

Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. ¿Qué nuevas experiencias hay?

CARLOS PÉREZ-GUZMÁN*,‡,§

ISRAEL GUTIÉRREZ-MENDOZA‡

FRANCISCO JAVIER SERNA-VELA‡

JAVIER GÓNGORA ORTEGA‡

* Unidad Médica de Atención Ambulatoria, IMSS. Aguascalientes, México.

‡ Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes (ISEA).

§ Bronchial Intensive Care.

Trabajo recibido: 10-IV-2008; aceptado: 20-VII-2008

Conflicto de intereses: Ninguno

La tuberculosis (TB) es en la actualidad una de las principales causas de muerte a nivel mundial¹ afectando principalmente a los países en vías de desarrollo.¹ Es responsable de 2 millones de muertes en todo el mundo y se presentan 8 millones de casos nuevos cada año a nivel mundial.²

La TB ocasionada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) sensibles, tienen una gran posibilidad de responder adecuadamente al tratamiento antituberculoso, pero ante la presencia de TB ocasionada por cepas con resistencia a los fármacos antituberculosos, la posibilidad de curación es bastante menor.³ En los casos de TB farmacorresistente (TB-FR) es necesario suministrar tratamientos de mayor duración con la utilización de una mayor cantidad de fármacos, y donde es casi indispensable requerir de fármacos con efecto antituberculoso de segunda línea.^{3,4}

Recientemente Ditah *et ál*,⁵ publicaron un artículo en donde establecen algunos factores que se consideran de riesgo para que los tratamientos antituberculosos no logren ser exitosos. Los principales son, ser del sexo masculino y tener una edad avanzada. La mayor parte de los casos de TB-FR se asocian con la mala tolerancia y mala adherencia del paciente con el tratamiento;^{4,6} sin embargo, la mayor frecuencia de reacciones adversas y el alto costo de estos tratamientos puede influir en la suspensión del esquema, debido a

que puede ser incluso hasta 100 veces más costoso que el régimen utilizado para los casos nuevos (categoría I).^{3,4}

En los regímenes que se utilizan para la TB resistente existe el gran inconveniente de que no hay un fármaco con las características suficientes que permita sustituir a la rifampicina; fármaco que ha permitido en los esquemas de casos nuevos disminuir los tratamientos antituberculosos de 18 y 12 meses, a 6 meses,^{7,8} gracias a la propiedad que tiene de matar a los bacilos que se encuentran en el estado latente (intracelular).⁸⁻¹⁰

Se sabe que estos bacilos latentes desarrollan de manera periódica reactivación metabólica y es justamente en esos instantes, cuando la rifampicina ejerce su acción a nivel de la síntesis del ácido ribonucleico polimerasa. Cabe señalar que los otros fármacos con actividad antimicobacteriana requieren de mayor tiempo para poder producir un efecto bactericida.¹¹

Por otro lado, la administración de un tratamiento empírico en los pacientes sin pruebas de cultivo y de fármaco-sensibilidad, conlleva a un alto grado de fracasos.

Los pacientes que ameritan alguno de estos esquemas terapéuticos, previamente han recibido al menos cuatro medicamentos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomina), fármacos que se

prescriben en los casos nuevos de TB pulmonar (categoría I), según lo sugerido por la Norma Oficial Mexicana¹² y la OMS (Organización Mundial de la Salud).¹³

La aplicación de esquemas terapéuticos inadecuados favorece la posibilidad de que se produzca la selección de cepas de *M. tuberculosis* resistentes, dando lugar a la producción de enfermos con TB con mayor número de resistencias.

Rich ML *et ál*, enfatizan en su artículo que no existe una maniobra adecuada y única en el tratamiento de pacientes que han tenido fracaso terapéutico, y que dicha maniobra debe ser apoyada por la historia de los fármacos ingeridos para obtener un éxito mayor.¹⁴

Como regla fundamental ante la sospecha de falla, o bien de resistencia durante el tratamiento de TB, se debe evitar instaurar un solo fármaco antituberculoso a un régimen ya establecido, ya que se favorece la selección de cepas de *M. tuberculosis* y se incrementa el grado de resistencia, también se debe utilizar un fármaco intramuscular. Otra regla es brindarle al paciente con TB resistente, esquemas antituberculosos con un número suficiente de fármacos antituberculosos activos. La American Thoracic Society¹⁵ ha sugerido entre 4 y 6 fármacos, la OMS¹³ sugiere un mínimo de cuatro, en tanto que otros autores sugieren tres fármacos;¹⁶ como se puede observar, este punto es sumamente controversial. Sin embargo, una medida conveniente sería tratar de no quedarnos con fármacos de reserva, es decir, cuando formamos un esquema de fármacos antituberculosos para pacientes con TB resistente, debemos ofrecerle todas las posibilidades de éxito, ya que esa puede ser su última oportunidad.

Aunque no existen ensayos clínicos controlados que permitan contestar la interrogante acerca de cuál es el esquema farmacológico ideal en pacientes con TB-FR, se han publicado diversas experiencias en diferentes países.¹⁷⁻²³ La mayor parte de ellas expresan las experiencias propias, y cada una tiene una conducta terapéutica favorecida por las diferencias de infraestructura y de acceso a los diferentes fármacos con actividad antituberculosa. Evidentemente, cada uno de los autores reporta diferentes porcentajes de éxito, por lo que no es fácil definir cuál conducta terapéutica es la más

apropiada. En Canadá, Hersi *et ál*,²⁴ describieron que el 10% de los casos con cultivo positivo para *M. tuberculosis* eran resistentes; de ellos, el 6.6% tenían multifarmacoresistencia (MFR). Después del tratamiento, sólo el 25% de los pacientes con TB-MFR se curó. En 2005, Ollé-Goig y Sandy²⁵ describieron un 28% de éxito en un estudio retrospectivo mediante un tratamiento individualizado en 143 pacientes. Recientemente, Thomas *et ál*,²⁶ también publicaron de manera reciente su propia experiencia en el tratamiento de 66 pacientes con TB-MFR, donde el 30% fue resistente a uno o más fármacos de segunda línea, el tratamiento solamente fue exitoso en el 37% de los pacientes. Van Deun *et ál*,²⁷ describieron, en Bangladesh, que con un régimen estandarizado de 21 meses con kanamicina, ofloxacina, protionamida, pirazinamida, etambutol, isoniácida y clofacimona en pacientes con MFR, el 69% del grupo estudiado se curó. Algunos estudios han probado la eficacia de las quinolonas^{28,29} y del linezolid.³⁰

Yew *et ál*,²⁸ encontraron que pacientes con TB-MFR con regímenes conteniendo ofloxacina o levofloxacina el 81% de ellos se curó, los tratamientos tuvieron una duración promedio de más de 14 meses y un número promedio de fármacos de 4.7; la conversión de esputo la observó entre 1.7 y 2.1 meses de tratamiento, periodo bastante atractivo para pacientes con TB-MFR, pues otros estudios²³ han mostrado un promedio mayor. Yew observó que la presencia de cavitaciones y la mala adherencia se asociaron al fracaso terapéutico.²⁸

Los resultados son prometedores, pero los estudios necesitan ser reproducidos por otros investigadores para poder utilizarlos de manera generalizada. En un estudio realizado por Ohkado *et ál*,³¹ en las Islas Filipinas se observó que el 72.2% de los nuevos casos de *M. tuberculosis* eran sensibles a los antituberculosos de primera línea. En tanto que con un régimen estándar solamente se logró la curación en el 44.4% de los que tuvieron resistencia a los antituberculosos.

En Rusia, Panova y Ovsiankina³² realizaron un estudio en 18 pacientes con TB-MFR, con un régimen de cinco fármacos en la fase intensiva que duró cinco meses, en el 38.9% de los casos también se recurrió al tratamiento quirúrgico, lo que

permitió lograr la negativización bacteriológica en 94.4%.

Acorde con lo expresado por Garifullin,³³ el tratamiento es complejo y podemos apoyarnos con varias estrategias, como son el tratamiento farmacológico y el quirúrgico, en el que se incluye a la resección y la colapsoterapia.

Lo anterior nos demuestra que obtener altos índices de éxito en el tratamiento de los casos con TB resistente es aún un gran reto. Además de contar con un laboratorio de micobacterias de alto nivel, con suficiente número de fármacos antituberculosos y con experiencia del personal médico en TB-FR, existe el problema para definir cuál es el mejor esquema, que se requiere para hacer estudios prospectivos, comparativos y aleatorizados;³³ sin embargo, las cuestiones éticas no permiten tener toda la libertad para ello, por lo que deberemos tomar lo mejor de cada experiencia publicada con la finalidad de ir puliendo cada vez más lo que ahora tenemos y lograr nuestro objetivo en los casos con TB resistente: *la curación*.

REFERENCIAS

- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. *Tuberculosis*. Lancet 2003;362:887-899.
- Chakrabarti B, Davies PD. *Key issues in multidrug-resistant tuberculosis*. Future Microbiol 2007;2:51-61.
- Crofton J, Chaulet P, Maher D. *Guidelines for the Management of Drug-resistant Tuberculosis*. Geneva, Switzerland. World Health Organization publication 1997. Geneva, Switzerland. WHO/TB 97.220.
- Chan ED, Iseman MD. *Current medical treatment for tuberculosis*. BMJ 2002;325:1282-1286.
- Ditah IC, Reacher M, Palmer C, et ál. *Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective*. Thorax 2008;63:440-446.
- Drobniewski FA, Balabanova YM. *The diagnosis and management of multiple-drug-resistant-tuberculosis at the beginning of the new millenium*. Int J Infect Dis 2002;6 Suppl 1:S21-S31.
- Iseman MD, Madsen LA. *Drug-resistant tuberculosis*. Clin Chest Med 1989;10:341-353.
- Rieder HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease;2002.p.15-93.
- Schluger NW, Harkin TJ, Rom WN. *Principles of therapy of tuberculosis in the modern era*. In: Rom WN, Garay S, editors. *Tuberculosis*. New York, NY: Little, Brown and Company;1996.p.751-761.
- Dickinson JM, Mitchison DA. *Experimental models to explain the high sterilizing activity of rifampin in the chemotherapy of tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1981;123(4 Pt 1):367-371.
- Mitchison DA. *Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:796-806.
- Norma Oficial Mexicana. *Guía para la Atención de Pacientes con Tuberculosis Multifarmacorresistente*. Secretaría de Salud. México, DF:SSA;2004.
- Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003.313. World Health Organization-Geneva;2003.
- Rich ML, Socci AR, Mitnick CD, et ál. *Representative drug susceptibility patterns for guiding design of retreatment regimens for MDR-TB*. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:290-296.
- American Thoracic Society Documents. *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-662.
- Caminero JA, de March P. *Statements of ATS, CDC, and IDSA on treatment of tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:316-317.
- Espinal MA, Kim SJ, Suárez PG, et ál. *Standard short-course of chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries*. JAMA 2000;283:2537-2545.
- García-García ML, Mayar-Maya ME, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martínez M, Álvarez-García C, Valdespino-Gómez JL. *Efficacy and efficiency of antitubercular treatment in health jurisdictions of Morelos*. Salud Pública Mex 1998;40:421-429.
- Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. *Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:587-593.
- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. *Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin*. N Engl J Med 1993;328:527-532.
- Park SK, Kim CT, Song SD. *Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin*. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:877-884.
- Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FF, et ál. *Outcomes of multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) treatment in Brazil-Partial results- as of April 1998*. J Pneumol 1999;25:70-77.
- Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Martínez-Rossier LA, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. *Results of a 12-month regimen for drug-resistant pulmonary tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:1102-1109.
- Hersi A, Elwood K, Cowie R, Kunimoto D, Long R. *Multidrug-resistant tuberculosis in Alberta and British Columbia, 1989 to 1998*. Can Respir J 1999;6:155-160.
- Ollé-Goig JE, Sandy R. *Outcomes of individualized treatment for multidrug-resistant tuberculosis before DOTS-plus*. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:765-770.

26. Thomas A, Ramachandran R, Rehaman F, *et ál.* *Management of multi-drug resistance tuberculosis in the field: Tuberculosis Research Centre experience.* Indian J Tuberc 2007;54:117-124.
27. Van Deun A, Salim MA, Das AP, Bastian I, Portaels F. *Results of a standardized regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh.* Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:560-567.
28. Yew WW, Chan CK, Chau CH, *et ál.* *Outcomes of patients with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens.* Chest 2000;117:744-751.
29. Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. *Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis.* Drugs 2007;67:2077-2099.
30. Ntziora F, Falagas ME. *Linezolid for the treatment of patients with atypical mycobacterial infection. A systematic review.* Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:606-611.
31. Ohkado A, Aguiman L, Adlawan S, *et ál.* *Tuberculosis drug resistance and treatment outcomes under DOTS settings in large cities in the Philippines.* Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:283-289.
32. Panova LV, Ovsiankina ES. *Treatment and outcomes of tuberculosis with multi-drug resistance of MBT in children and adolescents.* Probl Tuberk Bolezn Legk 2007;(5):20-22.
33. Garifullin ZR. *Optimization of surgical treatment for drug-resistant respiratory tuberculosis.* Probl Tuberk Bolezn Legk 2007;(6):9-13.

Correspondencia:

MC. Carlos Pérez-Guzmán.
Av. Convención 1914 Norte
esquina Melquíades Moreno s/n,
colonia Industrial. Aguascalientes,
Ags. C.P. 20030
Correo electrónico: perezg6@aol.com;
carperguz1@hotmail.com