

UNA GUÍA PARA ACTIVISTAS SOBRE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS



Julio 2020. Traducción noviembre 2020

Escrito por: Lindsay McKenna

Revisado por: Christophe Perrin, Diptendu Bhattacharya, Gloria Kerubo Moses, Jennifer Furin, Jimmy Galarza Castillo, Lynette Mabote, Mike Frick, Oxana Rucsineanu, Sergey Kondratyuk y Vivian Cox

I. INTRODUCCIÓN Y CONTEXTO

En 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó directrices actualizadas en las que se establecía una nueva norma mundial de atención para el tratamiento de la tuberculosis **resistente a los medicamentos** (DR-TB).¹ Las directrices actualizadas refuerzan el uso de regímenes estandarizados más cortos y se alejan del uso de **agentes inyectables** (véase el recuadro más abajo) que anteriormente se consideraba una piedra angular del tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.

La OMS introdujo por primera vez en 2016 directrices que apoyaban el uso de un régimen estandarizado más corto para la tuberculosis farmacorresistente.² En el decurso de varios años, y en respuesta a las pruebas que iban surgiendo, la OMS modificó la composición del régimen estandarizado más corto recomendado en las **condiciones de programa**, sustituyendo el agente inyectable por bedaquilina.¹ En la última iteración de sus directrices, la OMS también apoya el uso de otros regímenes más cortos a base de bedaquilina en **condiciones de investigación** operativa (es decir, el nuevo **régimen Nix-TB** y las modificaciones del régimen más corto estandarizado).³

El nuevo estándar mundial de tratamiento ofrece regímenes de tratamiento más cortos, más eficaces y menos tóxicos. También pone de manifiesto lo que está en juego cuando las personas y las comunidades afectadas por la TB resistente a los medicamentos no pueden acceder a los mejores tratamientos disponibles: la morbilidad prolongada y el tiempo de ausencia del trabajo, que se traducen en pérdida de ingresos e inestabilidad financiera, el desarrollo y la transmisión de la tuberculosis resistente a los medicamentos y el aumento del riesgo de discapacidad permanente y muerte.

Escribimos esta guía para ayudar a las personas activistas a: analizar las últimas directrices de la OMS; comprender las pruebas que subyacen a cada uno de los regímenes recomendados por la OMS; identificar los obstáculos para su disponibilidad, accesibilidad y asequibilidad; y responsabilizar a los gobiernos y otros actores de garantizar que todas las personas y comunidades afectadas por la TB farmacorresistente puedan compartir los beneficios del progreso científico. En la presente guía, se sugieren las medidas que pueden adoptar las personas activistas para promover el acceso equitativo al nuevo estándar mundial de atención de la TB farmacorresistente.

TÉRMINOS CLAVE

La **TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE** abarca las formas de TB resistentes a los medicamentos clave (véase la sección II).

Las **CONDICIONES DE PROGRAMA** son las condiciones rutinarias bajo las cuales los Programas Nacionales de TB operan y tratan la TB.

Las **CONDICIONES DE LA INVESTIGACIÓN OPERATIVA** requieren que los programas nacionales de lucha contra la TB supervisen el tratamiento de la TB con más atención que en las condiciones de los programas y recopilen datos adicionales sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos y/o los regímenes de tratamiento que aún no han sido probados o aprobados para un uso programático más amplio, y para los que se necesita investigación adicional.

El **RÉGIMEN NIX-TB** (también denominado BPaL, por sus siglas en inglés) es un régimen de seis a nueve meses compuesto de bedaquilina, pretomanida y linezolid, y recomendado por la OMS en condiciones muy específicas (véase la sección III).



Los **agentes inyectables**, amikacina, kanamicina, capreomicina y estreptomina, la mayoría de los cuales también se denominan aminoglucósidos, se consideraban anteriormente un componente clave del tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos. Estos medicamentos, que se administran diariamente por vía intravenosa, tienen efectos secundarios tóxicos que pueden causar una discapacidad permanente, incluida la pérdida de la audición, y la kanamicina y la capreomicina se han vinculado al aumento del riesgo de fracaso del tratamiento y de muerte. Otra familia de medicamentos utilizados para tratar la TB resistente a los medicamentos, conocida como carbapenemas, también se administran por inyección, pero no se utilizan de forma rutinaria y, por lo tanto, se consideran una categoría aparte.

i. Nueve a 12 meses de clofazimina, levofloxacina (o moxifloxacina), etambutol y pirazinamida; complementados con bedaquilina durante los primeros seis meses y una dosis alta de isoniazida, etionamida (o protionamida) durante los primeros cuatro a seis meses.

II. DEFINICIÓN DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS

Cada uno de los medicamentos utilizados para tratar la TB tiene un **mecanismo de acción** específico para incapacitar o matar las bacterias de la TB. Ciertas mutaciones bacterianas pueden inactivar o impedir que un medicamento entre en la célula bacteriana de la TB o que lleve a cabo su mecanismo de acción. Las mutaciones que confieren resistencia pueden producirse de forma natural o desarrollarse con el tiempo tras exposiciones inadecuadas o irregulares a los medicamentos. La tuberculosis resistente a los medicamentos puede transmitirse de persona a persona, lo que se denomina resistencia primaria o transmitida, o desarrollarse debido a un tratamiento interrumpido o incompleto de la tuberculosis, lo que se denomina resistencia adquirida.³

Se estima que 500.000 personas se enferman de TB resistente a los medicamentos cada año, sin embargo, solo el 37 por ciento de estas personas son diagnosticadas (186.772) y solo el 31 por ciento inician en el tratamiento (156.071). Las tasas globales de éxito del tratamiento entre las personas diagnosticadas y tratadas oscilan entre el 39 y el 56 por ciento, dependiendo del grado de resistencia.⁴

Figura 1. Lagunas mundiales en el diagnóstico y tratamiento de la TB resistente a los medicamentos



La TB resistente a los medicamentos se presenta de muchas formas. Las subcategorías que se engloban dentro de la categoría de la TB resistente a los medicamentos se definen según a qué son resistentes las bacterias de la tuberculosis (véase Figura 2).

Antes de 2016, la OMS recomendó un régimen individualizado de 18 a 24 meses de duración basado en una **fluoroquinolona** y un **aminoglucósido** (agente inyectable). El legado de esta política y práctica se pone de manifiesto en la terminología utilizada para indicar el grado de resistencia y determinar la elegibilidad para el tratamiento con un régimen estandarizado más corto (véase la sección III). En 2018, la OMS despriorizó a la amikacina y recomendó no utilizar la kanamicina y la capreomicina para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, pero las

EL MECANISMO DE ACCIÓN es el método por el cual un medicamento para la TB inactiva o mata las bacterias de la tuberculosis (por ejemplo, inhibiendo la producción de energía [bedaquilina] o el crecimiento mediante la síntesis de la pared celular [delamanid]).

Las **FLUOROQUINOLONAS** son una clase de medicamentos antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis del ADN bacteriano (por ejemplo, la levofloxacina y la moxifloxacina).

Los **AMINOGLUCÓSIDOS**, que se administran por inyección, son una clase de medicamentos antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas (por ejemplo, amikacina, kanamicina, capreomicina y estreptomina).

definiciones de TB pre-extremadamente resistente a fármacos (preXDR-TB) y de TB extremadamente resistente a los fármacos (XDR-TB), así como la capacidad de los laboratorios para realizar pruebas de resistencia a los cada vez más importantes nuevos medicamentos para la TB todavía no se han puesto al día (véase el Destacado 1).

Figura 2. Formas de tuberculosis resistente a medicamentos

DS-TB	Rifampicina	TB sensible o susceptible a los medicamentos
	Isoniazida	
RR-TB	⊗ Rifampicina	TB resistente a la rifampicina
	Isoniazida	
HR-TB	Rifampicina	TB resistente a la isoniazida
	⊗ Isoniazida	
MDR-TB	⊗ Rifampicina	TB resistente a múltiples fármacos
	⊗ Isoniazida	
TI/NR-MDR-TB	⊗ Rifampicina	intolerante al tratamiento o MDR-TB que no responde
	⊗ Isoniazida	
FQ-R-MDR-TB	⊗ Rifampicina	MDR-TB resistente a las fluoroquinolonas
	⊗ Isoniazida	
	⊗ Fluoroquinolone	
Pre-XDR-TB	⊗ Rifampicina	TB pre-extremadamente resistente a medicamentos
	⊗ Isoniazida	
	Fluoroquinolona	
	⊗ Aminoglucósido	
XDR-TB	⊗ Rifampicina	tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos
	⊗ Isoniazida	
	⊗ Fluoroquinolona	
	⊗ Aminoglucósido	

DS-TB: TB sensible o susceptible a los medicamentos; TB que no es resistente a ningún medicamento para la TB.

RR-TB: TB resistente a la rifampicina; TB que es resistente a la rifampicina.

HR-TB: TB resistente a la isoniazida; TB que es resistente a la isoniazida.

MDR-TB: TB resistente a múltiples fármacos; TB resistente a la isoniazida y a la rifampicina.

TI/NR-MDR-TB: intolerante al tratamiento o MDR-TB que no responde; TB que es resistente a la isoniazida y la rifampicina y no responde al régimen de tratamiento estándar y/o tiene efectos secundarios intolerables inducidos por el tratamiento.

FQ-R-MDR-TB: MDR-TB resistente a las fluoroquinolonas; TB resistente a la isoniazida, la rifampicina y las fluoroquinolonas (por ejemplo, levofloxacina o moxifloxacina).

PRE-XDR-TB: TB pre-extremadamente resistente a medicamentos; TB resistente a la isoniazida, la rifampicina y las fluoroquinolonas (por ejemplo, levofloxacina o moxifloxacina) o a los agentes inyectables de segunda línea, también denominados aminoglicósidos (por ejemplo, amikacina).

XDR-TB: tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos; TB resistente a la isoniazida, la rifampicina y las fluoroquinolonas (por ejemplo, levofloxacina o moxifloxacina) y a los agentes inyectables de segunda línea, también denominados aminoglicósidos (por ejemplo, amikacina).

III. ANALIZANDO LAS GUÍAS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

La actualización de 2020 de las *Directrices consolidadas de la OMS sobre la tuberculosis, Módulo 4: Tratamiento - Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*, cambió el estándar mundial de atención de la TB farmacorresistente de varias maneras importantes. Al recomendar el uso de bedaquilina en lugar del agente inyectable en el régimen estandarizado de nueve a 12 meses, y apoyar el uso de otros regímenes más cortos a base de bedaquilina en condiciones de investigación operativa, la bedaquilina se ha convertido en un componente básico de todos los regímenes para el tratamiento de la TB farmacorresistente.⁵

Estos regímenes incluyen:

- 1 en condiciones de programa rutinario, y sólo para la RR-/MDR-TB, el régimen más corto estandarizado de nueve a 12 meses con bedaquilina administrada en lugar del agente inyectable;ⁱⁱ
- 2 en condiciones de programa rutinario, un régimen oral completo e individualizado de 18 a 20 meses de duración, compuesto de entre cuatro y cinco medicamentos seleccionados de acuerdo con la agrupación prioritaria de medicamentos recomendada por la OMS en 2018/2019 (véase el Cuadro 1);
- 3 en condiciones de programa de investigación operacional, modificaciones al régimen corto estandarizado de nueve a 12 meses con bedaquilina en lugar de agente inyectable. Las modificaciones pueden incluir, por ejemplo, linezolid en lugar de etionamida/protionamida; y
- 4 en condiciones de investigación operacional, y solo en casos de MDR-TB con resistencia adicional a fluoroquinolonas (FQ-R-MDR-TB), de nueve a seis meses de BPaL o el régimen Nix-TB, compuesto de bedaquilina, pretomanida y linezolid.

Tabla 1. Agrupaciones de medicamentos recomendados para su uso en regímenes individualizados

Grupo [pasos para componer régimen individualizado]	Medicamentos	Abreviatura(s)
Grupo A [incluir los tres medicamentos]	levofloxacina o moxifloxacina	L, Lfx M, Mfx
	bedaquilina	J, Bdq
	linezolid	Lzd
Grupo B [incluir uno o dos medicamentos]	clofazimina	Cfz
	cicloserina o terizidona	Cs Trd
Grupo C [añadir para completar el régimen de entre cuatro y cinco fármacos efectivos cuando medicamentos de los grupos A y B no puede usarse]	ethambutol	E
	delamanida	D, DIm
	pyrazinamida	Z, PZA
	imipenem-cilastatina o meropenem	Imp-Cln Mpm
	amikacina (o estreptomicina)	Am (S)
	protionamida o etionamida	Pto Eto
	ácido p-aminosalicílico	PAS

Además de especificar si los regímenes se recomiendan en condiciones de programas de rutina o de investigación operativa -determinadas principalmente por la cantidad y la calidad de los datos disponibles sobre seguridad y eficacia- la actualización de 2020 de las *Directrices consolidadas de la OMS sobre la tuberculosis, Módulo 4: Tratamiento - Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*, articula otros criterios importantes para determinar qué régimen o regímenes debe ofrecerse a una persona. Entre los factores que deben tenerse en cuenta al seleccionar un régimen figuran el **perfil de susceptibilidad a los medicamentos** del individuo, la exposición previa a medicamentos de segunda línea contra la TB, el tipo y la gravedad de la enfermedad de la tuberculosis, la edad y la presencia de otras coinfecciones, comorbilidades o afecciones.

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD A LOS MEDICAMENTOS:

los medicamentos respecto de los cuales se ha documentado la susceptibilidad (o la falta de resistencia) de un individuo.

ii. De nueve a 12 meses de clofazimina, levofloxacina (o moxifloxacina), etambutol y pirazinamida; complementados con bedaquilina durante los primeros seis meses y una dosis alta de isoniazida, etionamida (o protionamida) durante los primeros cuatro o seis meses.

¿Qué hay de la gente con resistencia más allá de la RR-/MDR-TB?

Si la cepa de TB de alguien es resistente a los medicamentos contenidos en el régimen corto estandarizado de nueve a 12 meses, en condiciones de un programa rutinario, probablemente recibiría un régimen individualizado de 18 a 20 meses construido de acuerdo con la Tabla 1. Esto también se aplica a las personas que no pueden tolerar los medicamentos contenidos en el régimen corto estandarizado de nueve a 12 meses. Alternativamente, y en función de una serie de factores, el más importante de los cuales es el grado de farmacorresistencia, esas personas pueden recibir un tratamiento con una versión modificada del régimen más corto estandarizado de nueve a 12 meses o el régimen de seis a nueve meses de Nix-TB, pero sólo en condiciones de investigación operativa debido a las incertidumbres relativas a la seguridad y eficacia de esos regímenes (véase la sección IV).

¿Qué hay de las personas con TB resistente a la isoniazida (HR-TB, por sus siglas en inglés)?

En las personas con TB resistente solo a la isoniazida, la OMS recomienda un régimen de seis meses compuesto de rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina.⁷ Las personas que no pueden tolerar el tratamiento con levofloxacina pueden ser tratadas con seis meses de rifampicina, etambutol y pirazinamida. Es posible que con dosis más elevadas de isoniazida se pueda superar la resistencia conferida por ciertas mutaciones (**inhA**), pero las pruebas en los seres humanos son limitadas. La inclusión o no de la isoniazida, y en una dosis mayor o estándar, se deja a la discreción del proveedor, ya que no hay pruebas claras de que la adición de isoniazida a estos regímenes ofrezca beneficios o cause daños a las personas con RH-TB. El uso de combinaciones de dosis fijas (en lugar de la discreción del proveedor) puede dictar la inclusión de la isoniazida junto con los demás medicamentos recomendados para el tratamiento de la RH-TB.

DESTACADO 1: LA IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS

La **prueba de susceptibilidad a fármacos** (DST, por sus siglas en inglés) se utiliza para determinar el grado de resistencia a los medicamentos y hacer una selección informada del régimen. Dependiendo del medicamento de interés, la DST puede realizarse mediante **pruebas genotípicas** o **cultivo**. Se dispone de pruebas genotípicas rápidas (también denominadas pruebas moleculares) para detectar la resistencia a la rifampicina y suelen ayudar en la selección del régimen inicial. La DST adicional, que normalmente se realiza mediante **prueba de sonda lineal (LPA, por sus siglas en inglés)**, **plataformas de prueba de alto rendimiento** o **cultivo**, determina entonces la posterior resistencia al fármaco y si es necesario realizar algún ajuste del régimen.

Las pruebas moleculares existentes se centran en la resistencia a la rifampicina, la isoniazida, las fluoroquinolonas y los agentes inyectables. De manera similar a la terminología utilizada para indicar el grado de resistencia, las tecnologías y la capacidad de laboratorio para la DST se construyeron en torno al régimen individualizado de 18 a 24 meses que la OMS recomendó antes de 2016, cuyos componentes básicos eran una fluoroquinolona y un agente inyectable. A medida que evolucionan los datos disponibles, los medicamentos prioritarios y la orientación de la OMS, también lo hacen las prioridades para el DST.

El hecho de poder comprobar la susceptibilidad a los medicamentos incluidos en el régimen corto estandarizado de entre nueve y 12 meses, así como a otros medicamentos de los grupos A y B, es clave para fundamentar la selección del régimen, mejorar los resultados del tratamiento, prevenir una mayor farmacorresistencia y protegerse contra posibles riesgos innecesarios de toxicidades relacionadas con el tratamiento. Para obtener información adicional sobre los métodos y tecnologías utilizados para realizar la DST y las necesidades y mensajes de promoción correspondientes, se puede consultar Una guía para activistas sobre herramientas de diagnóstico de la tuberculosis, <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/activists-guide-to-%20tuberculosis-diagnostic-tools/>.⁶

INH A: una mutación que confiere un bajo nivel de resistencia a la isoniazida, que puede superarse con dosis más altas.

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD A LOS MEDICAMENTOS: los medicamentos respecto de los cuales se ha documentado la susceptibilidad (o la falta de resistencia) de un individuo.

PRUEBAS GENOTÍPICAS: pruebas que detectan la TB y la resistencia a los medicamentos mediante la amplificación del ADN bacteriano y la detección de mutaciones genéticas que confieren resistencia a medicamentos específicos (por ejemplo, GeneXpert, Truenat).

CULTIVO: pruebas que detectan la TB y la farmacorresistencia intentando cultivar bacterias de la TB, incluso en presencia de medicamentos para la TB (una prueba fenotípica).

PRUEBA DE SONDA EN LÍNEA (LPA): pruebas que detectan la farmacorresistencia introduciendo sondas que se unen y cambian de color en presencia de ADN bacteriano con mutaciones que confieren resistencia a medicamentos específicos (una prueba genotípica).

PLATAFORMAS DE PRUEBAS DE ALTO RENDIMIENTO: plataformas localizadas en laboratorios centralizados capaces de realizar pruebas moleculares en múltiples muestras simultáneamente (una prueba genotípica).

¿Qué hay de las personas que viven con VIH?

Los regímenes utilizados para tratar la TB resistente a los medicamentos entre las personas que viven con el VIH son los mismos que se utilizan para tratar a las personas sin VIH, aunque algunas interacciones de los medicamentos contra la tuberculosis y el VIH y la superposición de toxicidades requieren una atención y un tratamiento cuidadosos. Por ejemplo, las personas que viven con el VIH que toman inhibidores de la proteasa o efavirenz tendrán que ser supervisadas de cerca o cambiar de medicamentos para el VIH para iniciar el tratamiento de la TB resistente a los medicamentos, dadas las interacciones con la bedaquilina (véase el cuadro 2). Las personas que viven con el VIH también pueden necesitar ajustes en sus regímenes de tratamiento del VIH y/o de la TB resistente a los medicamentos como resultado de la superposición de toxicidades (véase el cuadro 3).

Tabla 2. Interacciones entre los medicamentos contra el VIH y la DR-TB

Medicamento antirretroviral	Interacción con medicamento DR-TB
Inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir (por ejemplo, lopinavir/ritonavir)	Aumenta niveles de bedaquilina, no deberían utilizarse juntos
efavirenz	Disminuye los niveles de bedaquilina, no deberían utilizarse juntos Disminuye los niveles de pretomanida; no deberían utilizarse juntos

Tabla 3. Toxicidades solapadas entre el VIH y los medicamentos para DR-TB^{8,9,10,11,12,13}

	Acidosis láctica estavudina; linezolid
	Hepatotoxicidad abacavir, atazanavir, darunavir, dolutegravir, efavirenz, emtricitabina, lamivudina, lopinavir/ritonavir, nevirapina, raltegravir, rilpivirina, tenofovir alafenamida, tenofovir fumarato de disoproxilo; bedaquilina, etambutol, isoniazida, PAS, pirazinamida, pretomanida
	Nefrotoxicidad/efectos renales lopinavir/ritonavir, tenofovir alafenamida, tenofovir fumarato de disoproxilo; amikacina, estreptomina
	Neuropatía periférica didanosina, estavudina, zidovudina; cicloserina, isoniazida, linezolid
	Pancreatitis didanosina, estavudina, lopinavir/ritonavir; linezolid
	Prolongación de QT atazanavir, efavirenz, rilpivirina; bedaquilina, clofazimina, delamanid, levofloxacina, moxifloxacina
	Supresión de la médula ósea/trastornos de la sangre zidovudina; linezolid
	Toxicidad del sistema nervioso central/efectos psiquiátricos didanosina, efavirenz, estavudina, rilpivirina; cicloserina

Las toxicidades, los medicamentos antirretrovirales y los medicamentos para la TB se enumeran por orden alfabético, no por nivel de riesgo o importancia.

SUPRESIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA/ TRASTORNOS DE LA SANGRE: una reducción en la producción de células sanguíneas de la médula ósea. Esto puede manifestarse como anemia (glóbulos rojos; causando fatiga), neutropenia (glóbulos blancos; aumentando el riesgo de infecciones graves) o trombocitopenia (plaquetas; provocando hematomas o sangrado fácil).

TOXICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL/EFFECTOS PSIQUIÁTRICOS: términos generales utilizados para designar un grupo de efectos adversos neurológicos y psiquiátricos, entre ellos debilidad, entumecimiento, mareo, disminución de la concentración, confusión, insomnio, depresión, agitación, alucinaciones, psicosis y pensamientos suicidas.

HEPATOTOXICIDAD: daño o lesión del hígado inducido por los medicamentos.

ACIDOSIS LÁCTICA: cuando el ácido láctico se acumula en el torrente sanguíneo, causando debilidad, dolor muscular y náuseas.

PANCREATITIS: inflamación del páncreas.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA: daño nervioso en las extremidades, que puede causar entumecimiento y dolor que comienza en los dedos de las manos y de los pies y se extiende hacia arriba.

PROLONGACIÓN DEL QT: alteración de la actividad eléctrica del corazón que puede provocar graves (y a veces fatales) alteraciones rítmicas.

NEFROTOXICIDAD/EFFECTOS RENALES: daño o lesión de los riñones inducido por las medicinas.

¿Qué pasa con niños/niñas y jóvenes?

Se están realizando estudios para determinar la dosis apropiada y la seguridad de la bedaquilina, la delamanida y la pretomanida para el tratamiento de la TB resistente a los medicamentos en niños y niñas. Se han estudiado la bedaquilina y la delamanida en menores de hasta seis y tres años, respectivamente, y se están realizando evaluaciones en más pequeños. Se está planificando un estudio de la pretomanida en adolescentes y niños y niñas, pero no se iniciará hasta que se completen nuevas investigaciones de las toxicidades reproductivas observadas en estudios con animales. En la actualidad, es probable que adolescentes y niños y niñas mayores reciban tratamiento con el régimen estandarizado más corto de nueve a 12 meses, mientras que los más pequeños probablemente reciban tratamiento con un régimen individualizado con o sin delamanida, según la edad (por ejemplo, con delamanida en lugar de bedaquilina para niños y niñas de tres a cinco años; sin bedaquilina o delamanida para menores de tres años). La duración de los regímenes individualizados en infancia suele estar determinada por el lugar y la gravedad de la enfermedad de la TB. El módulo 4 del Manual Operativo de la OMS sobre la Tuberculosis incluye recomendaciones de dosificación basadas en la edad y el peso para los medicamentos contra la TB resistente a los fármacos en menores, varios de los cuales ya están disponibles en formulaciones pediátricas adaptadas (véase el Destacado 3).¹⁴

¿Qué pasa con las personas embarazadas?

Las personas embarazadas suelen quedar excluidas de los ensayos clínicos, lo que limita los datos disponibles para un tratamiento informado de la TB resistente a los medicamentos durante el embarazo. Varios medicamentos utilizados para el tratamiento de la TB resistente a los medicamentos están contraindicados durante el embarazo. Entre ellos figuran los agentes inyectables (amikacina, estreptomina) y la etionamida/protionamida, esta última puede impedir que las personas embarazadas reciban el tratamiento con el régimen estandarizado más breve de nueve a 12 meses. En los lugares en que la etionamida se sustituye por otro fármaco como el linezolid (por ejemplo, en Sudáfrica), las mujeres embarazadas pueden recibir tratamiento con un régimen modificado más corto de entre nueve y 12 meses. Otra posibilidad es que las personas embarazadas reciban tratamiento con un régimen individualizado, cuya composición se basa en una mezcla de datos de animales, opiniones de expertos/experiencia y análisis de riesgos y beneficios. Los datos de una cohorte de 108 personas embarazadas de Sudáfrica, entre las cuales 58 fueron tratadas con un régimen que contenía bedaquilina, sugieren que la bedaquilina puede utilizarse con seguridad durante la gestación.¹⁵

¿Qué hay de las personas con tuberculosis extrapulmonar?

La TB **extrapulmonar** puede ser más grave y difícil de tratar que la pulmonar, dada la variabilidad de la capacidad de los medicamentos para la TB de llegar y penetrar en los sitios de la enfermedad fuera de los pulmones. En general, se supone que las formas no graves de la TB extrapulmonar pueden tratarse con la misma combinación de medicamentos y duración de uso que la **TB pulmonar**. Sin embargo, los estudios y los conjuntos de datos de los programas que respaldan los regímenes más cortos para la TB resistente a los medicamentos no incluyeron a personas con la TB extrapulmonar. Dadas estas lagunas en los datos y la importancia de asegurar una exposición adecuada a los medicamentos en el lugar de la enfermedad de la tuberculosis, es probable que las personas con la **TB extrapulmonar grave o enfermedad de la TB extensiva** reciban tratamiento con un régimen individualizado de entre 18 y 20 meses de duración, compuesto por medicamentos capaces de penetrar en los tejidos u órganos afectados.

¿Qué pasa con las personas que están siendo tratadas por el virus de la hepatitis C (VHC)?

Los **medicamentos antivirales de acción directa (DAA)**, por sus siglas en inglés), utilizados para tratar el VHC, se metabolizan en el hígado por medio de enzimas que pueden ser inhibidas o inducidas por otros medicamentos. La inhibición de estas enzimas puede conducir a un metabolismo más lento del fármaco que resulta en una mayor exposición a la misma, y la inducción puede conducir a un metabolismo más rápido del medicamento que resulta en una menor exposición a la misma. Se sabe que las rifamicinas (rifampicina, rifapentina), utilizadas para tratar la TB sensible a los medicamentos, inducen estas enzimas, disminuyendo la concentración de DAA a niveles subterapéuticos. Se dispone de datos

TB EXTRAPULMONAR: enfermedad de TB en otras partes del cuerpo fuera de los pulmones.

TB PULMONAR: enfermedad de tuberculosis en los pulmones.

TB EXTRAPULMONAR GRAVE: TB diseminada por todo el cuerpo (TB miliar) o meningitis tuberculosa (TB en el cerebro y/o la médula espinal).

ENFERMEDAD DE TB EXTENSIVA: enfermedad cavitaria que afecta a ambos pulmones.

MEDICAMENTOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (DAA): una clase de fármacos utilizados para tratar el VHC.

limitados sobre los efectos de los medicamentos utilizados para tratar la TB farmacorresistente en las enzimas que intervienen en el metabolismo de los DAA. Dado el conocimiento limitado de las posibles interacciones entre los DAA y los medicamentos utilizados para tratar la TB resistente a los fármacos, las personas con el VHC que se someten a un tratamiento contra la TB resistente a los fármacos deben consultar a su proveedor de atención médica sobre cómo programar de manera óptima y segura el inicio del tratamiento contra el VHC.

¿Qué pasa con las personas que usan drogas (PUD)?

Las personas usuarias de drogas (PUD) suelen quedar excluidas de participar en los ensayos clínicos, lo que limita los datos disponibles para un tratamiento informado de la TB resistente a los medicamentos entre las personas que reciben **terapias de sustitución de opiáceos (TSO)/tratamiento de los trastornos por consumo de opiáceos**. Las posibles interacciones medicamentosas y la superposición de toxicidades entre los TSO y los medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis farmacorresistente deben tomarse en cuenta en la selección del régimen. Se debe vigilar estrechamente a las personas que toman TSO y tratamiento para la TB farmacorresistente para detectar signos de abstinencia de opiáceos y otros acontecimientos adversos (por ejemplo, toxicidad hepática, prolongación del QT) que requieran ajustes de la dosis o interrupciones del tratamiento. El uso de drogas activas no debe utilizarse como motivo para suspender el tratamiento de la TB resistente a las drogas.¹⁶

DESTACADO 2: INSTRUMENTOS PARA LA VIGILANCIA DE LA TOXICIDAD Y EL TRATAMIENTO

La **vigilancia y gestión activa de la seguridad de los medicamentos** es un componente fundamental de la aplicación de regímenes estandarizados más cortos e individualizados más largos, y de los nuevos medicamentos para la TB que contienen.¹⁷ Además de las **investigaciones bacteriológicas** periódicas necesarias para la vigilancia del tratamiento, y basándose en los medicamentos en uso, se necesitan varias pruebas de vigilancia de base y durante el curso del tratamiento. Entre ellas figuran la **electrocardiografía (ECG)**, las evaluaciones clínicas de la neuropatía periférica y los trastornos psiquiátricos, la evaluación en laboratorio de la función hepática y renal, y los **perfiles sanguíneos**.¹⁸ También es necesario realizar pruebas de base y de rutina para detectar la pérdida de audición en lo que deberían ser escenarios relativamente raros en los que se indique un agente inyectable como parte del régimen.

IV. CONOCIENDO TU EVIDENCIA

El **conjunto de datos sobre pacientes individuales** utilizado para actualizar en 2020 las *Directrices consolidadas de la OMS sobre la tuberculosis, Módulo 4: Tratamiento - Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*, contenía más de 13.000 registros de pacientes de 55 estudios diferentes en 38 países, incluidas las adiciones recientes de los siguientes programas, estudios de observación y ensayos clínicos:¹⁹

- el Departamento de Salud de Sudáfrica proporcionó un conjunto de datos que comprendía aproximadamente 4.000 personas tratadas con el régimen estandarizado más breve de entre nueve y 12 meses (con bedaquilina en lugar del agente inyectable) y en las que se disponía de resultados finales del tratamiento y datos de seguimiento;²⁰
- Médicos Sin Fronteras (MSF) proporcionó conjuntos de datos compuestos por aproximadamente 200 personas de la India y Uzbekistán, y el Programa Nacional de Lucha contra la Tuberculosis

TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN DE OPIOIDES (TSO)/TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE OPIOIDES: un tipo de intervención de reducción de daños que trata la dependencia de los opioides sustituyendo los opioides (como la heroína) por medicamentos recetados que pueden controlar o reducir el deseo de consumir opioides y evitar la abstinencia repentina.

VIGILANCIA Y GESTIÓN ACTIVA DE LA SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: conjunto de requisitos y pruebas que, cuando se aplican junto con nuevos medicamentos y regímenes, pueden ayudar a detectar, gestionar e informar sobre toxicidades de drogas presuntas o confirmadas.

INVESTIGACIONES BACTERIOLÓGICAS: pruebas microscópicas o basadas en cultivos de bacterias vivas, replicando la TB, utilizadas para vigilar si el tratamiento está funcionando.

ELECTROCARDIOGRAFÍA (ECG): prueba que mide la actividad eléctrica del corazón para comprobar si hay ritmos irregulares.

PERFILES SANGUÍNEOS: evaluación en laboratorio de la función hepática y renal, un recuento sanguíneo completo y otras pruebas de la función de los órganos que se pueden monitorizar en la sangre.

CONJUNTO DE DATOS SOBRE PACIENTES INDIVIDUALES: datos brutos sobre pacientes individuales procedentes de múltiples estudios y entornos combinados en un único conjunto de datos que pueden utilizarse para responder a preguntas sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos o regímenes e identificar tendencias al respecto.

de Bielorrusia proporcionó un conjunto de datos compuesto por aproximadamente 100 personas,²¹ tratadas con los regímenes de interés expresados en una convocatoria pública de datos publicada por la OMS en agosto de 2019;²²

- Partners in Health (PIH), MSF e Interactive Research and Development (IRD) proporcionaron un conjunto de datos del estudio de observación del proyecto endTB, compuesto por 1.000 personas tratadas con regímenes que contienen bedaquilina y/o delamanida de composición y duración variables;^{23,24}
- el Consejo de Investigaciones Médicas de Sudáfrica proporcionó los resultados preliminares de una cohorte de 108 personas con la TB resistente a los medicamentos, de las cuales 58 fueron tratadas con un régimen que contenía bedaquilina durante el embarazo entre 2013 y 2017 en KwaZulu-Natal;²⁵ y
- TB Alliance proporcionó un conjunto de datos del ensayo Nix-TB compuesto por aproximadamente 100 personas tratadas con el régimen de entre seis y nueve meses de BPaL (bedaquilina, pretomanida y linezolid).²⁶

Las condiciones en que se recomiendan los regímenes más cortos estandarizados y modificados de nueve a 12 meses, el régimen individualizado de 18 a 20 meses y el régimen de Nix-TB de seis a nueve meses reflejan las diferencias en la cantidad y la calidad de los datos disponibles para apoyar cada régimen (véase el cuadro 4), y las poblaciones de pacientes incluidas en esos estudios y cohortes. Los datos futuros recogidos de los programas que aplican estos regímenes, así como los ensayos clínicos en curso (véase el cuadro 5) y las iniciativas de investigación.²⁷

Tabla 4. Régimen, indicación, criterios de uso, evidencia de apoyo

Régimen	Indicación	Criterio de uso	Evidencia de apoyo
<p>1 Régimen más corto estandarizado de nueve a 12 meses</p> <p>Nueve a 12 meses de clofazimina, levofloxacina (o moxifloxacina), etambutol y pirazinamida; complementada con bedaquilina durante los primeros seis meses y una dosis alta de isoniazida, etionamida (o protionamida) durante los primeros cuatro a seis meses</p>	RR-, MDR-TB	Condiciones de programa	<p>Datos de programa²⁸</p> <p>[Sudáfrica]</p> <p>N=4.000; 71% VIH positivos</p> <p>Régimen asociado con mejores resultados de tratamiento y una reducción de las pérdidas durante el seguimiento, en comparación con el régimen estandarizado más corto de nueve a 12 meses que contiene inyectable</p> <p>Más investigación: STREAM II (véase el cuadro 5)</p>
<p>2 Regímenes orales individualizados de 18 a 20 meses</p> <p>Cuatro o cinco medicamentos seleccionados según el grupo prioritario de medicamentos recomendados por la OMS en 2018/2019</p>	RR-, MDR-, TI/NR MDR-, FQ-R-MDR-, pre-X-, XDR-TB	Condiciones de programa	<p>Metaanálisis de datos de pacientes²⁹</p> <p>[38 países]</p> <p>N=13.000</p> <p>Los medicamentos de los grupos A y B se asocian con mejores resultados de tratamiento y reducción de la mortalidad</p> <p>Los medicamentos del Grupo C se asocian con beneficios limitados o nulos; la amikacina se asocia con beneficios modestos (la kanamicina y la capreomicina se asocian con peores resultados de tratamiento); se ordenan preferentemente teniendo en cuenta los beneficios potenciales frente a los daños</p> <p>Los resultados del tratamiento mejoraron con el uso de medicamentos a los que se sabe que la cepa de TB de una persona es susceptible</p>

Régimen	Indicación	Criterio de uso	Evidencia de apoyo
<p>3 Régimen más corto modificado de nueve a 12 meses</p> <p>Modificaciones de la composición del régimen normalizado más corto de nueve a doce meses</p>	RR-, MDR-, TI/NR MDR-, FQ-R-MDR-, pre-X-, XDR-TB	Condiciones de investigación operacional	<p>Datos provisionales del estudio de observación del proyecto endTB³⁰</p> <p>[Armenia, Bangladesh, Bielorrusia, Corea del Sur, Etiopía, Georgia, Haití, Indonesia, Kazajistán, Kenia, Kirguistán, Lesoto, Myanmar, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Vietnam]</p> <p>N=1.244 [Bdq: 848; DIm: 354; Bdq + DIm: 42]; 11,7% VIH-positivos</p> <p>Demostrada la seguridad de la bedaquilina y la delamanida (la mayoría de las toxicidades asociadas con los agentes inyectables y el linezolid)</p> <p>Conversión de cultivo en un plazo de seis meses entre el 78% de los participantes en regímenes que contienen delamanida y el 85% de los participantes en regímenes que contienen bedaquilina</p> <p>Resultados exitosos del tratamiento en el 77,6% de los participantes que recibieron medicamentos más nuevos y en el 84,8% del subconjunto de participantes que recibieron regímenes totalmente orales (N=259)³¹</p> <p>Más investigación: endTB; endTB-Q; MDR-END (ver Tabla 5)</p>
<p>4 Régimen Nix-TB</p> <p>De seis a nueve meses de bedaquilina, pretomanida y linezolid</p>	TI/NR-MDR-, FQ-R-MDR-, Pre-X-, XDR-TB	Condiciones de investigación operacional	<p>Interim data from open-label single-arm Nix-TB study³²</p> <p>[South Africa]</p> <p>N=109; 51% HIV-positive</p> <p>Successful treatment outcomes among 90% of participants; most participants required a reduction in dose or an interruption of linezolid during treatment</p> <p>Further research: Nix-TB; ZeNix; TB PRACTECAL (see Table 5)</p>

Tabla 5. Ensayos clínicos en curso y previstos

Nombre estudio	Brazos experimentales [Control/ Brazo Comparador]	Indicación	Se estima que se complementará
NEXT NCT02454205	6-9JLzLxZ(Eto o H _{hd} o Tzd) [12-24 meses, régimen con IA]	MDR-TB	Dic 2020
TB PRACTECAL NCT02589782	6JPaMLz 6JPaLzC 6JPaLz [9-20 meses, local SOC]	MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	Mar 2021
MDR-END NCT02619994	9-12DLzLxZ [20 meses, régimen con IA]	MDR-TB	Jun 2021
Nix-TB NCT02333799	JPaL [ninguno]	TI/NR MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	Oct 2021
ZeNix NCT03086486	6JPaLz ₁₂₀₀ 2JPaLz ₁₂₀₀ /4JPa 6JPaLz ₆₀₀ 2JPaLz ₆₀₀ /4JPa [ninguno]	TI/NR MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	Dic 2021
SimpliciTB NCT03338621	4JPaMZ [2HRZE/4HR]	DS-TB MDR-TB	Ene 2022
endTB NCT02754765	9JLzMZ 9JLzLxCZ 9JLzLxDZ 9DLzLxCZ 9DMCZ [9-20 meses SOC]	MDR-TB	May 2022
STREAM II NCT02409290	4JCLxEZH _{hd} Pto/5JCLxEZ 2JCLxZH _{hd} K/4JCLxZ [4CLxEZH _{hd} KPto/5CLxZE]	MDR-TB	Jul 2022
endTB-Q NCT03896685	6JDLzC 9JDLzC [9-20 meses SOC]	FQ-R-MDR-TB	Dic 2022
BEAT TB CTRI/2019/01/017310	6-9JDLzC [none]	Pre-XDR-TB XDR-TB	Ene 2023
BEAT-Tuberculosis NCT04062201	6JDLz (Lx, C or both) [9-20 meses SOC]	RR-TB MDR-TB FQ-R-MDR-TB	Mar 2023
MYL-XXX- 1234 [Mylan phase III]	6JPaMZ 6JPaLz ₆₀₀ [9-20 meses SOC]	RR-TB MDR-TB	Protocolo en desarrollo
ACTG 5373/FIRST	6H _{hd} RZE [2RZELx/4RLx]	HR-TB	Protocolo en desarrollo

*A menos que se indique lo contrario (es decir, la dosificación experimental indicada por números en el subíndice), los números representan la duración del tratamiento en meses. Las letras representan los fármacos individuales que componen cada régimen (véase el cuadro 6). Las barras oblicuas se utilizan para separar las fases intensivas y de continuación del tratamiento

Tabla 6. Abreviaturas (por sus siglas en inglés y habitualmente utilizadas) de los medicamentos para la TB

amikacin	Am	levofloxacin	L, Lfx, Lx
bedaquilina	J, Bdq	linezolid	Lzd, Lz
clofazimina	C, Cfz	meropenem	Mpm
cicloserina	Cs	moxifloxacin	M, Mfx, Mx
delamanida	D, Dlm	ácido p-aminosalicílico	PAS
etambutol	E	Pretomanida	Pa
etionamida	Eto	protionamida	Pto
dosis alta	Hd	pirazinamida	Z, PZA
imipenem-cilastatina	Imp-Cln	rifampicina	R, RIF
agente inyectable	IA	estándar de cuidado	SOC
isoniazida	H, INH	estreptomina	S
kanamicina	K, Kan	terizidona	Trd, Tzd

V. DETERMINANDO LAS BARRERAS DE ACCESO

Históricamente, las lagunas en los conocimientos han desempeñado un papel excesivo en la restricción del acceso a los nuevos medicamentos y regímenes para la TB resistente a los medicamentos y han reducido la velocidad con la que los programas nacionales de lucha contra la TB los han adoptado. Aunque siguen existiendo importantes limitaciones, las barreras de **registro**, **propiedad intelectual** y precios están impidiendo ahora de forma más evidente el acceso a los medicamentos necesarios para componer los regímenes estandarizados, modificados e individualizados que recomienda la OMS (el acceso a las pruebas diagnósticas es otro factor crítico que se analiza en profundidad en *Una guía para activistas sobre herramientas de diagnóstico de la tuberculosis*).

Los **medicamentos reutilizados**, entre ellos la moxifloxacin, la levofloxacin, el linezolid y la clofazimina, se registraron para otras indicaciones y se utilizan **fuera de etiqueta** para el tratamiento de la TB resistente a los medicamentos. En cambio, los nuevos medicamentos, entre ellos la bedaquilina, la delamanida y la pretomanida, que se desarrollaron específicamente para la tuberculosis se consideran **nuevas entidades químicas**. Existen varias vías reglamentarias de **aprobación previa** por las que se puede acceder a los nuevos medicamentos antes de su registro.³³ Sin embargo, el acceso amplio, equitativo y sostenible a los nuevos medicamentos requiere aprobaciones reglamentarias mundiales y nacionales.

En el cuadro 7 se presenta una visión general de los lugares en que se han aprobado, presentado o están previstas nuevas solicitudes de medicamentos para bedaquilina, delamanida y pretomanida. Los patrocinadores de estos tres medicamentos presentaron primero solicitudes de reglamentación a las autoridades reguladoras estrictas de los países de ingresos altos (es decir, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos [FDA] y/o la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]) y se encuentran en diversas etapas de presentación ante las autoridades reguladoras de los países de ingresos bajos y medianos, y ante el **Programa de Precalificación de la OMS**.

REGISTRO: el proceso mediante el cual los patrocinadores del fármaco buscan la aprobación reglamentaria.

PROPIEDAD INTELECTUAL: una categoría de propiedad, incluidos los conocimientos y los productos, sobre la que las empresas pueden reclamar la propiedad.

MEDICAMENTOS REUTILIZADOS: medicamentos desarrollados inicialmente e indicados para otras enfermedades que se han vuelto a utilizar para tratar la TB (por ejemplo, la clofazimina se desarrolló originalmente para tratar la lepra).

FUERA DE ETIQUETA: las etiquetas de los productos especifican la(s) enfermedad(es) o condición(es) para la(s) cual(es) las autoridades reguladoras han aprobado el uso de un medicamento. El uso no indicado en la etiqueta es cuando un medicamento se utiliza para tratar una enfermedad o afección para la cual no ha sido aprobado.

NUEVAS ENTIDADES QUÍMICAS: medicamentos totalmente nuevos, definidos por su estructura química única.

APROBACIÓN PREVIA: antes de la aprobación de registro/regulación global y/o nacional por parte de las autoridades reguladoras.

PROGRAMA DE PRECALIFICACIÓN DE LA OMS: un mecanismo regulador global para asegurar la calidad de los medicamentos y otras tecnologías sanitarias.

Tabla 7. Registros de países aprobados, presentados y previstos (a 22 de julio de 2020)

Medicamento	Aprobado	Presentado	Previsto
bedaquilina - adultos	Armenia, Bielorrusia, Brasil, Burundi, Camerún, China, Corea del Sur, Estados Unidos, Etiopía, Federación Rusa, Filipinas, Hong Kong, India, Indonesia, Islandia, Israel, Japón, Liechtenstein, Macao, México, Moldavia, Mongolia, Noruega, Nueva Zelanda, Perú, Reino Unido, República Democrática del Congo, Ruanda, Sudáfrica, Taiwán, Tanzania, Tailandia, Turkmenistán, Turquía, Ucrania, Uganda, Uzbekistán	Ghana, Kenia, Malasia, Myanmar, Namibia, Nigeria, Tayikistán, Vietnam, Zambia, Zimbabue	Bahréin
bedaquilina - pediátrico	12 < 18 años: Brasil, Unión Europea, Taiwán, Estados Unidos 5 < 12 años: Estados Unidos	12 < 18 años: Hong Kong, India, Perú, Federación Rusa, Corea del Sur, Tailandia 5 < 12 años: Unión Europea	12 < 18 años: Burundi, Camerún, República Democrática del Congo, Etiopía, Ghana, Indonesia, Kenia, Malasia, Myanmar, Namibia, Nigeria, Filipinas, Ruanda, Sudáfrica, Tanzania, Turquía, Ucrania, Vietnam, Zambia, Zimbabue 5 < 12 años: Brasil, Burundi, Camerún, República Democrática del Congo, Etiopía, Ghana, Hong Kong, India, Indonesia, Kenia, Malasia, Myanmar, Namibia, Nigeria, Perú, Filipinas, Rusia, Ruanda, Sudáfrica, Corea del Sur, Taiwán, Tanzania, Tailandia, Turquía, Ucrania, Vietnam, Zambia, Zimbabue
delamanida	China, Corea del Sur, Federación de Rusia, Filipinas, Hong Kong, India, Indonesia, Japón, Kazajistán, Mongolia, Perú, Reino Unido, Unión Europea, Sudáfrica, Turquía, Turkmenistán, Ucrania	Azerbaiyán, Brasil, Marruecos, México, Uzbekistán	Armenia, Bielorrusia, Camerún, República Democrática del Congo, Etiopía, Georgia, Ghana, Kenia, Kirguistán, Malawi, Moldavia, Mozambique, Nigeria, Pakistán, Tanzania, Uganda
pretomanida	India, Estados Unidos	República Democrática del Congo, Etiopía, Unión Europea, India, Mozambique, Filipinas, Sudáfrica, Tailandia, Vietnam, Zimbabue	Australia, Azerbaiyán, Bangladesh, Bielorrusia, Brasil, Camboya, Camerún, Corea del Sur, Georgia, Indonesia, Kazajistán, Kenia, Kirguistán, Laos, Moldavia, Myanmar, Nigeria, Pakistán, Perú, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania, Uzbekistán

Los medicamentos reutilizados que se utilizan fuera de etiquetas para la TB están fuera de patente en la mayoría de los países, algunos más recientemente que otros. La introducción de múltiples proveedores genéricos de calidad garantizada de estos medicamentos en los últimos años ha dado lugar a reducciones drásticas de los precios en todo el mundo. Sin embargo, los patrocinadores de los nuevos medicamentos contra la TB, bedaquilina, delamanida y pretomanida, siguen beneficiándose de las protecciones de las patentes y controlan los precios de estos medicamentos directamente y mediante licencias voluntarias concedidas a las empresas de genéricos. En el cuadro 8 se presenta un panorama general de las empresas que tienen el monopolio de las patentes (titulares de patentes) y las empresas a las que los titulares de patentes (licenciarios) han permitido comercializar la bedaquilina, la delamanida y la pretomanida en determinados territorios, así como los precios que cobran por estos medicamentos esenciales.

Tabla 8. Propiedad intelectual

Medicamento	Solicitudes de patentes internacionales (PCT, por sus siglas en inglés)* (expiración)	Compañía	Precio por mes	Ámbito geográfico**
bedaquilina	Compuesto base: WO2004011436 (Julio 2023) Fumarato de sodio: WO2008068231 (diciembre 2027)	Johnson & Johnson (J&J)/ Janssen (titular de la patente)	Formulación adulta: PIMB: US\$45-57 [†] PIA: 5.000 DÓLARES Formulación pediátrica: PIMB: 33 DÓLARES PIA: 2.500 DÓLARES	Global (menos Georgia y países del CEI)
		Pharmstandard (licenciataria)	CEI: 246 DÓLARES	Federación de Rusia, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Georgia, Kirguistán, Kazajistán, Moldavia, Tayikistán, Turkmenistán, Uzbekistán
delamanida	Compuesto base: WO2004033463 (Oct 2023)	Otsuka (titular de la patente)	PIMB: 283 DÓLARES PIA: 5.000 DÓLARES	Australia, Canadá, China, Corea del Sur, Egipto, Unión Europea, Islandia, Liechtenstein, Noruega, Suiza, Hong Kong, Indonesia, Japón, Myanmar, Filipinas, Singapur, Taiwán, Tailandia, Turquía, Estados Unidos, Vietnam
		R-Pharm Russia/ R-Pharm Germany (licenciataria)	Desconocido	Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Federación Rusa, Georgia, Kirguistán, Kazajistán, Moldavia, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania, Uzbekistán
		Mylan (licenciataria)	PIMB: 283 DÓLARES Sudáfrica: 157 DÓLARES	Global (menos Otsuka + R-Pharm)
pretomanida	Régimen combinado (BPAL): WO2017066053A1 (Oct 2036)	TB Alliance (titular de la patente)	NA	No hay planes de comercialización directa
		Mylan (licenciataria)	PIMB: 61 DÓLARES PIA: 600 DÓLARES	214 países (70 en exclusiva) - ver medspal.org
		Macleods (licenciataria)	Desconocido	143 países - ver medspal.org
		Hongqi Pharma (licenciataria)	Desconocido	China, Macao, Hong Kong, Taiwán

* Tenga en cuenta que no todas las solicitudes internacionales (PCT) pertinentes están enumeradas aquí. Para obtener un panorama más detallado de las patentes pertinentes y su situación actual por país (concedidas, en trámite, presentadas), visite medspal.org, realice una búsqueda nacional de patentes o póngase en contacto con su oficina nacional de patentes

** El ámbito geográfico se refiere a los territorios en los que los titulares de patentes retuvieron o concedieron licencias de derechos para comercializar productos, no a los territorios en los que se conceden, están en trámite o se han presentado patentes

[†]El rango de precios de PIMB que figura en la lista para la bedaquilina refleja un precio de referencia de 57 dólares estadounidenses al mes, más un 20% de producto gratuito en volúmenes anuales por encima de 125.000 tratamientos. Es posible obtener hasta un 30% de productos gratuitos en volúmenes anuales superiores a 200.000 en virtud del acuerdo negociado entre J&J y el Servicio Mundial de Medicamentos (GDF, por sus siglas en inglés) de la Asociación para la Lucha contra la Tuberculosis.³⁴

PIMB significa países de ingresos medios y bajos; PIA significa países de ingresos altos; y CEI se refiere a los Estados miembros de la Comunidad de Estados Independientes

La introducción de proveedores de genéricos debería dar lugar a reducciones de los precios de los nuevos medicamentos contra la TB, pero los volúmenes limitados y las exclusividades impiden una verdadera competencia de genéricos. Los investigadores de la Universidad de Liverpool estiman que las versiones genéricas de los nuevos medicamentos contra la TB y los reutilizados pueden verse con beneficios de entre 4 y 17 dólares estadounidenses por medicamento y mes (véase el cuadro 9b).³⁵ El matiz es que estas estimaciones suponen volúmenes anuales de 108.000 tratamientos, muy por encima de los volúmenes anuales de bedaquilina y delamanidos alcanzados en 2019.³⁶ En el cuadro 9a se indican los márgenes de precios estimados de los regímenes estandarizados, modificados e individualizados para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos. Al comparar los precios actuales y los precios indicativos de los genéricos de los principales medicamentos reutilizados y de los nuevos medicamentos que componen estos regímenes, se observa que la bedaquilina, la delamanida y la pretomanida están elevando los costes del tratamiento de la TB farmacorresistente. Aquí es donde el activismo debe centrar su trabajo y energía.

Tabla 9a. Coste de los regímenes de tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos^{37,38}

Régimen	Precio estimado* (2020 dólares estadounidenses)
Régimen más corto estandarizado de nueve a 12 meses 6 Bdq 4 Cfz E HdH Lfx Pto Z / 5 Cfz E Lfx Z	540\$ estadounidenses
Regímenes modificados más cortos de nueve a doce meses 6 Bdq 2 Lzd 4 Cfz E HdH Lfx Z / 5 Cfz E Lfx Z 6 Bdq Lfx Lzd Cfz Dlm 6 Bdq Lzd Cfz Dlm	481\$ estadounidenses 2.150\$ estadounidenses 2.136\$ estadounidenses
Regímenes individualizados de 18 a 20 meses 6 Bdq Lfx Lzd Cfz Cs / 12 Lfx Lzd Cfz Cs 12 Bdq Lfx Lzd Cfz / 6 Lfx Lzd Cfz 18 Bdq Lfx Lzd Cfz 20 Bdq Lzd Cfz Dlm	1.168\$ estadounidenses 1.077\$ estadounidenses 1.298\$ estadounidenses 7.317\$ estadounidenses
Régimen Nix-TB de seis a nueve meses 6 Bdq Pa Lzd	905\$ estadounidenses

*Los precios estimados de los regímenes suponen que el precio mensual de la bedaquilina es de 45 dólares estadounidenses, lo que refleja un 20% de productos gratuitos disponibles en volúmenes anuales superiores a 125.000 tratamientos.

Tabla 9b. ¿Qué está impulsando el coste de los regímenes de tratamiento de la TB resistente a los medicamentos?

Medicamento	Precio actual* (por paciente y mes)	Precio objetivo de las versiones genéricas (por paciente y mes)**
moxifloxacina (M; Mx; Mfx)	10\$ estadounidenses	4-8\$ estadounidenses
levofloxacina (L; Lx; Lfx)	2,50\$ estadounidenses	7-17\$ estadounidenses
linezolid - 600 mg (Lz; Lzd)	13\$ estadounidenses	5-13\$ estadounidenses
clofazimina (Cfz)	15\$ estadounidenses	4-11\$ estadounidenses
bedaquilina (J; Bdq)	45-57\$ estadounidenses	8-17\$ estadounidenses
delamanida (D; Dlm)	283\$ estadounidenses	5-16\$ estadounidenses
pretomanida (Pa)	61\$ estadounidenses	5-16\$ estadounidenses

* El precio más bajo de GDF: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp.

** Los rangos de precios objetivo se basan en los costes estimados de los ingredientes farmacéuticos activos e inactivos, la formulación, el empaquetado y un modelo de coste-beneficio, que incluye un margen de ganancia razonable: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>.

Para una visión completa sobre la oferta de medicamentos contra la TB, los precios y las patentes de los medicamentos, consulte el resumen ejecutivo de MSF, Medicamentos contra la tuberculosis bajo el microscopio, 7ª edición.³⁹

DESTACADO 3: FORMULACIONES PEDIÁTRICAS

Las formulaciones pediátricas de levofloxacina, moxifloxacina, cicloserina, clofazimina, etambutol, isoniazida, eionamida, pirazinamida y PAS están disponibles a través del Servicio Mundial de Medicamentos (GDF, por sus siglas en inglés) de la Asociación para la Lucha contra la Tuberculosis y hasta ahora se han lanzado en 56 países.⁴⁰ La calidad de estas formulaciones ha sido garantizada por el Programa de Precalificación de la OMS, pero es poco probable que se registren a nivel nacional en la mayoría de los países, dada la falta de incentivos para que las empresas lo hagan (es decir, cuando los costes y el esfuerzo de registro necesarios superan el potencial de mercado). En ausencia de un registro nacional, en la mayoría de los lugares estas formulaciones pueden importarse mediante exenciones en el marco de planes de acceso especiales.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó recientemente una formulación pediátrica de 20 mg de bedaquilina, y se dispone de una formulación pediátrica de 25 mg de delamanida a través del programa de uso compasivo de Otsuka. Una formulación pediátrica de linezolid está en desarrollo. Se ha desarrollado una formulación soluble de pretomanida, aunque las investigaciones pediátricas aún no han comenzado y están pendientes hasta que se disponga de datos de seguridad adicionales.

VI. TOMANDO MEDIDAS

Hay varias medidas que las personas activistas pueden adoptar para ayudar a superar los obstáculos examinados en las secciones anteriores y promover el acceso equitativo al tratamiento de la TB resistente a los medicamentos

1 **Reunir información para apoyar los llamamientos a los encargados de la formulación de políticas nacionales y subnacionales para que adopten la norma mundial de atención articulada en la actualización del 2020 de las directrices consolidadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, e informar de la evolución de la evidencia científica.**

- Revisar el Plan Estratégico Nacional (PEN) y las Directrices de Tratamiento de la TB para buscar políticas que no estén alineadas con la orientación de la OMS;
- Solicitar información sobre el número de inicios de tratamiento de la TB resistente a los medicamentos por régimen, y comparar estas cifras con las estimaciones de incidencia local;
- Examinar el panorama nacional de donantes de medicamentos contra la TB resistente (es decir, el presupuesto general del programa, el porcentaje financiado y la proporción de fondos nacionales frente a los de donantes);
- Comprender los mecanismos y fuentes de financiación utilizados para adquirir medicamentos para la TB farmacorresistente y cómo funcionan las correspondientes licitaciones gubernamentales;
- Examinar la disponibilidad de apoyo nutricional, económico y de salud mental u otros programas de asistencia para los pacientes que se someten al tratamiento de la TB resistente a los medicamentos; y
- Encuestar a trabajadores de la salud y a antiguos y actuales pacientes de TB para comprender sus experiencias y preocupaciones, documentar las lagunas en la política y la práctica y articular las barreras para acceder al tratamiento.

2 **Presionar al gobierno y a otros agentes nacionales y locales para que aumenten el número de personas con TB farmacorresistente que son diagnosticadas y tratadas con los regímenes estandarizados, modificados o individualizados recomendados por la OMS.**

- Generar la demanda facultando a las comunidades afectadas por la TB para que lleven a cabo actividades de capacitación en materia de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis y supervisen la disponibilidad de pruebas y regímenes de tratamiento de la TB a nivel local;

- Crear vínculos entre los miembros de las comunidades afectadas por la TB y las organizaciones comunitarias y de la sociedad civil;
- Establecer una relación con el Programa Nacional de Lucha contra la Tuberculosis y los proveedores del sector privado para comprender sus posiciones y necesidades, e identificar los puntos de entrada y las oportunidades de promoción;
- Escribir a los miembros del parlamento y a los funcionarios de los organismos gubernamentales, incluidos los de los distritos u otros niveles subnacionales, que participan en la asignación de fondos nacionales y de donantes a los programas de salud;
- Involucrar a los miembros de su Mecanismo de Coordinación de País y a cualquier otro organismo que informe sobre las solicitudes de financiación hechas a los donantes internacionales.

3 Responsabilizar a los patrocinadores de medicamentos y a los proveedores de genéricos de bedaquilina, delamanida y pretomanida de hacer que estos medicamentos estén disponibles, sean accesibles y asequibles.

- Exigir transparencia en los volúmenes, los costes de las mercancías, los precios y los términos y condiciones de los acuerdos de licencia;
- Presionar por un único precio de acceso global basado en el coste de los bienes vendidos (COGS por sus siglas en inglés; la cantidad que le cuesta a un fabricante producir un medicamento) y los volúmenes anuales;
- Colaborar con abogados, académicos y organizaciones de interés público para explorar las políticas nacionales en favor del acceso, las salvaguardias legales y otros mecanismos disponibles para apoyar la entrada en el mercado de fabricantes de genéricos adicionales;
- Abogar por que los nuevos medicamentos y sus equivalentes genéricos se registren ante su autoridad nacional de regulación y por que esta acelere su examen de las solicitudes de registro de medicamentos para la TB resistente a los medicamentos.

4 Abogar por que los gobiernos, los patrocinadores de medicamentos y otros financiadores de la investigación y el desarrollo (I+D) de la TB sigan invirtiendo en iniciativas destinadas a colmar las lagunas de datos fundamentales y a seguir optimizando el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos.

- Informar y sensibilizar a los encargados de la formulación de políticas sobre el proceso de tratamiento de la TB,⁴¹ en particular sobre la forma en que, si se demuestra, los medicamentos y los regímenes que contienen pueden hacer que el tratamiento de la TB resistente a los medicamentos sea más breve, sencillo, seguro y eficaz;
- Alentar al gobierno a que aumente sus inversiones en investigación y desarrollo de la tuberculosis⁴² y a que contribuya al desarrollo de incentivos apropiados y modelos innovadores de investigación que promuevan la transparencia, la colaboración y el acceso;
- Establecer o solicitar la participación en juntas asesoras comunitarias u otros mecanismos a través de los cuales las comunidades afectadas por la TB puedan comprometerse con los patrocinadores de medicamentos y estudios sobre la tuberculosis para garantizar que las inversiones en investigación reflejen las necesidades y prioridades de la comunidad.

VII. SUPERAR LA RESISTENCIA A LA APLICACIÓN DE NUEVOS REGÍMENES

Los activistas escucharán muchas excusas para no aplicar los regímenes de tratamiento estandarizados, modificados e individualizados recomendados por la OMS. A continuación, se exponen algunas excusas comunes, junto con las pruebas y los argumentos que los activistas pueden utilizar para superarlas.

EXCUSA: Los nuevos medicamentos y regímenes son demasiado caros.

RESPUESTA: Sí, los nuevos medicamentos y regímenes son caros, pero los costes de tratar la TB resistente a los medicamentos con regímenes no óptimos son mucho mayores. Entre ellos figuran la morbilidad prolongada y el tiempo de ausencia del trabajo, que se traduce en pérdida de ingresos e inestabilidad financiera, un mayor desarrollo y transmisión de la farmacoresistencia y un mayor riesgo

de discapacidad permanente y muerte. Es necesario aumentar la demanda y los volúmenes para generar interés entre los proveedores de genéricos y eficiencias de fabricación que puedan conducir a reducciones de precios. Los gobiernos pueden negociar con las empresas farmacéuticas directamente o en coalición con otros gobiernos y organismos internacionales para aunar el poder de adquisición y aprovechar los volúmenes más altos y consolidados para reducir los costos. Si las negociaciones fracasan, los gobiernos disponen de otros instrumentos que pueden utilizar para proporcionar acceso a medicamentos esenciales cuyo precio está fuera de su alcance o es inaccesible por otros motivos (por ejemplo, la concesión de licencias obligatorias).

EXCUSA: La bedaquilina y la delamanida no se pueden usar juntas.

RESPUESTA: Esto no es cierto. Aunque ambos medicamentos pueden tener efectos prolongadores del QT, un estudio diseñado específicamente para evaluar si la bedaquilina y la delamanida pueden ser usadas juntas con seguridad (ACTG A5343; NCT02583048) encontró que el efecto combinado en el intervalo QT de la co-administración de bedaquilina y delamanida es “clínicamente modesto y no más que aditivo” y demostró la seguridad cardíaca del uso combinado de estas medicinas para la TB resistente a los fármacos.⁴³ En la actualización del 2020 de *Directrices consolidadas de la OMS sobre la tuberculosis, Módulo 4: Tratamiento - Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*, la OMS examinó estos y otros datos, y apoya que bedaquilina y delamanida pueden combinarse con seguridad para el tratamiento de la TB farmacorresistente.

EXCUSA: No se puede dar ni bedaquilina ni delamanida durante más de seis meses.

RESPUESTA: Esto no es cierto. No hay pruebas que sugieran que la prolongación de la duración del tratamiento con bedaquilina o delamanida más allá de los seis meses suponga ningún daño. Los estudios en los que se aprobó inicialmente la bedaquilina y la delamanida sólo evaluaron el uso de estos medicamentos durante los primeros seis meses de tratamiento; sin embargo, los datos de las observaciones, incluidos los del Proyecto endTB, han demostrado la seguridad y la posible importancia de prolongar el tratamiento con estos medicamentos más allá de los seis meses en determinadas situaciones (por ejemplo, retraso en la conversión de cultivos, intolerancia a otros medicamentos clave del régimen que requieren interrupción o discontinuación). La interrupción automática del uso de bedaquilina o delamanida después de seis meses puede debilitar innecesariamente el régimen para el resto del tratamiento, poniendo a las personas en mayor riesgo de resultados desfavorables del tratamiento.

EXCUSA: Los agentes inyectables son más asequibles y se han utilizado durante décadas.

RESPUESTA: Los agentes inyectables pueden ser menos costosos, pero también son más difíciles de administrar y menos seguros y eficaces que los nuevos medicamentos para la TB y los reutilizados que se recomiendan en su lugar. De hecho, el metaanálisis de datos de pacientes individuales que la OMS encargó para informar la actualización del 2020 de sus directrices de tratamiento encontró una asociación entre el uso de la kanamicina y la capreomicina y peores resultados del tratamiento. En el mismo metaanálisis, la amikacina demostró beneficios modestos, pero su uso también se ha asociado a frecuentes y graves efectos adversos, incluida la pérdida permanente de la audición.⁴⁴ Si se tienen en cuenta los costes de la vigilancia y la gestión de los acontecimientos adversos como la pérdida de audición, el uso de agentes inyectables puede ser en realidad muy costoso.

EXCUSA: Los programas necesitan terminar de usar las existencias de agentes inyectables.

RESPUESTA: La OMS recomienda no utilizar la kanamicina y la capreomicina y que la amikacina sólo se utilice en situaciones de rescate (es decir, cuando no se pueda componer de otro modo un régimen eficaz). Con esta orientación y el riesgo real y grave de daños innecesarios que presenta el uso continuado de estos medicamentos, no es ético administrar estos agentes con el fin de agotar las existencias. De hecho, el Fondo Mundial y otros donantes apoyan explícitamente y están dispuestos a financiar la destrucción de los agentes que ya no son recomendados por la OMS.⁴⁵ La amikacina puede utilizarse para tratar otras infecciones bacterianas graves y, por lo tanto, el exceso de existencias también podría entregarse a otros programas de enfermedades en el país, si fuera necesario.⁴⁶

EXCUSA: Se requieren pruebas específicas del país para ampliar el acceso a nuevos regímenes.

RESPUESTA: Los ensayos clínicos y los estudios de investigación observacional a menudo inscriben a participantes de múltiples sitios en múltiples países para asegurar que se incluya una población diversa y representativa en el estudio, y que los resultados se puedan aplicar a diferentes poblaciones, geografías y entornos. Es posible que los programas de los países deseen realizar investigaciones operacionales para comprender mejor y optimizar la aplicación de nuevos regímenes en sus entornos, pero la realización de ensayos clínicos locales no es necesaria para establecer la seguridad y eficacia de los regímenes recomendados y puede retrasar el acceso a regímenes de tratamiento mejorados.

EXCUSA: Los nuevos medicamentos para la tuberculosis deben ser “protegidos”.

RESPUESTA: El personal médico y los programas deberían preocuparse más por proteger a los pacientes que atienden. El impulso de “proteger los nuevos fármacos” puede tener el efecto contrario y negar a las personas sus derechos a la salud y a beneficiarse del progreso científico. La mejor manera de proteger los nuevos medicamentos es optimizando los regímenes en los que se administran y asegurándose de que los pacientes reciben el apoyo adecuado para completar el tratamiento. Es una violación de los derechos humanos reservar los medicamentos para su uso por futuros pacientes con TB cuando podrían utilizarse para optimizar los resultados del tratamiento de las personas con tuberculosis resistente a los medicamentos en la actualidad.

EXCUSA: Los programas están demasiado abrumados por la COVID-19 para implementar nuevos regímenes de tratamiento.

RESPUESTA: La implementación de regímenes más cortos orales para la TB resistente a los medicamentos puede aliviar realmente la carga de los programas de salud que participan tanto en la respuesta a la TB como a la COVID-19 y proteger a los pacientes de tuberculosis de los riesgos innecesarios de la exposición a la COVID-19. El uso de medicamentos inyectables para la TB requiere interacciones cara a cara y visitas diarias a un proveedor de atención médica, lo que pone a los pacientes con TB en riesgo de exposición a la COVID-19 y estresa a las instalaciones y al personal de salud. La aplicación de nuevos regímenes de tratamiento totalmente orales para la tuberculosis resistente a los medicamentos ayudará a reducir al mínimo las visitas de los pacientes de TB a los centros de salud.⁴⁷

¿Quiere más información?
Escriba a communications@treatmentactiongroup.org

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Directrices consolidadas de la OMS sobre la tuberculosis, Módulo 4: Tratamiento - Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en inglés: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
2. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre la tuberculosis farmacorresistente: actualización de 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en inglés: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve>.
3. Organización Mundial de la Salud. Comunicación rápida: Cambios clave en el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Disponible en inglés: https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/.
4. Organización Mundial de la Salud. Informe Global 2019 de la Tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Disponible en inglés: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
5. Organización Mundial de la Salud. Key changes to treatment.
6. Branigan D. Una guía para activistas sobre herramientas de diagnóstico de la tuberculosis. Nueva York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.
7. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. Abril de 2018;6(4):265–275. Disponible en inglés: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).
8. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos [Internet]. AIDSinfo: Drugs. (citado el 3 de junio de 2020). <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/>.
9. Organización Mundial de la Salud. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014. Disponible en inglés: https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.

10. Organización Mundial de la Salud. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en inglés: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>.
11. Janssen Therapeutics. Highlights of prescribing information for Sirturo (bedaquiline). Diciembre de 2012. Disponible en inglés: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf.
12. TB Alliance. Highlights of prescribing information for Pretomanid. Setiembre de 2019. Disponible en inglés: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm.
13. Otsuka Novel Products GmbH. Summary of product characteristics: Delytba (delamanid). Abril de 2014. Disponible en inglés: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/delytba-epar-product-information_en.pdf.
14. Organización Mundial de la Salud. WHO operational handbook.
15. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. Clin Infect Dis. 6 de marzo de 2020. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>. [Epub ahead of print]
16. Organización Mundial de la Salud. Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: An integrated approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008. Disponible en inglés: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf
17. Organización Mundial de la Salud. Active drug-safety monitoring and management: framework for implementation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. Disponible en inglés: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1.
18. Organización Mundial de la Salud, Stop TB Partnership Global Drug Facility y el Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on the WHO rapid communication 2019: Key changes to the treatment of drug resistant TB, Version 1.1. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. (citado el 10 de junio 2020). Disponible en inglés: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/faqs-updated-final-version.pdf?ua=1>.
19. Organización Mundial de la Salud. Global TB Programme Newsflash: Meeting on update of the WHO drug-resistant TB treatment guidelines, 12-14 de noviembre de 2019 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 9 de noviembre de 2019. Disponible en inglés: https://mailchi.mp/who/results_call_data?e=2898848a73.
20. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: A retrospective cohort study. Lancet Respir Med. Setiembre 2018; 6(9):699–706. Disponible en inglés: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30235-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30235-2/fulltext).
21. Skrahina A, Hurevich H, Setkina S, et al. Bedaquiline containing regimens for the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis at the programmatic level in Belarus. Prospective cohort study. Eur Respir J 2019;54:Suppl.63,OA2136. Disponible en inglés: [doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA2136](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.OA2136).
22. Organización Mundial de la Salud. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1 de Agosto de 2019. Disponible en inglés: https://www.who.int/tb/features_archive/Public-call-individual-patient-data-treatment-drug-res/en/.
23. Khan U, Huerga H, Khan AJ, et al. The endTB observational study protocol: Treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. BMC Infect Dis. Agosto de 2019;19(1):733. Disponible en inglés: [doi: 10.1186/s12879-019-4378-4](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4378-4).
24. endTB. Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis [Internet]. 13 de julio de 2018. (citado el 10 de junio de 2020). Disponible en inglés: <http://www.endtb.org/resources/endtb-interim-analysis-july2018>.
25. Loveday M, et al. Maternal and infant outcomes.
26. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. Marzo de 2020;382:893-902. Disponible en inglés: [doi:10.1056/NEJMoa1901814](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814).
27. Cox V, McKenna L, Acquah R, et al. Clinical perspectives on treatment of rifampicin-resistant/multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. Forthcoming 2020.
28. Schnippel K, et al. Effect of bedaquiline on mortality.
29. Ahmad N, Ahuja S, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. Lancet. Setiembre de 2018;392(10150):821-834. Disponible en inglés: [doi: 10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
30. endTB. endTB interim analysis.
31. Franke, M. Final outcomes of patients in the endTB observational cohort. Paper presented at: 50th Union World Conference on Lung Health, Symposium SP-13-C3. 31 de octubre de 2019. Haidarābād, India.
32. Conradie F, et al. Treatment of highly drug-resistant tuberculosis.
33. Lessem E. An activist's guide to regulatory issues: Ensuring fair evaluation of and access to tuberculosis treatment. Nueva York: Treatment Action Group; 2015. Disponible en inglés: <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-regulatory-issues/>.
34. Johnson & Johnson. Stop TB Partnership and Johnson & Johnson, with support from USAID and The Global Fund, Announce Price Reduction for SIRTURO® (bedaquiline) for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries [Press release]. Ginebra: Johnson & Johnson; 6 de julio de 2020. Disponible en inglés: <https://www.jnj.com/stop-tb-partnership-and-johnson-johnson-with-support-from-usaid-and-the-global-fund-announce-price-reduction-for-sirturo-bedaquiline-for-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis-in-low-and-middle-income-countries>.
35. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, et al. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother. Enero de 2017;72(4):1243-1252. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>.
36. DR-TB STAT. Global summary of bedaquiline and delamanid use [Internet]. Marzo de 2020 (citado el 9 de junio de 2020). Disponible en inglés: [http://drtb-stat.org/country-updates/..](http://drtb-stat.org/country-updates/)
37. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Making the switch: Saving more lives with optimal treatment for drug-resistant TB. Ginebra: Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales de Médicos Sin Fronteras; actualizada en marzo de 2020. Disponible en inglés: <https://msfaccess.org/drtb-drugs-under-microscope>.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Stop TB Partnership's Global Drug Facility (STBP/GDF) FAQs on bedaquiline price reduction and free goods [Internet]. Ginebra: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 6 de julio de 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/2020.07.06%20FAQs%20for%20bedaquiline%20price%20announcement.pdf>.
39. Ibídem.
40. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Accelerating the Roll-Out of TB Innovations through the Stop TB/GDF Launchpad: The Stop TB/GDF Pediatric Drug-Resistant TB Initiative. Progress Report presented to the Stop TB Partnership Coordinating Board. 2019 (citado el 18 de junio de 2020). Disponible en inglés: <http://www.stoptb.org/assets/documents/about/cb/meetings/32/32-09%20Global%20Drug%20Facility/Pre%20read/32-9-1.1%20STBP%20GDF%20Paediatric%20DRTB%20Initiative%20EB%20Pre-Read.pdf>.
41. McKenna L. The Tuberculosis Pipeline Report. Nueva York: Treatment Action Group; 2019. Disponible en inglés: https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/pipeline_tb_treatment_lm_final.pdf.
42. Barr L. Tuberculosis Research Funding Trends, 2005-2018. Nueva York: Treatment Action Group; 2019. Disponible en inglés: <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/tbrd-report/tbrd-report-2019/>.
43. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: The DELIBERATE trial (Abstract 84). Artículo académico presentado en: 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 4-7 de marzo de 2019; Seattle, Washington. Disponible en inglés: <http://www.croiconference.org/sessions/qt-effects-bedaquiline-delamanid-or-both-mdr-tb-patients-deliberate-trial>.

44. Reuter A, Tisile P, von Delft D, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(11):1114-1126. Disponible en inglés: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468>.
45. Organización Mundial de la Salud, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on WHO rapid communication.
46. Cox V, et al. Clinical perspectives on treatment.
47. Cox V, Wilkinson L, Grimsrud A, et al. Critical changes to services for TB patients during the COVID-19 pandemic. Int J Tuberc Lung Dis. 1 de mayo de 2020;24(5):542-544. Disponible en inglés: <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0205>.

TAG

Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org
90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004
Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923
tag@treatmentactiongroup.org