

TRATAMIENTOS DE CUATRO MESES PARA LA TUBERCULOSIS FARMACOSENSIBLE

Una guía de promoción de las

Tras décadas de espera, por fin existen regímenes de 4 meses para el tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos (DS-TB) respaldados por pruebas procedentes de ensayos controlados aleatorizados y avalados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Uno de los regímenes es para niños con formas no graves de tuberculosis (la mayoría de los niños tienen este tipo de tuberculosis). El otro régimen está destinado a adultos y adolescentes y su aplicación no está limitada por la gravedad de la enfermedad. A continuación, examinamos los dos regímenes de 4 meses para la DS-TB y lo que los activistas necesitan saber para presionar a favor de su inclusión urgente en los Planes Estratégicos Nacionales y en las propuestas de financiación presentadas al Fondo Mundial en el marco del NFM4.

Régimen «SHINE» de cuatro meses para niños con formas no graves de DS-TB

Las [directrices de la OMS](#) establecen que en «niños y adolescentes de entre 3 meses y 16 años con TB no grave (sin sospecha o evidencia de MDR/RR-TB), debe utilizarse un régimen de tratamiento de 4 meses (2HRZ(E)/2HR)». Se trata de una recomendación sólida basada en una certeza moderada de las pruebas. Las pruebas que respaldan esta recomendación proceden del innovador y pragmático [ensayo SHINE](#), uno de los únicos ensayos realizados específicamente para niños con tuberculosis diagnosticada clínicamente, que es como se diagnostica a la mayoría de los niños en contextos reales. El régimen SHINE utiliza formulaciones adaptadas a los niños que los países ya están utilizando en el régimen estándar de seis meses

combinaciones de dosis fijas dispersables de isoniazida, rifampicina con y sin pirazinamida (HRZ/HR) NFM4, a veces administradas con un comprimido dispersable independiente de etambutol (E). El estudio SHINE aleatorizó a 1204 niños de centros de Uganda, Zambia, Sudáfrica e India cuya tuberculosis cumplía la definición de «enfermedad no grave» para que recibieran el régimen estándar de 6 meses contra la tuberculosis o una versión de 4 meses del mismo, con 2 meses de corte de la fase de continuación. Se comprobó que el régimen SHINE de 4 meses no era inferior al de 6 meses, con una tasa de éxito del 97 %. La enfermedad no grave en el estudio se identificó mediante microscopía de frotis y radiografía de tórax. El etambutol se incluyó en los 2 primeros meses de tratamiento para todos los niños con VIH y si fuera una parte estándar del tratamiento de la DS-TB para los niños del país.

Estos emocionantes resultados deberían conducir a la rápida adopción de este régimen de 4 meses para niños, sobre todo porque no se requieren nuevos fármacos ni comprimidos combinados. La clave, sin embargo, será asegurarse de que existe una estrategia para diagnosticar a los niños con enfermedad no grave (véanse las estrategias en los argumentos clave más abajo). Los programas nacionales deberían desarrollar este enfoque y registrar la distribución de la gravedad de la enfermedad en los niños para apoyar la planificación y previsión de la aplicación del régimen SHINE de 4 meses para niños con DS-TB no grave en el futuro.

Argumentos y mensajes clave para aprovechar en el diálogo nacional sobre SHINE

Objeción: De acuerdo con las recomendaciones de la OMS para el diagnóstico de la tuberculosis, en nuestro entorno ya no se utiliza la microscopía de frotis.

Respuesta: La microscopía de frotis no es necesaria para identificar la enfermedad no grave; de hecho, no debe confiarse en ella para diagnosticar la tuberculosis en niños, ya que el rendimiento de la microscopía de frotis resulta deficiente con tales sujetos. Los países que utilicen Xpert o Xpert Ultra deben considerar que una lectura que arroje un resultado «negativo», «rastros», «muy bajo» o «bajo» equivale a un frotis negativo. El manual operativo de la OMS ofrece más estrategias de aplicación en entornos que ya no utilizan la microscopía de frotis para complementar el diagnóstico de la tuberculosis en niños.

Objeción: Nuestro entorno no tiene acceso a los rayos X o es limitado.

Respuesta: A diferencia de la baciloscopia, la radiografía es una valiosa herramienta de diagnóstico para los niños con tuberculosis y debería proporcionarse gratuitamente a todos los pacientes pediátricos con posible tuberculosis. No obstante, el uso del régimen de 4 meses no depende de los rayos X. La OMS afirma que los niños pueden empezar con el régimen de 4 meses siempre que se cumplan las siguientes condiciones: 1) que no presenten síntomas que requieran hospitalización; 2) que no presenten síntomas de tuberculosis extrapulmonar más allá de una linfadenopatía periférica; 3) que sus síntomas se resuelvan por completo al final del primer mes de tratamiento; y 4) siempre que al final de los 4 meses el niño se encuentre bien, incluso con un estado nutricional normal. El tratamiento puede prolongarse más allá de los 4 meses si no se cumplen los hitos del tratamiento. Para más información sobre cómo distinguir la enfermedad no grave de la grave, se recomienda consultar el manual operativo de la OMS.

Objeción: No sabemos cómo prever este régimen.

Respuesta: Los países deben planificar el pedido de medicamentos de primera línea para los niños con DS-TB como lo hacen habitualmente. Los comprimidos de combinación HR sobrantes que se ahorren de la aplicación de este régimen pueden administrarse para la terapia preventiva (3HR: tres meses de isoniazida y rifampicina diarios es lo que recomienda la OMS como tratamiento preventivo de la TB para los niños). Los países deberían recopilar información sobre las proporciones de niños con enfermedades no graves para futuras previsiones.

Objeción: Pero ¿qué pasa con los niños mayores de 12 años?

Respuesta: Los niños mayores de 12 años que pesen más de 40 kg pueden ser tratados con el régimen de 4 meses que contiene rifapentina descrito a continuación. Si tienen entre 12 y 16 años y la enfermedad no es grave, pueden recibir cualquiera de los dos regímenes.

Objeción: Necesitamos replicar el ensayo SHINE en nuestra población/país.

Respuesta: El ensayo SHINE fue un estudio bien diseñado y realizado en una población heterogénea; proporciona un elevado nivel de pruebas. De hecho, la recomendación de la OMS de utilizar el régimen SHINE es poco frecuente, ya que se trata de una recomendación firme; se trata de una de las únicas recomendaciones firmes de las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis. Los países no deben reproducir el ensayo, sino centrarse en los factores que pueden favorecer una aplicación óptima.

Régimen de cuatro meses que contiene rifapentina para adultos y adolescentes con DS-TB

Las [directrices de la OMS](#) establecen que «las personas de 12 años o más con tuberculosis pulmonar susceptible a los fármacos pueden recibir un régimen de 4 meses de isoniazida, rifapentina, moxifloxacino y pirazinamida (2HPMZ/2HPM). Se trata de una recomendación condicional basada en una certeza moderada de las pruebas. Las pruebas que respaldan esta recomendación de la OMS proceden del [estudio TBTC 31/ACTG 5349](#), un ensayo controlado aleatorizado realizado en 2343 individuos de 13 países diferentes.

El ensayo descubrió que el régimen de 4 meses que contenía rifapentina y moxifloxacina no era inferior al régimen estándar de 6 meses para la DS-TB. El régimen de 4 meses consistió en 8 semanas de isoniazida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida diarias, seguidas de 9 semanas adicionales de isoniazida, rifapentina y moxifloxacina diarias. Este régimen registró una tasa de éxito del 88 % en comparación con el 90 % propio del régimen estándar de 6 meses de DS-TB. El ensayo incluyó a personas seropositivas y no detectó diferencias significativas en el rendimiento o la seguridad del régimen de 4 meses en esta población, aunque el número de inscritos fue muy reducido, ya que hubo únicamente 194 personas seropositivas.

Argumentos y mensajes clave para aprovechar en las negociaciones nacionales sobre el régimen de 4 meses que contiene rifapentina

Objeción: ¿Por qué deberíamos aplicar este régimen si solo obtuvo una recomendación condicional?

Respuesta: La recomendación fue condicional basándose en consideraciones como la viabilidad, la aceptabilidad y la equidad, no por la calidad de las pruebas. Las pruebas eran convincentes, pero el comité de directrices tuvo en cuenta otros factores de aplicación (como los costes del fármaco y del régimen y la disponibilidad de las FDC) a la hora de realizar la recomendación. Sin embargo, muchos de estos problemas se resolverán o superarán con un mayor uso del régimen.

Objeción: La rifapentina es demasiado cara: el régimen de 4 meses que contiene rifapentina es más caro que el de 6 meses.

Respuesta: Aunque algunos de los costes de los medicamentos para el régimen que contiene rifapentina son más elevados, se espera que esto sea temporal, y el Fondo Mundial está dispuesto a pagar por este régimen. La [Nota informativa del Fondo Mundial sobre la tuberculosis para el periodo de asignación 2023-2025](#) anima a los solicitantes a considerar varias intervenciones prioritarias, incluido el régimen de 4 meses que contiene rifapentina. El aumento de la competencia y de los volúmenes hará bajar el precio de la rifapentina y el coste del régimen que contiene rifapentina. Los programas contra la tuberculosis deben considerar las compensaciones entre los costes temporalmente más elevados de los fármacos y la menor duración del régimen, que proporciona ahorros en recursos humanos y de otro tipo y beneficios potenciales. Mejorar la calidad de la atención acortando el tratamiento de las personas con tuberculosis es una inversión que merece la pena.

Objeción: La carga diaria de pastillas para el régimen de 4 meses que contiene rifapentina es demasiado alta.

Respuesta: Con las nuevas formulaciones de rifapentina, la carga diaria de comprimidos para el régimen que contiene rifapentina es de nueve, lo que puede resultar inaceptable para algunos pacientes con tuberculosis. La excelente tasa de adherencia al tratamiento observada entre los 791 participantes aleatorizados para recibir el régimen que contenía rifapentina utilizando fórmulas que requerían que los participantes tomaran hasta 13 comprimidos al día en el ensayo de fase III debería, sin embargo, proporcionar cierta tranquilidad a los programas contra la tuberculosis en cuanto a su viabilidad. Las futuras combinaciones de dosis fijas pueden acercar aún más la carga diaria de píldoras a la del régimen estándar de seis meses, pero los programas deben demostrar su voluntad de aplicar este régimen y la demanda de estas formulaciones para que los proveedores aceleren su desarrollo e introducción en el mercado.

Objeción: ¿Y si reservamos la fluoroquinolona (es decir, la moxifloxacin) para la tuberculosis farmacorresistente?

Respuesta: A las personas que viven actualmente con tuberculosis se les debe ofrecer una terapia con los regímenes más eficaces posibles y no se debe comprometer su atención basándose en preocupaciones por poblaciones teóricas «futuras». Es cierto que las fluoroquinolonas desempeñan un papel importante en el tratamiento de la tuberculosis resistente a la rifampicina, pero también son clave en el tratamiento de la tuberculosis susceptible a los medicamentos. No hay pruebas en el ensayo de que las tasas de resistencia a las fluoroquinolonas aumentarían con el uso de este régimen, y la mejor forma de prevenir la selección de resistencias es apoyar a las personas en tratamiento y descartar la resistencia a los fármacos del régimen antes de utilizarlo. Las combinaciones de dosis fijas también pueden ayudar a prevenir la aparición de resistencia.

Objeción: ¿Tenemos que hacer pruebas de resistencia a la rifampicina y a las fluoroquinolonas?

Respuesta: La OMS recomienda pruebas de resistencia universales para las personas diagnosticadas de tuberculosis. Esto se aplica a las personas independientemente del régimen de DS-TB que reciban. Sin embargo, [la OMS aconseja](#) que, en ausencia de una DST universal, «...la selección del tratamiento puede guiarse por el juicio clínico y la consideración de la epidemiología de la tuberculosis y sus formas farmacorresistentes en el entorno específico». Los cartuchos Xpert (MTB/RIF o Ultra emparejados con XDR) pueden realizar pruebas de resistencia a la rifampicina, la isoniazida y las fluoroquinolonas. [El módulo 3 de las directrices consolidadas de la OMS](#): el diagnóstico describe otras pruebas rápidas aprobadas para detectar la resistencia a la rifampicina, la isoniazida y/o las fluoroquinolonas. Los países deben planificar la adquisición de suministros suficientes de pruebas rápidas aprobadas por la OMS para la detección de la resistencia a la rifampicina, la isoniazida y las fluoroquinolonas para todos los pacientes que inician el tratamiento de la tuberculosis.

Si desea más información sobre estos regímenes de 4 meses, consulte la [Guía del activista para un tratamiento más corto de la tuberculosis sensible a los medicamentos del Grupo de Acción pro Tratamiento](#) y los materiales de formación de la campaña comunitaria 1/4/6x24 o póngase en contacto con: Lindsay.McKenna@treatmentactiongroup.org.