

Journal Club de ICAP

El Journal Club de ICAP está diseñado para informar al personal y a los colegas de ICAP sobre la literatura científica más reciente dado que brinda un resumen sucinto y un análisis crítico de estudios importantes, y analiza las implicaciones de la investigación en el trabajo clínico.

Artículo

Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. **Bedaquiline–Pretomanid–linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis [Regímenes de bedaquilina-pretomanida-linezolid para la tuberculosis resistente a los medicamentos]**. *N Engl J Med*. 2022;387(9):810-823.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119430>

Resumen del estudio

El ensayo ZeNix, parcialmente ciego y aleatorizado, evaluó la eficacia y la seguridad de dosis alternativas de linezolid en el régimen oral de seis meses de bedaquilina-pretomanida-linezolid para la tuberculosis (TB) altamente resistente a los medicamentos.

Escenario del estudio

- Centros de ensayos clínicos en Sudáfrica (4), el país de Georgia (1), Moldavia (1) y Rusia (5).

Métodos

- Se inscribieron participantes con TB pulmonar extremadamente resistente a los medicamentos (XDR), TB pre-XDR o TB resistente a la rifampicina.
 - La TB XDR se definió como la resistencia a la rifampicina, una fluoroquinolona y un aminoglucósido.
 - La TB pre-XDR se definió como la resistencia a la rifampicina más la resistencia a una fluoroquinolona o a un aminoglucósido.
 - La TB resistente a la rifampicina se definió como *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina (con o sin resistencia a la isoniazida) y que no respondió al tratamiento, o para la cual se suspendió un régimen de segunda línea debido a efectos secundarios ≥ 6 meses antes de la inscripción.
- Los participantes fueron excluidos si tenían infección por VIH y un recuento de células CD4 $< 100/\text{mm}^3$; un riesgo de arritmia; un nivel de alanina aminotransferasa y un nivel de aspartato aminotransferasa superior a 3 veces el límite superior del rango normal; neuropatía periférica de grado 3 o superior; o si habían recibido previamente cualquiera de los tres medicamentos del ensayo o delamanida durante ≥ 2 semanas antes de la inscripción.
- Todos los participantes recibieron tratamiento durante 26 semanas, con la opción de extenderlo a 39 semanas si se sospechaba que la enfermedad estaba activa entre las semanas 16 y 26.
- Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1:1) a uno de los cuatro regímenes de linezolid, con 1200 mg o 600 mg al día durante 26 semanas o 9 semanas. La aleatorización se estratificó según el estado del VIH y la clasificación de la resistencia al medicamento.
- Además de linezolid, todos los participantes recibieron 26 semanas de bedaquilina (200 mg diarios durante 8 semanas, seguidos de 100 mg diarios durante 18 semanas) y pretomanida (200 mg diarios durante 26 semanas).

- La dosis de linezolidina podía reducirse gradualmente (1200 mg, 600 mg, 300 mg o 0 mg) en respuesta a los eventos adversos.
- Se usaron placebos emparejados para ocultar a los participantes, al personal del centro y al equipo del ensayo la dosis y la duración de la linezolidina.
- La adherencia se controló mediante la observación directa si el participante estaba en el hospital o mediante la comprobación de las tarjetas de medicamentos y la cuenta de tabletas restantes en frascos de los medicamentos del ensayo durante las visitas al centro.
- Las visitas se realizaron semanalmente durante las primeras 8 semanas, cada 2 semanas hasta la semana 20 y luego cada 3 semanas hasta el final del tratamiento. Se realizó un seguimiento de los participantes durante al menos 78 semanas después de la finalización del tratamiento.
- En la visita de selección, se obtuvieron muestras de esputo para realizar un frotis microscópico, pruebas moleculares para resistencia a la rifampicina y cultivos en medio líquido en un sistema de tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT). Las muestras para el cultivo en el sistema MGIT se obtuvieron semanalmente durante 4 semanas y en las semanas 6, 8, 10, 12, 16, 20, 23 y 26, y en cada visita de seguimiento después de finalizar el tratamiento.
- Las muestras aisladas de *M. tuberculosis* de los cultivos iniciales y el primer cultivo positivo en la semana 16 o después en los participantes que no respondieron al tratamiento se enviaron para la concentración inhibitoria mínima (MIC) del MGIT de la bedaquilina, la pretomanida y la linezolidina; pruebas de susceptibilidad a medicamentos de MGIT para medicamentos de primera línea (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol y estreptomycin), kanamicina y moxifloxacin; y para la secuenciación del genoma completo. Se analizaron muestras aisladas de *M. tuberculosis* de participantes con recurrencia de TB con el uso de la secuenciación del genoma completo para distinguir entre recaída y reinfección.
- Los eventos adversos se registraron en cada visita del ensayo, y se realizaron pruebas de seguridad de laboratorio semanalmente durante las primeras 8 semanas y en las visitas programadas durante el tratamiento. También se realizaron controles electrocardiográficos, exámenes para evaluar la visión y evaluaciones de neuropatía periférica a intervalos programados.
- El variable principal de valoración fue la incidencia de un resultado desfavorable, definido como fracaso del tratamiento o recaída de la enfermedad (clínica o bacteriológica) 26 semanas después de finalizar el tratamiento.
 - El fracaso del tratamiento bacteriológico se definió como el hecho de no alcanzar o mantener un estado de cultivo negativo durante el tratamiento.
 - El fracaso del tratamiento clínico se definió como un cambio del tratamiento de la TB especificado en el protocolo debido a la falta de eficacia clínica, el retratamiento por TB, o la muerte relacionada con la TB a las 26 semanas después de la finalización del tratamiento.
- La conversión de cultivo se definió como la obtención de al menos dos muestras negativas de cultivo consecutivas con un intervalo mínimo de 7 días. La recaída se definió como un estado de conversión de cultivo negativo que no se mantuvo durante el seguimiento, y un cultivo positivo de una cepa de *M. tuberculosis* que se confirmó como genéticamente idéntica a la inicial.
- Se consideró que los participantes tenían un resultado favorable si continuaban teniendo un estado de cultivo negativo durante el tratamiento hasta el final del seguimiento y si no se los había clasificado ya como resultado desfavorable.

- Los puntos finales secundarios incluyeron el fracaso del tratamiento bacteriológico o clínico y la recaída a las 78 semanas posteriores al final del tratamiento, y el tiempo hasta la conversión del cultivo de esputo.
- Los eventos adversos que ocurrieron o empeoraron durante el período de tratamiento se definieron como eventos que ocurrieron entre el inicio del tratamiento y 14 días después de finalizar el mismo. Todos los participantes que recibieron al menos una dosis de un medicamento del ensayo se incluyeron en la población de análisis de seguridad.
- Para los análisis primarios se utilizó una población por intención de tratar modificada, definida como todos los participantes que se sometieron a aleatorización, excepto aquellos excluidos debido a violaciones del protocolo antes de la aleatorización; aquellos que se determinó que no tienen TB resistente a los medicamentos (según lo confirmado por una muestra de esputo obtenida dentro de los 3 meses anteriores a la selección); aquellos que se perdieron durante el seguimiento después de un tratamiento exitoso; o los que fallecieron por una causa no relacionada con la TB.

Población del estudio y seguimiento

- En total, se examinaron 248 participantes, y 181 se aleatorizaron entre noviembre de 2017 y diciembre de 2019. Se asignaron 45 participantes a cada grupo, excepto el grupo que recibió 1200 mg de linezolidina durante 9 semanas, que tuvo 46 participantes.
- En general, el 41,4 % de los participantes tenía TB XDR, el 47,0 % tenía TB pre-XDR y el 11,6 % tenía TB resistente a la rifampicina. Todos los participantes con TB resistente a la rifampicina tenían resistencia a la isoniazida, por lo que su TB se clasificó como resistente a múltiples medicamentos.
- De los asignados aleatoriamente, el 67 % eran hombres, el 64 % eran blancos y el 80 % eran VIH negativos.
- De los 143 participantes con al menos un cultivo positivo entre la selección y la semana 4 que se analizó, 11 tenían muestras aisladas iniciales que eran resistentes a al menos un medicamento del ensayo.

Resultados primarios

- En los análisis por intención de tratar modificados, los participantes se clasificaron con un resultado favorable a las 26 semanas en:
 - el 93 % de los participantes que recibieron 1200 mg de linezolidina durante 26 semanas
 - el 89 % de los participantes que recibieron 1200 mg de linezolidina durante 9 semanas
 - el 91 % de los participantes que recibieron 600 mg de linezolidina durante 26 semanas
 - el 84 % de los participantes que recibieron 600 mg de linezolidina durante 9 semanas
- El fracaso del tratamiento o la recaída bacteriológica representaron cinco de los 19 resultados desfavorables a las 26 semanas de seguimiento.

Resultados secundarios

- En los análisis por intención de tratar modificados, los participantes se clasificaron con un resultado favorable a las 78 semanas de seguimiento en:
 - el 93 % de los participantes que recibieron 1200 mg de linezolidina durante 26 semanas
 - el 89 % de los participantes que recibieron 1200 mg de linezolidina durante 9 semanas
 - el 89 % de los participantes que recibieron 600 mg de linezolidina durante 26 semanas
 - el 80 % de los participantes que recibieron 600 mg de linezolidina durante 9 semanas
- Tres participantes tuvieron resultados desfavorables a las 78 semanas de seguimiento, de los cuales dos habían recibido 600 mg de linezolidina durante 9 semanas y tuvieron una recaída bacteriológica, y uno tenía resistencia inicial a la bedaquilina y la linezolidina. Además, un participante que había recibido

600 mg de linezolida durante 26 semanas fue tratado nuevamente por TB después de 39 semanas de seguimiento sin cultivos positivos.

- Los tiempos medios de conversión de cultivo fueron:
 - 4 semanas (rango intercuartílico [RIC], 2 a 8) en los grupos que recibieron 1200 mg de linezolida durante 26 semanas o 9 semanas
 - 6 semanas (RIC, 3 a 8) en el grupo que recibió 600 mg de linezolida durante 26 semanas
 - 6 semanas (RIC, 3 a 10) en el grupo que recibió 600 mg de linezolida durante 9 semanas

Resultados de seguridad

- Al menos un evento adverso se produjo o empeoró durante el tratamiento en el 86,2 % de los participantes, y se informaron eventos adversos graves en el 6,1 %.
- La dosis de linezolida fue modificada (se interrumpió, se redujo o se suspendió) en:
 - el 51 % de los participantes que recibieron 1200 mg de linezolida durante 26 semanas
 - el 30 % de los participantes que recibieron 1200 mg de linezolida durante 9 semanas
 - el 13 % de los participantes que recibieron 600 mg de linezolida durante 26 semanas o 9 semanas
- Se notificó neuropatía periférica de grado 3 o inferior en:
 - el 38 % de los participantes que recibieron 1200 mg de linezolida durante 26 semanas
 - el 24 % de los participantes que recibieron 1200 mg de linezolida durante 9 semanas
 - el 24 % de los participantes que recibieron 600 mg de linezolida durante 26 semanas
 - el 13 % de los participantes que recibieron 600 mg de linezolida durante 9 semanas
- Cuatro participantes, todos los cuales habían recibido 1200 mg de linezolida durante 26 semanas, tuvieron una neuropatía óptica que se resolvió.
- Se informó de mielosupresión confirmada por laboratorio en:
 - el 22 % del grupo que recibió 1200 mg de linezolida durante 26 semanas
 - el 15 % del grupo que recibió 1200 mg de linezolida durante 9 semanas
 - el 2 % del grupo que recibió 600 mg de linezolida durante 26 semanas
 - el 7 % del grupo que recibió 600 mg de linezolida durante 9 semanas
- En los grupos de tratamiento, el 26 % de los participantes tuvo uno o más eventos adversos relacionados con el hígado, con números similares en cada grupo.

Análisis crítico

El ensayo ZeNix, parcialmente ciego y aleatorizado, encontró que un régimen oral de bedaquilina-pretomanida-linezolida con 600 mg diarios de linezolida durante 26 semanas tenía el perfil de riesgo-beneficio más favorable entre los cuatro regímenes estudiados para el tratamiento de la TB altamente resistente a los medicamentos. Este régimen tuvo un perfil de efectos secundarios más favorable que los regímenes que contenían 1200 mg de linezolida y una menor incidencia de fracaso del tratamiento en comparación con el grupo que recibió 600 mg de linezolida durante 9 semanas.

A la hora de interpretar los resultados del estudio, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- No se utilizó un grupo de control de atención estándar en este ensayo, lo que dificulta la evaluación de la eficacia observada de los regímenes del ensayo. Sin embargo, la eficacia observada es coherente con la del estudio Nix-TB.¹
- Se informó una mayor incidencia de neuropatía periférica entre los participantes de Sudáfrica que entre los de Georgia, Moldavia o Rusia, pero no se pudieron identificar factores explicativos, incluido el estado del VIH, lo que sugiere que este resultado justifica una mayor investigación.

- Los análisis de subgrupos planificados encontraron que la edad, el sexo y el estado del VIH no influyeron en los resultados. Sin embargo, el 80 % de los participantes eran VIH negativos y se excluyeron aquellos con un recuento de células CD4 <math><100/\text{mm}^3</math>, lo que limita la posibilidad de generalizar estos resultados en poblaciones de personas que viven con VIH, especialmente entre aquellas con enfermedad por VIH avanzada.
- De los 11 participantes identificados con resistencia inicial a al menos un medicamento del ensayo, solo tres tuvieron un resultado microbiológico desfavorable, y los tres recibieron 1200 mg de linezolidina durante 9 semanas. Esto sugiere que aquellos que reciben un tratamiento de menor duración pueden ser más vulnerables al fracaso del tratamiento y destaca la necesidad de realizar pruebas de susceptibilidad a los medicamentos.
- Incluso con el régimen preferido, casi una cuarta parte de los participantes tenían neuropatía periférica. Esto puede hacer que el régimen sea difícil de administrar, tanto para los pacientes como para los programas.

Implicaciones

El ensayo ZeNix, parcialmente ciego y aleatorizado, sobre regímenes alternativos de linezolidina en el tratamiento con bedaquilina-pretomanida-linezolidina de la TB altamente resistente a los medicamentos encontró que un régimen con 600 mg de linezolidina durante 26 semanas tuvo el perfil de riesgo-beneficio más favorable entre los cuatro regímenes estudiados. Un régimen de bedaquilina-pretomanida-linezolidina tiene la ventaja de ser un régimen totalmente oral con alta eficacia, pero la alta incidencia de eventos adversos con 1200 mg de linezolidina dificulta su administración. Una dosis menor de linezolidina de 600 mg, con menos efectos tóxicos y una eficacia similar, tiene el potencial de mejorar las tasas de finalización del tratamiento y los resultados de la TB.

Referencias

- 1) Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis [Tratamiento de la tuberculosis pulmonar altamente resistente a los medicamentos]. *N Engl J Med.* 2020; 382: 893-902.

La sinopsis de este artículo fue escrita por la Dra. Cassia Wells. Comparta sus opiniones sobre este artículo o sugiera un artículo para Journal Club enviando un correo electrónico a caw2208@columbia.edu.