

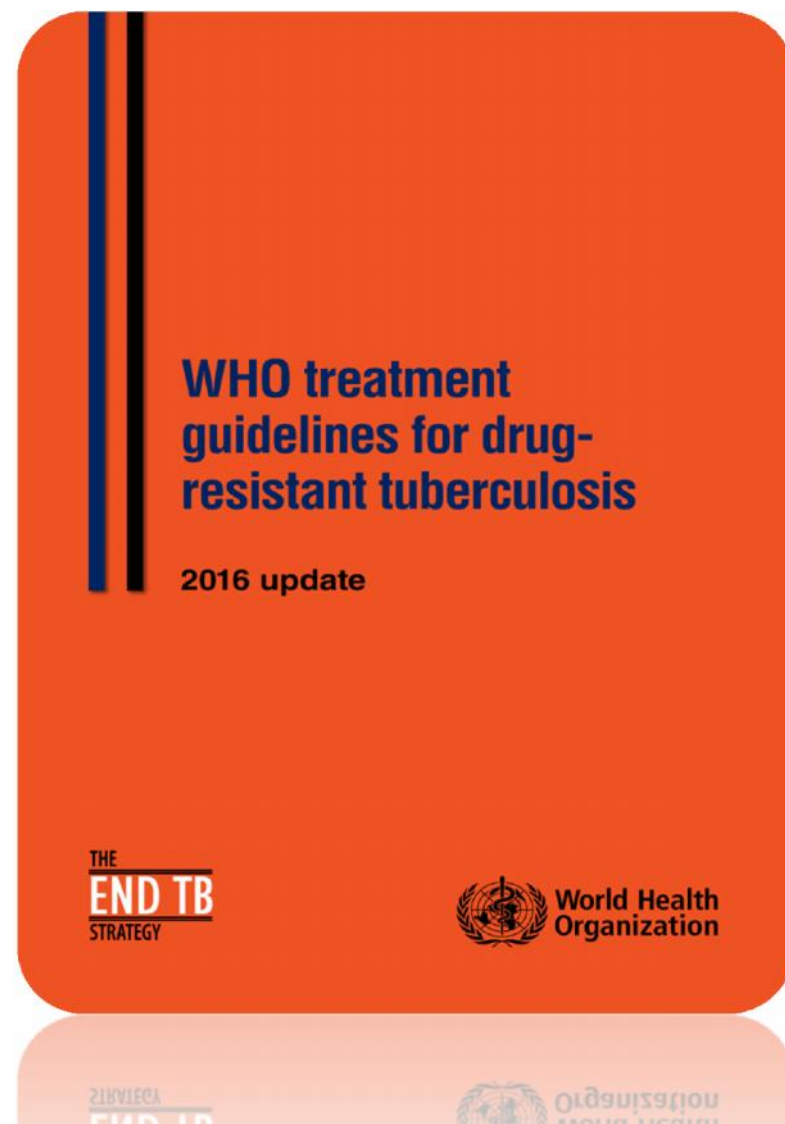
Guía de la OMS para tratamiento de TB resistente a fármacos

Actualización 2016

MSP Rafael Laniado-Laborín



Esta nueva guía es una actualización de la guía previa de la OMS de 2011 para tratamiento de la TB resistente a fármacos



Reclasificación de los fármacos antituberculosis



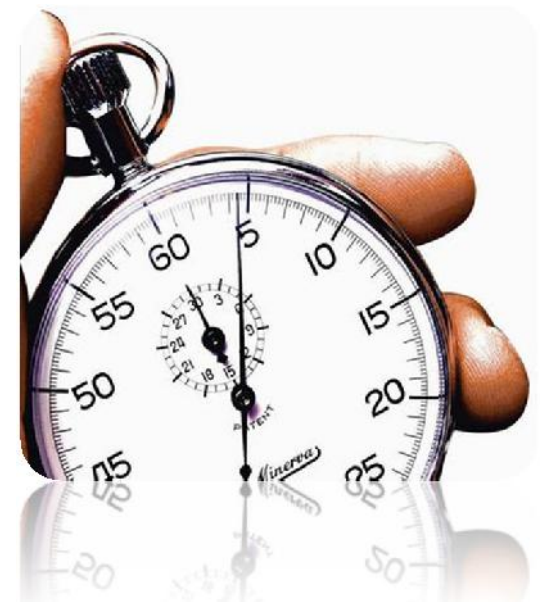
Clasificación tradicional de los fármacos anti-TB

Grupo	Fármacos
1	Isoniacida, Etambutol, Pirazinamida, Rifampicina
2	Inyectables de segunda línea: amikacina, kanamicina, capreomicina
3	Fluoroquinolonas: levofloxacino, moxifloxacino
4	Orales de segunda línea: protionamida, cicloserina, PAS
5	Eficacia poco clara: tioacetona, clofazimina , amoxicilina/clavulanato, claritromicina, linezolid , carbapenémicos

Reclasificación de los medicamentos para TB-DR

- **GRUPO A:** levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino
- **GRUPO B:** amikacina, capreomicina, kanamicina (estreptomicina); *en niños que no se encuentren graves se puede evitar el uso de estos agentes*
- **GRUPO C:** etionamida (o protionamida), cicloserina (Terizidona), **linezolid, clofazimina**
- **GRUPO D** (para añadir; no son parte del grupo central de fármacos)
 - GRUPO D1: pirazinamida, etambutol, isoniácida a dosis alta
 - **GRUPO D2: bedaquilina y delamanid**
 - GRUPO D3: PAS, imipenem-cilastatina, meropenem, amoxicilina-clavulanato

Tratamientos acortados para TB-MFR



Esquemas acortados para pacientes (adultos y niños) con TB-MFR (9-12 meses)

- Pacientes con resistencia a rifampicina o MFR
- Que ***no han sido tratados previamente*** con fármacos de segunda línea
- Se ***ha excluido resistencia a quinolonas o inyectables*** de segunda línea
- Si hay resistencia a otras drogas (por ej. Z) no se recomienda
RECOMENDACIÓN CONDICIONAL, INSUFICIENTE EVIDENCIA

¿Qué régimen acortado recomienda la OMS?

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H(↑dosis)-E/ 5 Mfx-Cfz-Z-E

Dosis utilizadas en el STREAM (régimen B)

Fármaco	<33 kilos	33-50 kilos	>50 kilos
Moxifloxacino	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimina	50 mg	100 mg	100 mg
Etambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pirazinamida	1,000 mg	1,000 mg	2,000 mg
Isoniazida	300 mg	400 mg	600 mg
Protionamida	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamicina	15 mg/kg (máximo 1 gr/día)		

Esquemas convencionales (adultos y niños) para TB-MFR

- En pacientes con resistencia a rifampicina o MFR se recomienda un ***régimen con al menos 5 fármacos efectivos*** durante la fase intensiva, incluyendo pirazinamida y cuatro drogas efectivas de segunda línea (una del grupo A, una del grupo B y al menos dos del grupo C)

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL, INSUFICIENTE EVIDENCIA

Esquemas convencionales (adultos y niños) para TB-MFR

- Si no se cuenta con suficientes medicamentos efectivos de los grupos A-C, se puede utilizar un medicamento del grupo D2 y otros agentes del grupo D3 para armar esquema con 5 fármacos
- El régimen se puede reforzar con isoniacida a dosis alta y/o etambutol

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL, INSUFICIENTE EVIDENCIA

- No existen cambios en las recomendaciones con respecto a las guías interinas de la OMS para bedaquilina (2013) y delamanid (2014) que ahora integran el grupo D2 de fármacos para añadir al esquema ***sin considerarse como fármacos del grupo central de medicamentos***

Cirugía en tuberculosis MFR

- La resección electiva parcial (lobectomía o resección en cuña) puede utilizarse como complemento al tratamiento farmacológico

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL, INSUFICIENTE EVIDENCIA

Resumen de cambios entre las guías 2011 y 2016

2011	2016
Uso de pruebas rápidas para diagnóstico de resistencia a RIF y PSF rápidas para detección de resistencia a RIF/INH Se recomienda >métodos convencionales (o si no se cuenta con algún método) al momento del diagnóstico Recomendación condicional, muy pobre calidad de la evidencia	Uso de pruebas rápidas para diagnóstico de resistencia a RIF en adultos y niños >métodos convencionales al momento del diagnóstico Recomendación sólida, alta certeza de la evidencia

Resumen de cambios entre las guías 2011 y 2016

2011	2016
Composición del régimen convencional para TB-MFR • Siempre utilizar una FQ (recomendación firme, pobre evidencia) de nueva generación (recomendación condicional, pobre evidencia) • Siempre utilizar Eto o Pto (recomendación firme, pobre evidencia) • El régimen debe incluir FQ, ISL, Eto, Pza, Cs (o PAS) • El régimen debe incluir al menos 5 fármacos efectivos (incluyendo un ISL en la fase intensiva) (recomendación condicional, pobre evidencia)	• En pacientes con R o MFR: 5 fármacos, cuatro del grupo central A (1), B (1), C (2), y Pza (recomendación condicional, pobre evidencia) • Si no se logra completar un esquema con 5 fármacos, añadir un fármaco del grupo D2 o D3 • Se recomienda fortalecer el régimen con H altas dosis y Emb (recomendación condicional, pobre evidencia)

Resumen de cambios entre las guías 2011 y 2016

2011	2016
Inicio del TARV en co-infección con VIH • todos los pacientes MFR co-infectados deben recibir TARV <i>sin importar las cuentas de CD4</i> lo más temprano posible (dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento MFR) (recomendación firme, pobre evidencia)	SIGUE SIENDO VALIDA

Preguntas frecuentes con respecto tratamientos acortados para TB-MFR

- ¿Existen otros esquemas de tratamiento acortado?

- **SI**

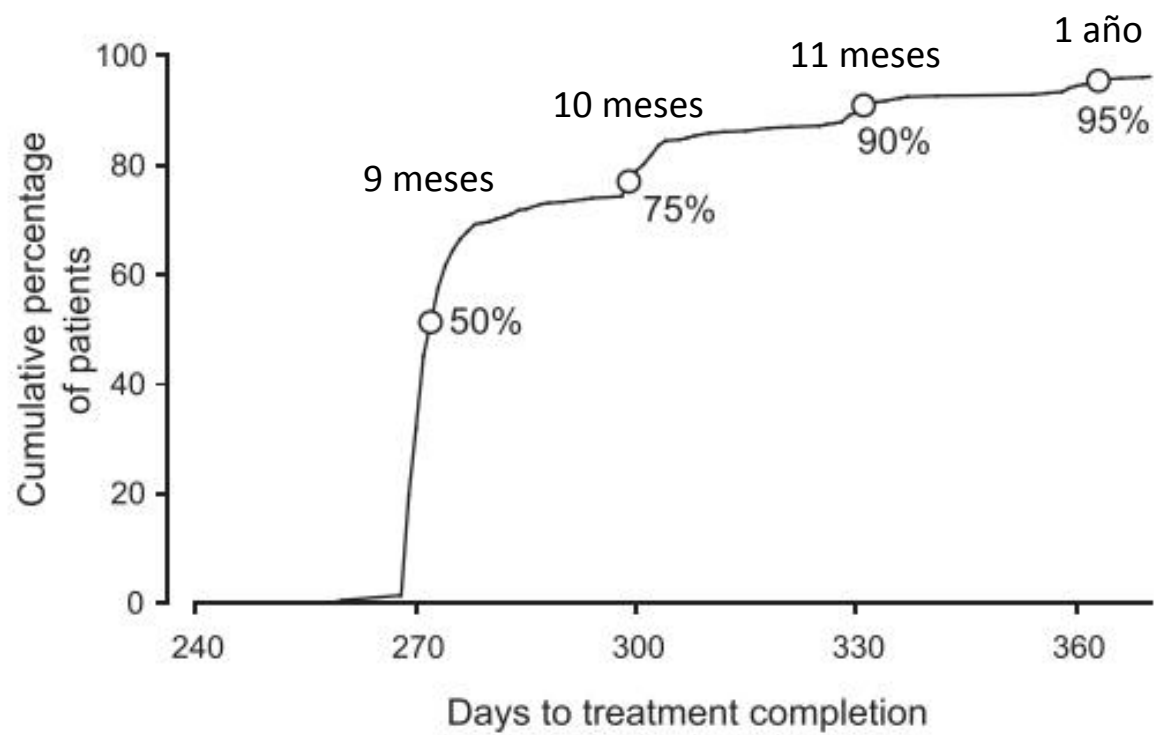
El régimen de Bangladesh

TABLE 1. REGIMENS SEQUENTIALLY USED IN THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS, BANGLADESH DAMIEN FOUNDATION PROJECTS

Regimen (sequence)	Intensive Phase	Continuation Phase 1	Continuation Phase 2	Patients Enrolled	
				Number	Col %
1	3* KCOEHZP	12 OEHZP	6 EP	59	13.8
2	3(+) KCOEHZP	12 OHEZP		44	10.3
3	3(4) KCOEZP	12 OEZP		35	8.2
4	3(+) KCOEHZP	12 OHEZ		45	10.5
5	3(+) KCOEHZP	12 OHEZC		38	8.9
6	4(+) KCGEHZP	5 GEZC		206	48.2
Total number of patients enrolled				427	100.0

Definition of abbreviations: C = clofazimine; Col % = column percent; E = ethambutol; G = gatifloxacin; H = isoniazid; K = kanamycin; O = ofloxacin; P = prothionamide; Z = pyrazinamide.

* Numbers in front of phase indicate months. 3(4) indicates minimum of 3 mo, prolonged to 4 mo if no conversion by end of 3 mo. 3(+) indicates minimum of 3 mo, prolonged until conversion is achieved, if no conversion by the end of 3 mo. 4(+) indicates minimum of 4 mo, prolonged until conversion is achieved, if no conversion by the end of 4 mo. All drugs were given daily throughout under direct observation.



STUDY PROTOCOL

Open Access

Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial

Andrew J Nunn^{1*}, ID Rusen², Armand Van Deun^{2,3}, Gabriela Torrea³, Patrick PJ Phillips¹, Chen-Yuan Chiang^{2,4}, S Bertel Squire⁵, Jason Madan⁶ and Sarah K Meredith¹

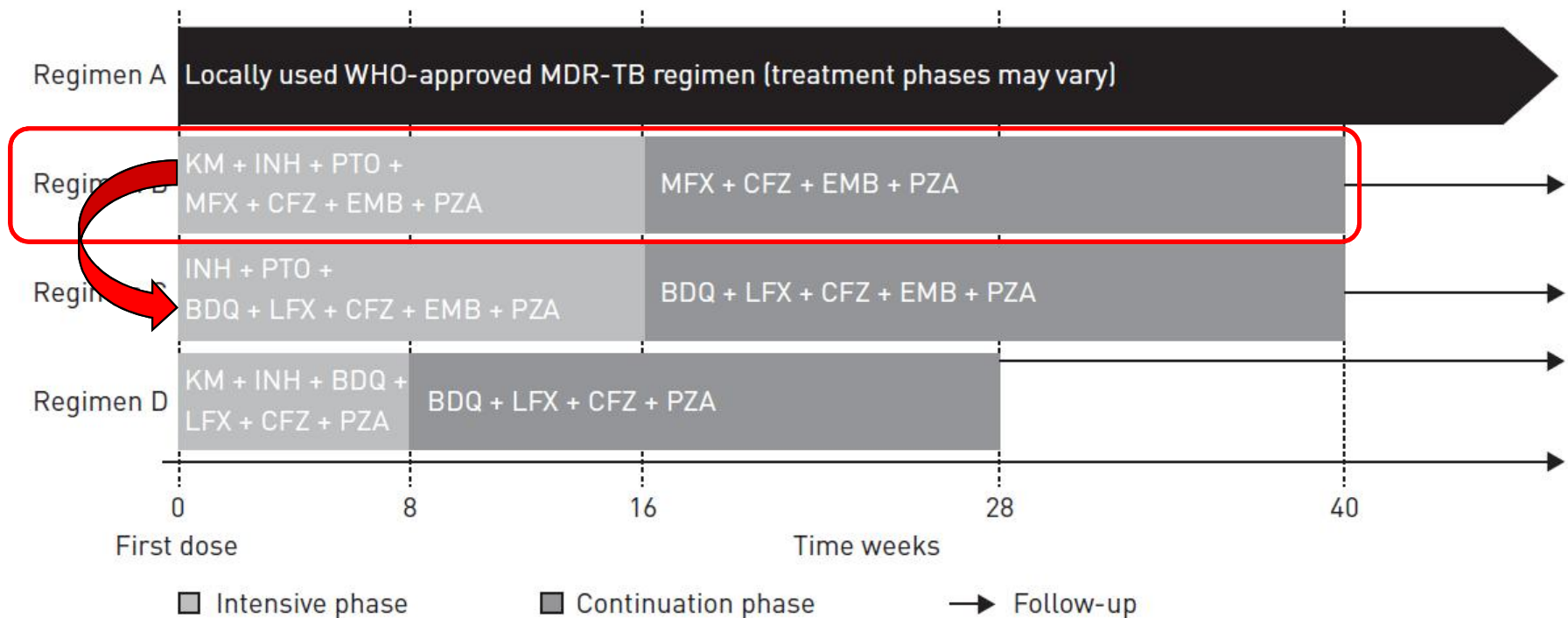


FIGURE 1 STREAM (Evaluation of a Standardised Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis) treatment regimens. WHO: World Health Organization; MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; KM: kanamycin; INH: isoniazid; PTO: prothionamide; MFX: moxifloxacin; CFZ: clofazimine; EMB: ethambutol; PZA: pyrazinamide; BDQ: bedaquiline; LFX: levofloxacin.

¿Porqué la OMS recomienda este régimen si la evidencia se considera insuficiente?

- La recomendación de la OMS es **CONDICIONAL** ya que la evidencia del estudio STREAM no se tendrá si no hasta el 2018

¿Cuál es la tasa de éxito de los tratamientos cortos para TB-MFR?

Patrón de resistencia	Régimen acortado	Régimen convencional
Todos los casos	90.3% (87.8%- 92.4%)	78.3% (71.2%- 84%)
FQ y Z resistentes	67.9% (47.6%-84.1%)	59.1% (50.6%-67.1%)
FQ (S)/Z (R)	88.8% (47.3%-98.6%)	81.4% (71.6%-88.4%)
FQ (R)/Z (S)	80.0% (50.0%-94.1%)	64.4% (49.6%-76.9%)
FQ y Z (S)	96.8% (77.3%-99.6%)	83.5% (75.7%-89.2%)

*1,008 pacientes en tratamiento acortado vs. 1,116 en convencional

LA TASA DE RECAIDA EN LOS QUE COMPLETARON EL TRATAMIENTO <1%

¿Todos los pacientes pueden tratarse con un régimen corto para TB-MFR?

• NO

- No se recomienda si:
 - se sospecha o confirma resistencia a alguno de los fármacos del régimen (excepto H)
 - exposición a algún fármaco de segunda línea del régimen por >1 mes
 - intolerancia o riesgo de toxicidad por uno o más de los fármacos del régimen (p.ej. interacciones, cardiotoxicidad)
 - embarazo
 - TB extrapulmonar
 - no se cuenta con todos los fármacos del régimen en el país
 - no se ha confirmado la resistencia a R/MFR por métodos moleculares o convencionales
- La TB pediátrica y la co-infección por VIH no constituyen una contraindicación a pesar de que se cuenta con poca experiencia

¿Este tratamiento se puede utilizar en cualquier país?

- **SI**

- 20 países en África y Asia ya lo están utilizando

¿Todos los casos requieren PSF para DSL?

- **SI**

- No se recomienda si hay resistencia a FQ e ISL

¿Se pueden hacer cambios al esquema?

- **SI y NO**

- kanamicina ↔ amikacina: OK
- etionamida ↔ protionamida: OK

- **NO SE DEBEN HACER CAMBIOS FUERA DE ESTOS 2**

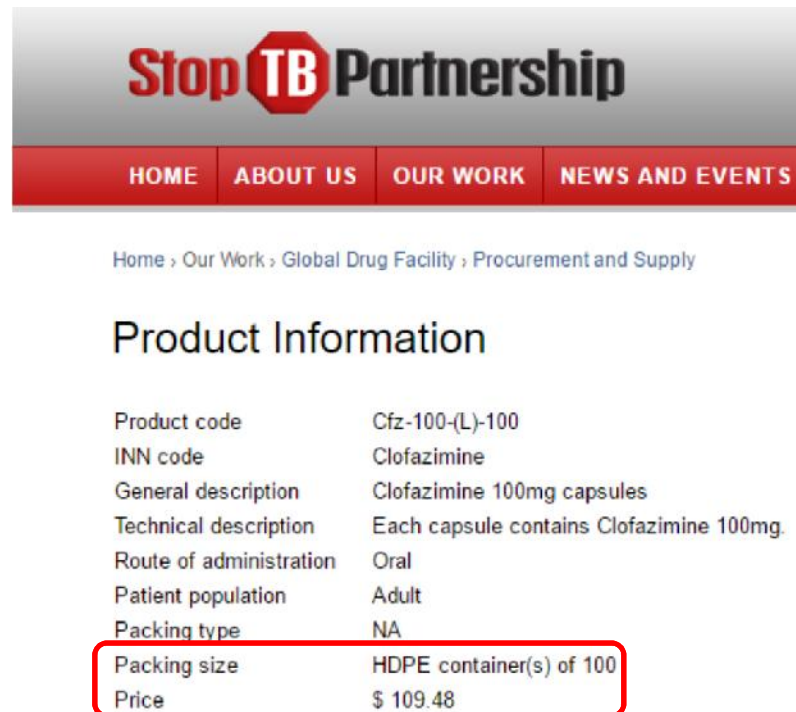
¿Y si el paciente no responde al tratamiento?

- Continúa el tratamiento con la duración de un esquema convencional

¿Cuánto cuestan los tratamientos cortos?

- Una cuarta parte de lo que cuestan los tratamientos convencionales

¿Y donde consigo la clofazimina?



The screenshot shows the Stop TB Partnership website. The header includes the logo and navigation links: HOME, ABOUT US, OUR WORK, and NEWS AND EVENTS. The breadcrumb trail reads: Home > Our Work > Global Drug Facility > Procurement and Supply. The main heading is 'Product Information'. Below it is a table with product details. The last two rows, 'Packing size' and 'Price', are highlighted with a red border.

Product code	Cfz-100-(L)-100
INN code	Clofazimine
General description	Clofazimine 100mg capsules
Technical description	Each capsule contains Clofazimine 100mg.
Route of administration	Oral
Patient population	Adult
Packing type	NA
Packing size	HDPE container(s) of 100
Price	\$ 109.48

*está permitido adquirirla con los recursos del Fondo Mundial

