, con el propósito de evaluar los resultados de estos análisis utilizando el sistema GRADE. Las recomendaciones detalladas se presentarán en la actualización del 2022 de las directrices unificadas de la OMS.

La presente comunicación rápida tiene por objeto informar a los PNT y demás partes interesadas sobre las principales implicaciones en el tratamiento de la TB-DR, con el fin de facilitar la transición y planificación rápidas a nivel de los países.

Principales actualizaciones

Esquemas nuevos de tratamiento de 6 meses

Se contó con datos de los estudios TB-PRACTECAL y ZeNix para analizar si los esquemas nuevos de tratamiento BPaLM y BPaL, que contienen bedaquilina, pretomanid y linezolid con o sin moxifloxacina, se pueden utilizar en pacientes de 15 años o más con TB-RR/MDR o TB pre XDR,⁴ en comparación con otros esquemas que se ajustan a las directrices de la OMS. Con este propósito, se compararon los datos sobre los esquemas BPaLM y BPaL con los controles internos de los estudios y con los registros coincidentes en los datos de pacientes individuales recopilados con este fin.

Los datos del estudio ZeNix permitieron definir la dosis de linezolid que ofrece el mejor equilibrio con respecto a la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 14 años. La evaluación de la evidencia de este estudio indicó que la posología óptima de linezolid es de 600 mg diarios y que los programas deben esforzarse por mantener esta dosis durante todo el esquema de tratamiento, a fin de garantizar una eficacia óptima, con la posibilidad de disminuir la dosis en caso de toxicidad o intolerabilidad.

La evaluación de la evidencia indicó que el esquema BPaLM de 6 meses, que consiste en bedaquilina, pretomanid, linezolid (600 mg) y moxifloxacina, puede usarse en condiciones programáticas en pacientes con TB-RR/MDR sin exposición previa a estos fármacos, en lugar del esquema de 9 meses (descrito a continuación) o el esquema alargado (de 18 meses o más). El esquema BPaLM mostró una eficacia y seguridad favorables en comparación con los esquemas administrados en el grupo de control del ensayo TB-PRACTECAL. La evaluación de la evidencia también indicó que el esquema BPaL (con 600 mg de linezolid) conserva eficacia suficiente y permite que el esquema se use sin moxifloxacina, en caso de resistencia documentada a las fluoroquinolonas (es decir, en pacientes con TB pre XDR). En este grupo de pacientes que reciben el esquema BPaL, es posible una extensión de 3 meses cuando la respuesta al tratamiento es lenta (para una duración total del esquema de 9 meses).

Los esquemas BPaLM y BPaL mostraron tasas altas de éxito del tratamiento. La evidencia de los estudios disponibles sugiere que estos esquemas se pueden utilizar en los pacientes con TB RR/MDR y TB pre XDR que reúnen las condiciones para recibirlos,⁴ sea cual fuere su estado frente al VIH. La evidencia disponible se limitó a pacientes mayores de 14 años y no hubo datos sobre el uso de estos esquemas durante el embarazo ni en formas graves de TB extrapulmonar (p. ej., meningitis por TB). En consecuencia, la evidencia aportada por los estudios TB-PRACTECAL y ZeNix respaldará nuevas recomendaciones sobre el uso programático de ambos esquemas.

También se evaluaron datos nuevos sobre la seguridad del pretomanid, basados en evaluaciones hormonales en cuatro ensayos clínicos y una encuesta de paternidad; estos datos mitigaron en gran medida las preocupaciones anteriores sobre las toxicidades reproductivas observadas en estudios con animales¹² e indican que los efectos adversos sobre la fertilidad masculina humana son poco probables. Un estudio que analiza el semen de hombres que reciben tratamientos que incluyen pretomanid está en curso y abordará las inquietudes que quedan por resolver.

¹² Se ha demostrado que pretomanid causa atrofia testicular y deterioro de la fertilidad en ratas macho.

Esquemas de tratamiento de 9 meses

Se dispuso de datos habituales del PNT de Sudáfrica con el fin de evaluar si un esquema de 9 meses, de administración oral exclusiva,¹³ compuesto por bedaquilina, fluoroquinolonas y linezolid (600 mg) combinados con otros medicamentos, puede usarse en pacientes con TB-RR/MDR sin resistencia a las fluoroquinolonas y sin exposición previa a los fármacos de segunda línea. Este esquema se comparó con el esquema de 9 meses, totalmente oral, que se recomienda en la actualidad y que contiene bedaquilina¹⁴ (el cual incluye etionamida en lugar de linezolid) o esquemas alargados en el mismo grupo de pacientes. Del conjunto de datos se excluyeron los menores de 6 años y los pacientes con enfermedad por TB extensa¹⁵ y formas graves de TB extrapulmonar;¹⁶ se incluyeron sobre todo pacientes adultos (96%) y una proporción alta de personas con infección por el VIH (67%).

La comparación mostró que la sustitución de 4 meses de etionamida por 2 meses de linezolid en este esquema ofrecía una eficacia y seguridad equivalentes del tratamiento. Los resultados fueron semejantes, cualquiera que fuese el estado serológico con respecto al VIH.

La evaluación de la evidencia mostró que en pacientes con TB-RR/MDR que reúnen las condiciones para recibirlos, se pueden usar los esquemas orales de 9 meses¹⁷ en lugar de los esquemas alargados, y que el linezolid se puede usar como una opción a la etionamida en este esquema.

Resumen

Todos los pacientes con TB RR/MDR, incluso los que tienen una resistencia adicional a las fluoroquinolonas, se beneficiarán con los esquemas eficaces de tratamiento de administración oral exclusiva, ya sea acortados o alargados, aplicados en condiciones programáticas.

- El esquema BPaLM de 6 meses que consiste en bedaquilina, pretomanid, linezolid (600 mg) y moxifloxacina puede usarse en condiciones programáticas en lugar de los esquemas de 9 meses o esquemas alargados (18 meses o más) en pacientes (de 15 años o más) con TB-RR/MDR sin antecedentes de exposición a bedaquilina, pretomanid ni linezolid (definida como una exposición superior a 1 mes). Este esquema se puede utilizar sin moxifloxacina (BPaL) en el caso de una resistencia documentada a las fluoroquinolonas (en pacientes con TB-pre-XDR). Se recomienda firmemente realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF) para las fluoroquinolonas, pero la PSF no debe retrasar el inicio del tratamiento. Se prefieren los esquemas de 9 meses de administración oral exclusiva que contienen bedaquilina^{13,14} al esquema alargado (18 meses o más) en la población adulta e infantil con TB RR/MDR sin exposición previa al tratamiento de segunda línea (incluida la bedaquilina), sin resistencia a las fluoroquinolonas y sin enfermedad pulmonar por TB extensa ni TB extrapulmonar grave. En estos esquemas, se pueden usar 2 meses de linezolid (600 mg) como una opción a 4 meses de etionamida. Es necesario contar con acceso a PSF rápidas, con el fin de descartar la resistencia a las fluoroquinolonas antes de iniciar uno de estos esquemas en un paciente.

¹³ Este esquema se ha utilizado en Sudáfrica desde mediados del 2018: 4 6 Bdq[6] Lfx[Mfx] Lzd[2] E Z Hh Cfz/5 Lfx[Mfx] Cfz Z E, con 2 meses de linezolid que reemplazan 4 meses de etionamida.

¹⁴ Este esquema se recomienda en las directrices actuales de la OMS: 4-6 Bdq[6] Lfx[Mfx] Eto E Z Hh Cfz/5 Lfx[Mfx]- Cfz Z E.

¹⁵ La enfermedad pulmonar por TB extensa (o avanzada) es la presencia de enfermedad cavitaria bilateral o de daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. En menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse como la presencia de cavernas o afección bilateral en la radiografía de tórax.

¹⁶ La TB extrapulmonar grave es la presencia de TB miliar o meningitis por TB. En menores de 15 años, las formas extrapulmonares de TB distintas de la linfadenopatía (ganglios periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) se consideran formas graves.

¹⁷ Esquema que incluye bedaquilina (utilizada durante 6 meses) en combinación con levofloxacina/moxifloxacina, etionamida, etambutol, isoniacida (dosis alta), pirazinamida y clofazimina durante 4 meses (con la posibilidad de extensión a 6 meses si el paciente conserva una baciloscopia de esputo positiva al final del cuarto mes), seguido de 5 meses de tratamiento con levofloxacina/moxifloxacina, clofazimina y etambutol. La etionamida se puede reemplazar por 2 meses de linezolid (600 mg).

- Los pacientes con formas extensas de TB-DR (p. ej., TB-XDR⁴) o quienes no reúnen las condiciones para recibir tratamientos acortados o han tenido un fracaso con ellos, se beneficiarán con un esquema alargado individualizado, diseñado a partir de la agrupación prioritaria de medicamentos recomendados en las directrices actuales de la OMS.⁶
- Las decisiones sobre los esquemas apropiados deben tomarse con base en el juicio clínico y la preferencia del paciente, teniendo en cuenta los resultados de las PSF, los antecedentes de tratamiento, el riesgo de eventos adversos y la gravedad y localización de la enfermedad del paciente.
- Todo tratamiento que se administre debe ajustarse a las normas recomendadas por la OMS como son la atención y el apoyo centrados en el paciente, el consentimiento informado cuando sea necesario, los principios de las buenas prácticas clínicas, la farmacovigilancia activa y el seguimiento periódico de los pacientes y la farmacorresistencia para evaluar la eficacia del esquema.

Pasos siguientes

- Las directrices unificadas de la OMS del 2022 sobre el tratamiento de la TB farmacorresistente reemplazarán todas las directrices anteriores y actuales de la OMS sobre este tema, e incluirán recomendaciones actualizadas y resultados detallados de la revisión de la evidencia sobre todas las preguntas que orientaron el análisis. Las directrices incluirán las recomendaciones y las revisiones relacionadas con el uso de los esquemas BPaLM y BPaL de 6 meses, los esquemas de 9 meses y los requisitos del paciente para recibirlos.
- Las directrices unificadas de la OMS del 2022 incluirán una actualización del manual operativo complementario, con más detalles sobre la selección de los pacientes, el diseño del esquema, la posología de los medicamentos, la atención de los pacientes y el seguimiento y evaluación programáticos.

Agradecimientos

La OMS agradece la labor de los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices, los revisores de la evidencia, el personal de los programas nacionales de TB y de la OMS, los asociados técnicos y financieros, los representantes de la comunidad y la sociedad civil, los pacientes y sus cuidadores y todas las demás personas que contribuyeron con los datos que se utilizaron como fundamento de esta actualización de las directrices.

Comunicación rápida: Principales modificaciones del
tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente

© **Organización Panamericana de la Salud, 2022.**
Algunos derechos reservados. Esta obra está
disponible en virtud de la licencia xxxxxxx