

# Resultado de retratamiento estandarizado en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MDR).

## Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. México 2003-2005

Dina Martínez Mendoza,<sup>1</sup> Alfredo Torres Cruz,<sup>1</sup> Héctor Villarreal Velarde,<sup>1</sup> Renata Báez Saldaña,<sup>1</sup> Miguel Ángel Salazar Lezama<sup>1</sup>

**RESUMEN.** **Objetivo:** Evaluar los resultados del retratamiento estandarizado de segunda línea y medir su eficacia y eficiencia. **Métodos:** Estudio retrospectivo con información de expedientes clínicos de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MDR), ingresados a retratamiento de junio de 2003 a junio de 2005. Descripción de variables sociodemográficas, historial clínico y farmacológico, esquemas de retratamiento y la clasificación de egreso. **Resultados:** De los 55 pacientes que iniciaron el retratamiento, la media de resistencia a fármacos antituberculosis fue de 3.3, la mediana de fármacos en el retratamiento fue 4 (4-6). Al 91.7% se les vigilaron las reacciones adversas a fármacos (RAFAs), de éstos, el 93.2% tuvo alguna. El 66.7% tuvo probable curación, 18.8% fracaso, 6.3% abandono, 6.3% defunción y en el 2.1% se suspendió el retratamiento por RAFAs severas. La eficiencia fue de 58.2% (32/55) y la eficacia de 80% (32/40). Los pacientes con antecedente de contacto con un enfermo de TB tuvieron mayores resultados favorables que los que no tenían el antecedente. [OR: 3.6 (IC95% 0.95-15.19) p = 0.03]. Los pacientes residentes de Veracruz tuvieron más altas tasas de resultados desfavorables [OR: 6.4 (IC95% 1.46-32.20) p = 0.004]. **Conclusión:** Los resultados sugieren que el retratamiento estandarizado es eficaz, sobre todo para aquellos pacientes tratados previamente con fármacos de primera línea y es eficiente principalmente en aquellos pacientes tratados bajo la estrategia DOTS/TAES.

**Palabras clave:** Resultados de tratamiento, TB-MDR, resistencias, tuberculosis multidrogorresistente, esquema estandarizado.

**ABSTRACT. Objective:** To evaluate the treatment outcome with standardized regimen for Patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and to measure its efficacy and efficiency. **Methods:** Study retrospective with clinical charts of patients with TB-MDR from June 2003 to June 2005. Demographics, history of drugs and clinical regimen of retreatment and outcome where analyzed. **Results.** Among 55 patients initiated retreatment, the mean of drug resistance was 3.3, patient where treated with a median of 4 (4-6) drugs. There where monitoring adverse effects in 91.7% patients, of them, 93.2% had at least one. Probable cure 66.7%, failure 18.8%, default 6.3%, death 6.3% and it had to suspended retreatment on 2.1% cause severe adverse effects. The efficiency was 58.2% (32/55) and the efficacy was 80% (32/40). The antecedent of contact with a TB patient had greater favorable results that the ones that did not have it [OR: 3.6 (IC95% 0.95-15.19) p = 0.03]. The patients from Veracruz had more unfavorable results than the other ones [OR: 6.4 (IC95% 1.46-32.20) p = 0.004]. **Conclusion:** The results suggest that the retreatment standardized is efficient above those patients had treated only with first line drugs and it had efficacy mainly in those patients treated under DOTS/TAES strategy.

**Key words:** Outcome treatment, MDR-TB, resistance, multidrug-resistant tuberculosis, standardized regimens.

<sup>1</sup> Servicio Clínico de Tuberculosis. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas» (INER).

Correspondencia y solicitud de sobretiros:  
Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias  
«Ismael Cosío Villegas»  
Calzada de Tlalpan Núm. 4502,  
14080 México, D.F.  
Teléfono: 56-66-45-39, Ext. 5130  
Correo electrónico: miguelsalazar02@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) con resistencia a fármacos y en específico la TB resistente a múltiples fármacos (TB-MDR), definida como la resistencia simultánea al menos a isoniazida y rifampicina, se ha catalogado como un fenómeno emergente que constituye una creciente amenaza para el control global de la tuberculosis,<sup>1</sup> estudios epidemiológicos evidencian que la multifarmacorresistencia es un fenómeno producido por el hombre, pues la exposición a

una terapéutica antituberculosis inadecuada, permite la selección de cepas resistentes, habiendo esto ocurrido, la transmisión propicia que una persona nunca antes tratada pueda infectarse y enfermar por bacilos de TB resistentes.<sup>2,3</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que a nivel mundial, entre los casos nuevos, la monoresistencia es la más frecuente de las resistencias (60.9%), seguida por la doble resistencia (24.9%), la triple (8.8%) y la cuádruple (5.3%), sin embargo, el panorama cambia con el antecedente de tratamientos previos, pues aunque el orden no cambia, las proporciones aumentan a 35, 25, 20.4 y 19.6%, respectivamente.<sup>4</sup> Los resultados de los estudios de resistencia primaria a fármacos antituberculosis en América, varían entre países y al interior de éstos, evidencian lo ya comprobado a escala mundial y es que cuando los programas (PNT) son eficientes en sus acciones de control y aplican la estrategia DOTS/TAES las tasa de prevalencia de resistencia y en específico la TB-MDR son tan bajas que incluso no constituyen un problema para el control de la enfermedad, tal es el caso para Cuba y Chile. Situación totalmente distinta si se presenta en países que no aplican la estrategia DOTS/TAES o sus programas de control lo hacen con baja eficiencia.<sup>5</sup>

En México no obstante las tasas de incidencia\* por tuberculosis pulmonar en los últimos 20 años se han mantenido en un rango relativamente estrecho (16.5 en 1984 y 13.7 en el 2004), no así los rangos entre las tasas al interior del país, pues presentan diferencias que merecen atención (2.0 a 75.8 en 1984 y 3.4 a 41.5 en el 2004);<sup>6</sup> aunque los resultados de tratamiento, en casos nuevos y casos retratados han ido mejorando desde los inicios de la estrategia DOTS/TAES, no así los resultados estratificando por retratamientos precedidos de un fracaso.<sup>7-10</sup> Respecto a las resistencias, una encuesta de prevalencia realizada en tres estados de la república mexicana publicada en el 2000 por Granich y cols.,<sup>11</sup> reportó 12.9% a cualquier resistencia a isoniacida, rifampicina o pirazinamida entre casos nuevos de tuberculosis pulmonar y 50.5% entre casos previamente tratados, y para TB-MDR, 2.4 y 22.4% respectivamente.

Dado que la isoniacida (H) y la rifampicina (R) son la piedra angular en el tratamiento acortado para casos nuevos,<sup>12</sup> la TB-MDR demanda un tratamiento con cuando menos cuatro fármacos nunca antes usados o en los que se evidencie por pruebas de farmacosusceptibilidad (PFS) la sensibilidad *in vitro* de la cepa; estos otros fármacos llamados de segunda línea, incluyen al menos una quinolona y un agente inyectable (aminoglucósido o polipéptido), debe mantenerse al menos por 18 meses luego de la conversión del cultivo, lo que representa un alto costo y demanda atención especializada debido a los efectos colaterales múltiples.<sup>12-14</sup>

\*Tasa por 100,000 habitantes.

El manejo de la TB-MDR se ha basado en el uso de tratamientos individualizados con fármacos de segunda línea acorde al patrón de susceptibilidad o a la propia historia de uso de los fármacos en el paciente<sup>15-20</sup> sin embargo, dado su alto costo, a nivel de PNT en países de medianos o bajos recursos como el nuestro esto no ha sido factible, entre tanto se ha optado por emplear tratamientos estandarizados de acuerdo a la prevalencia de resistencia en la región.<sup>21,22</sup>

## OBJETIVO

Evaluar los resultados de retratamiento estandarizado de segunda línea, medir la eficacia y la eficiencia en una cohorte de pacientes tratados en el INER y a través del Comité de Luz Verde en los estados de Nayarit, Tamaulipas y Veracruz.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Clínico, observacional, descriptivo y retrospectivo.

**Población de estudio:** Pacientes con TB-MDR evidenciada por cultivo y PFS, ingresados a retratamiento estandarizado de segunda línea.

**Periodo de estudio:** Del 15 de junio de 2003 al 15 de junio de 2005.

**Recolección de datos:** Se hizo a través de un instrumento estandarizado de recolección de información de expedientes clínicos con variables: 1). De identificación, 2). Sociodemográficas, 3). Historial de TB: a) Diagnóstico, b). Bacteriológico, c) Farmacológico, 4). Retratamiento estandarizado para TB-MDR, 5). Seguimiento bacteriológico, 6) Reacciones adversas a fármacos (RAFAs) y 7). Clasificación de egreso.

Retratamiento esquema. *Fármacos antituberculosis:*<sup>14</sup> **Del grupo 1. Primera línea orales:** Todos los pacientes recibieron pirazinamida y si en las PFS se evidenciaba sensibilidad *in vitro* a cualquier concentración de etambutol, éste se indicó; se añadió un fármaco del **grupo 2. Inyectables:** Amikacina, kanamicina o capreomicina; un fármaco del **grupo 3. Fluoroquinolonas:** Ciprofloxacina, levofloxacina u ofloxacina; y un fármaco del **grupo 4. Fármacos bacteriostáticos de segunda línea orales:** Protonamida o etionamida. La duración del tratamiento fue de 18 meses dividida en una fase inicial de tres meses con todos los fármacos y una fase de continuación de 15 meses con todos los fármacos excepto el inyectable.

**Seguimiento.** En lo posible al existir el supuesto de que el tratamiento se haya dado bajo observación directa, en la unidad de salud periférica y con supervisión al menos bimensual en el INER para los pacientes del Instituto o en algún centro de referencia para las tres enti-

dades participantes. Todos con un expediente clínico para su seguimiento.

**Adherencia.** Cada paciente dependiendo de la entidad federativa de residencia tuvo estrategias de adherencia propia. El INER, contactaba con el personal de la Unidad de Salud y autoridades de la entidad correspondiente y evaluaba a los pacientes mensual o bimensualmente, con apertura de asesoría telefónica ilimitada; Nayarit gestionó una estrategia de apoyo para todos sus pacientes en sus unidades de salud que consistía en ayuda para alimentos, financiero y para estudios de laboratorio y gabinete y para medicamentos para RAFA, todos sus pacientes supervisados bajo DOTS/TAES; por otra parte Veracruz y Tamaulipas para cada paciente en sus diferentes jurisdicciones gestionó una estrategia particular.

**Laboratorio.** Los laboratorios que procesaron las muestras de cultivo para diagnóstico y seguimiento fueron el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), el Laboratorio de Microbiología del INER, Grupo Sin Fronteras, Laboratorio Harlingen en Texas, el Laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y el Laboratorio Estatal de Salud Pública de Veracruz. No a todos los pacientes se les realizaron estudios de sensibilidad a pirazinamida.

**Clasificación de egreso.** Se emplearon definiciones para la clasificación de egreso conforme al cuadro 1.

**Análisis.** Descriptivo de cada variable cuantitativa usando medidas de tendencia central y de dispersión y, para las variables categóricas, proporciones. Los grupos fueron comparados mediante pruebas de  $\chi^2$  o exacta de Fisher para las variables categóricas y las variables continuas fueron resumidas con medidas de tendencia central y comparadas con la prueba t de Student o ANOVA.

Se calcularon las razones de momios crudas y los intervalos de confianza al 95%. Se describen las variables agrupando por: 1) Cohorte INER/Entidades, 2) Historial farmacológico, 3) Patrones de farmacosusceptibilidad y 4) Esquemas de tratamiento. Finalmente se calcularon las proporciones de egreso de tratamiento y la eficacia y eficiencia por cohorte y entidad federativa de residencia. Se utilizó el paquete estadístico EPI-INFO y STATA 8.0.

## RESULTADOS

### Sociodemográficas

De los 60 pacientes en retratamiento estandarizado, se eliminaron cinco por falta de evidencia de TB-MDR por PFS. De los 55 que iniciaron el retratamiento, el 45.5% (25) ingresaron a través del INER y el 54.5% a través del Green Light Committee (GLC); el 56.4% perteneció al sexo masculino, la media de edad de inicio al retratamiento fue de 44.1 (DS  $\pm$  15.1), la mediana de edad fue de 45.6 (17.5-69.5), en su mayoría (85.2%) casados o en unión libre y el 47.2% con estudios de educación primaria o de menor grado.

### Historia de TB, historial farmacológico y diagnóstico de TB-MDR

El 38.2% de los pacientes tenían el antecedente de convivencia con enfermos de tuberculosis, la mediana de tratamientos antituberculosis tomados previamente fue de 2, la clasificación de egreso del último tratamiento previo en el 83.6% correspondió a fracaso. Debe destacarse que el 45% (25) tenía el antecedente de al menos

**Cuadro 1.** Definiciones utilizadas para la clasificación de egreso del retratamiento estandarizado de segunda línea.

1	Probable curación	Al menos los últimos tres cultivos negativos consecutivos al término del retratamiento estandarizado de segunda línea
2	Fracaso	Persistencia de cultivo negativo, durante el retratamiento o que habiendo negativizado vuelve a ser positivo
3	Abandono	Suspensión del retratamiento por el paciente, luego de al menos un mes de retratamiento estandarizado
4	Defunción	Muerte por cualquier causa durante el retratamiento estandarizado
5	Eficacia	(Número de pacientes curados/Número de pacientes que terminaron el tratamiento)*100
6	Eficiencia	(Número de pacientes curados/ Número de pacientes que iniciaron tratamiento)*100
7	Resultados favorables	Pacientes con probable curación en su clasificación de egreso
8	Resultados desfavorables	Pacientes con fracaso, abandono o defunción en su clasificación de egreso
<b>Definiciones acorde a las de la OMS</b>		
9	Pacientes en categoría IV previamente tratados con fármacos de primera línea	
10	Pacientes en categoría IV previamente tratados con fármacos de segunda línea	
11	Tiempo de conversión	

una hospitalización por complicación de la enfermedad, entre éstos, 14 (25.5%) habían estado hospitalizados en el INER con un promedio de estancia intrahospitalaria de 27.1 días. El 60% (33) de los pacientes tenía alguna enfermedad concomitante, de éstos, el 85% (28) fue diabetes; a 28 pacientes (51%) de la cohorte se les realizaron estudios para VIH y tan sólo uno (1.8%) fue VIH positivo.

El tiempo promedio transcurrido entre el primer diagnóstico de TB y el inicio del tratamiento para TB-MDR fue de 6.7 años, de ellos el 67.3% tenía el antecedente de haber estado en tratamiento únicamente con fármacos de

primera línea, mientras que el 23.6% con fármacos de segunda línea; en el 9.1% de los expedientes no se especificó el historial farmacológico, mientras que la espera al retratamiento estandarizado una vez con el diagnóstico de TB-MDR fue en promedio de 1.3 años (*Cuadro 2*).

### Retratamiento

De los 55 pacientes que iniciaron tratamiento sólo 48 (87.3%) lo tomaron al menos un mes (30 dosis), así que para evaluar los resultados sólo éstos fueron considera-

**Cuadro 2.** Historial de TB de los 55 pacientes que iniciaron el retratamiento estandarizado de segunda línea y diagnóstico de TB MDR.

	No.	%
<b>Historia de TB</b>		
Convivencia con paciente con tuberculosis	21	38.2
<b>Número de tratamientos previos</b>		
Media ± DS	2.8 ± 1.4	
Mediana (Rango)	2 (1-8)	
<b>Clasificación del último tratamiento previo al actual</b>		
<b>Hospitalizaciones por TB*</b>		
Pacientes con alguna hospitalización por complicaciones de TB	25	45
<b>Número de hospitalizaciones</b>		
Media ± DS	1.7 ± 1.2	
Mediana (Rango)	1 (1-5)	
<b>Pacientes hospitalizados en el INER</b>		
Número de hospitalizaciones	14	25.5
(Media ± DS)	1.6 ± 1.3	
Mediana (Rango)	1 (1-5)	
<b>Días de estancia intrahospitalaria en el INER</b>		
Media ± DS	27.1 ± 20.9	
<b>Diagnóstico de TB MDR</b>		
<b>Tiempo entre el 1er diagnóstico de TB y el inicio del tratamiento para TB MDR (años)</b>		
Media ± DS	6.7 ± 7.7	
Mediana (Rango)	4.4 (0.3-37.5)	
<b>Tiempo entre el Diagnóstico de TB MDR y el inicio de tratamiento actual (años)</b>		
Media ± DS	1.3 ± 1.3	
Mediana (Rango)	1.1 (0.9-5.7)	
<b>Historial farmacológico</b>		
Fármacos de primera línea previamente tomados	37	67.3
Fármacos de segunda línea previamente tomados	13	23.6
No especificado	5	9.1
<b>Pacientes cuyo tratamiento duró al menos un mes (n = 48)</b>		
<b>Resistencias<sup>§</sup> por DST</b>		
Media ± DS	3.3 ± 1.0	
Mediana (Rango)	3 (2-5)	
<b>Fármacos en el retratamiento estandarizado</b>		
Media ± DS	4.2 ± 0.5	
Mediana (Rango)	4 (4-6)	
<b>Pacientes con conversión de cultivo</b>		
<b>Conversión de cultivo en meses**</b>		
Media ± DS	33	68.8
Mediana (Rango)	3 (0.5-14.2)	

\* No se refiere a hospitalización como parte del tratamiento para TB MDR.

\*\* Pacientes con conversión de cultivo

<sup>§</sup> No se contó la sensibilidad a pirazinamida si ésta se desconocía.

dos para la subsecuente descripción. Toda vez que las PFS no se realizaron siempre para los cinco fármacos de primera línea, el promedio de resistencia en las cepas fue a 3.3 fármacos ( $DS \pm 1$ ), los patrones de resistencia se muestran en el *cuadro 3*. La mediana de fármacos indicados en el retratamiento fue de 4 (rango: 4-6), las combinaciones sumaron en total once tipos de esquemas y siempre que se evidenció por PFS, sensibilidad a etambutol, éste fue añadido; a un único paciente además se le agregó un fármaco más del grupo 4 (tiacetazona) y un fármaco del grupo 5 (clofazimina) (*Cuadro 4*).

#### *Reacciones adversas a fármacos antituberculosis (RAFAs)*

De los 48 pacientes antes mencionados, a 44 (91.7%) se les vigilaron las RAFAs, de éstos, el 93.2% tuvo al menos una, siendo la media de RAFAs por pacientes de 3.9. Los eventos adversos más frecuentes fueron: náuseas (75.6%), dolor abdominal, vómito, (46.3% cada uno) y artralgias (43.9%) (*Cuadro 5*).

#### *Resultados del retratamiento*

La conversión del cultivo en los 48 pacientes fue en promedio de 3.9 meses ( $DS \pm 2.6$ ). La clasificación de egreso fue en el 66.7% probable curación, en el 18.8% fracaso, de 6.3% tanto en abandono como en defunción y en el 2.1% se suspendió el retratamiento por reacciones adversas severas.

Si comparamos los resultados de tratamiento por entidad federativa de residencia, tuvieron resultados favorables tan sólo el 36.4% de los casos de Oaxaca y el 50% de Veracruz, juntos suman casi una tercera parte de la cohorte (27.1%), cifras menos desalentadoras las de Chiapas, Distrito Federal y Estado de México, que en esa misma clasificación tienen porcentajes de 66.7, 60.0 y 75.0 respectivamente; mientras que los estados de Tamaulipas y Nayarit probablemente curan el 80% y 83% respectivamente, estas últimas cifras, nada despreciables pues los pacientes suman la tercera parte de esta cohorte; en contraste a esto en Hidalgo, Michoacán, Nuevo León y Puebla en donde el 100% de los pacientes que allí radican tuvieron probable curación, no obstante el número de pacientes es mínimo.

En la diferenciación de resultados de acuerdo al histrial farmacológico, el 66.7% de los pacientes con antecedente de tratamientos con fármacos de primera línea tuvo favorables resultados, sin embargo, contrario a lo que se esperaría, los que además tomaron fármacos de segunda línea tienen resultados semejantes (60%). En el *cua-  
dro 6*, se detallan los fármacos previamente tomados y la clasificación de egreso.

**Cuadro 3.** Frecuencia y tipos de patrones de faramacosusceptibilidad\* de los 55 pacientes que iniciaron el retratamiento estandarizado de segunda línea.

Patrones de resistencia	No.	%
HR\$	11	20.0
HRSS\$	9	16.4
HRSEZ	9	16.4
HRSE\$	6	10.9
HRE\$	5	9.1
HRS	5	9.1
HR	4	7.3
HREZ	3	5.5
HRSE	2	3.6
HRE	1	1.8
Total	55	100.0

H: Isoniacida, R: Rifampicina, Z: Pirazinamida, E: Etambutol, S: Estreptomicina.

\* Patrón de resistencia registrado en alguno de los tres últimos cultivos con pruebas de farmacosusceptibilidad, previos al inicio del retratamiento.

§ Cuando se desconoce la susceptibilidad de Z pues en algunos pacientes no fue estudiada.

**Cuadro 4.** Esquemas de retratamiento de segunda línea indicados\*.

Núm.	Esquema de tratamiento	Casos	%
1	Am - Pto - Cfx - Z - Cfz - Th	1	2.1
2	Am - Pto - Lfx - Z	1	2.1
3	Am - Pto - Lfx - Z - E	1	2.1
4	Km - Eto - Ofx - Z - E	1	2.1
5	Km - Pto - Cfx - Z - E	1	2.1
6	Am - Pto - Cfx - Z - E	2	4.2
7	Cm - Eto - Ofx - Z - E	2	4.2
8	Km - Pto - Ofx - Z	2	4.2
9	Km - Pto - Ofx - Z - E	2	4.2
10	Am - Pto - Cfx - Z	5	10.4
11	Cm - Eto - Ofx - Z	30	62.5
	Total	48	100.0

\* Pacientes que al menos tomaron el tratamiento estandarizado durante un mes (n = 48)

Fármacos antituberculosis:

Grupo 1. Primera línea orales: E Etambutol, Z Pirazinamida

Grupo 2. Inyectables: Am Amikacina, Km Kanamicina; Cm Capreomicina;

Grupo 3. Fluoroquinolonas: Cfx Ciprofloxacina, Lfx Levofloxacina, Ofx Ofloxacina;

Grupo 4. Fármacos bacteriostáticos de segunda línea orales: Pto Protonamida, Eto Etionamida, Th Tiacetazona.

Grupo 5. Cfz Clofazimina.

Finalmente, la eficiencia del tratamiento para esta cohorte fue de 58.2% (32/55), aunque si la calculamos a partir de los pacientes que al menos duraron un mes

**Cuadro 5.** Frecuencia de reacciones adversas a fármacos\*.

	Núm.	%
Pacientes con vigilancia de RAFAs	44	91.7
Con alguna RAFA**	41	93.2
RAFAs por paciente <sup>†</sup>		
Media $\pm$ DS	3.9 $\pm$ 1.9	
Mediana (rango)	4 (1-8)	
Tipo de reacciones adversas <sup>‡</sup>		
Náuseas	31	75.6
Dolor abdominal	19	46.3
Vómito	19	46.3
Artralgias	18	43.9
Mareo	14	34.1
Tinnitus	10	24.4
Cefalea	10	24.4
Disminución de la agudeza visual	9	22.0
Ototoxicidad	6	14.6
Hipotiroidismo	5	12.2
Rash	4	9.8
Nefrotoxicidad	4	9.8
Vértigo	3	7.3
Diarrea	3	7.3
Gastritis	2	4.9
Prurito	2	4.9
Otras RAFAs	2	4.9
Insomnio	1	2.4
Dolor neurítico	1	2.4

RAFAs Reacciones adversas a fármacos

\*Pacientes que duraron al menos un mes en el retratamiento (n = 48)

\*\*Pacientes en quienes se vigilaron las RAFAs

†Pacientes que presentaron al menos una RAFA

de tratamiento, se incrementa a 66.6%. Por otra parte, la eficacia del tratamiento estandarizado fue de 80% (32/40) (*Cuadro 7*).

### Asociaciones

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables sociodemográficas, evolución de la TB, historial farmacológico, resistencia a fármacos ni esquema de retratamientos. Únicamente los pacientes con antecedente de contacto con un enfermo de TB tuvieron mayores resultados favorables que los que no tenían el antecedente. [OR: 3.6 (IC95% 0.95-15.19) p = 0.03]. Los pacientes residentes de Veracruz tuvieron mayores resultados desfavorables de tratamiento que los otros [OR: 6.4 (IC95% 1.46-32.20) p = 0.004], para los que al menos duran un mes [OR: 5.4 (IC95% 1.05-30.50) p = 0.03], como para los que terminan el tratamiento [OR: 7.0 (IC95% 0.86-54.49) p = 0.04].

### DISCUSIÓN

Las características de los pacientes en nuestra cohorte se asemeja a otras, en éstas, la mayor proporción se encuentra en el sexo masculino y el promedio de edad oscila entre la quinta década de la vida.<sup>15,16,18,19,24-27</sup> Los pacientes en la nuestra tenían comorbilidad en un 60%, comparable al estudio de Leimane y cols.<sup>28</sup> (61%) en Letonia y diferente a la de Burgos y cols.<sup>16</sup> (33.3%). Un interesante dato es que el tiempo entre el primer diagnóstico de TB y el inicio del retratamiento para TB-MDR, fue hasta de 37.5 años, la información disponible impide precisar la cronicidad de la enfermedad, las reinfecciones o reactivaciones, lo cierto es que los pacientes durante más de tres décadas podrían vivir con la enfermedad o en un ambiente bacilífero como en otros estudios también han reportado.<sup>22,29-31</sup> Por otra parte, el tiempo entre el diagnóstico de TB-MDR y el inicio del retratamiento, fue en promedio poco más de un año y hasta casi seis, semejante a lo reportado también por Mitnick<sup>27</sup> y cols., pero en ese estudio la espera era a un tratamiento individualizado y de algunos días hasta a poco más de ocho años. En nuestro estudio, la totalidad de los pacientes tenían historia de tratamientos previos, como los estudios de Park.<sup>22,32</sup> y el de Goble.<sup>30</sup> La media de fármacos a los que las cepas fueron resistentes fue de 4.2 aunque este dato no es confiable, pues en más de la mitad de las PFS no se estudió la resistencia a pirazinamida (56.4%), fármaco incluido en todos los retratamientos, sin embargo, en los que sí se procesó, el 50% presentó resistencia a ésta; aunado a esto debe destacarse que el 21% de los pacientes que tenían antecedente de uso de fármacos de segunda línea, no se les realizaron PFS para verificar estas resistencias.

Pese a las evidencias y controversias respecto a los retratamientos para pacientes con TB-MDR,<sup>12</sup> se prefieren los esquemas individualizados diseñados al menos con cuatro fármacos nunca antes tomados o si se han tomado, que se demuestre sensibilidad *in vitro*, con duración al menos de 18 meses dividido el tratamiento en dos fases: la primera en promedio con cuatro a ocho fármacos en la que se incluye el inyectable, esta fase dura al menos tres meses, pero en la mayoría al menos seis,<sup>15-19,25,33</sup> y una segunda fase con todos los fármacos excepto el inyectable, el que para entonces se habría suspendido tres a seis meses después de la conversión del cultivo.<sup>30,34</sup> En países como Estados Unidos, Bangladesh, Francia, Turquía, Letonia, los pacientes llegan a permanecer en centros hospitalarios especializados, al menos durante la primera fase del tratamiento o hasta negativizar el cultivo, mientras que en otros, durante todo el tratamiento o hasta donde es posible y lo acepta el paciente.<sup>16,19,21,28,33,35,36</sup> Finalmente, el tratamiento se basa

**Cuadro 6.** Frecuencia y proporciones de resultados de tratamiento según historial farmacológico\*.

Tratamiento previo	Historial farmacológico	Desfavorables						Favorables			Total	
		Abandono		Defunción		Fracaso		Suspensión por RAFA		Probable curación		
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.
Sólo con fármacos de primera línea	HRZE	0	0.0	1	11.1	1	11.1	0	0.0	7	77.8	
	HRZS	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100	33 68.8
	HRZES	0	0.0	2	8.7	6	26.1	1	4.3	14	60.9	
Con fármacos de segunda línea	HRZE-Am	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100	
	HRZES-Km	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100	
	HRZES-Cfx	1	50	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	50	
	HRZE-Am-Cfx	0	0.0	0	0.0	1	50	0	0.0	1	50	10 20.8
	HRZE-Km-Cfx	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100	
	HRZES-Am-Ofx	1	100	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	HRZES-Km-Pto-Cfx-Ofx-Th-Rxt-Cfz	0	0.0	0	0.0	1	100	0	0.0	0	0.0	
No especificados*		1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	8.3	5 10.4
Subtotal		3	6.3	3	6.3	9	18.8	1	2.1	32	66.7	48 100
Total (No-%)												(32 – 66.7) (48 – 100)

\*Pacientes que duraron al menos un mes en el retratamiento (n = 48)

H Isoniacida, R Rifampicina, E Etambutol, Z Pirazinamida, S Estreptomicina; Am Amikacina, Km Kanamicina; Cfx Ciprofloxacina, Ofx Ofloxacina; Pto Protonamida, Cfz Clofazimina; Th Tiacetazona. Rxt Roxitromicina

**Cuadro 7.** Eficiencia y eficacia de los retratamientos por origen de la cohorte y entidad federativa.

Cohorte	Eficiencia					
	Al inicio del Tx		≥ 1 mes de Tx		Eficacia	
	n	%	n	%	n	%
GLC	16/30	53.3	16/26	61.5	16/22	72.7
INER	16/25	64.0	16/22	72.7	16/19	84.2
<b>Entidad de residencia</b>						
Chiapas	2/3	66.6	2/3	66.6	2/2	100.0
Distrito Federal	3/6	50.0	3/5	60.0	3/5	60.0
Hidalgo	1/1	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0
Edo. México	4/5	80.0	4/5	80.0	4/5	80.0
Michoacán	1/1	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0
Nayarit	5/6	83.3	5/6	83.3	5/6	83.3
Nuevo León	1/1	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0
Oaxaca	1/3	33.3	1/2	50.0	1/1	100.0
Puebla	2/2	100.0	2/2	100.0	2/2	100.0
Tabasco	0/1	0.0	0/1	0.0	0/0	0.0
Tamaulipas	8/11	72.7	8/10	80.0	8/8	100.0
Veracruz	4/15	26.6	4/11	36.4	4/9	44.4

en una estrategia de gestión de apoyo al paciente, se les adhiere al tratamiento a través de incentivos alimenticios o financieros.<sup>33</sup>

El retratamiento estandarizado de segunda línea está indicado en nuestro país primordialmente para casos de

TB-MDR incidentes, es decir, aquellos que han fracasado a un esquema primario acortado o a un retratamiento primario, ambos incluyen sólo fármacos de primera línea,<sup>23</sup> supuestos acordes al esquema propuesto por Crofton,<sup>37</sup> no obstante lo anterior, algunos de los pacientes en esta

cohorte, tenían historia de múltiples tratamientos previos (1-8), otros (23%) además tratados con fármacos de segunda línea, esto notablemente hace que los criterios de ingreso de la cohorte difieran con el estudio Park y cols.<sup>22</sup> pues aunque también publican los resultados de tratamiento estandarizado en un centro de referencia, su cohorte exclusivamente incluye pacientes con antecedente de fracaso a un primer tratamiento, no previamente tratados con fármacos de segunda línea y con un esquema al menos de 18 meses luego de la conversión del cultivo. No obstante lo anterior, las tasas de curación en dicho estudio (44.1%) más su definición de curación a diferencia de la nuestra fue mucho más estricta (persistencia de cultivos negativos durante los últimos 18 meses de tratamiento).

En nuestro estudio, las RAFAs se presentaron en el 93% de los pacientes a quienes se les vigilaron, semejantes resultados los que reportan Leimane y cols.<sup>28</sup> (86%) y Mitnick y cols.<sup>27</sup> (73%). Sin embargo, aunque proporcionalmente comparables, en esos dos estudios se podría explicar los altos porcentajes, pues la mediana de fármacos en sus tratamientos fue de seis y los rangos de 3 a 8 y de 5 a 9, respectivamente, no así en el nuestro, en el que el promedio fue de 4.2, variando entre 4 y 5 y sólo un paciente recibió seis fármacos. Podríamos atribuirlo a la vigilancia estrecha y dirigida de los efectos adversos en esta cohorte o podría sugerir profundizar en otro estudio las diferencias en la acetilación de los fármacos en nuestros pacientes. Respecto a los dos pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento por RAFAs, uno lo hizo aun antes de completar un mes de tratamiento, Van<sup>21</sup> y cols. describen que las RAFAs no les llevaron a suspender el tratamiento, sin embargo, el riesgo informado a éstas, evitó que algunos pacientes siquiera iniciaran el tratamiento. Esto se suma a las atribuciones de la no adherencia y a la ya conocida dificultad para supervisarlas en áreas de difícil acceso.

La mediana de conversión del cultivo, para los que lo tuvieron, fue de tres meses con rangos entre 0.5 y 14.2, esto es trascendental, pues el tratamiento en la fase con el inyectable duró sólo tres meses, por lo que en estos pacientes en lo posterior deberíamos vigilar y esperar recaídas. Esto cobra relevancia, pues aunque se hubiera requerido prolongar las fases de tratamiento, no era posible, puesto que los tratamientos estaban ya asignados en dosis estrictas para 18 meses (fase intensiva de tres y de continuación de 15 meses) sin posibilidad a prolongarlas por la inaccesibilidad, no únicamente por el costo, sino indisponibilidad en el mercado.

No obstante, la clasificación de egreso fue probable curación en el 66.7% de los pacientes, la definición que se utilizó, no es la actualmente recomendada por la OMS,<sup>14,38</sup> la nuestra estaría sobreestimando la eficiencia

y la eficacia del tratamiento. Los resultados de retratamientos en otras cohortes difieren tanto en proporción como en la misma definición de curación, nosotros empleamos «probable curación», semejante a la Ollé-Goig,<sup>17</sup> Park<sup>32</sup> y Goble<sup>30</sup> toda vez que la definición de curación para pacientes categoría IV en tratamiento recomendado por la OMS se publicó en el 2006.<sup>14</sup>

## CONCLUSIONES

Este estudio reporta la primera cohorte de pacientes con TB-MDR en retratamiento estandarizado de segunda línea en nuestro país, los resultados sugieren que el retratamiento es eficaz, sobre todo para aquellos pacientes tratados con fármacos de primera línea y es eficiente principalmente en aquellos pacientes tratados bajo DOTS/TAES en su entidad de residencia. Las PFS están normadas en nuestro país primordialmente en los pacientes en retratamiento (por fracaso, recaída o abandono a un tratamiento previo), con la información que de ésta se deriva, aunada a la del historial farmacológico, es posible diseñar esquemas estandarizados eficientes. Las estrategias para adherir a los pacientes al tratamiento deben implementarse y fortalecerse desde el ingreso, las diferencias de resultados por entidad de residencia podrían explicarse por las diferencias de adherencia, dado que Veracruz, presentó las tasas más bajas de resultados favorables. Diferencias de resultados de tratamiento en aquéllos con antecedente de contacto con un enfermo de TB sugieren que el conocimiento de transmisión pudiera mejorar la adherencia. En el INER se han documentado tasas de éxito en promedio de 49%, en pacientes con tuberculosis resistente, sin embargo, entre uno y otro tratamiento existían diferencias en cuanto a los esquemas indicados, la duración y el seguimiento del mismo, incluso la definición de curación utilizada.<sup>39</sup> Finalmente hemos de considerar que lo más importante es prevenir la aparición de MDR, instaurando inicialmente tratamientos apropiados y bajo supervisión estrecha,<sup>40-42</sup> procurando alianzas estratégicas multidisciplinarias,<sup>43</sup> pues habiéndose ya documentado la farmacorresistencia extensa (X-DR)<sup>44,45</sup> esperaríamos que en nuestra cohorte, los pacientes con fracaso, término de tratamiento o recaída, la presentaran.

## LIMITACIONES

No es homogénea la estrategia para adherir a los pacientes al tratamiento, por lo que en este rubro se podrían explicar las tasas de resultados favorables.

El seguimiento de los pacientes, puesto que la cohorte es reciente, no está documentado, el seguimiento posterior esperaríamos reporte de recaídas, aun éstas no las

podríamos definir sino sólo operativamente, pues no se hicieron estudios de RFLP (Restriction Fragment-Length Polymorphism). Para entonces los pacientes no sólo requerirían PFS a fármacos de segunda línea, sino de esquemas con más fármacos, tratamiento más prolongado, riesgo de más RAFA y menos probabilidad de curación.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Beatriz Ruiz (Nayarit), Dr. Gonzalo Crespo (Tamaulipas) y Dr. Francisco Javier Fuentes (Veracruz) por su colaboración con la información de sus pacientes en retratamiento. También a Ana Bertha e Isabel, enfermeras de la Clínica de Tuberculosis del INER.

## REFERENCIAS

1. Abdel AM, Wright A, Laszlo A, De-Muynck A, Portaels F, Van DA, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006; 368: 2142-2154.
2. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim S J, Tlali E, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(10): 887-893.
3. Nettleman MD. Multidrug-resistant tuberculosis news from the front. *JAMA* 2005; 293(22): 2788-2790.
4. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1999-2002. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
5. Regional Plan for Tuberculosis control, 2006-2015. Pan American Health Organization Washington, D.C: PAHO, 2006.
6. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México. Anuarios de Morbilidad 1984-2004 Versión 2.0 (Anuarios de Morbilidad 84-04/DGE/SSA).
7. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2003. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDC/TB/2003.316).
8. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2004. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.331).
9. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.349).
10. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.362).
11. Granich RM, Balandrazo S, Santaella AJ, Binkin NJ, Castro KG, Márquez-Fiol A, et al. Survey of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in 3 Mexican States, 1997. *Arch Intern Med* 2000; 160: 639-644.
12. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 Aug; 10(8): 829-37.
13. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-936.
14. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
15. Ward HA, Marciniuk DD, Hoeppner VH, Jones W. Treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis among Vietnamese immigrants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(2): 164-169.
16. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G, Hopewell PC, Daley CL. Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in San Francisco: An Outpatient-Based Approach. *CID* 2005; 40 (1 April).
17. Ollé-Goig JE, Sandy R. Outcomes of individualized treatment for multidrug-resistant tuberculosis before DOTS-Plus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(7): 765-770.
18. Escudero E, Peña JM, Álvarez-Sala R, Vázquez JJ, Ortega A. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualized therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(4): 409-414.
19. Element-Sailloir 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.
20. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson K F, Rieckstina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: Predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006; 144: 650-659.
21. Van DA, Hamid SM, Kumar DA, Bastian I, Portales F. Results of a standardized regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5): 560-567.
22. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3): 361-368.
23. Guía para la atención de pacientes con tuberculosis multirresistente. México Secretaría de Salud, 2004 (ISBN: 970-721-175-X).
24. Wai YW, Kuen CC, Hung CC, Ming TC, Chiu LC, Chuen WP, Lee J. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *CHEST* 2000; 117: 744-751.
25. Ferrara G, Richeldi L, Bugiani M, Cirillo D, Besozzi G, Nutini S, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(5): 507-513.
26. Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993 prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 317-324.
27. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-based therapy for multidrug-re-

- sistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-128.
- 28. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 365: 318-326.
  - 29. Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(12): 1129-1136.
  - 30. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 527-532.
  - 31. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 907-911.
  - 32. Park SK, Tim SD, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(11): 877-884.
  - 33. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Andreev YG, et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(4): 402-409.
  - 34. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh MN, Goble M, Iseman MD. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103-1109.
  - 35. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest* 2001; 120: 343-348.
  - 36. Tahaoğlu K, Törün T, Sevim T, Ataç G, Kir A, Karasulu L, Özmen I, Kapaklı N. The Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001; 345: 170-174.
  - 37. Crofton J, Chaulet P, Maher D, et al. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB96.210. Geneva, Switzerland: WHO, 1997.
  - 38. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(6): 640-645.
  - 39. Salazar-Lezama MA, Torres-Cruz A, Valdez-Vázquez R, López-Segundo E, Villarreal-Velarde H, Quiñones-Falconi F y cols. Resultados de tratamiento de tuberculosis resistente en 91 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias: 2001-2003. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17(1): 15-21.
  - 40. Kritski AL, Rodrigues LS, Andrade M K, Werneck-Barroso E, Monteiro MA, Haffner A, et al. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997; 111(5): 1162-1167.
  - 41. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Man KK, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283(19): 2537-2545.
  - 42. DeRiemer K, García-García L, Bobadilla-del-Valle M, Palacios-Martínez M, Martínez-Gamboa A, Small PM, et al. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis? *Lancet* 2005; 365: 1239-1245.
  - 43. Shin S, Furin J, Bayona J, Mate K, Yong KJ, Farmer P. Community-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru: 7 years of experience. *Social Science & Medicine* 2004; 59: 1529-1539.
  - 44. Raviglione M. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis* 10(11):1185-1187.
  - 45. The Global Task Force on XDR-TB (Update February 2007). Stop TB Department. Geneva, World Health Organization.