

Un esquema de tratamiento de cuatro meses para la tuberculosis pulmonar con rifapentina y moxifloxacina tuvo eficacia similar al tratamiento habitual de seis meses

A four-month treatment scheme for pulmonary tuberculosis with rifapentine and moxifloxacin had a similar efficacy as the standard six-month treatment

Comentado de:

Dorman S, et al. *N Engl J Med.* 2021 May 6; 384(18): 1705–1718. PMID: 33951360. DOI: 10.1056/NEJMoa2033400¹.

Objetivo

Evaluar si los esquemas abreviados de tratamiento con rifapentina en el tratamiento para tuberculosis pulmonar pueden producir resultados al menos tan favorables como el tratamiento estándar de seis meses en un periodo más corto de tiempo.

Diseño y lugar

Ensayo clínico de no inferioridad, abierto, de fase 3, aleatorizado, controlado y multicéntrico, realizado entre 2016 y 2018 en 13 países: Brasil, China, Haití, India, Kenia, Malawi, Perú, Sudáfrica, Tailandia, Uganda, Estados Unidos, Vietnam y Zimbabwe.

Participantes

Fueron incluidas las personas con edad mayor o igual a 12 años que tuvieran diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar por baciloscopia o prueba de amplificación de ácidos nucleicos. Todos los participantes realizaron un cultivo de esputo para confirmar la infección por *M. tuberculosis* y la sensibilidad del microorganismo a los medicamentos utilizados en el estudio.

Fueron excluidas las personas que estuvieran embarazadas o en período de lactancia, quienes tuvieran alergia o intolerancia a alguno de los fármacos utilizados en el estudio o que hubieran realizado tratamiento antituberculoso en los seis meses previos, entre otros.

Intervención

Los participantes fueron asignados en proporción 1:1:1 a las siguientes ramas de tratamiento:

- Esquema habitual (grupo control): ocho semanas de una toma diaria de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguidas de 18 semanas de isoniacida y rifampicina.
- Esquema abreviado con rifapentina y moxifloxacina: ocho semanas de una toma diaria de isoniacida, rifapentina, pirazinamida y moxifloxacina, seguidas nueve semanas de isoniacida, rifapentina y moxifloxacina.
- Esquema abreviado con rifapentina: ocho semanas de una toma diaria de isoniacida, rifapentina, pirazinamida y etambutol, seguidas de nueve semanas de isoniacida y rifapentina.

Medición de los resultados principales

El desenlace principal de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses, definida por la ausencia de síntomas y signos clínicos de tuberculosis y un esputo negativo o bien incapacidad para producirlo. La seguridad fue evaluada mediante el monitoreo de eventos adversos de grado 3 o superior que hubieran ocurrido durante el período de tratamiento.

Para el análisis de los resultados la población fue dividida en cuatro grupos: por intención de tratar, elegibles microbiológicamente (aquellos en quienes se confirmaba mediante cultivo la

infección por *M. tuberculosis* sensible a los fármacos utilizados en el estudio), evaluables (participantes elegibles microbiológicamente que tenían resultado evaluable al final del estudio, es decir favorable o desfavorable sin pérdida de seguimiento), adherente por protocolo (participantes evaluables que tomaban al menos el 75 % o 95 % de las dosis de medicamentos).

El margen de no inferioridad para este estudio fue definido como una diferencia en la supervivencia libre de tuberculosis menor al 6,6 %, teniendo en cuenta la diferencia máxima aceptable desde el punto de vista clínico.

Resultados principales

Fueron incluidas 2.516 personas en el análisis por intención de tratar, de las cuales 2.343 (93 %) eran microbiológicamente elegibles. El 71 % de los participantes en este grupo eran hombres, con una mediana de edad de 31 años (intervalo intercuartílico 13,7 a 81,4). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento en cuanto a las características basales de los participantes. De la población microbiológicamente elegible, 2.234 (95 %) tenían un resultado evaluable a los 12 meses.

La Tabla 1 y Tabla 2 presentan los resultados respecto al desenlace primario para los esquemas de rifapentina con moxifloxacina y rifapentina sola, respectivamente. Como puede observarse, el esquema de rifapentina con moxifloxacina fue no inferior al tratamiento estándar en la población microbiológicamente elegible y en la población evaluable, mientras que el esquema con rifapentina sin moxifloxacina no cumplió con los criterios de no inferioridad en esos grupos.

Por otro lado, la incidencia de efectos adversos de grado 3 o superior durante el periodo de tratamiento fue similar para el grupo rifapentina con moxifloxacina y para el grupo control (18,8 % vs. 19,3 %, diferencia ajustada 0,6 %, intervalo de confianza [IC] del 95 % -4,3 a 3,2), y levemente menor para el grupo solo con rifapentina con respecto al grupo control (14,3 %, diferencia ajustada -5,1 %, IC 95 % -8,7 a 1,5).

Conclusiones de los autores

La eficacia de un régimen abreviado de cuatro meses que contenía rifampicina y moxifloxacina fue no inferior con respecto al tratamiento estándar de seis meses para la tuberculosis.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: El estudio fue apoyado por los Centros para el Control de Enfermedades. (CDC, por sus iniciales en inglés), la División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del VIH/SIDA, Hepatitis Virales, ETS y Tuberculosis y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Institutos Nacionales de Salud (NHI, por sus iniciales en inglés) de los EE.UU. Sanofi donó rifapentina y el resto de los medicamentos utilizados en el ensayo, financió el envío de los medicamentos de prueba a todos los sitios y brindó apoyo financiero para las pruebas farmacocinéticas y la preparación del informe final del estudio clínico. Uno de los autores informó haber recibido una subvención, pagada a su institución, de Pfizer y otro recibió honorarios de consultoría de Sanofi.



Tabla 1. Comparación entre el régimen que incluía rifapentina con moxifloxacina y el tratamiento estándar. Abreviatura: IC: intervalo de confianza. Nota: Se marcan con un asterisco(*) los grupos que cumplen con los criterios de no inferioridad (límite inferior del intervalo de confianza menor de 6,6%).

Grupos de análisis	Esquema abreviado con rifapentina y moxifloxacina, % (n/N)	Tratamiento estándar, % (n/N)	Diferencia de riesgo absoluto (IC 95%)
Intención de tratar	21,3 (181/849)	20,9 (173/829)	0,4 (-3,5 a 4,3)*
Microbiológicamente elegible	15,5 (123/791)	4,6 (112/768)	1,0 (-2,6 a 4,5)*
Evaluable	11,6 (88/756)	9,6 (70/726)	2,0 (-1,1 a 5,1)*
Por protocolo 75 %	6,1 (43/106)	3,1 (21/763)	3,0 (0,8 a 5,2)*
Por protocolo 95 %	5,8 (37/641)	2,7 (15/563)	3,1 (0,9 a 5,3)*

Tabla 2. Comparación entre el régimen con rifapentina sola y el tratamiento estándar. Abreviatura: IC: intervalo de confianza. Nota: Se marcan con un asterisco(*) los grupos que cumplen con los criterios de no inferioridad (límite inferior del intervalo de confianza menor de 6,6%).

Grupos de análisis	Esquema abreviado con rifapentina sola, % (n/N)	Tratamiento estándar, % (n/N)	Diferencia de riesgo absoluto (IC 95%)
Intención de tratar	23 (193/838)	20,9 (173/829)	2,1 (-1,8 a 6,1)*
Microbiológicamente elegible	17,7 (139/784)	14,6 (112/768)	3,0 (-0,6 a 6,6)
Evaluable	14,2 (107/752)	9,6 (70/726)	4,4 (1,2 a 7,7)
Por protocolo 75 %	10,5 (75/715)	3,1 (21/763)	7,3 (4,7 a 9,9)
Por protocolo 95 %	10,9 (71/650)	2,7 (15/563)	8,2 (5,5 a 11)

Comentario

La tuberculosis, infección bacteriana crónica de distribución mundial producida por cuatro microorganismos de la familia de las micobacterias, representa una de las principales causas de mortalidad en el mundo. La Organización de las Naciones Unidas se planteó la reducción de su incidencia y mortalidad como una de las metas relacionada con la salud incluidas en los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS) en 2015². En Argentina fueron notificados 10.896 casos de tuberculosis durante 2020, de los cuales 10.268 fueron incidentes (nuevos y recaídas)³.

En la actualidad, el tratamiento estándar consiste en una fase inicial de dos meses en la que se utilizan cuatro drogas (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) y una fase de continuación de cuatro meses con dos drogas (isoniacida y rifampicina)². El trabajo resumido aporta evidencia a favor de un tratamiento abreviado que incluya moxifloxacina y rifapentina.

Como fortalezas el estudio presentó una alta tasa de retención de participantes y un alto grado de completitud de las pruebas microbiológicas, las que reflejan la calidad de la implementación del ensayo. Sin embargo, este presenta algunas limitaciones puesto que no fue utilizado placebo y, por lo tanto, los participantes y el personal del sitio del ensayo conocían la asignación del grupo de tratamiento. A pesar de esta falta de enmascaramiento de la intervención, el riesgo de sesgo de medición fue minimizado mediante el ocultamiento tanto las asignaciones de los grupos de tratamiento como la semana del ensayo a los microbiólogos que manejaban las muestras de esputo y al equipo del centro de coordinación de datos¹.

En base a estos resultados los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE. UU. publicaron recientemente una guía en la que recomiendan un tratamiento abreviado como alternativa terapéutica. La principal ventaja relacionada con este tipo de régimen es la menor duración del tratamiento, lo que podría llevar a una mayor adherencia⁴. Sin embargo, en la guía enfatizan que el esquema está diseñado para ser administrado en entornos donde se encuentren disponibles de manera amplia el cultivo y las pruebas de resistencia a los fármacos, además de una infraestructura adecuada para el seguimiento y manejo de casos⁴. Por otro lado, hay muchos grupos poblacionales que no fueron incluidos en este ensayo clínico, como los niños pequeños, las personas embarazadas y los pacientes con tuberculosis extrapulmonar. La evidencia de no inferioridad no sería extrapolable a estos grupos o a entornos de menores recursos.

Las condiciones óptimas necesarias para implementar este tratamiento y los costos de los fármacos nos hacen repensar si es posible que este esquema pueda implementarse en Argentina, ya que el nuevo esquema puede llegar a tener un costo más de diez veces superior al valor del tratamiento estándar⁵. A esto se agrega que en la actualidad la rifapentina no está disponible en el mercado local, motivo por el cual habría que considerar los costos y las demoras en el tratamiento



relacionadas con su importación. En este punto, el régimen estándar lleva ventaja sobre la nueva propuesta, ya que en este país hay capacidad de producción de cada fármaco por separado y proyectos en curso cuyo objetivo es producir un comprimido con los cuatro fármacos, en línea con las recomendaciones de la OMS para mejorar la adherencia⁶.

Conclusiones de los comentaristas

El régimen abreviado con rifapentina y moxifloxacina por cuatro meses es una opción de tratamiento para pacientes mayores de 12 años con tuberculosis pulmonar sensible a estos fármacos. Más allá de las ventajas prácticas asociadas con este tipo de régimen, su costo representa una limitación importante para la adopción generalizada en Argentina.

Eros Miguel Angeletti, Brenda Garrido Mejía [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. . eros.angeletti@hospitalitaliano.org.ar, brenda.garrido@hospitalitaliano.org.ar]

Angeletti EM, Garrido Mejía B. Un esquema de tratamiento de cuatro meses para la tuberculosis pulmonar con rifapentina y moxifloxacina tuvo eficacia similar al tratamiento habitual de seis meses. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;26(1):e007058. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V26I2.7058>. Comentado de: Dorman S, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021 May 6; 384(18): 1705–1718. PMID: 33951360. DOI: 10.1056/NEJMoa2033400

Referencias

1. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1705–1723. Available from: 10.1056/NEJMoa2033400.
2. Argentina Ministerio de Salud Programa de Capacitación TRAPS. Infecciones Prevalentes en el Primer Nivel de Atención: Tuberculosis. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación.; 2018. Available from: <http://186.33.221.24/images/2018/FASC10.pdf>.
3. Argentina Ministerio de Salud de la Nación. Quinto boletín de Tuberculosis y Lepra en la Argentina; 2022. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-5-tuberculosis-y-lepra-en-la-argentina>.
4. Carr W, Kurbatova E, Starks A, et al. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(8):285–289. Available from: 10.15585/mmwr.mm7108a1.
5. Argentina Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Vademecum nacional de medicamentos;. Available from: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul> [Last access: 2022-03-14].
6. Argentina Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación. Vinculación estratégica para la realización de estudios orientados al tratamiento de la tuberculosis;. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/ciencia/dnpe/proyectos/vinculacion-estrategica-para-la-realizacion-de-estudios-orientados-al> [Last access: 2023-03-14].