

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO PARA LA TUBERCULOSIS SUSCEPTIBLE A LA RIFAMPICINA



VOL 4 - N° 63

JOURNAL



MARZO 2024

CONTENIDO

ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

EDITORIAL

AUTORES

Paula Villares Fernández.
Medicina Interna. Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid.

ESPECIALIDADES

Medicina Interna
Infecciosas

REVISTA ORIGINAL

Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis.

10.5281/zenodo.10813437

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis
Ensayo Adaptativo
Bedaquilina
Linezolid
Terapia Corta

KEY WORDS

Tuberculosis
Adaptatives Assays
Bedaquiline
Linezolid
Short Therapies

ABSTRACT

El tratamiento estándar para la tuberculosis pulmonar sensible a los medicamentos consiste en un esquema de seis meses basado en rifampicina. Su rendimiento, por ser tan largo, es menor al esperado, suponiendo un continuo fracaso en el cumplimiento de los objetivos en materia de tuberculosis y generando resistencia a los fármacos a nivel mundial. Se plantea en este ensayo clínico adaptativo, novedoso diseño en ensayos clínicos con fármacos antituberculosstáticos, si una estrategia con un tratamiento inicial más corto, puede ser no inferior al tratamiento estándar de 6 meses.

The standard treatment for drug-susceptible pulmonary tuberculosis is a six-month regimen based on rifampicin. Its performance, because it is so long, is lower than expected, leading to continued failure to meet tuberculosis objectives and generating drug resistance worldwide. In this adaptive clinical trial, a novel design in clinical trials with antituberculosis drugs, it is proposed whether a strategy with a shorter initial treatment can be non-inferior to the standard 6-month treatment.



JOURNAL



VOL 4 - N° 63



MARZO 2024

ARTÍCULO

Las pruebas de nuevos regímenes para la tuberculosis (TB) farmacosusceptible y farmacorresistente están experimentando un cambio de paradigma. La bedaquilina recibió la autorización de comercialización condicional de la Agencia Europea de Medicamentos en diciembre de 2013 y la delamanida en 2014. Otros estudios describen la inclusión de bedaquilina y linezolid en regímenes para la tuberculosis farmacorresistente. Existe una clara necesidad de tratamientos innovadores que incorporen medicamentos nuevos o más antiguos en combinaciones novedosas, que puedan usarse en esquemas de tratamiento más cortos frente a la TB.

Se describe bajo el nombre de TRUNCATE-TB (regímenes de dos meses que utilizan combinaciones novedosas para aumentar la eficacia del tratamiento para tuberculosis sensible a los medicamentos), un ensayo clínico adaptativo, abierto y de no inferioridad con un seguimiento de 96 semanas de complejo diseño, de comparación de estrategias de tratamiento frente a la tuberculosis entre 2018 y 2020. En este ensayo, se asignaron 674 pacientes con tuberculosis (PCR, reacción en cadena de la polimerasa positiva para tuberculosis) y sin evidencia genotípica de resistencia a rifampicina, con edades de entre 18 y 65 años, de 18 lugares de Indonesia, Filipinas, Tailandia, Uganda e India, repartidos de forma aleatoria en 5 grupos. El grupo control, que sirvió como punto de comparación para un plan de análisis de no inferioridad, recibió tratamiento estándar (rifampicina e isoniazida durante 24 semanas con pirazinamida y etambutol durante las primeras 8 semanas). El resto de pacientes fue asignado a uno de los 4 grupos

denominados “de estrategia de tratamiento”, todos en régimen de 8 semanas (ampliable si enfermedad persistente en ese momento). Estos cuatro grupos se diferenciaban en función de los regímenes iniciales (todos ellos con 5 fármacos): 1) dosis alta de rifampicina y linezolid, 2) dosis alta de rifampicina y clofazima, 3) rifapentina y linezolid, y 4) bedaquilina y linezolid, cada uno en combinación con isoniazida, pirazinamida y etambutol. Se realizó seguimiento estrecho y retratamiento en caso de recaída. El objetivo principal fue una combinación de muerte antes de la semana 96, encontrarse bajo tratamiento aún en la semana 96 o tuberculosis activa en la semana 96. Los objetivos secundarios: centrados en el paciente (tiempo total de tratamiento, aceptación, motivación); centrados en el programa (adherencia, nuevas resistencias, estimación de riesgo de transmisión) y de seguridad (reacciones adversas).



El plan del ensayo era dejar caer 2 de los 4 grupos (que se comparan frente a grupo control) sobre la base de normas de suspensión anticipada. Por no cumplir los estándares, se suspendió la inscripción en dos grupos según criterios logísticos, para preservar el poder estadístico.

ARTÍCULO

Los dos grupos restantes fueron los que recibieron dosis altas de rifampicina y linezolid o bedaquilina y linezolid, cada uno en combinación con isoniazida, pirazinamida y etambutol. En ellos se evaluó la no inferioridad. Se concluyó que una estrategia que implique un tratamiento inicial con un régimen de bedaquilina-linezolid de 8 semanas no es inferior al tratamiento estándar, permite una duración total más corta del tratamiento y sin aparente problema de seguridad.



El 6,5% cambió al grupo estándar de tratamiento (principalmente debido a eventos adversos) y completó un curso de 24 semanas y el 17% se sometió a retratamiento. Los pacientes que tuvieron una recaída en cualquier grupo fueron tratados nuevamente con el régimen estándar, con ajustes según pruebas de susceptibilidad a los antibióticos. El número de efectos secundarios fue escaso y no estadísticamente significativo frente al grupo control.

Solamente la estrategia que implicaba el tratamiento con el régimen bedaquilina-linezolid fue declarada no inferior al tratamiento estándar. En el grupo de dicha combinación, 162 participantes (85,7%) no recibieron tratamiento más allá de 8

semanas. Según las definiciones utilizadas en el ensayo, la extensión de la terapia no fue un "fracaso", sino que fue parte de la estrategia de tratamiento. En total, la duración media total del tratamiento en el grupo bedaquilina-linezolid grupo (84,8 días) fue menos de la mitad que en el grupo de tratamiento estándar (180,2 días).

Las principales fortalezas de este ensayo son su pragmático diseño, el uso de medidas de resultados que son relevantes para las personas con tuberculosis y para programas de tratamiento y la inclusión de hospitales en países con alta carga de TBC.

Sus limitaciones son varias. El diseño de etiqueta abierta (tanto el investigador como el paciente conocen el tratamiento asignado) es una de ellas, pero era la opción más factible para los regímenes de diferentes duraciones. Hubo un grado muy alto de adherencia al tratamiento en este ensayo, mucho mayor que el nivel que probablemente ocurra fuera del contexto de un ensayo clínico. Una menor adherencia podría significar un mayor fracaso del tratamiento a los 2 meses. Además, la estrategia de tratamiento implicó evaluaciones cuidadosas de los pacientes para identificar a aquellos que recibirán cursos prolongados de terapia. Aunque este enfoque es posible dentro de un ensayo, podría requerir un considerable número de recursos que ahora no están disponibles en muchos programas de control de la tuberculosis. Se necesitaría un mayor número de pacientes tratados para detectar cualquier diferencia significativa.

La bondad de este ensayo es su diseño, tan inusual en estudios de TB y que recientemente se ha propuesto para ensayos de tratamiento antituberculoso.

JOURNAL

VOL 4 - N° 63



MARZO 2024

ARTÍCULO

TRUNCATE- TB pertenece al tipo de ensayos con diseño MAMS, "MultiArm MultiStages", ensayos adaptativos, lo que significa que el tamaño de la muestra del ensayo no se establece con antelación y los datos se evalúan secuencialmente a medida que se recopilan. Permiten las modificaciones de algunos aspectos del diseño después de su iniciación sin minimizar la validez e integridad del ensayo. Reducen el tiempo para la comercialización de un nuevo fármaco, reduce los costes de las investigaciones, son más efectivos que los convencionales en la identificación de dosis, los tamaños de muestras son más pequeños y utilizan asignación aleatoria adaptativa. El análisis intermedio de datos consiste en la evaluación del tratamiento durante una etapa inicial del estudio y puede conducir a la finalización del mismo.

Para que la estrategia de tratamiento sea declarada no inferior, se debe considerar el límite superior del intervalo de confianza para la diferencia en el riesgo del resultado primario, entre los "Grupo de Estrategia" y "Grupo de tratamiento estándar" y debe ser menor de 12 puntos porcentuales. Se critica que este es un umbral algo bajo, ya que en estudios recientes ese límite era de 6 puntos.

Si bien los efectos adversos notificados han sido escasos, existe cierta preocupación sobre la bedaquilina (aumento de mortalidad vinculada a su uso descrita en otros estudios) y sobre la conocida mielotoxicidad secundaria a linezolid. Por ello no está claro, por sus efectos adversos, si estos medicamentos podrían usarse con seguridad para el tratamiento de la tuberculosis.

Por otro lado, se requieren análisis que evalúan la rentabilidad para explorar si el retratamiento asociado se compensa con los costes ahorrados.

Este ensayo puede ayudar a acelerar el régimen de desarrollo de nuevos tratamientos y a probar rápidamente muchas más terapias de 2 meses, seleccionadas en función de los resultados recientes de ensayos enfocados al acortamiento del tratamiento.

REFERENCIAS

- 1.- Vol. 93; págs. 491-497. Cox HS, Furin JJ, Mitnick CD, Daniels C, Cox V, Goemaere E. The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis. Bull World Health Organ. 2015. doi:<http://doi.org/10.2471/BLT.14.138925>.
- 2.- Vol. 382; págs. 893-902. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2020. Doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>.
- 3.- Vol. 387; págs. 810-23. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2022. Doi:<http://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>.
- 4.- Vol. 132. págs. 437-442. Monleón-Getino T., Agustí Barnadas-Molins A., Roset-Gamisans C. Sequential designs and intermediate analysis in clinical research: size vs difficulty. M. Med. Clin 2009. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.06.011>.
- 5.- Vol.20; págs. 1091-1098. Montgomery C.M. The Union Adaptive trials for tuberculosis: early reflections on theory and practice. Int J Tuberc Lung dis. Q 2016 <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0166>
- 6.- Vol. 31; págs.518-520. Latour-Pérez J.; Cabello-López J.B. Interrupción precoz de los ensayos clínicos. ¿Demasiado bueno para ser cierto?. Med. Intensiva 2007. Doi: [http://doi.org/10.1016/S0210-5691\(07\)74859-3](http://doi.org/10.1016/S0210-5691(07)74859-3).
- 7.- Vol. 388; págs. 939-941. Dartois V, Rubin EJ. Shortening Tuberculosis Treatment - A Strategic Retreat. N Engl J Med. 2023. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMe2300413>.
- 8.- Vol. 384; págs. 1705-18. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med 2021. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400>.

AUTOEVALUACIÓN

1.- De acuerdo con el artículo, cuál le parece VERDADERA en cuanto al diseño del estudio

- A)** Se trata de un ensayo clínico fase II.
- B)** Aumenta los costes, pero logra posicionar antes tratamientos farmacológicos.
- C)** El análisis intermedio de datos consiste en la evaluación del tratamiento durante una etapa inicial del estudio.
- D)** Es un ensayo clínico adaptativo doble ciego.

2.- De acuerdo con el artículo señale la respuesta VERDADERA

- A)** La única estrategia superior a tratamiento estándar fue la del grupo de bedaquilina-linezolid.
- B)** El grupo de rifampicina + linezolid demostró no inferioridad frente a grupo control.
- C)** Un 30% de los pacientes requirieron retratamiento antiTBC.
- D)** El objetivo primario se compone de una combinación de 3 parámetros evaluados en la semana 96.