



PAUTAS DE TRATAMIENTOS ACORTADOS PARA TUBERCULOSIS SENSIBLE Y RESISTENTE



21 de marzo de 2024

Guillermo Pérez Mendoza
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

VII

Jornadas de Tuberculosis en Sevilla.



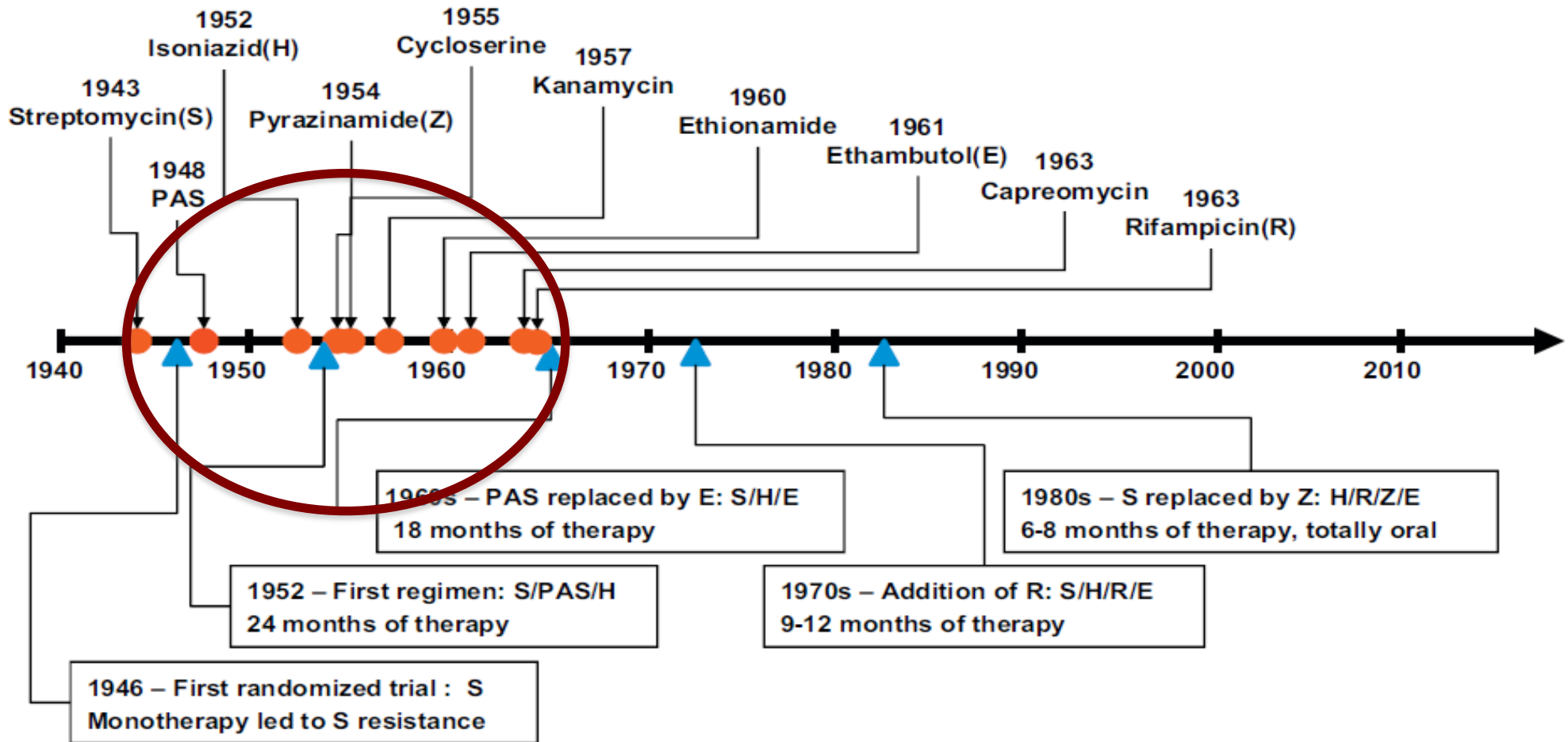
Estrategia TB 2024

1 x 4 x 6 = 24

Estrategia 1 x 4 x 6 = 24

- 1 mes Tratamiento Preventivo TB
- 4 meses Tratamiento TB Sensible
- 6 meses Tratamiento TB-RR/MDR
- 2024: para finales de 2024

Discovery of TB Drugs



Bases Bacteriológicas del Tratamiento de la TB

1. Asociación de Fármacos

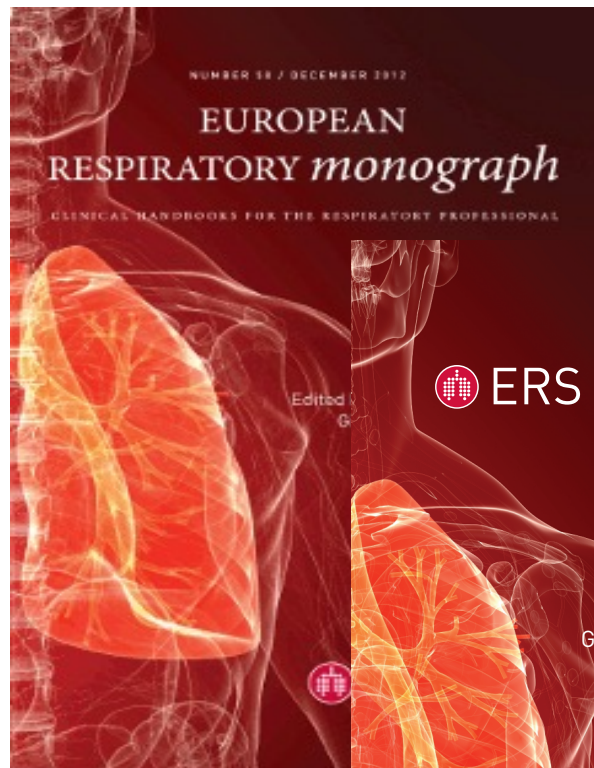
2. Tratamiento Prolongado

3. Administración en Monodosis

Bases Bacteriológicas del Tratamiento de la TB

2. Tratamiento Prolongado

**Permite la Acción sobre todas
las Poblaciones Bacilares
(condiciones metabólicas) y
evita RECAIDAS**



Chapter 12

Eur Respir Monogr 2012; 58: 154–166.

Treatment of TB

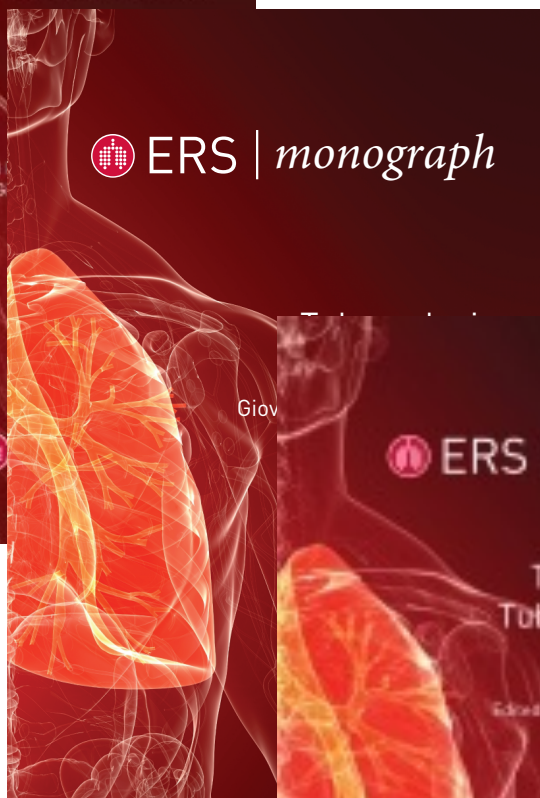
Jose A. Caminero^{*,#}, Alberto Matteelli[†] and Christoph Lange^{*,§,¶}



Chapter 10 Eur Respir Monograph 2018: 205-227

Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis

José A. Caminero^{1,2}, Anna Scardigli³, Tijp van der Werf⁴ and Marina Tadolini⁵



Chapter 8 Eur Respir Soc, 2023; pp. 104–116 [<https://doi.org/10.1183/2312508X.10024522>].

The basis of tuberculosis treatment: fundamental concepts before treating a patient

Jose A. Caminero^{1,2}, Rupak Singla^{1,3}, Anna Scardigli⁴, Amitesh Gupta⁵, Guillermo Pérez-Mendoza^{1,2} and Alberto Mendoza-Ticona^{1,6}

Características deseables Fármacos anti-TB

Adapted from: Caminero JA, et al. Treatment of TB. Eur Respir Monogr 2012; 58: 154–166

Caminero et al. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant TB. Eur Respir Monograph 2018: 205-227

Caminero et al. The basis of TB treatment: fundamental concepts before treating a patient. Eur Respir Soc 2023,; pp. 104–116

[<https://doi.org/10.1183/2312508X.10024522>].

1. **Bactericida** – Capacidad de eliminar rápidamente el volumen de bacilos en fase de multiplicación rápida → **SALVAN** la vida del enfermo y lo **CURAN**
2. **Esterilizante** – Capacidad de matar a los bacilos durmientes o en multiplicación intermitente → Evitan **RECAIDAS** y **ACORTAN** tiempo de tratamiento
3. Prevención de **Resistencias** en combinación de fármacos
4. Mínima **Toxicidad**

Características deseables Fármacos anti-TB

Adapted from: Caminero JA, et al. Treatment of TB. *Eur Respir Monogr* 2012; 58: 154–166

Caminero et al. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant TB. *Eur Respir Monograph* 2018: 205-227

Caminero et al. The basis of TB treatment: fundamental concepts before treating a patient. *Eur Respir Soc* 2023,; pp. 104–116

[<https://doi.org/10.1183/2312508X.10024522>].

1. **Bactericida** – Capacidad de eliminar rápidamente el volumen de bacilos en fase de multiplicación rápida → SALVAN la vida del enfermo y lo CURAN

2. **Esterilizante** – Capacidad de matar a los bacilos durmientes o en multiplicación intermitente → Evitan RECAIDAS y **ACORTAN** tiempo de tratamiento

3. **Prevención de Resistencias en combinación de fármacos**

4. **Mínima Toxicidad**

Avances en el Tratamiento de la Tuberculosis

**Nuevos Fármacos, más
eficaces y más Esterilizantes**

→ ACORTAR Tratamientos

Historia de la Quimioterapia de la TB

Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications

Wallace Fox,* Gordon A. Ellard,† Denis A. Mitchison*

INT J TUBERC LUNG DIS 3(10):S231–S279
© 1999 IUATLD

Table 1.7 Short-course chemotherapy studies in East and Central Africa. Results in patients who had drug-sensitive cultures initially.

Study no.	Date of start	Regimen	Duration (months)	Patients assessed for relapse	Relapse rate in 2-year follow-up (%)	Sputum culture negative at 2 months (%)	Reference
1	1970	a) SHR	6	152	3	69	2
		b) SHZ	6	153	8	66	166
		c) SHT	6	104	22	42	167
		d) SH	6	112	29	49	168
		e) 2STH/TH	18	133	3	56	
2	1972	a) SHR	6	171	2	70	169
		b) HR	6	164	7	64	170
		c) 2SHRZ/TH	6	179	7	83	
		d) 2SHRZ/S ₂ H ₂ Z ₂ *	6	159	4	80	
3	1974	a1) 2SHRZ/TH	6	75	13	87	171
		a2) 2SHRZ/TH	8	81	0		172
		b1) 1SHRZ/TH	6	79	18	67	
		b2) 1SHRZ/TH	8	58	7		
		c1) 1SHRZ/S ₂ H ₂ Z ₂	6	75	9	68	
		c2) 1SHRZ/S ₂ H ₂ Z ₂	8	88	2		
		d1) 2SHR/TH	6	82	18	75	
		d2) 2SHR/TH	6	77	6		
4	1976	a) 2SHRZ/HRZ	4	104	16	85	173
		b) 2SHRZ/HR	4	104	11		174
		c) 2SHRZ/HZ	4	98	32		
		d) 2SHRZ/H	4	105	30		
		e) 2HRZ/H	4	100	40	79	
5	1978	a) 2SHRZ/HR	6	166	3	84	175
		b) 2SHRZ/HZ	6	164	8		176
		c) 2SHRZ/H	6	156	10		
		d) 2SHRZ/H	8	123	3		
6	1978	a) 2SHRZ/TH	6	105	3	94	177
		b) 2SHRZ/H	6	100	11		
7	1981	2SHRZ/TH+L [†]	6	456	7	82	178
8	1982	a) 1.5SHRZ/H	7	113	10	85	179
		b) 1.5SHRZ/H+(SRZ)	7	114	5		

* S₂H₂Z₂. See footnote for Table 1.5.

† The results of the three regimens with levamisole added for 4 or 8 weeks or not at all have been amalgamated, as there were no differences between them.

Historia de la Quimioterapia de la TB

- Históricamente, sólo la **RIF**, con su potencia **esterilizante**, pudo **reducir** el tiempo de Tratamiento de 18 a **9 meses**
- Y, si se utilizaban **dos Fármacos Esterilizantes** como **R+Z**, se podía reducir el tiempo a **6 meses**
- Esta experiencia histórica hizo asumir que en los pacientes donde **no se podía utilizar la RIF**, bien por toxicidad o por Resistencia probada, la **Duración** del Tratamiento debía ser de un **mínimo de 18 meses**, pero era porque **no había otros fármacos Esterilizantes**.
- Pero ahora que se dispone de **nuevos fármacos** con Buena actividad **Esterilizante**, la situación vuelve a ser la misma:
 - **1** buen Fármaco Esterilizante puede reducir el Tiempo Total a **9 Meses**
 - **2** buenos Fármacos Esterilizantes pueden reducir el Tiempo Total a **6 Meses**
 - **3** buenos Fármacos Esterilizantes podrían reducir el Tiempo Total a **4 Meses**

Tratamientos Acortados para la TB, TB-RR e ITL

*Va a Depender del Número de
Fármacos Esterilizantes en el
Esquema*

En Conclusión ...

***Necesitamos buscar Fármacos con
Actividad Esterilizante (aparte de R), para
intentar Acortar la Duración del Tratamiento
de la TB, TB-RR e ITL***

***¿ Qué Fármacos tienen Buena
Actividad Esterilizante ?***

Actividad y Toxicidad de los Fármacos anti-TB

Adapted from: Caminero JA, et al. Treatment of TB. Eur Respir Monogr 2012; 58: 154–166

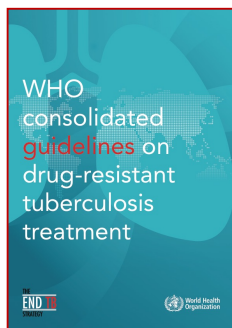
Caminero et al. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant TB. Eur Respir Monograph 2018: 205-227

Caminero et al. The basis of TB treatment: fundamental concepts before treating a patient. Eur Respir Soc 2023,; pp. 104–116 [https://doi.org/10.1183/2312508X.10024522].

	Prevención de Resistencias	Actividad Bactericida	Actividad Esterilizante	Tolerancia	
Alta	Rifampicina Isoniazida Ethambutol Linezolid Bedaquilina Dlm/Pm Carbapenems	Isoniazida Rifampicina Lfx / Mfx	Rifampicina Pirazinamida Mfx / Lfx	Etambutol Rifampicina Isoniazida Fluoroquinol. Bedaquilina Dlm/Pm Carbapenems	Alta
Moderada	Inyectables Fluoroquinol. Ethionamida Cicloserina PAS Clofazimina	Linezolid Bedaquilina Dlm/Pm Carbapenems Inyectables	Linezolid Clofazimina Bedaquilina Dlm/Pm Carbapenems	Pirazinamida Linezolid	Moderada
Baja	Pirazinamida	Ethionamida Clofazimina Pirazinamida		Resto	Baja

Guías OMS 2019 Tratamiento MDR/RR-TB. Clasificación de Fármacos para Regímenes Prolongados

Grupo	Fármaco	Abreviatura
Grupo A Incluir los 3 Fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Levofloxacino o Moxifloxacino	Lfx Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupo B Añadir ambos fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o Terizidona	Cs Trd
Grupo C Añadir para completar los regímenes y cuando los fármacos de Grupo A o B no pueden ser utilizados	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem/cilastatina o Meropenem	Ipm/Cln Mpn
	Amikacina o (Estreptomicina)	Am (S)
	Etionamida o Protionamida	Eto Pto
	Acido para-amino-salicílico	PAS



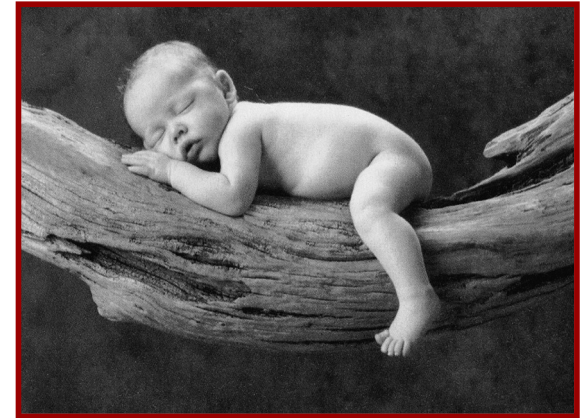
WHO consolidated guidelines on DR-TB treatment.
Geneva: World Health Organization; 2019. Licence:
CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Tratamiento de la Tuberculosis

Tratamiento de la Tuberculosis

- ***Tratamiento de la Infección***

(Tratamiento Preventivo)



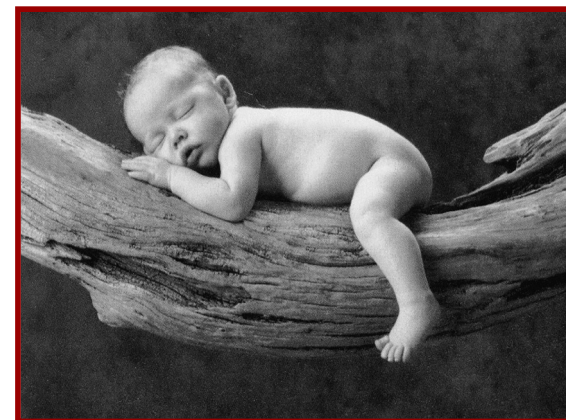
- ***Tratamiento de Enfermedad***



Tratamiento de la Tuberculosis

- ***Tratamiento de la Infección***

(Tratamiento Preventivo)



- ***Tratamiento de Enfermedad***



Tratamiento de la Tuberculosis

1. SENSIBLE a RIF

2. RESISTENTE a RIF



1. ¿Cuál es el mejor Tratamiento para pacientes con TB sensible a RIF (H sensible o desconocida) ?

2 HRZE / 4 HR

- **No cambiar la Fase Intensiva del Tratamiento, si Bk+ al Final del 2º mes, al menos hasta conocer sensibilidad a H+R.**
- **Si se conoce Sensibilidad a H+R antes de empezar el Tratamiento → Suficiente con 2 HRZ / 4 HR**

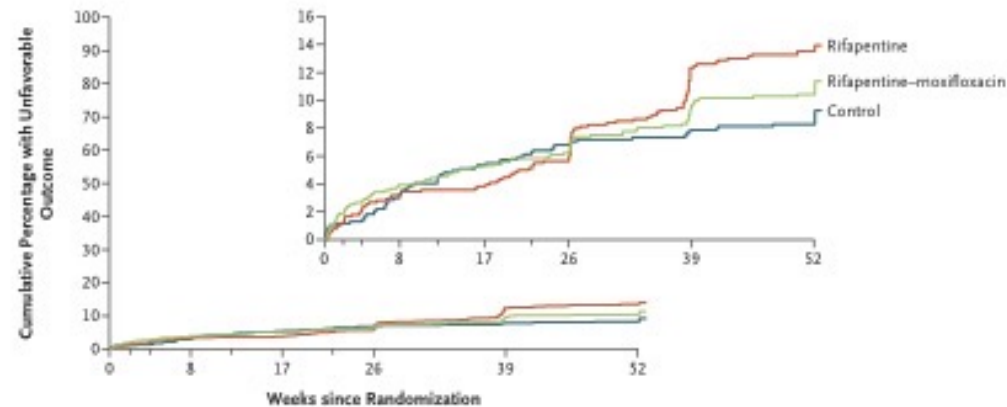
Estrategia 1 x 4 x 6 = 24

- 1 mes *Tratamiento Preventivo TB*
- **4 meses *Tratamiento TB Sensible***
- 6 meses *Tratamiento TB-RR/MDR*
- 2024: *Para finales 2024*

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley,

- **2 H-P-Z-E / 2 H-P**
- **2 H-P-Z-Mfx / 2 H-P-Mfx → No Inferior**
- **2 HRZE / 4 HR. Control**



No. at Risk	0	8	17	26	39	52
Rifapentine	784	758	749	727	660	644
Rifapentine-moxifloxacin	791	758	747	728	686	668
Control	768	742	724	711	675	658

ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med 2021;384:1705-18.
DOI: 10.1056/NEJMoa2033400

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, M. Engle, S.V. Goldberg, H.T.T. Phan, J. Hakim, J.L. Johnson, M. Lourens, N.A. Martinson, G. Muzanyi, K. Narunsky, S. Nerette, N.V. Nguyen, T.H. Pham, S. Pierre, A.E. Purfield, W. Samaneka, R.M. Savic, I. Sanne, N.A. Scott, J. Shenje, E. Sizemore, A. Vernon, Z. Waja, M. Weiner, S. Swindells, and R.E. Chaisson, for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

BACKGROUND

Rifapentine-based regimens have potent antimycobacterial activity that may allow for a shorter course in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis.

METHODS

In an open-label, phase 3, randomized, controlled trial involving persons with newly diagnosed pulmonary tuberculosis from 13 countries, we compared two 4-month rifapentine-based regimens with a standard 6-month regimen consisting of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol (control) using a noninferiority margin of 6.6 percentage points. In one 4-month regimen, rifampin was replaced with rifapentine; in the other, rifampin was replaced with rifapentine and ethambutol with moxifloxacin. The primary efficacy outcome was survival free of tuberculosis at 12 months.

RESULTS

Among 2516 participants who had undergone randomization, 2343 had a culture positive for *Mycobacterium tuberculosis* that was not resistant to isoniazid, rifampin, or fluoroquinolones (microbiologically eligible population; 768 in the control group, 791

- Ensayo fase 3. 2516 pacientes

- Régimen control: 2 HRZE / 4 HR

- Régimen rifapentina: 2 H-P-Z-E / 2 H-P

- Régimen rifapentina-moxifloxacino: **2 H-P-Z-Mfx / 2 H-P-Mfx**

- **El régimen de 4 meses rifapentina-moxifloxacino fue no inferior al régimen control de 6 meses**

), of whom
invitation on
he primary
rifapentine-
oxifloxacin
n (15.5% vs.
confidence
difference,
e secondary
to be non-
unfavorable
centage points
ference, 4.4
er occurred
oup, 18.8%
roup.

loxacin was
berculosis.
; Study 31/

Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication

4 H-P-Z-Mfx

June 2021



Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis — United States, 2022

Wendy Carr, PhD¹; Ekaterina Kurbatova, MD¹; Angela Starks, PhD¹; Neela Goswami, MD¹; Leeanna Allen, MPH¹; Carla Winston, PhD¹

TABLE 1. Dosing recommendation for a 4-month rifapentine-moxifloxacin regimen for patients aged ≥ 12 years with pulmonary tuberculosis caused by drug-susceptible organisms — United States, 2022

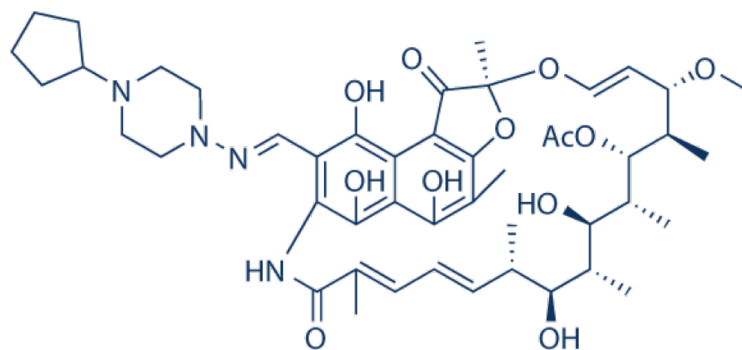
Medication*	Body weight, kg	Dose	Intensive phase	Continuation phase	Total doses
Rifapentine	≥ 40	1,200 mg		7 days/wk for 63 doses (9 wks)	
Moxifloxacin	≥ 40	400 mg			
Isoniazid [†]	≥ 40	300 mg	7 days/wk for 56 doses (8 wks)		
Pyrazinamide	40–<55	1,000 mg		NA	119
	≥ 55 –75	1,500 mg			
	>75 kg	2,000 mg			

Abbreviation: NA = not applicable.

* Medications should be administered with food.

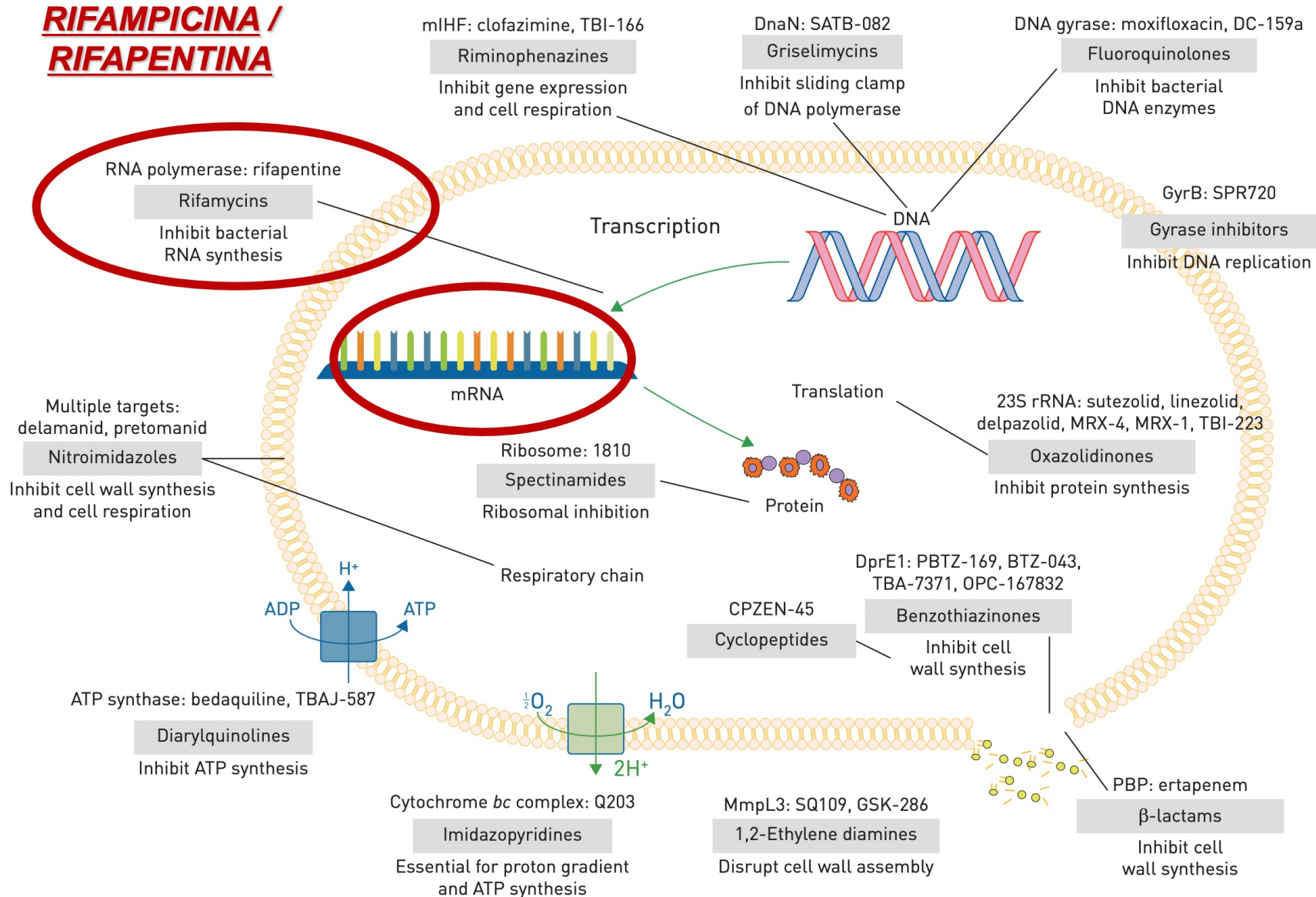
[†] Pyridoxine (vitamin B6), 25–50 mg/day, should be given with isoniazid to all patients.

8 Semanas H-P-Mfz-Z / 9 Semanas H-P-Mfx



RIFAPENTINA (P)

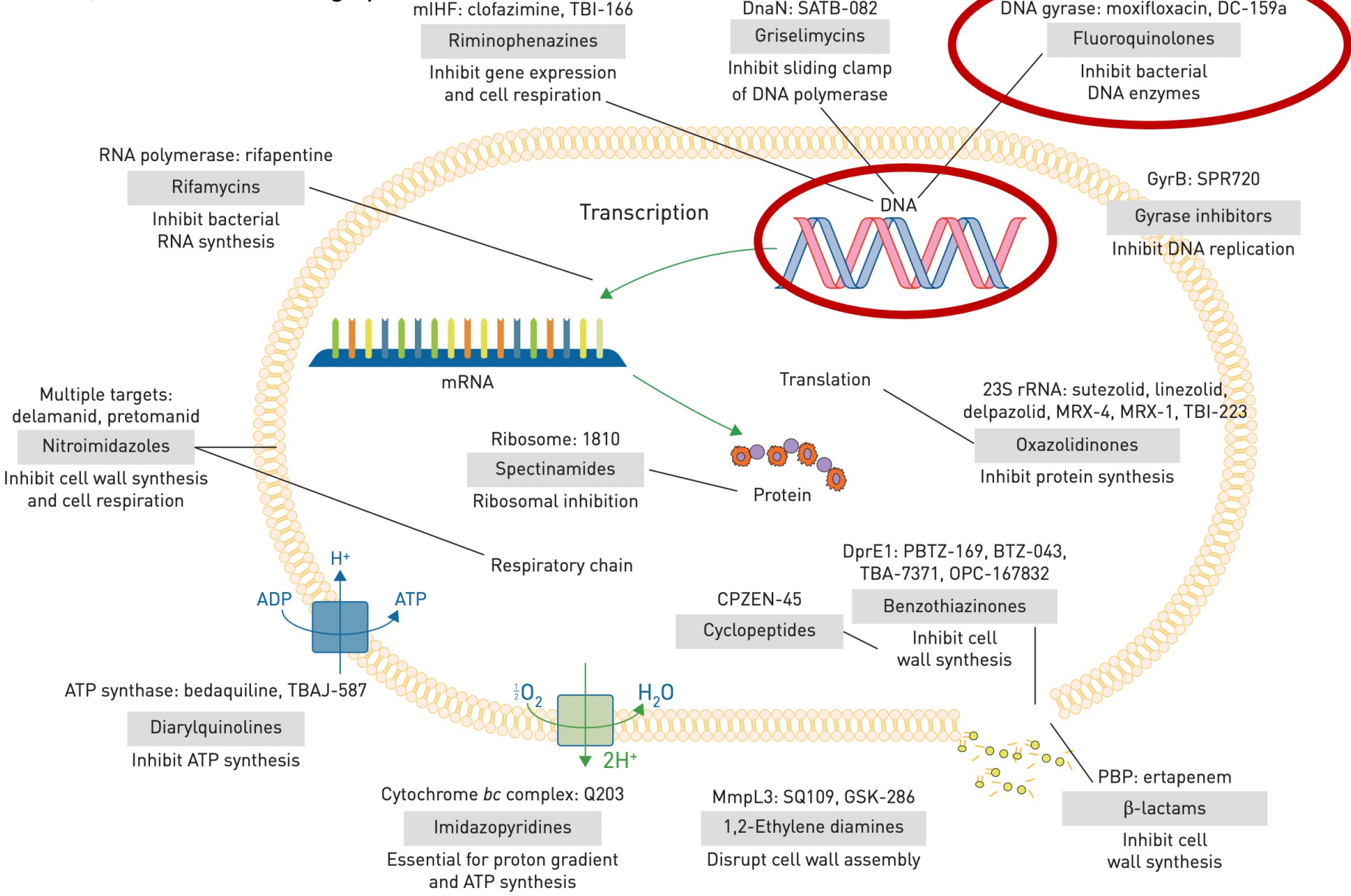
RIFAMPICINA / RIFAPENTINA



FQs. Mecanismo de *Acción*

- ***Actividad BACTERICIDA Y ESTERILIZANTE***
- ***Actúa inhibiendo la sub-unida A de ADN girasa (topoisomerasa), que es esencial en la reproducción del ADN bacteriano.***
- ***Eliminada principalmente por el Riñón. Excreción por secreción tubular y filtrado glomerular y un 65–80% de la dosis es excretada sin cambios en la orina en 24–48 horas, resultando en una elevada concentración en orina.***

Krutikov M, et al. ERJ TB Monograph 2018



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 10, 2022

VOL. 386 NO. 10

Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African
and Indian Children

A. Turkova, G.H. Wills, E. Wobudeya, C. Chabala, M. Palmer, A. Kinikar, S. Hissar, L. Choo, P. Musoke, V. Mulenga, V. Mave, B. Joseph, K. LeBeau, M.J. Thomason, R.B. Mboizi, M. Kapasa, M.M. van der Zalm, P. Raichur, P.K. Bhavani, H. McIlleron, A.-M. Demers, R. Aarnoutse, J. Love-Koh, J.A. Seddon, S.B. Welch, S.M. Graham, A.C. Hesselning, D.M. Gibb, and A.M. Crook, for the SHINE Trial Team*

SHINE (SHorter Treatment for Nonsevere
Tuberculosis in African and Indian Children)
N Engl J Med 2022;386:911-22.
DOI: 10.1056/NEJMoa2104535

BACKGROUND

Two thirds of children with tuberculosis have nonsevere disease, which may be treatable with a shorter regimen than the current 6-month regimen.

METHODS

We conducted an open-label, treatment-shortening, noninferiority trial involving children with nonsevere, symptomatic, presumably drug-susceptible, smear-negative tuberculosis in Uganda, Zambia, South Africa, and India. Children younger than 16 years of age were randomly assigned to 4 months (16 weeks) or 6 months (24 weeks) of standard first-line antituberculosis treatment with pediatric fixed-dose combinations as recommended by the World Health Organization. The primary efficacy outcome was unfavorable status (composite of treatment failure [extension, change, or restart of treatment or tuberculosis recurrence], loss to follow-up, or death).

Participants who were not in the primary efficacy population). Safety outcomes were assessed up to 30 days after randomization.

Randomization was stratified by age, sex, and region. The primary efficacy population included 161 children, as compared with 161 children in the standard 6-month group. The primary efficacy population included 95 children in the 4-month group and 66 children in the 6-month group. At 8 weeks, 10 children in the 4-month group and 10 children in the 6-month group were still in the study.

Results of treatment were similar in both groups. The number of children with unfavorable status was similar in both groups.

- 1204 niños

- 4 meses (16 semanas) o 6 meses (24 semanas) de tratamiento estándar con dosis pediátricas habituales

- TB sensible, no severa, baciloscopía negativa

- Evalúa DURACIÓN del tratamiento, reacciones adversas y costo-efectividad

4 meses de tratamiento fue NO inferior a 6 meses de tratamiento estándar

ORIGINAL ARTICLE

Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

Nicholas I. Paton, M.D., Christopher Cousins, M.B., Ch.B., Celina Suresh, B.Sc.,
Erlina Burhan, M.D., Ka Lip Chew, F.R.C.P.A., Victoria B. Dalav, M.D.,
Qing Shu, M.D., Irawati Chitambar, M.D., Rohit S. Mehta, M.D., and

This article was published on February 20, 2023, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2212537

Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

TRUNCATE

- 674 participantes

- Régimen estándar (6 m) Vs

- 1.) H-Z-E + R-Lzd (2m);
- 2.) 2 H-Z-E + R-Cfz (2m);
- 3.) H-Z-E + P-Lzd (2m) H-Z-E + Bdq-Lzd (2 m)

2 H-Z-E + Bdq-Lzd → No inferioridad

Tratamiento de la Tuberculosis

1. SENSIBLE a RIF

2. RESISTENTE a RIF



Estrategia 1 x 4 x 6 = 24

- 1 mes Tratamiento Preventivo TB
- 4 meses Tratamiento TB Sensible
- **6 meses Tratamiento TB-RR/MDR**
- 2024: Para finales 2024

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 5, 2020

VOL. 382 NO. 10

Nix-TB

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Andreas H. Diacon, M.D., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch.,
Pauline Howell, M.B., B.Ch., Daniel Everitt, M.D., Angela M. Crook, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D.,
Erica Egzi, M.P.H., Joanna Moreira, B.Sc., Juliano Timm, Ph.D., Timothy D. McHugh, Ph.D.,
Genevieve H. Wills, M.Sc., Anna Bateson, Ph.D., Robert Hunt, B.Sc., Christo Van Niekerk, M.D.,
Mengchun Li, M.D., Morounfolu Olugbosi, M.D., and Melvin Spigelman, M.D., for the Nix-TB Trial Team*

- Régimen **6 m. con 3 fármacos** (bedaquilina+pretomanid+linezolid) para TB-XDR (pre-XDR actual)

- 109 pacientes → 98 (**90%**) **con resultado favorable** y 11 (10%) desfavorable

- 11 desfavorable: 7 muertes (6 durante tratamiento y 1 de causa desconocida en el seguimiento, 1 retiró consentimiento en el tratamiento, 2 recaídas y un perdido

- El esperado **efecto tóxico** de LZD a 1200 mg/día de neuropatía periférica (81% de los pacientes) y mielo-supresion (48%), aunque frecuentes, fueron manejables, a menudo reduciendo dosis o interrumpiéndolo

ORIGINAL ARTICLE

Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid

N Engl J Med 2022;387:810-23.

Society.

- Ensayo aleatorizado fase 3
- Seguridad y eficacia varias dosis y duración de linezolid más Bdq + Pretomanid
- XDR-TB (definición previa) o MDR/RR-TB que no responden a tratamiento, o con RAF
- Los participantes fueron asignados al azar para recibir durante **26 semanas** bedaquilina, pretomanid y **linezolid** diariamente en una dosis de **1200 mg durante 26 semanas o 9 semanas, o 600 mg durante 26 semanas o 9 semanas**

CONCLUSIONES

- La eficacia osciló entre un 84 a un 93 % de resultados favorables entre los cuatro esquemas

2022;387:810-23.
NEJMoa2119430
© 2022 Massachusetts Medical Society.

- La relación **riesgo-beneficio** general favoreció al grupo que recibió el régimen de tres fármacos con linezolid en dosis de **600 mg durante 26 semanas**, con una menor incidencia de eventos adversos informados y menos modificaciones de dosis de linezolid

- Linezolid en regímenes más cortos puede incrementar el riesgo de fracaso del esquema

- Neuropatía periférica es el efecto adverso más frecuente de linezolid

ORIGINAL ARTICLE

A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

N Engl J Med 2022;387:2331-43.
DOI: 10.1056/NEJMoa2117166

Bern-Thomas Nyang'wa, M.B., B.S., Catherine Berry, B.Med.,
Emil Kazounis, M.Med.Sci., Ilaria Motta, Ph.D., Nargiza Parpieva, Sc.D.,
Zinaida Tigay, M.D., Varvara Solodovnikova, M.D., Irina Liverko, Sc.D.,
Ronelle Moodliar, M.B., B.S., Matthew Dodd, M.Sc.,
Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Mohammed Rassool, M.B., B.Ch.,
Timothy D. McHugh, Ph.D., Melvin Spigelman, M.D., David A.J. Moore, M.D.,
Koert Ritmeijer, Ph.D., Philipp du Cros, M.B., B.S., and Katherine Fielding, Ph.D.,
for the TB-PRACTECAL Study Collaborators*

-
- **Ensayo Clínico Aleatorizado Multicéntrico, Fase 2–3,**
 - **En la fase 2, un régimen de 24 semanas con bedaquilina, pretomanid, linezolid, y moxifloxacino (BPaLM) se comparó con un régimen estándar de 9-20 meses → No Inferior y mejor perfil de seguridad.**

ORIGINAL ARTICLE

A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

N Engl J Med 2022;387:2331-43.
DOI: 10.1056/NEJMoa2117166

- **BPaLM** fue **no inferior y superior** al régimen estándar (89% vs 52%) en resultado favorable, con mejor perfil de seguridad

Robert Kimmhøj, Ph.D., Philipp van Groenou, M.D., B.S., and Katherine Fielding, Ph.D.,
C.M.D., PRACTECAL Clinical Trials, Copenhagen, Denmark

- **BPaLC** (81%) y **BPaL** (77%) también mejoraron al régimen estándar, con mejor perfil de seguridad

- El régimen estándar fue similar en eficacia cuando los pacientes pudieron recibirlo sin efectos adversos

TB-PRACTECAL IS:

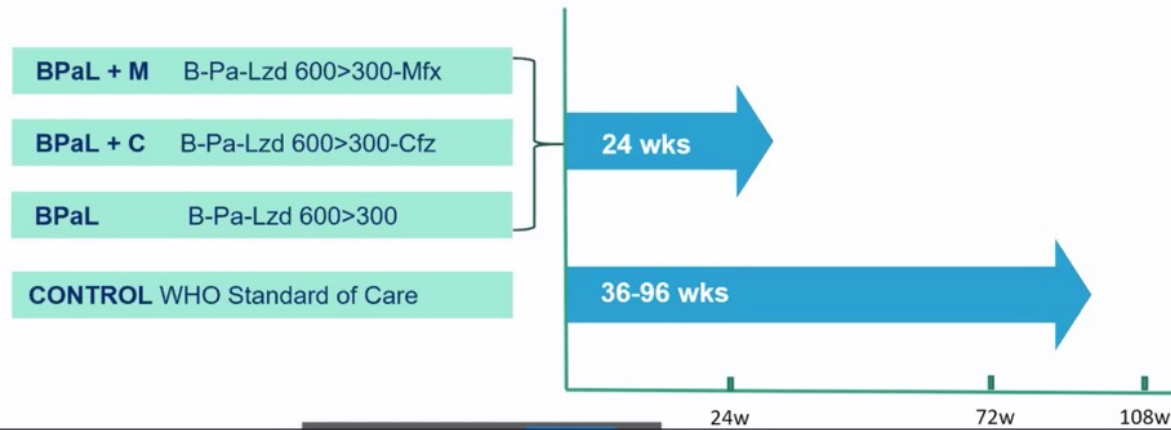
- a regulatory-level,
- open-label,
- phase II/III,
- non-inferiority,
- randomised-controlled trial

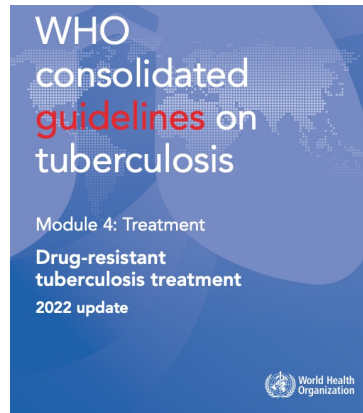


Current standard care



PRACTECAL Arm-1 (BPaLM)





La OMS sugiere el uso del régimen de tratamiento de 6 meses compuesto por bedaquilina, pretomanid, linezolid (600 mg) y moxifloxacino (BPaLM) en lugar de regímenes de 9 meses o más (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR.

(Recomendación condicional, muy baja certeza de la evidencia)

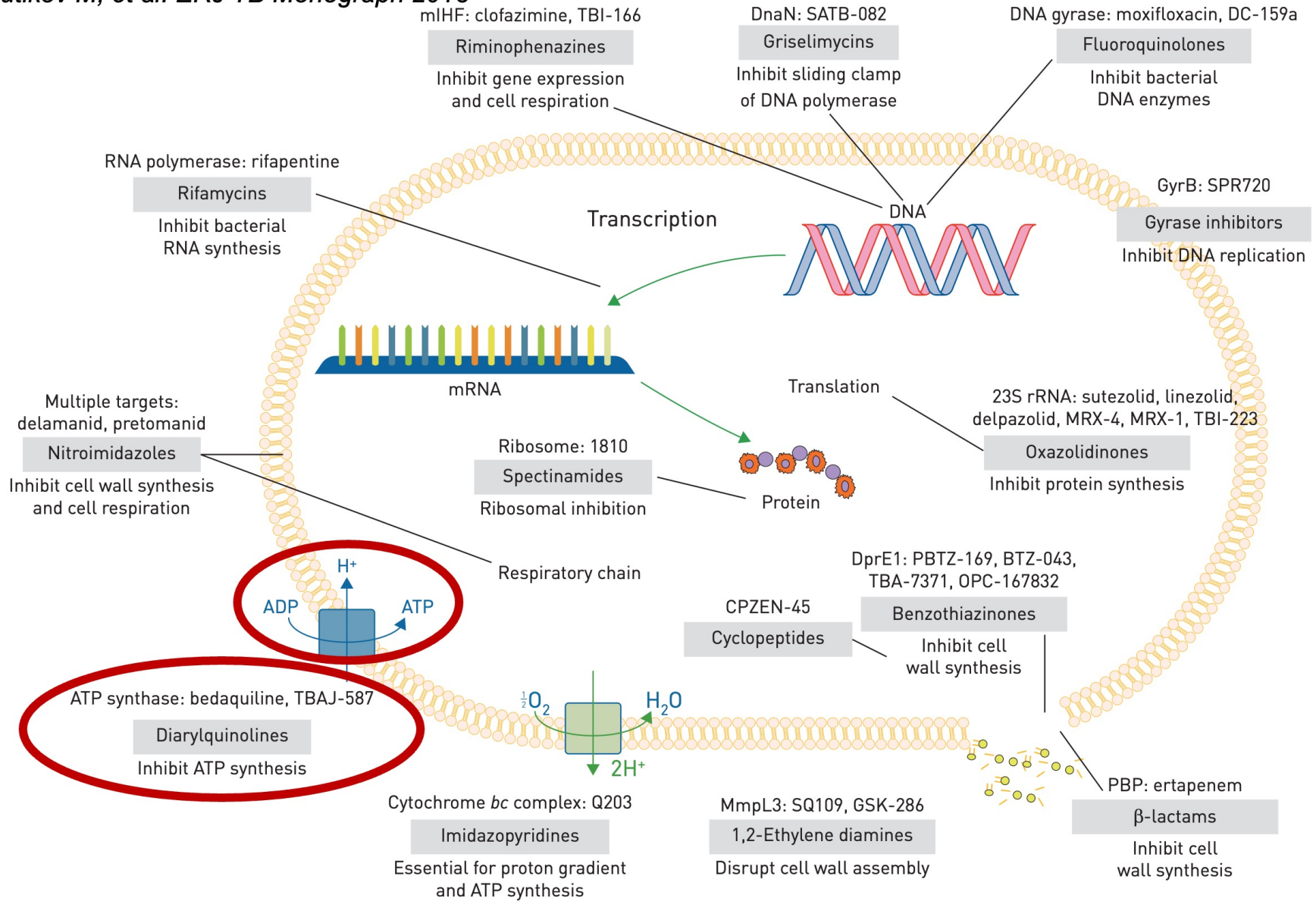
- 6 Bdq-Pm-Lzd(600)-Mfx

Bedaquilina

Inhibe la bomba de protones de la Sintasa de ATP de M. tuberculosis

Actividad BACTERICIDA Y ESTERILIZANTE

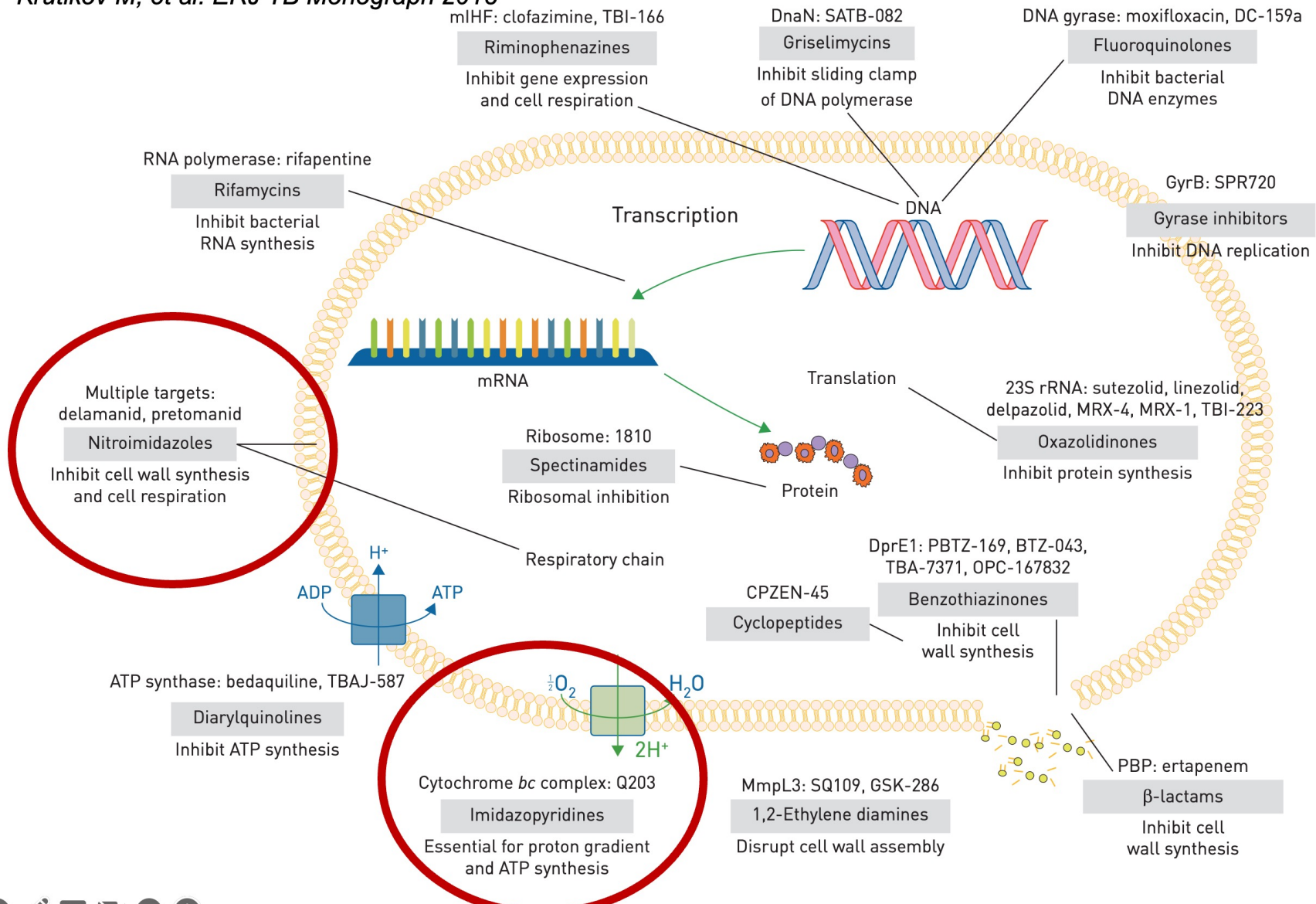
Krutikov M, et al. ERJ TB Monograph 2018



Delamanid / Pretomanid (PA-824)

- ◆ ***Actividad Bactericida potente porque Inhiben la síntesis proteica y la biosíntesis de los ácidos micólicos de la pared celular***
- ◆ ***Actividad Esterilizante porque, en condiciones anaeróbicas o hipóxicas, actúan contra los bacilos que no se replican***

Krutikov M, et al. ERJ TB Monograph 2018

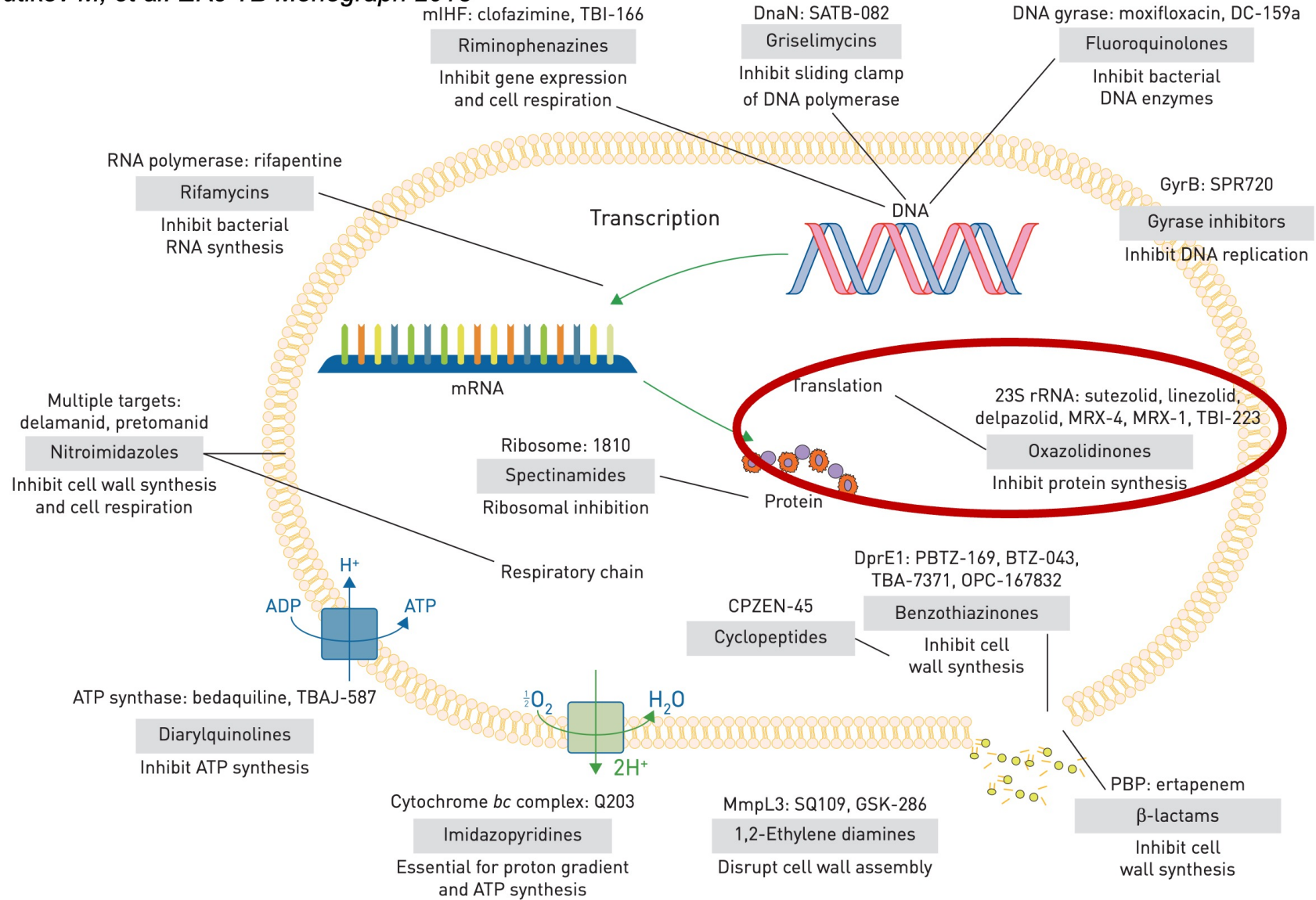


Linezolid

**Inhibe Síntesis Proteica
de M. tuberculosis**

Actividad BACTERICIDA Y ESTERILIZANTE

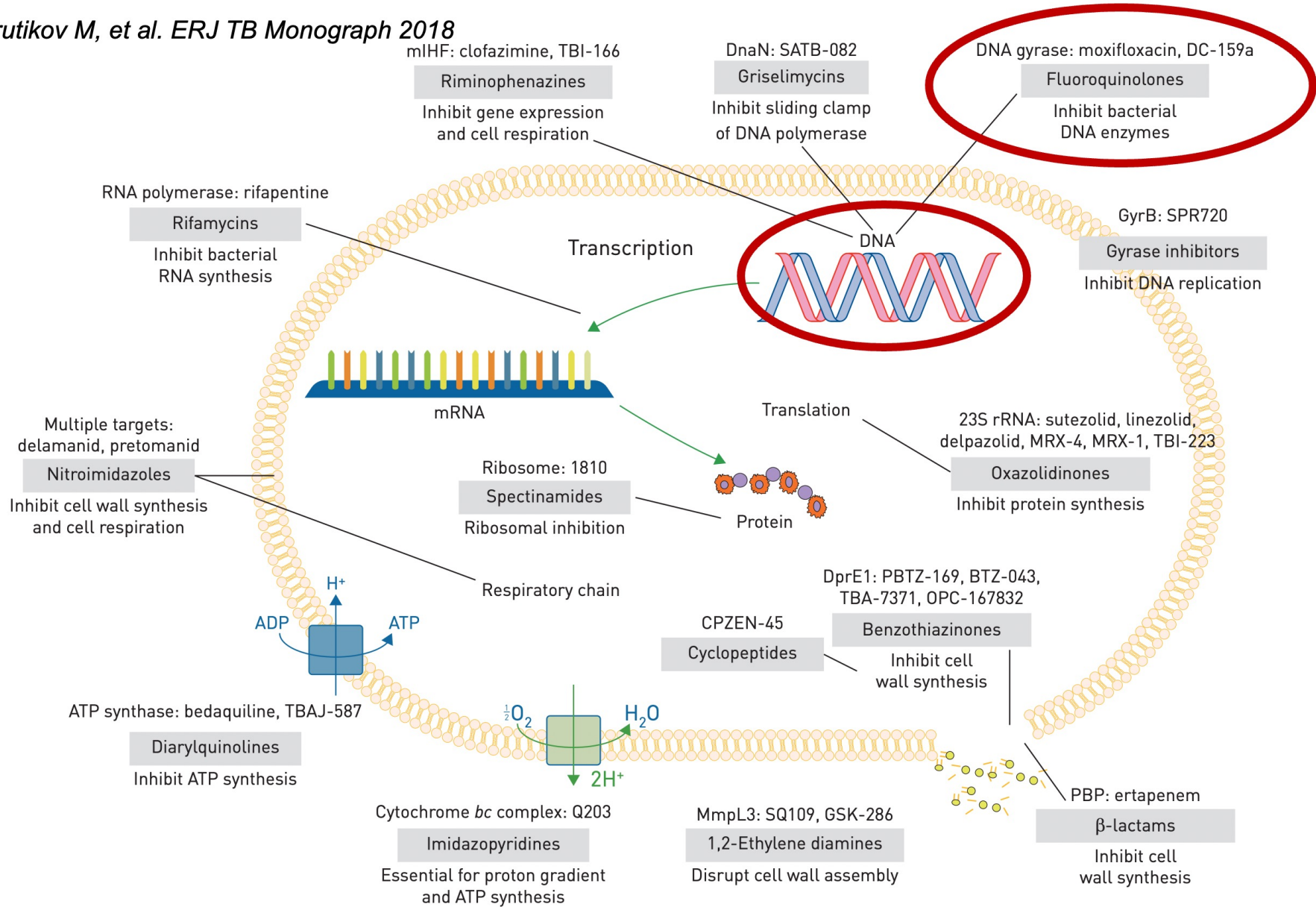
Krutikov M, et al. ERJ TB Monograph 2018



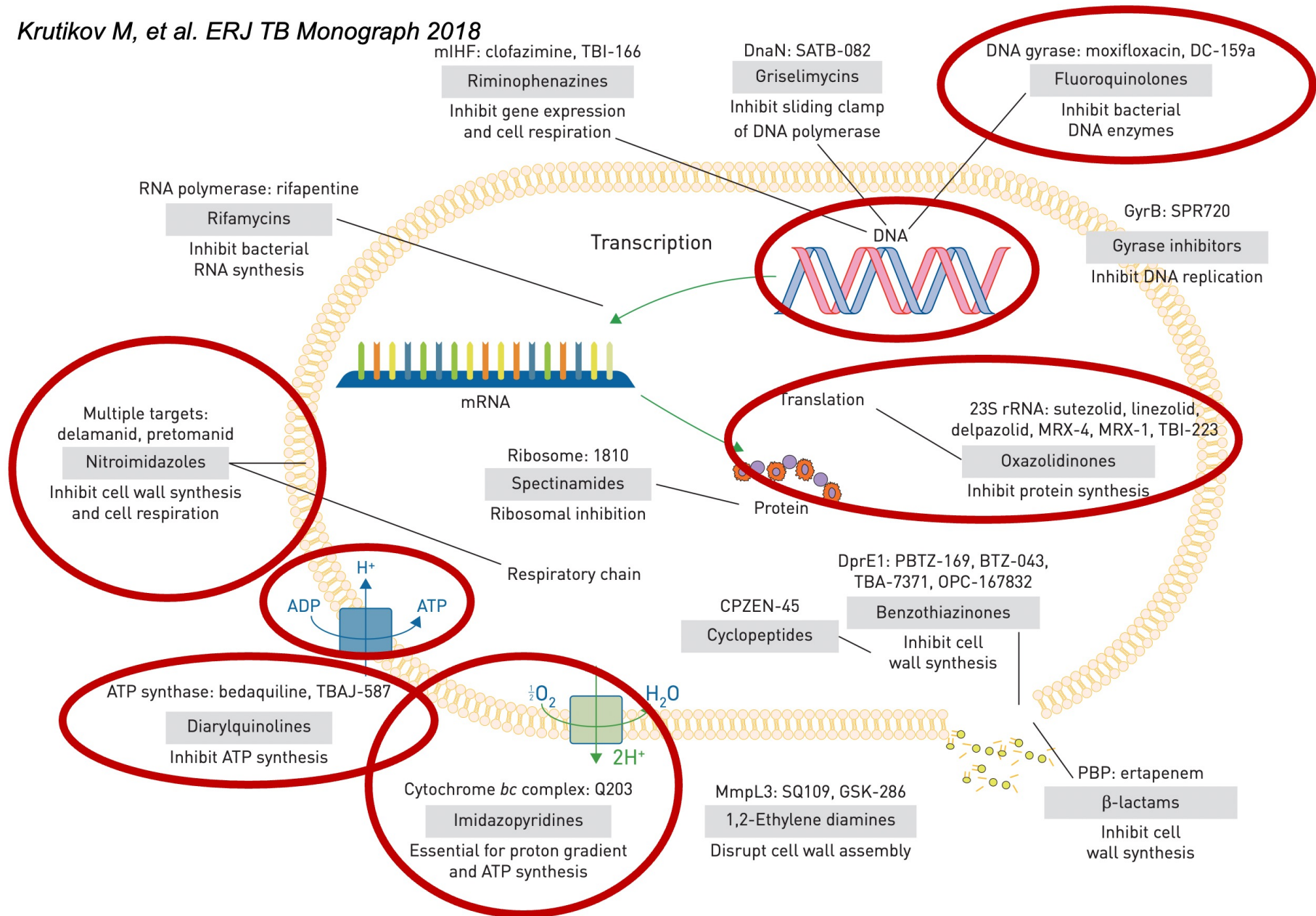
FQs. Mecanismo de Acción

- ***Actividad BACTERICIDA Y ESTERILIZANTE***
- ***Actúa inhibiendo la sub-unidad A de ADN girasa (topoisomerasa), que es esencial en la reproducción del ADN bacteriano.***
- ***Eliminada principalmente por el Riñón. Excreción por secreción tubular y filtrado glomerular y un 65–80% de la dosis es excretada sin cambios en la orina en 24–48 horas, resultando en una elevada concentración en orina.***

Krutikov M, et al. ERJ TB Monograph 2018



Krutikov M, et al. ERJ TB Monograph 2018



Fármacos con Actividad frente a M. TB, por orden de Eficacia

1. Rifampicina / Rifapentina

2. Fluoroquinolonas (FQs): Mfx y Lfx

3. Isoniacida (H)

4. Linezolid (Lzd)

5. Bedaquilina (Bdq)

6. Delamanid (Plm) / Pretomanid (Pmd)

7. Carbapenems: Imipenem, Meropenem, Ertapenem

8. Clofazimina

9. Aminoglucósidos: Amikacina (Am), Streptomycin (Sm)

10. Cicloserina (Cs) / Terizidona (Tzd)

11. Pirazinamida (Z)

12. Etambutol (E)

13. Etionamida (Eto) / Protinamida (Pto)

14. Acido Para-Amino-Salicílico (PAS)

Revisión

Tuberculosis multirresistente, diez años después

José Antonio Caminero Luna*, Guillermo Pérez Mendoza y Felipe Rodríguez de Castro

Unidad de Tuberculosis y Micobacteriosis, Servicio de Neumología, Hospital General de Gran Canaria «Dr. Negrín», Las Palmas de Gran Canaria, España

Caminero Luna JA, et al. Tuberculosis multirresistente, diez años después. Med Clin (Barc). 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.018>

- ESENCIALES

- Acompañantes

Estrategia 1 x 4 x 6 = 24

- 1 mes Tratamiento Preventivo TB
- 4 meses Tratamiento TB Sensible
- 6 meses Tratamiento TB-RR/MDR
- **2024: Para finales 2024**



VII

Jornadas de Tuberculosis en Sevilla.

GRACIAS



END TB



21 de marzo de 2024

Guillermo Pérez Mendoza
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín