

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Zela-Coila F, Cabrera-Cruzado C, Baquerizo-Quispe NS, Alvarez-Vilchez ML, Taype-Rondan A. Comparación de regímenes de linezolid, en adición a bedaquilina y pretomanida, para el manejo de tuberculosis farmacorresistente (estudio ZeNix): Lectura crítica. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 26 de junio de 2023 [citado 26 de junio de 2023];16(2). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1800](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1800)

Recibido / 12/12/2022

Aceptado / 25/03/2023

Publicación en Línea / 26/06/2023



Comparación de regímenes de linezolid, en adición a bedaquilina y pretomanida, para el manejo de tuberculosis farmacorresistente (estudio ZeNix): Lectura crítica.

[Comparison of linezolid regimens, in addition to bedaquiline and pretomanid, for the management of drug-resistant tuberculosis (the ZeNix study): Critical reading]

Frank Zela-Coila^{1,a*}, Carlos Cabrera-Cruzado^{2,3,a}, Nicole Stephanie Baquerizo-Quispe^{4,5,a}, Margarita Liz Alvarez-Vilchez^{4,5,a}, Alvaro Taype-Rondan^{6,7,b}

¹ Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Agustinos, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Arequipa, Perú

² Universidad Nacional de Trujillo (UNT), Trujillo, Perú

³ Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo (SOCEMUNT), Trujillo, Perú

⁴ Universidad Peruana los Andes (UPLA), Huancayo, Perú

⁵ Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Los Andes (SOCIEMLA), Huancayo, Perú

⁶ Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú

⁷ EviSalud – Evidencias en Salud, Lima, Perú

^a Estudiante de Medicina, ^b Médico epidemiólogo

*** Correspondencia:**

Frank Zela-Coila (fzela@unsa.edu.pe)

Urb. Los Cristales Mz. B Lte. 2, Socabaya, Arequipa, Perú

Correos y ORCID:

Frank Zela-Coila : [0000-0003-2805-9162](tel:0000-0003-2805-9162), fzela@unsa.edu.pe

Carlos Cabrera-Cruzado : [0000-0001-9820-2919](tel:0000-0001-9820-2919), ccabrerac@unitru.edu.pe

Nicole Stephanie Baquerizo-Quispe : [0000-0002-6998-0284](tel:0000-0002-6998-0284), nicolebaquerizo24@gmail.com

Margarita Liz Alvarez-Vilchez : [0000-0002-2731-6414](tel:0000-0002-2731-6414), margaritaalvarezvilchez@gmail.com

Alvaro Taype-Rondan : [0000-0001-8758-0463](tel:0000-0001-8758-0463), alvaro.taype.r@gmail.com

Conflictos de interés:

F.Z.C. es miembro del órgano de apoyo del comité editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo a la fecha de realización del presente artículo.

Financiamiento:

La elaboración del presente artículo fue autofinanciada por los autores y se realizó en el marco de actividades del Critical Journal Med Club 2022, organizado por SCIEMV, SOCIEMLA, CIESMED.

Contribución de autoría:

F.Z.C. conceptualizó el presente artículo. F.Z.C., C.C.C., N.S.B.Q., M.L.A.V. redactaron el borrador inicial. Todos los autores redactaron y revisaron la versión final del manuscrito.

RESUMEN

Presentación: En el presente artículo exponemos nuestra valoración crítica de un ensayo clínico aleatorizado publicado en la revista *New England Journal of Medicine* el año 2022. **Conclusiones del estudio:** El estudio compara cuatro regímenes de linezolid (en adición a bedaquilina y pretomanid) para el manejo de tuberculosis farmacorresistente. Finalmente, se demuestra que el régimen de 600 mg de linezolid durante 26 semanas tuvo menos frecuencia de falla terapéutica y eventos adversos (en comparación con darlo por menos semanas o a más dosis). **Comentario crítico:** El artículo es relevante porque aún no es clara la dosis adecuada de linezolid y la duración del tratamiento con este agente para minimizar los efectos adversos y mantener la eficacia contra la tuberculosis altamente resistente. A pesar de algunas limitaciones como el bajo número de participantes, la alta pérdida al seguimiento, y el no realizar comparaciones estadísticas entre grupos; los resultados son relativamente confiables para la toma de decisiones.

Palabras clave: Tuberculosis Extensivamente Resistente a Drogas; Bedaquilina; Pretomanida; Linezolid (DeCS - BIREME)

ABSTRACT

Presentation: In this article we present our critical appraisal of a randomized clinical trial published in the *New England Journal of Medicine* in 2022. **Study conclusions:** The study compares four linezolid regimens (in addition to bedaquiline and pretomanid) for the management of drug-resistant tuberculosis. Finally, it shows that the regimen of 600 mg of linezolid for 26 weeks had less frequency of therapeutic failure and adverse events (compared to giving it for fewer weeks or at higher doses). **Critical comment:** The article is relevant because the appropriate dose of linezolid and duration of treatment with this agent to minimize adverse effects and maintain efficacy against highly resistant tuberculosis is still unclear. Despite some limitations such as low number of participants, high loss to follow-up, and no statistical comparisons between groups, the results are relatively reliable for decision making.

Keywords: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Bedaquiline; Pretomanid; Linezolid (MeSH - Medline)

PRESENTACIÓN DEL ARTÍCULO

Título descriptivo

En el presente artículo exponemos nuestra valoración crítica de un ensayo clínico aleatorizado paralelo de superioridad, publicado en la revista *New England Journal of Medicine* el año 2022. El título de este estudio traducido al español es: “Regímenes de bedaquilina-pretomanida-linezolid para la tuberculosis farmacorresistente” (1).

Resumen estructurado del estudio valorado:

Objetivos: Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de varias dosis y duraciones de regímenes de bedaquilina-pretomanida-linezolid después de 26 semanas de tratamiento en participantes con tuberculosis extremadamente resistente a medicamentos (TB-XDR) pulmonar, pre-TB-XDR, o tratamiento de tuberculosis resistente a rifampicina que no respondió al tratamiento.

Métodos: El estudio se realizó en 11 centros de 4 países (Sudáfrica, Georgia, Moldavia y Rusia). Se inscribieron participantes con TB-XDR (es decir, resistente a la rifampicina, una fluoroquinolona y un aminoglucósido), pre-TB-XDR (es decir, resistente a la rifampicina y a una fluoroquinolona o un aminoglucósido), o tuberculosis resistente a rifampicina (que no respondió al tratamiento o para la cual se suspendió un régimen de segunda línea debido a los efectos secundarios). Se asignó aleatoriamente a los participantes a 4 regímenes de linezolid (600 o 1200 mg/día, durante 9 o 26 semanas), donde además todos recibieron bedaquilina durante 26 semanas (200 mg/día durante 8 semanas, luego 100 mg/día durante 18 semanas) y pretomanid (200 mg/día durante 26 semanas). El desenlace principal fue el resultado desfavorable, definido como fracaso del tratamiento o recaída de la enfermedad (clínica o bacteriológica) a las 26 semanas después de finalizar el tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1. Brazos de intervención de linezolid, adaptado del protocolo e informe final del estudio ZeNix (1,2)

Brazos y dosis total de linezolid (N)	Dosis de linezolid y placebo	Desenlace principal: resultado desfavorable n (%) †	Neuropatía periférica n (%)	Mielosupresión n (%)	Modificación de dosis linezolid n (%) ‡	TEAE grave n (%) §
Brazo 1 (1200 mg x 26 semanas)	Semanas 1 a 26: 2 tabletas y media <ul style="list-style-type: none"> 2 tabletas de linezolid 600 mg 1v/d Media tableta de placebo 1v/d 	3/44 (6,8)	17/45 (37,8)	10/45 (22,2)	23/45 (51,1)	3/45 (6,7)
Brazo 2 (1200 mg x 9 semanas)	Semanas 1 a 9: 2 tabletas y media <ul style="list-style-type: none"> 2 tabletas de linezolid 600 mg 1v/d Media tableta de placebo 1v/d Semanas 10 a 26: 2 tabletas y media <ul style="list-style-type: none"> 2 tabletas y media de placebo 1v/d 	5/45 (11,1)	11/46 (23,9)	7/46 (14,2)	14/46 (30,4)	4/46 (8,7)
Brazo 3 (600 mg x 26 semanas)	Semanas 1 a 26: 2 tabletas y media <ul style="list-style-type: none"> 1 tableta de linezolid 600 mg 1v/d 1 tableta y media de placebo 1v/d 	4/45 (8,9)	11/45 (24,4)	1/45 (2,2)	6/45 (13,3)	1/45 (2,2)

Brazo 4 (600 mg x 9 semanas)	Semanas 1 a 9: 2 tabletas y media <ul style="list-style-type: none"> • 1 tableta de linezolid 600 mg 1v/d • 1 tableta y media de placebo 1v/d Semanas 10 a 26: 2 tabletas y media <ul style="list-style-type: none"> • 2 tabletas y media de placebo 1v/d 	7/44 (15,9)	6/45 (13,3)	3/45 (6,7)	6/45 (13,3)	3/45 (6,7)

1v/d: una vez al día

† Incluye recaída confirmada, fallecer, pérdida de seguimiento, retratamiento, fracaso o retirado por otro motivo en el periodo de seguimiento, todo esto es parte del análisis por intención a tratar modificado, que se definió como los participantes en la población por intención de tratar, con la excepción de aquellos que se perdieron durante el seguimiento después de un tratamiento exitoso o que murieron por una causa que se consideró no relacionada con la tuberculosis. La población por intención de tratar se definió como todos los participantes que se sometieron a la aleatorización, con la excepción de aquellos que fueron excluidos después del período de aleatorización debido a violaciones del protocolo que ocurrieron antes de la aleatorización (y se detectaron después de la aleatorización) o porque no tenían tuberculosis resistente a los medicamentos que se confirmó sobre la base de una muestra de esputo obtenida dentro de los 3 meses anteriores a la selección

‡Cualquier interrupción, reducción de dosis o discontinuación de linezolid

§ TEAE: Evento adverso emergente del tratamiento, se definen como eventos adversos que comenzaron o empeoraron durante o después de la primera administración del fármaco del estudio hasta 14 días después de la última administración del fármaco del estudio.

Resultados: Se incluyeron 181 participantes (45 o 46 en cada grupo), el 88% de los cuales tenía TB-XDR o pre-TB-XDR. En el análisis por intención de tratar modificado, a las 26 semanas de seguimiento después de culminar el tratamiento, 3/44 participantes (6,8%) del brazo 1 se clasificaron con un resultado desfavorable, al igual que 5/45 participantes (11,1%) del brazo 2, 4/45 participantes (8,9%) del brazo 3 y 7/44 participantes (15,9%) del brazo 4. El fracaso del tratamiento o la recaída bacteriológica representaron 5 de 19 de los resultados desfavorables totales.

La neuropatía periférica ocurrió en 38%, 24%, 24% y 13%, respectivamente; mielosupresión ocurrió en 22%, 15%, 2% y 7%, respectivamente; y la dosis de linezolid se modificó (es decir, se interrumpió, redujo o suspendió) en el 51%, 30%, 13% y 13%, respectivamente. La neuropatía óptica solo se presentó en 4 participantes (9%) del brazo 1 (que habían recibido linezolid en una dosis de 1200 mg durante 26 semanas); todos los casos resueltos (Tabla 1).

Conclusiones: Un total de 6,8% a 15,9% de los participantes en los cuatro brazos de tratamiento tuvieron un resultado desfavorable. La relación riesgo-beneficio general favoreció al brazo 3 (linezolid 600 mg durante 26 semanas, con un total de 45 pacientes), con una menor incidencia de eventos adversos informados (2% presentó un evento adverso grave, 20% presentó neuropatía periférica de grado 3 o menor, 2% presentó uno o más episodios de mielosupresión) y menos modificaciones de dosis de linezolid (13%)

COMENTARIO CRÍTICO

Comentario sobre la población

El estudio fue multicéntrico, incluyendo 11 centros: cuatro en Sudáfrica, uno en el país de Georgia, uno en Moldavia y cinco en Rusia. Teniendo como muestra final 181 participantes que se sometieron a la aleatorización. Si bien esto brinda mayor representatividad al estudio para el contexto de los países incluidos, aún deja de lado otros países con alta prevalencia de TB (China por encima de los 6.5%, India con 2.1% y países sudamericanos con una incidencia de 46,2 casos nuevos por 100 000 habitantes), que podrían tener distintas características demográficas, sociales o relacionadas a la TB, que afecten de alguna manera los resultados (3–5).

El estudio incluyó a pacientes de 14 años de edad o más (≥ 18 años de edad en Rusia y Moldavia) con cultivo de esputo positivo documentado o una prueba molecular para M. tuberculosis dentro de los 3 meses anteriores a la selección. Se excluyeron participantes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y un recuento de células CD4+ de menos de $100 \times \text{mm}^3$, riesgo de arritmia, niveles de alanina y aspartato aminotransferasa superior tres veces el límite superior del rango normal, o neuropatía periférica de grado 3 o superior al inicio del estudio; también se excluyeron a los participantes que habían recibido previamente alguno de los tres fármacos del ensayo o delamanid durante 2 semanas o antes de la inscripción (1). Estos criterios deben ser tomados en cuenta al extrapolar los resultados del presente estudio.

El tamaño de muestra establecido (45 personas por grupo) fue calculado para evaluar una incidencia de curación mayor al 50% en cada uno de los grupos, no para evaluar diferencias entre los grupos. Por ello, este bajo tamaño de muestra no nos permite sacar conclusiones estadísticamente robustas para la comparación entre grupos. Con respecto a la potencia estadística, se determinó que a una muestra de 45 participantes por grupo proporcionaría al ensayo una potencia superior al 90% para demostrar que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% era superior al 50% utilizando un nivel de significación del 5%.

Comentario sobre la intervención

El estudio Nix-TB, previo al actual, fue realizado en pacientes con TB-XDR, inscritos en tres hospitales de estudio en Sudáfrica, que recibieron bedaquilina (400 mg una vez al día durante 2 semanas, seguido de 200 mg 3 veces a la semana durante 24 semanas), pretomanid (200 mg diarios) y linezolid (1200 mg diarios) durante 26 semanas. Se encontró que el 10% (11/109) tuvieron un resultado desfavorable a los 6 meses de finalizar el tratamiento (6).

Sin embargo, en dicho estudio, el uso de linezolid a una dosis de 1200 mg diarios se asoció a una elevada incidencia de efectos adversos (6). Por ello se realizó el presente estudio (ZeNix) (1) que evalúa la eficacia y seguridad de diferentes dosis de linezolid. Donde los participantes fueron asignados aleatoriamente en cuatro regímenes de linezolid (**Tabla 1**), y además todos recibieron 26 semanas de bedaquilina (200 mg diarios durante 8 semanas, seguidos de 100 mg diarios durante 18 semanas) y pretomanid (200 mg diarios durante 26 semanas).

Llama la atención que el estudio Nix-TB (6) usó una dosis distinta de bedaquilina (**400 mg** una vez al día durante 2 semanas seguido de 200 mg 3 veces a la semana por 24 semanas) en comparación con el estudio ZeNix (**200 mg diarios** durante 8 semanas, seguidos de 100 mg diarios durante 18 semanas) (1). El régimen diseñado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye una sección donde especifica que la bedaquilina debe usarse estrictamente bajo dosis recomendada por el fabricante con 400mg al día durante las 2 primeras semanas, seguidos de 200mg tres veces por semana con intervalo de al menos 48 horas y una duración máxima total de 24 semanas (7).

El presente estudio no incluyó el uso de moxifloxacina a pesar de ser utilizada en otros estudios, y no especifican el motivo en el trabajo final. Sin embargo, en su protocolo exponen que en estudios clínicos previos se produjo una lesión hepática grave e incluso la muerte de 3 participantes que tomaron una combinación de pretomanid, pirazinamida y moxifloxacina (2).

La diferencia entre el estudio de ZeNix y Nix-TB son las dosis y tiempo de tratamiento con linezolid, debido a que plantean problemas derivados de su toxicidad a dosis elevadas. Además el estudio clínico ZeNix se fundamenta en usar una variante del régimen bedaquilina-pretomanida-linezolid (BPAL) en el que se administran dosis decrecientes y durante menos tiempo de linezolid (8).

Evaluación de riesgo de sesgo

Para analizar el riesgo de sesgo del estudio, usamos la herramienta de *Cochrane Risk of Bias* (9). Para lo cual revisamos el manuscrito publicado y su protocolo. Presentamos los hallazgos en la tabla 2.

Tabla 2: Riesgo de sesgo del estudio, usando la herramienta de Cochrane

Ítem	Riesgo de Sesgo	Motivo
1. Generación de la secuencia aleatoria	Bajo	Los participantes fueron aleatorizados, en una proporción 1:1:1:1 en cada uno de los cuatro regímenes de linezolid, utilizando un sistema de respuesta web interactivo, estratificado por estado de VIH (positivo o negativo) y tipo de TB (TB-XDR o TB-MDR) (1,2).
2. Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro	En el estudio no se detalla si se tomaron precauciones para ocultar la asignación (1,2).
3. Cegamiento de los participantes	Bajo	El estudio fue parcialmente cegado, afirma que se cegó a los participantes sobre la duración y la dosis asignadas del tratamiento con linezolid, mediante el uso de un placebo emparejado (1).
4. Cegamiento del personal del estudio	Bajo	Se afirma que se cegó al personal del centro sobre la duración y la dosis asignadas del tratamiento con linezolid, mediante el uso de un placebo emparejado (1).

5. Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Bajo	Se afirma que se cegó al equipo del ensayo sobre la duración y la dosis asignadas del tratamiento con linezolid, mediante el uso de un placebo emparejado (1).
6. Datos del desenlace incompletos	Alto	Hubo pérdidas de > 10% por motivos no similares en cada uno de los brazos (1): <ul style="list-style-type: none"> ● Primer brazo: 5/45 = 11.1% ● Segundo brazo: 6/46 = 13.0% ● Tercer brazo: 5/45 = 11.1% ● Cuarto brazo: 10/45 = 22.2%
7. Reporte selectivo de resultados (desviaciones al protocolo)	Bajo	La población, las intervenciones, el desenlace principal, y el análisis estadístico del estudio publicado estuvieron acorde a lo planteado en el protocolo (1,2).

Comentario sobre los resultados

En el estudio, no se encontraron diferencias relevantes en los datos basales entre los participantes de los 4 brazos (1). Además, se reporta que el régimen de linezolid de 600 mg durante 26 semanas pareció tener el perfil de riesgo-beneficio más favorable respecto a los otros, tanto en seguridad y eficacia, además de tener menor prevalencia en las incidencias de neuropatía periférica, mielosupresión y modificaciones de dosis de linezolid.

El desenlace principal fue la incidencia de un resultado desfavorable, definido como fracaso del tratamiento o recaída de la enfermedad (clínica o bacteriológica) a las 26 semanas después de la finalización del tratamiento. Este desenlace fue objetivo y compuesto (por tener una parte clínica y otra bacteriológica). Si bien el desenlace de “resultado desfavorable” es usado en otros ensayos clínicos aleatorizados, a veces estos usan otras definiciones como muerte por todas las causas durante el tratamiento, retiro del estudio antes del final del tratamiento, etc. Esto dificultará el proceso de trabajos futuros que busquen hacer síntesis de la evidencia (10).

Por otro lado, la OMS (11) propone usar como desenlaces para ensayos clínicos en pacientes con TB: curado, tratamiento completado, fracaso de tratamiento, muerte, pérdida durante seguimiento, no evaluado, y éxito del tratamiento (algunos de los cuales tienen definiciones distintas entre pacientes con o sin resistencia) (12).

El desenlace principal definido por el estudio ZeNix, difiere en algunos puntos de lo que nos indica la OMS, debido a que toma como desenlace principal al “resultado desfavorable” (ZeNix), un desenlace compuesto (clínico y bacteriológico), que puede ser similar a “falla en el tratamiento” (de la OMS) en el aspecto bacteriológico, sin embargo, aquí se diferencian en la definición de “conversión bacteriológica” (conversión de un cultivo a negativo, es decir, sin M. Tuberculosis), en el estudio ZeNix considera que el cultivo se ha convertido en negativo, cuando dos muestras consecutivas tomadas con al menos **7 días** de diferencia, resultan negativas (1), y la OMS la define con al menos **30 días** de diferencia (11).

Como se mencionó anteriormente, el bajo tamaño de muestra no permite una comparación estadísticamente robusta entre los grupos. Esto debido a que desde su concepción el ensayo

clínico no consideró un grupo control. Adicionalmente, las pérdidas durante el seguimiento fueron importantes (11% a 22% en cada grupo). Si bien estas limitaciones pueden estar sesgando los resultados reales, es poco probable que hayan modificado sustancialmente las conclusiones del estudio, debido a las grandes diferencias observadas entre los grupos. Sin embargo, futuros estudios en escenarios reales pueden brindarnos una mayor certeza a la hora de elegir la dosis de linezolid en los pacientes abordados.

Los hallazgos del presente estudio representan un avance importante para el tratamiento de tuberculosis resistente a los medicamentos. Tener dosis más eficaces y con menos eventos adversos aumentaría la curación y la factibilidad de terminar el tratamiento (13,14). Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar si esto realmente sucede en la diversidad de contextos y países que afrontan el problema de la tuberculosis.

Financiamiento y conflictos de interés

El estudio fue financiado por varias instituciones. No se reporta financiamiento de la industria farmacéutica. Algunos autores declaran haber recibido financiamiento para el estudio o por ser empleados de TB Alliance (Global Alliance for TB Drug Development), organización sin fines de lucro dedicada al descubrimiento y desarrollo de terapias mejoradas contra la TB. Sin embargo, ninguno declaró haber recibido financiamiento de industrias que se puedan beneficiar económicamente con los resultados del estudio (15).

Otros estudios

Los esfuerzos iniciales del ensayo NExT que finalizó en setiembre de 2021 (16); en poblaciones con tuberculosis multirresistente (TB-MDR), buscaban comparar el régimen completamente oral de 6 meses que incluía levofloxacina, bedaquilina y linezolid; con el manejo estándar de más de 9 meses de la OMS. Encontrando que un régimen totalmente oral de 6 meses se asoció con un mejor resultado de tratamiento. Sin embargo, la toxicidad del fármaco se produjo con frecuencia en ambos grupos (17).

Los pacientes con formas de TB-XDR, tienen opciones limitadas de tratamiento y malos resultados. Por ello en el estudio Nix-TB (18) se investigó el tratamiento con 3 medicamentos bactericidas orales (bedaquilina, pretomanida y linezolid) durante 26 semanas. Encontrando el 2020 un resultado desfavorable solo en un 10% de los pacientes, pero también una gran frecuencia de eventos adversos, muchos de ellos atribuidos a la linezolid. Por lo cual se plantea el cambio de dosis de linezolid de 1200 a 600 mg (6), lo cual se evalúa en el estudio ZeNix que estamos revisando.

Otros ensayos que están probando regímenes alternos brindarán evidencia importante en el futuro. El ensayo TB-PRACTECAL, que presentó resultados parciales hasta mayo del 2021 (19). En la etapa I, consistía en administrar bedaquilina (400 mg una vez al día durante 2 semanas seguido de 200 mg 3 veces por semana), pretomanid (200 mg una vez al día), linezolid (600 mg al día) y moxifloxacino (brazo 1, 400 mg una vez al día). En la etapa II, se administró bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacino en 24 semanas. El ensayo se llevó a cabo

en Bielorrusia, Sudáfrica y Uzbekistán. Encontró que el 89% de los pacientes en el grupo de intervención se curaron, en comparación con el 52% del grupo control (20).

Gracias a los resultados de estos estudios (Zenix y TB-PRACTECAL) la OMS concluyó que un régimen de bedaquilina-pretomanid-moxifloxacina de 6 meses que incluía linezolid en una dosis de 600 mg diarios se puede usar en lugar de regímenes más prolongados en personas mayores de 14 años que tienen resistencia a múltiples fármacos o resistencia a rifampicina. tuberculosis, independientemente de su estado del virus de la inmunodeficiencia humana (13).

Conclusión

El presente ECA encontró que la administración de linezolid de 600 mg por 26 semanas tuvo menores efectos adversos en comparación a las dosis más bajas de linezolid que produjeron menos efectos tóxicos que el régimen de 1200 mg durante 26 semanas. Entre sus limitaciones, tenemos al bajo número de participantes, alta pérdida al seguimiento, no hubo un grupo comparador, desestimación a la precisión de la eficacia del efecto.

A pesar de estas limitaciones, sus resultados son relativamente confiables y permiten la toma de decisiones. Estos resultados fueron considerados para que la OMS en el 2022 recomendará linezolid a una dosis de 600 mg/día para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente (13).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022; 387 (9), 810–823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430
2. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Protocole Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis [Internet]. *N Engl J Med*. 2022 [citado 30 de noviembre del 2022];387(9):810-23. Recuperado a partir de: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2119430/suppl_file/nejmoa2119430_protocol.pdf
3. Jiang H, Liu M, Zhang Y, Yin J, Li Z, Zhu C, et al. Changes in Incidence and Epidemiological Characteristics of Pulmonary Tuberculosis in Mainland China, 2005-2016. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e215302. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5302
4. Sachdeva KS. Accelerating progress towards ending tuberculosis in India. *Indian J Med Res*. 2020;151(4):266-8. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_407_20
5. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Tuberculosis en las Américas 2018. 2018 [Internet]. [citado 24 de febrero de 2023]. Recuperado a partir de: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=#:~:text=En%20las%20Am%C3%A9ricas%2C%20la%20tasa,Am%C3%A9rica%20\(3%2C3\)](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=#:~:text=En%20las%20Am%C3%A9ricas%2C%20la%20tasa,Am%C3%A9rica%20(3%2C3))
6. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814
7. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. World Health Organization. 2013 [citado 30 de

- noviembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505482>
8. López Tricas. Tuberculosis en Sudáfrica. Estudio NIX-TB [Internet]. info-farmacia.com. 2019 [citado 30 de noviembre de 2022]. Recuperado a partir de: <http://www.info-farmacia.com/microbiologia/tuberculosis-en-sudafrica-estudio-nix-tb>
 9. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
 10. Bonnett LJ, Ken-Dror G, Davies GR. Quality of reporting of outcomes in phase III studies of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Trials*. 2018;19(1):134. doi: 10.1186/s13063-018-2522-x
 11. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. 2014 [citado 30 de noviembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>
 12. Lee S, Lee Y, Lee S, Islam SMS, Kim SY. Toward Developing a Standardized Core Set of Outcome Measures in Mobile Health Interventions for Tuberculosis Management: Systematic Review. *JMIR MHealth UHealth*. 2019; 7(2):e12385. doi: 10.2196/12385
 13. World Health Organization. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization. 2022 [citado 30 de noviembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-UCN-TB-2022-2>
 14. Thwaites G, Nguyen NV. Linezolid for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(9):842-3. doi: 10.1056/NEJMe2208554
 15. ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest [internet]. [citado 30 de noviembre de 2022]. Recuperado a partir de: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2119430/suppl_file/nejmoa2119430_disclosures.pdf
 16. Dheda K. An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis (NEXT) [internet]. *clinicaltrials.gov*. 2021 [citado 30 de noviembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205>
 17. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(10):1214-27. doi: 10.1164/rccm.202107-1779OC
 18. Global Alliance for TB Drug Development. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis [internet]. *clinicaltrials.gov*. 2020 [citado 30 de noviembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>
 19. Medecins Sans Frontieres, Netherlands. Patient-reported Experiences and Quality of Life Outcomes in the TB-PRACTECAL Clinical Trial (PRACTECAL-PRO) [internet]. *clinicaltrials.gov*. 2021 [citado 30 de noviembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03942354>
 20. TB-PRACTECAL: MSF clinical trial finds short, effective and safe drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Médecins Sans Frontières (MSF/Doctors Without Borders). 2021 [citado 11 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://msf-seasia.org/news/tb-practecal-msf-clinical-trial-finds-short-effective-and-safe-drug-resistant-tuberculosis>