Comunicación rápida:

cambios clave en el tratamiento de la droga resistente tuberculosis

de diciembre de 2019

WHO / CDS / TB / 2019.26

© Organización Mundial de la Salud 2019

Algunos derechos reservados. Este trabajo está disponible bajo la licencia 3.0 de Creative Commons, IGO AttributionNonCommercial-Compartir Igual (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Bajo los términos de esta licencia, puede copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que la obra es citada adecuadamente, como se indica a continuación. En cualquier uso de este trabajo, no debería haber ninguna sugerencia de que la OMS respalda cualquier organización, productos o servicios específicos. No se permite el uso del logotipo de la OMS. Si se adapta la obra, a continuación, debe obtener una licencia de su trabajo bajo el mismo o equivalente licencia Creative Commons. Si crea una traducción de esta obra, se debe añadir el siguiente descargo de responsabilidad junto con la cita que se recomienda: "Esta traducción no fue creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS no se hace responsable del contenido o la exactitud de esta traducción. La edición original Inglés será la edición de unión y auténtico".

Cualquier mediación relativos a controversias derivadas de la licencia se llevará a cabo de conformidad con el Reglamento de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Cita sugerida. La comunicación rápida: cambios clave en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (WHO / CDS / TB / 2019.26). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación en la Publicación (CIP) de datos. están disponibles en los datos del CIP http://apps.who.int/iris .

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OMS, ver http://apps.who.int/bookorders . Para enviar solicitudes de uso comercial y consulta sobre derechos y licencias, consulte http://www.who.int/about/licensing .

materiales de terceros. Si desea material de reutilización de este trabajo que se atribuye a un tercero, tales como tablas, figuras o imágenes, es su responsabilidad determinar si se necesita el permiso para que la reutilización y para obtener el permiso del propietario del copyright. El riesgo de los créditos resultantes de la infracción de cualquiera de los componentes de propiedad de terceros en el trabajo es exclusivamente del usuario.

d general isclaimers. Las denominaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la OMS sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de su fronteras o límites. De puntos y líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras para los que puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de empresas específicas o de ciertos productos no implica que los apruebe o recomiende con preferencia a otros de naturaleza similar que no se mencionan. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

Todas las precauciones razonables han sido tomadas por la OMS para verificar la información contenida en esta publicación. Sin embargo, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ya sea expresa o implícita. El responsable de la interpretación y el uso de los materiales mentiras con el lector. En ningún caso la OMS responsable de los daños derivados de su uso.

Antecedentes

La tuberculosis (TB) sigue siendo una amenaza para la salud pública mundial y es la causa infecciosa parte superior de muerte en el mundo. En 2018, se estima que 10 millones de personas desarrollan la tuberculosis y 1,5 millones murieron de la enfermedad[1]. Cerca de 500.000 nuevos casos de multirresistente[2] y la tuberculosis resistente a la rifampicina (MDR / RR-TB) se estiman a surgir al año, pero sólo uno de cada tres casos fueron reportados por los países que han sido tratados en el año 2018.

avances significativos en la disponibilidad de mejores métodos de diagnóstico y medicamentos más eficaces en los últimos años ha llevado a la detección temprana y mayores tasas de éxito entre los pacientes con MDR / RR-TB en varios países. Sin embargo, estos logros no se han reproducido a nivel mundial, y la tasa de éxito del tratamiento en general se informó en 2018 alcanzó sólo el 56% para los pacientes MDR / RR-TB y 39% para los pacientes con TB resistente a los fármacos extensamente[3] (XDR-TB). Proporcionar directrices basadas en la evidencia para informar a la prestación de servicios de salud pública para los Estados miembros y otras partes interesadas es una de las principales responsabilidades de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para apoyar a los países a responder a los desafíos de la tuberculosis y la tuberculosis resistente a los medicamentos, el Programa Mundial de la OMS TB regularmente los problemas basada en la evidencia directrices mediante el internacional GRADO[4] (Grados de recomendación, evaluación, desarrollo y evaluación) enfoque para la evaluación de la evidencia científica.

Las últimas directrices de la OMS basadas en la evidencia para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos fueron puestos en libertad en diciembre de 2018 y incorporados en Directrices consolidadas publicado en marzo de 2019. Posteriormente, la nueva evidencia sobre el tratamiento de la MDR / RR-TB y XDR-TB se hicieron disponibles a través de la OMS programas nacionales, investigadores y colaboradores técnicos, y también de En agosto de 2019 la OMS convocatoria pública de datos. Los nuevos datos de los pacientes en ambos más largo (≥ 18 meses) y más cortos (<12 meses) regímenes de MDR-TB se validaron y incorporados en el paciente individual conjunto de datos (IPD) previamente establecido para ayudar a informar desarrollo de directrices de la OMS sobre la tuberculosis resistente a los medicamentos (actualmente contiene más de 13.000 registros de pacientes de 55 diferente Los estudios en 40 países)[5].

Se siguieron las normas internacionales para meta-análisis para evaluar las contribuciones relativas de los regímenes de tratamiento o combinaciones de medicamentos a los resultados del tratamiento del paciente. La OMS convocó a un grupo independiente Desarrollo de la Orientación (GDG) los días 12-14 de noviembre de 2019 evaluar los resultados de estos análisis utilizando el sistema GRADE. recomendaciones detalladas serán presentados en una actualización de 2020 de las Directrices de la OMS consolidados y reemplazarán todas las directrices anteriores y actuales de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos.

Con ello se pretende garantizar una comunicación rápida para informar a los programas nacionales de tuberculosis y otras partes interesadas acerca de las implicaciones clave para el tratamiento de la MDR / RR-TB y XDR-TB con el fin de permitir la rápida transición y la planificación a nivel nacional.

Las actualizaciones clave

Shorter, todo-oral, régimen que contiene bedaquiline-para los pacientes MDR / RR-TB elegibles

Los datos del programa de Sudáfrica TB estaban disponibles para evaluar si un menor bedaquiline régimen que contiene todo-orales[6] mejora de forma segura los resultados del paciente en comparación con un régimen más corto estandarizados con los inyectables.[7] El conjunto de datos excluyó a los pacientes con enfermedad extensa TB, formas graves de TB extrapulmonar e incluía una alta proporción (71%) de los individuos VIH co-infectados.

La comparación mostró que la sustitución del inyectable con bedaquiline como resultado significativamente mejor éxito del tratamiento y una reducción considerable en la pérdida de seguir en los pacientes con TB / RR-TB sin exposición previa a fármacos de segunda línea y con enfermedades susceptibles fluoroquinolona confirmado. Los resultados fueron similares independientemente de su estado serológico.

La valoración de la prueba mostró que en los pacientes con TB / RR-TB elegibles a más corto, todos-orales, régimen que contiene bedaquiline-se pueden utilizar en lugar del régimen más cortos estandarizados con un inyectable. No hubo datos disponibles sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de modificaciones distintas de sustitución del inyectable con bedaquiline en regímenes más cortos y requieren una pronta evaluación en condiciones de investigación operativa.

régimen de tratamiento Novel - BPaL

Los datos del brazo único, de etiqueta abierta estudio Nix-TB por la Alianza Global TB estaban disponibles para evaluar si un régimen de 6-9 meses novela de tratamiento que consiste en bedaquiline, pretomanid [8] y linezolid seguro mejora los resultados del tratamiento en pacientes con TB-XDR en comparación con otros regímenes conforme a las directrices de la OMS. Para este propósito, los datos del estudio Nix-TB en el régimen de BPaL se comparó con los registros coincidentes en la IPD.

El régimen de BPaL mostró elevadas de éxito terapéutico cuando se utiliza en pacientes de TB-XDR en África del Sur. Las limitaciones en el diseño del estudio y el pequeño número de participantes (108), observaron eventos adversos (incluyendo trastornos de la sangre, toxicidad hepática, neuropatía periférica y óptica) ejecución programática se oponen de la mundialmente régimen hasta que se ha generado evidencia adicional. Sin embargo, el régimen BPaL puede ser utilizado en condiciones de investigación operativa conforme a normas de la OMS (atención centrada en el paciente y el apoyo, la inclusión adecuada de los pacientes, los principios de la buena práctica clínica, control de la seguridad del fármaco activo y la gestión, monitorización del tratamiento, evaluación de resultados y, datos estandarizados integrales colección).

Tratamiento de formas extremadamente resistente de la tuberculosis presenta múltiples retos para los médicos y los programas nacionales de tuberculosis, tanto debido a la limitada gama de medicamentos disponibles y la naturaleza potencialmente mortal de la enfermedad. La experiencia en el uso de BPaL para el tratamiento de pacientes de TB-XDR es limitado y los datos de los pacientes tratados de forma prospectiva mediante regímenes más largos de todos los orales en base a una clasificación de prioridad de la OMS recomendó revisada de drogas [9]

aún no está disponible para la comparación. Sin embargo, en algunos pacientes para quienes el diseño de un régimen efectivo en base a las recomendaciones existentes no es posible, el régimen BPaL puede ofrecer beneficios a pesar de los posibles daños y puede ser considerado bajo las normas éticas que prevalece. En estos pacientes el uso de BPaL debe ir acompañada de consentimiento individual, asesoramiento adecuado sobre los beneficios y riesgos potenciales y monitoreo activo y gestión de eventos adversos. Los pacientes también deben ser advertidos de que la toxicidad reproductiva se han observado en estudios con animales [10] y que los efectos potenciales sobre la fertilidad masculina humana no han sido adecuadamente evaluados en este punto en el tiempo.

Resumen

Todos los pacientes con MDR / RR-TB, incluyendo aquellos con una resistencia adicional a las fluoroquinolonas, se beneficiarán de los regímenes de tratamiento eficaces todo-orales, ya sea corto o más largo, implementado en condiciones programáticos.

- los pacientes con TB / RR-TB con enfermedad extensa TB, formas graves de tuberculosis extrapulmonar, aquellos con resistencia a las fluoroquinolonas o que han sido expuestos al tratamiento con medicamentos de segunda línea se beneficiarán de un régimen más largos individualizado diseñado utilizando la OMS prioridad agrupación de medicamentos recomendada en el año 2018.
- Para los pacientes MDR / RR-TB sin exposición previa al tratamiento de segunda línea (incluyendo bedaquiline), sin la resistencia a fluoroquinolonas y sin enfermedad extensa TB o TB extrapulmonar grave, la opción de tratamiento preferido es una, todo-oral, régimen que contiene bedaquiline-más corto. En este grupo de pacientes, se recomienda a los programas nacionales de TB para eliminar el uso del régimen más corto que contiene inyectable.
- El acceso a la rápida prueba de susceptibilidad a fármaco, especialmente para descartar la resistencia a fluoroquinolonas, se requiere antes de comenzar el,, régimen de MDR-TB que contiene bedaquiline a más corto todo-oral.
- En los entornos con una alta probabilidad de, o pacientes con resistencia confirmada a otros medicamentos en el régimen, modificaciones adicionales de los, todo-orales, régimen que contiene bedaquiline más cortos utilizando prioridad agrupación de

medicamentos antituberculosos de segunda línea pueden ser implementados. Sin embargo, la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de las modificaciones a los regímenes de <12 meses son desconocidos y por lo tanto deben ser evaluados bajo condiciones de investigación operativa.

- El régimen de BPaL puede utilizarse en condiciones operativas de investigación en pacientes con TB-XDR que no han tenido exposición previa a bedaquiline y linezolid (definido como menos de dos semanas). Este régimen no puede considerarse para uso programático en todo el mundo hasta que se ha generado evidencia adicional sobre eficacia y seguridad. Sin embargo, en algunos pacientes para quienes el diseño de un régimen efectivo en base a las recomendaciones existentes no es posible, el régimen BPal puede considerarse como último recurso, en virtud de las normas éticas que prevalece.

- Las decisiones sobre los regímenes apropiados deben hacerse de acuerdo con la preferencia del paciente y el juicio clínico, también teniendo en cuenta los resultados de las pruebas de sensibilidad, la historia de tratamiento del paciente y la gravedad y el sitio de la enfermedad.

- Todo tratamiento debe ser entregado en virtud de las normas recomendadas por la OMS, incluida la atención centrada en el paciente y el apoyo, el consentimiento informado, cuando sea necesario, los principios de la buena práctica clínica, control de la seguridad del fármaco activo y la gestión, y el paciente regular de monitoreo para evaluar la efectividad del régimen.

Próximos pasos

- Las Directrices de 2020 consolidados en el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos se sustituyen a todas las anteriores y actuales de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos e incluirá recomendaciones actualizadas y los resultados detallados de la revisión de la evidencia para todas las preguntas que guiaron el análisis. Estos incluirán uso de bedaquiline durante más de 6 meses y el uso concurrente de bedaquiline y delamanid.
- Las directrices consolidadas 2020 irá acompañado de una actualización del Manual del compañero con más detalles sobre la selección de los pacientes, el diseño de régimen, dosificación de la medicina, el manejo del paciente, y el seguimiento y la evaluación programática.

- Programas Nacionales de TB y sus partes interesadas se les anima a solicitar el asesoramiento de la OMS y los asociados técnicos antes de montar la investigación operativa para los regímenes más cortos modificados o el régimen BPaL. Para facilitar este tipo de investigación, el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR), en estrecha colaboración con el Programa Mundial de la Tuberculosis de la OMS y los asociados técnicos es desarrollar ShORRT [11] (Corto, los regímenes de todo oral para la tuberculosis resistente a la rifampicina), un / paquete de la investigación operativa aplicación para evaluar la eficacia, seguridad, factibilidad, aceptabilidad, costo y el impacto (incluyendo en la calidad de vida) de la utilización de regímenes farmacológicos más cortos de todos los orales para los pacientes con TB resistente a los fármacos.

- OMS convocará una consulta mundial en 2020 para informar a los Estados miembros, los interlocutores técnicos, los donantes y la sociedad civil sobre los cambios clave en las directrices actualizadas. La reunión tendrá como objetivo apoyar a los países a actualizar sus directrices nacionales, informar a los presupuestos del programa y permitir que los sistemas de vigilancia para facilitar la rápida transición a regímenes de tratamiento más eficaces para los pacientes de tuberculosis resistentes a los medicamentos.

Agradecimientos

Agradecemos el trabajo de los miembros del GDG, los revisores de pruebas y, en particular, los proveedores de datos y los pacientes de MDR / RR-TB cuyos datos permitido el desarrollo de las directrices de la OMS actualizadas.

---

[1] Informe Global de la Tuberculosis 2019 https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

[2] Se define como la resistencia combinada a rifampicina e isoniacida, los dos más importantes medicamentos anti-TB.

[3] Definido como MDR-TB con resistencia adicional a una fluoroquinolona más un agente inyectable de segunda línea

[4] http://www.gradeworkinggroup.org/

[5] Para más detalles sobre las fuentes de datos: 09 de noviembre 2019 GTB Newsflash

[6] Régimen utilizado en el Sur de África: 4-6 BDQ [6] -Lfx [MFX] -Eto-EZ-Hh-ZLC / 5 LFx [MFX] -Cfz-ZE, bedaquiline estaba reemplazando el fármaco inyectable y utilizado durante 6 meses.

[7] Régimen como se recomienda en las directrices de la OMS anteriores: 4-6 Am-MFX-Eto [Pto] -Cfz-Z-hh-E / 5 MFX-CFZ-ZE

[8] Pretomanid es una nueva entidad química y un miembro de una clase de compuestos conocidos como nitroimidazooxazines. Pretomanid fue desarrollado por Alliance TB como una formulación de comprimido oral para el tratamiento de la tuberculosis en combinación con otros agentes antituberculosos.

[9] Tabla 2.1 de las directrices consolidadas de la OMS para el tratamiento tuberculosis resistente a los medicamentos.

[10] Pretomanid causó atrofia testicular y alteración de la fertilidad en ratas macho.

[11] Información adicional sobre el paquete de investigación ShORRT https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/