

# Esquemas acortados para el tratamiento de la tuberculosis.

César Ticona Huaroto<sup>1</sup>

La tuberculosis es una de las 10 principales causas de muerte y la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso<sup>(1)</sup>. El esquema estándar primario no tiene cambios desde los inicios de los 80s, el cual, a pesar de su eficacia, tiene problemas por los abandonos que se producen durante los 6 meses de tratamiento. Otro aspecto de preocupación es el surgimiento y elevada endemia de cepas resistentes del *M. tuberculosis* que afectan a nivel mundial. Por ello, nuevamente se están evaluando los esquemas de tratamiento, generándose gran interés en alentar el desarrollo de nuevas drogas, así como intentando acortar la duración de los tratamientos.

En la práctica médica buscamos tratamientos eficaces y con pocos efectos adversos; sin embargo, muchos tratamientos son menos eficientes en el terreno por su larga duración, lo que favorece el abandono, o cumplimiento irregular. Así en tuberculosis, nos preguntaríamos ¿qué tan corta debe ser la duración de un tratamiento?, y la respuesta es: “Una dosis, si es posible” (comunicación personal de Dra. Amina Jindani). Esta es una de las bases de tratamientos de diversas enfermedades dentro de un contexto de salud pública, no solo en el tratamiento de enfermedades infecciosas, sino también en diabetes, hipertensión arterial, planificación familiar, etc.

Por otro lado, el tratamiento antimicrobiano genera siempre un daño colateral, pues simultáneamente, estos fármacos actúan sobre la flora colonizante “la microbiota”, seleccionándose cepas resistentes, que en el futuro afectarían al individuo. Además, parece que la modificación de esta flora, puede repercutir sobre el sistema inmune y/o metabólico del individuo con consecuencias no previstas. Igualmente, la situación emocional del paciente, en cuanto a la larga toma de medicamentos no es menos importante, pues, el paciente cambia su estilo de vida, adapta su horario de sueño, trabajo, alimentación, etc. en especial en tuberculosis, que aún tiene una connotación de estigma en el medio social.

En la intención de acortar el tratamiento de la tuberculosis, debemos reconocer que existen diversas poblaciones bacilares del *M. tuberculosis* en el paciente sobre las que podemos actuar: (i) Bacilos en fase de multiplicación rápida, metabólicamente muy activos y localizados en las paredes de las cavernas (ii) bacilos de crecimiento intermitente, en el caseum (ambas poblaciones son extracelulares), y (iii) bacilos de multiplicación lenta, que se encuentran dentro del macrófago, en un pH ácido, donde los antibióticos casi no actúan. Así, los medicamentos con capacidad bactericida

actúan preferentemente contra la población (i), y los de capacidad esterilizante contra la población (ii), siendo la buena y rápida esterilización la que facilitará el acortamiento del tratamiento.

Los medicamentos con capacidad esterilizante son, rifampicina(R), pirazinamida(Z), Moxifloxacina / Levofloxacino (Mfx/Lfx). Siendo los dos primeros los utilizados en el esquema para TB sensible en el país (2HRZE/4R3H3), recomendado por la OMS. La pirazinamida no se utiliza en la segunda fase, por no haber demostrado eficacia en esta fase en los estudios en los años 70s. Así, el esquema queda con solo un medicamento esterilizante en la segunda fase.

De acuerdo con las bases bacteriológicas del tratamiento de la TB, debemos de considerar un esquema que incluya una “combinación de medicamentos” de preferencia bactericidas y esterilizantes, especialmente estos últimos si deseamos acortar el tratamiento.

## Tratamiento acortado para cepas sensibles

Hasta los años 1970, el tratamiento para la tuberculosis requería un mínimo de 18 meses con 3 fármacos, pues no había medicamentos esterilizantes disponibles. Tras la introducción de la Rifampicina la duración del tratamiento se redujo de 18 a 9 meses y seguidamente la Pirazinamida permitió que la terapia se redujera a 6 meses<sup>(2,3)</sup>. Sin embargo, esta duración aún era muy larga, por lo que British Medical Research Council planteó un estudio con la intención de acortar el tratamiento a 4 meses, y esto no se pudo conseguir, pues se incrementaban las recaídas significativamente<sup>(4)</sup>.

El esquema estándar de 6 meses fue adoptado por la OMS y se generó la estrategia DOTS, la cual se buscó implementar y expandir a nivel mundial durante los años 90 y principios del 2,000. Los mejores resultados hasta ese momento permitieron que los deseos de acortar más el tratamiento, así como la búsqueda de nuevos medicamentos para tuberculosis entraran en un período de silencio.

La aparición de cepas resistentes y su rápida diseminación a nivel mundial plantearon el reto de buscar nuevos medicamentos, para ello la OMS promueve la búsqueda de socios y por ello se forma TB Alliance, cuyo objetivo es

<sup>1</sup> Médico asistente, Hospital Nacional Dos de Mayo. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

impulsar el desarrollo de nuevas drogas para TB, tanto para TB MDR como para TB en general<sup>(6)</sup>. Se toma consciencia que hay que disminuir la gran fuente de infección que está aún a expensas de la TB sensible, y un buen tratamiento sobre ella facilitaría que haya menos TB MDR como consecuencia.

En este período de tiempo han aparecido dos nuevas drogas: Bedaquilina y Delamanid, las cuales no se introducen al esquema primario, sino se prefiere emplearse en pacientes con resistencia a rifampicina (RR) o con TB MDR. Además, con la finalidad de acortar el tratamiento de TB sensible, se comienza a evaluar las quinolonas, por su buena capacidad esterilizante demostradas en el tratamiento de TB MDR en los años anteriores, así como rifapentina que por su acción prolongada puede administrarse en dosis espaciadas.

Así se desarrolló el estudio Remox TB, que buscó evaluar un esquema de Moxifloxacina (Mfx), incluyéndolo en ambas fases de tratamiento o solo en la primera fase. Para ello se comparó el esquema estándar de 6 meses (2RHZE/4HR), con dos brazos de 4 meses con Mfx, (2MfxRHZ/2MfxHR) y (2MfxRZE/2HR), el seguimiento fue de 18 meses desde el ingreso al estudio. La eficacia fue de 92%, 85% y 80% respectivamente. El tiempo hasta un resultado desfavorable fue más corto en 2MfxRHZ/2MfxHR (razón de riesgo 1.87, 97.5% CI 1.07-2.67) y más aún en 2MfxRZE/2HR (razón de riesgo 2.56, 97.5% CI 1.51-3.60). De esta manera los resultados no fueron alentadores<sup>(6)</sup>.

Luego el estudio Rifaquin, incluyó 827 pacientes (28% con infección por el VIH), que buscó evaluar un esquema sin H, empleando Moxifloxacina (Mfx) en la 1ra fase y Rifapentina en la segunda fase. El esquema estándar de 6 meses (2RHZE/4HR), se comparó con un brazo de 4 meses (2MfxRZE/2Mfx, Rp<sub>2</sub>900) y el otro de 6 meses con mayor dosis de Rp (2MfxRZE/4Mfx, Rp<sub>1</sub>1200<sub>1</sub>); el seguimiento fue de 18 meses desde el ingreso al estudio. El análisis por protocolo mostró una tasa desfavorable del esquema estándar de 4.9%, vs los otros dos grupos de 18.2% y 3.2% respectivamente<sup>(7)</sup>.

Luego el estudio Ofotub incluyó 1836 pacientes para evaluar un esquema de 4 meses con gatifloxacina (Gflx), la cual reemplaza a etambutol en la primera fase de tratamiento (2HRZGflx/2HRGflx), buscándose un seguimiento a 24 meses luego de término del tratamiento. El esquema estándar, fue responsable de 5% de abandonos y 7.5% de recaídas vs 2.7% y 14% del esquema de gatifloxacina respectivamente. Los resultados en ambos grupos a los 2 meses y al final del tratamiento, fueron similares<sup>(8)</sup>.

Con estos resultados, la emoción inicial con las quinolonas y rifapentina disminuyó<sup>(9)</sup>; sin embargo, en la actualidad se están realizando 9 estudios multicéntricos en el mundo, evaluando diferentes esquemas en búsqueda de acortar la duración del tratamiento estándar primario. Algunos incorporando nuevas drogas y/o incrementado la dosis de las drogas antiguas, así como reducciones tan cortas como de dos meses de tratamiento<sup>(10)</sup>.

Estudios recientes, encuentran que dosis de 1,000 mg diarios de Levofloxacino, parecen ser más eficaces que Mfx o gatifloxacina en sus dosis convencionales, y podría ser una alternativa;<sup>(11,12)</sup> y así mismo, Pirazinamida tomada durante todo el tratamiento (incluso en segunda fase), se está volviendo a evaluar, a fin de aprovechar su buena capacidad esterilizante y así lograr más eficacia dentro de los esquemas<sup>(12)</sup>.

Un tema adicional es el uso de elevadas dosis de rifampicina. Así, el estudio RIFASHORT, el cual está incluido dentro de los 9 estudios referidos anteriormente, propone dosis de 1200 y 1800 mg/día. Esta investigación se basa en que la dosis actualmente empleada de rifampicina podría no ser la más ideal en aprovechar su capacidad esterilizante.

Una revisión sistemática, sugiere una ventaja en la probabilidad de conversión de cultivo al 2do mes; sin embargo, se observó un aumento en la incidencia del síndrome similar a la gripe cuando se administraron dosis de RMP  $\geq$  900 mg de forma intermitente<sup>(13)</sup>. Sin embargo, a algunos autores les impresiona que este síndrome estaría relacionado más a las dosis intermitentes, que a las altas dosis<sup>(14)</sup>.

Adicionalmente se han realizados estudios clínicos previos que no han mostrado mayor toxicidad que cuando se emplean dosis convencionales. Lo que sugeriría que es posible incrementar la dosis bajo un riesgo de toxicidad de rifampicina semejante a los esquemas actuales con dosis de 600mg día. Con la ventaja de ser un medicamento económico y conocido mundialmente.

Un estudio reciente buscó evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y la actividad bactericida temprana de dosis crecientes de rifampicina de 20, 25, 30 y 35 mg / kg , durante 14 días. En todos los pacientes se agregó isoniazida, pirazinamida y etambutol en dosis estándar durante los segundos 7 días de tratamiento. Se encontró que 2 semanas de rifampicina de hasta 35 mg/kg fueron seguras y bien toleradas, y se apreció una mayor caída en la carga bacteriana en los grupos de dosis más altas<sup>(15)</sup>.

El estudio Rifatox, un ensayo clínico aleatorizado de fase IIB, se diseñó para evaluar si el aumento de la dosis de RMP a 15 ó 20 mg / kg/día resulta en un aumento de los eventos adversos hepáticos de grado 3 ó 4 en comparación con 10 mg/kg/día convencional. El incremento de la dosis de RMP aumentó la negatividad del cultivo al 2do mes de tratamiento, así como incrementó la ALT en grado 3. Ambas observaciones fueron no significativas entre los grupos y no existieron aumentos de ALT de grado 4<sup>(16)</sup>.

El estudio HIRIF, un estudio controlado desarrollado en Lima utilizó dosis de rifampicina de 10, 15 o 20 mg / kg/día. Encontró que las dosis de RMP de hasta 20 mg/kg/día produjeron una toxicidad comparable a la de las dosis estándar, mientras que generaron un aumento de Cmax y AUC 0-6. Esta es la primera evidencia de un estudio controlado en América del Sur, que evalúa la farmacocinética de altas dosis de rifampicina<sup>(14)</sup>.

De la misma manera rifapentina (asociada a isoniazida), empleada en dosis mayores que las empleadas originalmente, han permitido acortar el esquema de profilaxis a 1 mes de tratamiento, con mayor tasa de cumplimiento y menos efectos adversos serios en pacientes con coinfección TB VIH<sup>(17)</sup>.

### Tratamiento acortado para cepas resistentes

Los actuales esquemas para cepas resistentes a rifampicina TB-RR/MDR/XDR tienen los siguientes inconvenientes: i) se extienden de 18 a 24 meses, ii) el uso de medicamentos inyectables, iii) diversos efectos adversos e interacciones medicamentosas; lo que ha ocasionado una elevada tasa de abandonos al tratamiento de estos esquemas, alrededor del 20%, en los diferentes lugares del mundo.

Entonces, para acortar estos esquemas, debemos de comenzar identificando fármacos con alta actividad esterilizante que reemplacen a la rifampicina, ¿es ello posible?, bueno los identificados son: pirazinamida, Moxifloxacina ó Levofloxacina, seguidos de linezolid, clofazimina, y los nuevos bedaquilina y Delamanid. Muchos de estos, ya se han estado utilizando en estos esquemas, pero parece que ninguno muestra un efecto tan intenso como rifampicina, por lo que debemos considerar la asociación de ellos, persiguiendo un adecuado efecto (Tabla 1).

En este sentido surge en primer término el estudio Bangladesh, que enroló 427 pacientes TB MDR, no expuestos previamente a drogas de segunda línea. De ellos 206 recibieron el esquema de 4 Km-Pth-H-Gx-Cfz-E-Z / 5 Gx-Cfz-E-Z , obteniéndose una tasa de curación de 87.9%, donde las reacciones adversas fueron infrecuentes y manejables<sup>(18)</sup>. Otros

estudios reafirmaron estos resultados por lo que la OMS incluyó el esquema acortado en sus recomendaciones del 2016, un esquema de 9 a 12 meses conformado por 4 - 6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H altas dosis -E / 5 Mfx-Cfz-Z-E(19) para pacientes no tratados previamente con drogas de segunda línea y en quienes se haya excluido resistencia a quinolonas y agentes inyectables de segunda línea o es altamente no probable. Recomendación condicional, con muy poca certeza en la evidencia.

Seguidamente, se propone el estudio STREAM<sup>(20)</sup>, el cual comenzó a enrolar pacientes desde el 2012, y pretende demostrar la eficacia de este esquema acortado comparándolo con el esquema OMS de 20-24 meses OMS (primera etapa)<sup>(19)</sup>. Además, evaluar nuevas drogas como bedaquilina, en esquemas que no usen inyectables de 9 y hasta 6 meses de duración (segunda etapa). Sin embargo, hasta la actualidad los resultados de la primera etapa muestran que el éxito del tratamiento acortado fue similar a los que recibieron un régimen largo de acuerdo a las anteriores recomendaciones de la OMS 2016. (78.1 % : régimen de 9 meses vs 80.6 % : régimen de 20-24 meses)<sup>(21)</sup>.

Los regímenes cortos de MDR-TB, están mostrando una probabilidad de éxito comparable con los esquemas largos, menor riesgo de interrupción del tratamiento, sin embargo, parecen asociarse a mayor riesgo de fracaso y recaída del tratamiento<sup>(22)</sup>. Podría ser una opción regímenes más cortos de MDR-TB modificados, por ejemplo, que bedaquiline o linezolid reemplacen al inyectable (cuyo uso es cada vez menos recomendado), pero aún no hay evidencia para afirmar esto<sup>(22)</sup>.

Nuestro país, recientemente aprobó en su última norma de tratamiento<sup>(23)</sup>, el uso del esquema acortado, semejante a guía OMS 2016, sin embargo hay que tomar con prudencia esta

**Tabla 1**  
**Actividad y Toxicidad de los Fármacos anti-TB**

Actividad	Prevención de Resistencias	Actividad Bactericida	Actividad Esterilizante	Toxicidad
Alta	Rifampicina	Isoniazida	Rifampicina	Etambutol
	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida	Rifampicina
Moderada	Ethambutol	Lfx / Mfx	Mfx / Lfx	Isoniazida
	Inyectables	Inyectables	Linezolid	Fluoroquinol.
	Fluoroquinol.	Linezolid	Clofazimina	Inyectables
	Ethionamida	Bedaquilina?	Bedaquilina?	Pirazinamida
Baja	Cicloserina	Delamanid?	Delamanid?	Resto
	PAS			
	Linezolid?			
	Pirazinamida	Ethionamida		
		Pirazinamida		

Adaptado de: Caminero JA, et al. Treatment of TB. Eur Respir Monogr

recomendación, pues la OMS en una comunicación rápida (casi simultáneamente) publicó que si bien proponen el esquema acortado, existen muchas restricciones para su uso<sup>(22)</sup>. Actualmente este esquema acortado se está reevaluando tanto por OMS como a nivel nacional.

Por lo tanto, la comprensión de la acción de las nuevas drogas, solas, en combinación entre ellas o con las antiguas, está aún en proceso. Por ello podemos ver que en el 2016 la OMS actualiza la clasificación de las drogas antituberculosas de 2da línea y sus guías de tratamiento de TB MDR<sup>(19)</sup>, permitiendo en base a ella orientar el esquema a emplearse en el tratamiento de TB MDR. Sin embargo, cuando estas recomendaciones estaban en proceso de incorporación en los países, la OMS actualiza nuevamente la clasificación<sup>(22)</sup> y con

ello las recomendaciones para la confección de los esquemas varían, generando desconcierto en los gestores nacionales de los programas de control. No quiere decir que está mal este proceder, lo que ocurre es que los resultados de las investigaciones o sus análisis intermedios están generando información muy útil, que no puede esperar, y debe de ser utilizada para el bien de los pacientes y el control de la tuberculosis en el mundo. Por lo tanto, debemos estar preparados para responder rápidamente como sistema de salud.

Dieciocho estudios con drogas de segunda línea están en proceso, se están enrolando pacientes en diferentes lugares del mundo<sup>(10)</sup>, en el deseo de evaluar el acortamiento de los esquemas de TB RR y MDR. Las conclusiones aún no están definidas, tenemos aún que esperar.

### Referencias bibliográficas

1. **World Health Organization.** Global Tuberculosis Report [Internet]. 2018. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
2. **East African/British Medical Research Council.** Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet.* 1972;299(7760):1079-1085.
3. **East African/British Medical Research Council.** Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116(1):3-8.
4. **Fox W.** Whither short-course chemotherapy? *British Journal of Diseases of the Chest.* 1981;75:331-357.
5. **TB Alliance [Internet].** 2018. Available from: <https://www.tballiance.org/>
6. **Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al.** Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis. *N Engl J Med [Internet].* 2014;371(17):1577-1587.
7. **Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PPJ, Churchyard GJ, Charalambous S, et al.** High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med [Internet].* 2014;371(17):1599-1608.
8. **Merle CS, Fielding K, Sow OB, Ginafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al.** A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1588-1598.
9. **Nimmo C, Lipman M, Phillips PPJ, McHugh T, Nunn A, Abubakar I.** Shortening treatment of tuberculosis: Lessons from fluoroquinolone trials. *The Lancet Infectious Diseases.* 2015;15:141-143.
10. **Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntumi F, et al.** Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *The Lancet Infectious Diseases.* 2018;18:e183-198.
11. **Peloquin CA, Hadad DJ, Molino LPD, Palaci M, Boom WH, Dietze R, et al.** Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):852-857.
12. **Gao M, Gao J, Du J, Liu Y, Zhang Y, Ma L, et al.** Efficacy of ultra-short course chemotherapy for new smear positive drug susceptible pulmonary tuberculosis: Study protocol of a multicenter randomized controlled clinical trial. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):435.
13. **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 [Review article]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(3):305-316.
14. **Peloquin CA, Velásquez GE, Lecca L, Calderón RI, Coit J, Milstein M, et al.** Pharmacokinetic evidence from the HIRIF Trial to support increased doses of rifampin for tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8):e00038-17.
15. **Boeree MJ, Diacon AH, Dawson R, Narunsky K, Du Bois J, Venter A, et al.** A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(9):1058-1065.
16. **Jindani A, Borgulya G, de Patiño IW, Gonzales T, de Fernandes RA, Shrestha B, et al.** A randomised Phase II trial to evaluate the toxicity of high-dose rifampicin to treat pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(6):832-838.
17. **Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson C, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al.** One month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;380:1001-1011.
18. **Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al.** Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;61(8):e00038-17.
19. **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.* 2017;49(3):1602308.
20. **Moodley R, Godec TR.** Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):29-35.
21. **STREAM trial (Evaluation of a Standardised Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis): preliminary stage 1 results.** In: *The 48th Union World Conference on Lung Health.* Guadalajara, Mexico; 2017.
22. **World Health Organization.** Rapid Communication?: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018;(August):9. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1)
23. **MINSA.** Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. Modificación [Internet]. Perú; 2018. Available from: [https://gobpe-production.s3.amazonaws.com/uploads/document/file/186939/Resolucion\\_Ministerial\\_752-2018-MINSA.PDF](https://gobpe-production.s3.amazonaws.com/uploads/document/file/186939/Resolucion_Ministerial_752-2018-MINSA.PDF)