



Viernes 14 de Febrero de 2025

Revista: [New England Journal of Medicine](#)

Trabajos presentados:

- Regímenes orales para tuberculosis rifampicina-resistente susceptible a fluorquinolonas.
- Xalnesiran con o sin inmunomodulador en hepatitis B crónica.

[Guglielmetti L, et al. Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med. 2025 Jan 30;392\(5\):468-482. doi: 10.1056/NEJMoa2400327.](#)

La tuberculosis resistente a rifampicina es un problema de salud pública y supone una dificultad en el tratamiento tanto porque las tasas de éxito se sitúan en torno a un 65% como por las toxicidades asociadas al uso de tratamientos alternativos prolongados.

Por ello, se realiza este estudio (ensayo endTB) en fase 3, aleatorizado, abierto y controlado con placebo, con diseño de no inferioridad que compara el tratamiento estándar en tuberculosis resistente a rifampicina y sensible a fluoroquinolonas frente al tratamiento durante 9 meses con diferentes combinaciones de bedaquilina (B), delamanid (D), linezolid (L), levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (M), clofazimina (C) y pirazinamida. Las combinaciones fueron BLMZ, BCLLfxZ, BDLLfxZ, DCLLfxZ y DCMZ. El tratamiento estándar fue el recomendado según las guías de la OMS durante 18-24 meses. El resultado principal evaluado fue un resultado favorable a la semana 73, definido por dos cultivos de esputo negativos o una evolución favorable bacteriológica, clínica y radiológica. El límite de no inferioridad establecido fue de -12%.

De Febrero de 2017 a Octubre de 2021, se aleatorizaron 754 participantes a recibir BLMZ (n=127), BCLLfxZ (n=124), BDLLfxZ (n=128), DCLLfxZ(n=125), DCMZ (n=120) y terapia estándar (n=130). En cuanto al resultado principal, en el análisis por intención de tratar los regímenes que demostraron la no inferioridad frente al estándar fueron BCLLfxZ (diferencia de 9,8% IC 95%: 0,9 a 18,7), BLMZ (diferencia del 8,3%, IC 95%: -0,8 a 17,4), BDLLfxZ (diferencia del 4,6%, IC 95%: -4,9 a 14,1) y

DCMZ (diferencia del 2,5%, IC 95%: -7,5 a 12,5). Las diferencias observadas en el análisis por protocolo fueron similares, excepto para el régimen de DCMZ, que no demostró la no inferioridad en esta población. La proporción de participantes con eventos adversos graves grado 3 fue similar entre los diferentes tratamientos (15,2% en tratamiento estándar, frente 14-16,7% en los tratamientos experimentales). Aunque el estudio no tuvo recursos estadísticos para valorar resultados de seguridad, la hepatotoxicidad fue más común en los participantes con tratamientos experimentales que en el grupo estándar, excepto para el régimen de BDLLfxZ.

Este estudio demuestra que los regímenes orales durante 9 meses con BCLLxZ, BLMZ y BDLLfxZ son no inferiores en cuanto a eficacia frente a terapia estándar en el tratamiento de la tuberculosis resistente a rifampicina y susceptible a fluoroquinolonas.

¿Qué implicaciones tiene este artículo?

Este estudio evidencia que existen nuevas opciones de tratamiento no inferiores al tratamiento estándar frente a la tuberculosis resistente a rifampicina, con posibilidad de uso en niños y gestantes, con una duración sólo de 9 meses y exclusivamente orales pudiendo facilitar la adherencia y la calidad de vida de los pacientes.

[Hou J, et al. Xalnesiran with or without an Immunomodulator in Chronic Hepatitis B. N Engl J Med. 2024 Dec 5;391\(22\):2098-2109. doi: 10.1056/NEJMoa2405485.](#)

Es bien conocida la dificultad para la curación funcional en el virus de la hepatitis B. La curación funcional se define como la pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B junto con una carga viral indetectable 24 semanas tras haber finalizado el tratamiento. Así, con las opciones de tratamiento actual (interferón pegilado durante 48 semanas o el uso de análogos de los nucleósidos de forma indefinida) sólo se consigue la curación funcional en el 7% de los pacientes a los 12 meses después del inicio del tratamiento. Con el objetivo de mejorar la curación funcional, las nuevas estrategias se basan en combinar agentes antivirales junto con inmunomoduladores para restaurar la disregulación del sistema inmune.

En esta línea, surge este estudio fase 2, aleatorizado, controlado y abierto que incluye pacientes con hepatitis B crónica con supresión virológica durante al menos 1 año bajo tratamiento antiviral en los últimos 3 meses al menos, que compara el tratamiento durante 48 semanas con xalnesiran 100 mg mensual (grupo 1); xalnesiran 200 mg mensual (grupo 2); xalnesiran 200 mg mensual más ruzotolimod (de la semana 12 a la 24 y de la 36 a la 48) (grupo 3) y xalnesiran 200 mg mensual más interferón pegilado alfa-2a semanal (grupo 4) frente a antiviral sólo (entecavir, tenofovir alafenamida, tenofovir difumarato) (grupo 5).

Xalnesiran introduce ARN de interferencia en el gen S del virus de la hepatitis B, dando lugar a una reducción en los niveles de antígeno S. Ruzotolimod es un análogo del receptor toll-like 7 (TLR7), que estimula la activación de las células dendríticas y los linfocitos T, partes fundamentales de la respuesta inmune contra infecciones virales.

El resultado principal evaluado es la pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B a las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento.

Se incluyeron 159 participantes (30, 30, 34, 30 y 35 en los grupos 1,2,3,4 y 5, respectivamente). El resultado principal ocurrió en el 7% en el grupo 1 (IC 95%:1 a 22), en el 3% en el grupo 2 (IC 95%: 0 a 17), en el 12% en el grupo 3 (IC 95%: 3 a 28), en el 23% en el grupo 4 (IC 95%: 10 a 42) y en ninguno (IC 95%: 0 a 10) de los del grupo 5. En los grupos 1 a 5, respectivamente, la seroconversión de HBsAg ocurrió en el 3%, ninguno, 3%, 20% y ninguno de los participantes a las 24 semanas después del final del tratamiento. La pérdida de HBsAg con o sin seroconversión ocurrió solo en los participantes con un nivel de HBsAg en el cribado inferior a 1000 UI/ mililitro. Así, en los pacientes con niveles de HBsAg < 1000 UI/ml, la pérdida de antígeno en el grupo 4 ocurrió en el 47% y la seroconversión en el 40%. En los grupos 1 a 5, respectivamente, ocurrieron eventos adversos de grado 3 o 4 en el 17%, 10%, 18%, 50% y 6% de los participantes, siendo el evento más frecuente la hepatotoxicidad.

La limitación principal de este estudio es la ausencia de brazo comparador con monoterapia con interferón pegilado alfa.

Se concluye que entre los participantes con hepatitis B crónica con supresión virológica con tratamiento antiviral, el tratamiento con xalnesirán con inmunomodulador resultó en una pérdida del Ag S de VHB a las 24 semanas tras finalizar el tratamiento en un porcentaje considerable de los participantes.

¿Qué implicaciones tiene este estudio?

Este estudio muestra avances importantes en la curación funcional de la hepatitis B. No obstante, aunque los resultados podrían ser alentadores (en el brazo de xalnesirán + inmunomodulador), la falta de un brazo comparador con interferón pegilado y otros factores limitantes como el bajo tamaño muestral, indica que se requieren más estudios antes de considerar estas terapias como una opción por el momento.

Comentario: Ángela Botella Zaragoza