



**Socios**  
En Salud

Partners In Health

# Farmacométricas para regímenes innovadores de avanzada para tuberculosis resistente a fármacos - PandrTB

McIlleron H<sup>1</sup>, Velasquez G<sup>2</sup>, Mitnick C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>División de farmacología clínica, Universidad de Ciudad del Cabo, <sup>2</sup>Departamento de Salud Global y Medicina Social Escuela de Medicina de Harvard

Patrocinador: División de farmacología clínica, Universidad de Ciudad del Cabo (UCT)

## ANTECEDENTES

En el año 2015, aproximadamente 580,000 personas desarrollaron tuberculosis (TB) resistente a la rifampicina. [1] Los regímenes para la TB resistente a fármacos no logran curar al 30-50% de los pacientes, y conducen a mayor fármaco resistencia en el 10-15% de los pacientes.

La reciente aprobación de los nuevos fármacos, bedaquilina y delamanid y la reasignación de clofazimina y linezolid para MDR-TB en la reciente actualización de las directrices de tratamiento de la Organización Mundial de la salud, [5] han proporcionado acceso a estos medicamentos para el tratamiento de Tuberculosis resistente a fármacos (TB-DR).

## OBJETIVOS

El objetivo global es estimar el PK y PD de drogas cuando se usan combinadas entre los brazos experimentales de los ensayos endTB y endTB-Q.



### CENTROS DE INVESTIGACIÓN

Hospital Nacional Hipólito Unanue

Hospital Nacional Sergio E. Bernales

## MÉTODO

### DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio PandrTB es un estudio longitudinal observacional de PK-PD anidado en los ensayos clínicos endTB y endTB-Q. Se tomarán muestras de sangre para evaluar las concentraciones del fármaco y la farmacogenómica. Se tomará una muestra adicional de esputo para cultivos MGIT (6 semanas después del inicio del tratamiento).

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los pacientes enrolados en los brazos experimentales de endTB y endTB-Q y que brindan su consentimiento informado por escrito, participarán en el estudio PandrTB.

### PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO

Se usarán enfoques de muestreo de PK disperso y semi-intensivo para caracterizar el PK longitudinal de los fármacos en los brazos experimentales utilizando análisis poblacional de PK. La PK se evaluará en 5 visitas (PK1, PK2, PK3, PK4 y PK5), cada uno coincidirá por lo general con una visita del ensayo clínico endTB.

- PK1: 2do mes de tratamiento.
- PK2: 5to mes de tratamiento.
- PK3: Últimos 2 meses de tratamiento.
- PK4: +/- 1 mes después del tratamiento.
- PK5: +/- 2 meses después del tratamiento.

## PK-PD EN LOS RÉGIMENES NOVEDOSOS

**Bedaquilina**, que inhibe la síntesis del trifosfato de adenosina en micobacterias, y su metabolito M2, son moléculas anfífilas catiónicas (CADs) que se distribuyen extensamente a los tejidos donde inducen la fosfolipidosis en las células penetradas, incluyendo macrófagos. **Es un sustrato de P450(CYP) 3A4 y tiene una vida media de eliminación terminal > 5 meses**

**Delamanid** es un nitroimidazol novedoso que inhibe la síntesis de ácidos micólicos. Es metabolizada por la albumina y en menor grado por el citocromo CYP3A4.8,9]. **Ambas drogas son bactericidas**, mejorando sustancialmente la tasa de conversión del cultivo cuando se añade a un régimen de segundo plano en pa-

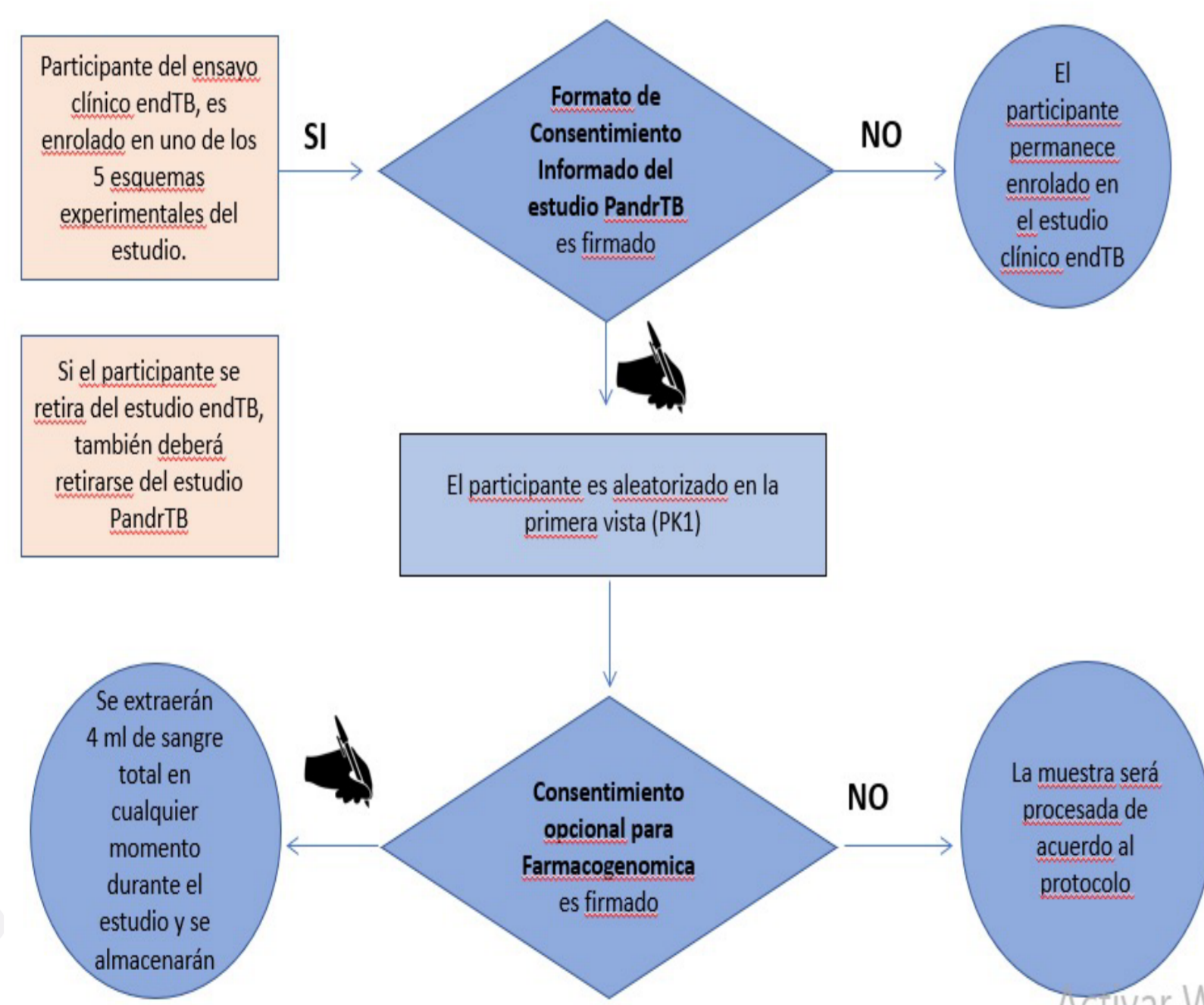
### ESTUDIO PK:

Se llevará a cabo durante la ejecución de los Ensayos Clínicos endTB y endTB-Q. Focalizado a la fase de administración

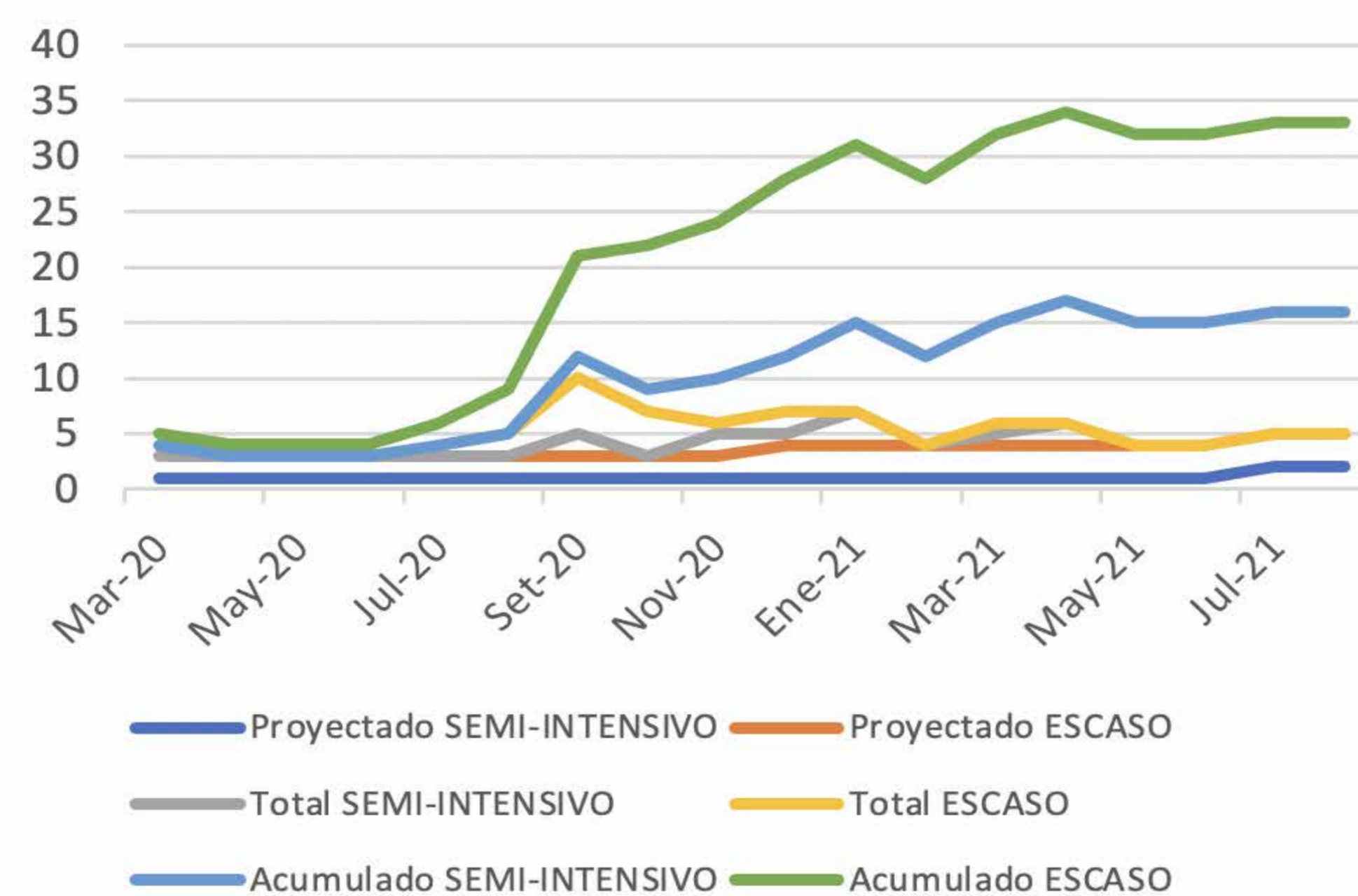
## RESULTADOS



**GRÁFICA 1.** PROCEDIMIENTOS DE PANDRTB EN EN RELACION A END TB



**GRÁFICA 2.** ENROLAMIENTO PANDRTBR



**GRÁFICO 3.** HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE.



**GRÁFICO 4.** HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES



## CONCLUSIONES

El estudio PandrTB enriquecerá el ensayo endTB a través de: la descripción del PK longitudinal de drogas en los regímenes experimentales; medición de MICs en aislamientos de cultivos positivos al inicio del estudio, durante el tratamiento y al fracaso de tratamiento o recaída; y en el desarrollo de un model de biomarcadores de respuesta al tratamiento.