

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **18**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2005**

Artículo:

Tratamiento de la tuberculosis
multifarmacorresistente, ¿esquema
estandarizado o individualizado?

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com

Tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente, ¿esquema estandarizado o individualizado?

RAFAEL LANIADO-LABORÍN*

* Clínica de Tuberculosis. Hospital General de Tijuana, ISESALUD.
 Trabajo recibido: 24-VIII-2005; aceptado: 19-IX-2005.

RESUMEN

En virtud de que en México no existía un documento que, por consenso, propusiera acciones para el control de la tuberculosis multifarmacorresistente (TBMFR), la Secretaría de Salud instituyó la guía TAES-plus en diciembre de 2004, cuyo objetivo general es controlar y prevenir la aparición de estos casos. A pesar de que la estrategia con esquemas de tratamiento empírico estandarizado en que se basa el TAES-plus, propuesto originalmente por la Organización Mundial de la Salud, investigadores del

206

Palabras clave: Tuberculosis, farmacorresistencia, tratamiento, TAES-plus.

Key words: Tuberculosis, drug-resistance, treatment, DOT-plus.

mismo organismo internacional han cuestionado recientemente esas recomendaciones. De hecho, han aparecido en la literatura ensayos clínicos que ponen en tela de duda cada uno de los pasos de la pirámide de éxito del tratamiento del programa TAES-plus. Insistir en el retratamiento de los fracasos basado en fármacos primarios, cuando se sabe que hasta el 80% de ellos son debidos a TBMFR, puede provocar mayor daño epidemiológico al favorecer un incremento en la farmacorresistencia y llevar nuevamente al fracaso. Se propone cerrar el capítulo de retratamiento con fármacos primarios para los pacientes que han fracasado durante el tratamiento antituberculoso.

Aun cuando la tuberculosis multifarmacorresistente (TBMFR) no es la principal preocupación del Programa de Acción para la Prevención y Control de la Tuberculosis en México, se considera como un problema importante de salud pública ya que cada año los nuevos casos de TBMFR en México representan aproximadamente el 2.5% del total. Por tal motivo, se han desarrollado estrategias específicas orientadas al diagnóstico, tratamiento, seguimiento

ABSTRACT

Due to the fact that there were no official guidelines for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), the Mexican health authorities published the TAES-plus guidelines, for the prevention and control of MDR-TB in December 2004. This recommendations, which basically suggest that treatment failures should be managed with standardized empirical regimens, is based in the guidelines of the World Health Organization (WHO) for the treatment of MDR-TB in low-income countries. However, recently, researchers from the same WHO have challenged the efficacy of this policy. Cure rates of failure cases retreated with regimens based on first-line drugs alone are, on average, lower than 50%. Such figures are simply unacceptable. It is known that such low cure rates are due largely to MDR-TB. It is time, therefore, to close the chapter on cases who fail the treatment regimen with first-line drugs and yet receive retreatment regimens based on the same drugs.

y vigilancia epidemiológica de la TBMFR. En virtud de que no existía en México un documento que, por consenso, propusiera acciones de control, la Secretaría de Salud instituyó en diciembre de 2004 la Guía TAES-plus para la atención de pacientes con TBMFR, cuyo objetivo general es controlar y prevenir la aparición de estos casos¹.

La TBMFR es, habitualmente, un problema regional dentro de un mismo país. Hay regiones

en México que reportan tasas globales de TBMFR que oscilan entre 10.8%^{2,3} y 17%⁴, claramente por encima del promedio nacional. Es evidente que en estos casos, el tratamiento empírico sin el beneficio de un cultivo y pruebas de sensibilidad de los antituberculosos tiene mayor probabilidad de fracaso.

De acuerdo con la Guía TAES-plus, en lo que se denomina la pirámide del éxito del tratamiento de la tuberculosis, los casos nuevos recibirán el esquema de **tratamiento primario** empírico con medicamentos de primera línea: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) diariamente, por dos meses (fase intensiva), y, posteriormente, recibirán H y R tres veces a la semana por cuatro meses esperándose una efectividad de 90%. Cuando el paciente abandona, recae o fracasa con el tratamiento primario se ingresará entonces al **retratamiento primario**, consistente en dos meses de HRZE y estreptomicina (S), un mes con HRZE y cinco meses con HRE tres veces a la semana; con este esquema, de acuerdo con la guía, se espera un 80% de éxito en general y hasta un 60% en los casos farmacorresistentes¹. Los casos que fracasan con el retratamiento primario ingresarán al **retratamiento estandarizado** que incluye ya fármacos de segunda línea: ofloxacina (Of), Z, etionamida (Et) y capreomicina (Cr) o kanamicina (K) por tres meses y 15 meses de sostén con Of, Z y Et. Estos pacientes deben someterse a seguimiento trimestral con cultivos; si a los 12 meses aún se identifica *Mycobacterium tuberculosis* se clasificarán como fracaso, requiriendo **tratamiento individualizado** basado en los resultados de las pruebas de sensibilidad, con asesoría del personal especializado del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)¹.

A pesar de que la estrategia de tratamiento directamente observado-plus (DOT-plus), basado en esquemas de tratamiento estandarizado, fue propuesto originalmente por la Organización Mundial de la Salud⁵, investigadores del mismo organismo internacional han cuestionado recientemente estas recomendaciones. De hecho, han aparecido en la literatura ensayos clínicos que ponen en tela de juicio la eficacia de cada uno de los pasos de la pirámide de éxito del programa TAES-plus.

Como se mencionó, en la estrategia TAES-plus se sugiere tratar a los casos nuevos con el esquema empírico primario acortado. Espinal⁶, en un estudio multinacional que incluyó 6,402 pacientes con cultivo positivo, tratados con el esquema empírico acortado con fármacos primarios (HRPE o S) reportan que el 21% de los pacientes nunca antes tratados presentaban ya resistencia a alguno de los fármacos (resistencia primaria) y el 16% de ellos eran multifarmacorresistentes (MFR); el riesgo relativo de fracaso terapéutico en los casos nuevos MFR fue 15.4 veces mayor (IC 95% de 10.6 a 22.4; p<0.001) que el de los pacientes sin resistencia primaria; aun con tratamiento directamente observado, el riesgo de fracaso de los casos MFR fue 16.9 veces mayor (IC 95% de 6.6 a 42.7; p<0.001) que el de los pacientes con gérmenes sensibles. Esta experiencia ha sido confirmada posteriormente por otros autores⁷. Por supuesto, la existencia de resistencia primaria sólo la podremos determinar realizando un cultivo y pruebas de sensibilidad al momento de establecer el diagnóstico en todos los casos nuevos, estrategia que no se contempla en el programa TAES-plus.

La Guía TAES-plus indica que el retratamiento de los fracasos con tratamiento primario se debe realizar con el esquema empírico primario. Un ensayo clínico llevado a cabo en Vietnam⁸, donde se compararon los perfiles de farmacorresistencia y los patrones de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) de aislados parados (antes y después del retratamiento), demostró que el 80% de los pacientes que fracasaron con dicho esquema presentaban TBMFR y, de hecho, 53% ya lo eran antes de iniciar el retratamiento estandarizado; el resto desarrolló la MFR durante el mismo. Los autores concluyen que el retratamiento empírico de los fracasos con fármacos primarios debe considerarse inadecuado. Es conveniente aclarar que en este ensayo clínico se utilizó el esquema 2SHRZ/6HE, que difiere del retratamiento primario del TAES-plus en que no incluye a la R en la fase de sostén; sin embargo, probablemente los resultados hubiesen sido similares aun incluyendo a la R, pues más de la mitad de los pacientes ya eran MFR antes de iniciar el esquema de retratamiento.

Subsecuentemente, la estrategia TAES-plus indica que los pacientes que fracasan con el esquema de retratamiento primario, deberán ser tratados con el esquema de retratamiento empírico estandarizado con fármacos de segunda línea. Un ensayo clínico realizado en Perú evaluó el riesgo de adquirir resistencia adicional por cepas farmacorresistentes durante el retratamiento empírico estandarizado de pacientes que habían fracasado con el retratamiento primario; en este estudio se compararon también los perfiles de farmacorresistencia y los patrones de RFLP de aislados pareados. Los pacientes fueron tratados con K, Et, ciprofloxacino (Cx), E y Z por cuatro meses y posteriormente con Et, Cx, E y Z por 14 meses más. De las cepas con patrón de RFLP concordante, el 83% desarrollaron nueva resistencia al menos a un fármaco, después de haber fracasado con el retratamiento empírico (y 22% desarrollaron resistencia a dos o más fármacos extras)⁹.

Sólo hasta que el paciente ha fracasado ya en tres ocasiones con esquemas empíricos, la estrategia TAES-plus considera basar el tratamiento en los resultados de las pruebas de sensibilidad. A pesar de todas las limitaciones teóricas en relación con la utilidad de las pruebas de sensibilidad como guía del tratamiento en caso de TBMFR, se ha demostrado la eficacia de esta estrategia en pacientes con patrones de resistencia extremadamente complejos. En el ensayo clínico de Mittenick¹⁰, llevado a cabo en Perú en pacientes con TBMFR (con una media de resistencia a seis fármacos y rango de 2 a 12) tratados con esquemas individualizados que incluían un mínimo de cinco fármacos efectivos seleccionados con base en pruebas de sensibilidad, y con duración mínima de 18 meses, se logró la curación al finalizar el tratamiento en el 83% de los casos. Recientemente se publicó un ensayo clínico que confirma estos hallazgos¹¹. En él se comparó el retratamiento primario (con fármacos de primera línea) y el retratamiento estandarizado (con fármacos de segunda línea) vs el tratamiento individualizado. Setenta y tres pacientes que habían fracasado con el esquema primario fueron sometidos (tal y como lo indica la estrategia TAES-plus) a retratamiento primario; sólo 11 (15%) egresaron por curación; los 54 fracasos que sobrevivieron fue-

ron tratados a continuación (al igual que en el TAES-plus) con el esquema de retratamiento estandarizado y sólo 17 (31%) se curaron. De un total de 73 pacientes egresaron por curación 28 (38%). En cambio, en el grupo de 52 pacientes que recibieron tratamiento individualizado, 41 (79%) egresaron por curación. Estos resultados se obtuvieron a pesar de que el 90% de los pacientes tratados con régimen individualizado presentaban TBMFR¹¹.

Se ha recomendado en la literatura que para el manejo de los pacientes previamente tratados con sospecha de TBMFR, sólo se requiere cubrir dos requisitos para alcanzar el éxito terapéutico: 1) no basar los esquemas en las pruebas de sensibilidad a los antituberculosos (ya que se considera que fuera de los resultados para isoniacida y rifampicina, las pruebas de sensibilidad a otros fármacos antituberculosos no son confiables)¹² y 2) elaborar una historia detallada de los fármacos que ha recibido con anterioridad el paciente. De acuerdo con Caminero¹³, con esta información se puede diseñar un esquema que incluya al menos tres fármacos que no se hayan utilizado con anterioridad. Desafortunadamente, esta estrategia ya ha sido puesta en práctica con resultados adversos. En Corea del Sur se desarrolló un protocolo para el tratamiento de 142 pacientes que habían fracasado con esquemas basados en fármacos de primera línea. Con base en su historial de tratamiento previo se diseñaron esquemas que incluían diversas combinaciones de fármacos de segunda línea (kanamicina, ofloxacina, protionamida, cicloserina, PAS); a pesar de ello, tan sólo 63 (44%) egresaron por curación después de tratamiento por 18 meses¹⁴.

En lo que respecta a la experiencia en México, recientemente se reportó un ensayo clínico que pretendía comparar el retratamiento primario, el estandarizado y el tratamiento individualizado en 91 pacientes con farmacorresistencia; se reportan tasas de éxito de 63% con el esquema de retratamiento primario, de 100% con el esquema de retratamiento estandarizado y de 42% con el esquema individualizado¹⁵. Este estudio, sin embargo, presenta limitaciones metodológicas que impiden llegar a conclusiones válidas. El grupo de retratamiento estandarizado con fármacos de segunda línea, en quien se reporta una tasa de éxi-

to de 100% sólo incluyó a dos pacientes; la mayor tasa de fracaso en el grupo sometido a tratamiento individualizado era de esperarse, ya que se utilizaron en el esquema terapéutico fármacos como la roxitromicina y la diaminodifenilsulfona que carecen de actividad antituberculosa. La tasa global de éxito para los tres grupos en este estudio fue tan sólo de 49%¹⁵.

Los argumentos en que se basa la recomendación de tratamiento empírico estandarizado en la literatura internacional son, en todo caso, de índole económica y no científica: los países con adecuados recursos financieros utilizan el tratamiento individualizado que, actualmente es considerado como el estándar de oro¹⁶, mientras que los países con recursos económicos limitados tendrán que utilizar los esquemas estandarizados^{13,17}. Sin duda, un programa de tratamiento individualizado implica costos elevados por la necesidad de contar con laboratorios capaces de identificar y determinar la existencia de farmacorresistencia *en todos los pacientes*. No obstante, el costo de tratar nuevamente a los pacientes que fracasan reiteradamente con esquemas empíricos ($\approx 50\%$) se tendría que sumar al costo base del TAES-plus; lo que es imposible de evaluar; sin embargo, es el costo personal para el paciente por la pérdida de su salud y el costo epidemiológico para la comunidad al favorecer la transmisión de una enfermedad virtualmente incurable, son los verdaderos factores a evaluar. Afortunadamente, de acuerdo con las estadísticas del Banco Mundial, México se encuentra hoy en día firmemente establecido como un país de ingreso medio que ha desarrollado una economía moderna y diversificada y cuenta con un ingreso *per cápita* que es el más alto de todo Latinoamérica¹⁸. No resulta congruente que, en estas condiciones, se proponga aplicar un programa de tuberculosis que fue desarrollado para países desesperadamente pobres.

El principio de no agregar un solo fármaco a un régimen que está fracasando debe seguirse rigurosamente en el tratamiento de los pacientes con tuberculosis. Intentar un retratamiento con los mismos fármacos primarios agregando sólo uno (la estreptomicina), puede llevarnos a monoterapia oculta.

Para concluir cito a Espinal, del Programa para Control de la Tuberculosis de la OMS,

que en reciente editorial afirma: "el insistir con el retratamiento de los fracasos a base de fármacos primarios cuando sabemos que hasta el 80% de ellos, *en un buen programa de tuberculosis*, son debidos a MFR sólo provocará mayor daño epidemiológico al favorecer mayor farmacorresistencia, al perpetuar la transmisión de una enfermedad potencialmente incurable, y al llevar nuevamente al fracaso e incrementar la mortalidad. Las tasas de curación de los fracasos con esquemas empíricos basados en drogas primarias ($< 50\%$) son inaceptablemente bajas; se debe cerrar el capítulo de tratamiento con fármacos primarios para los fracasos; no es correcto continuar con una política de salud cuando la evidencia indica que desde el punto de vista biomédico, programático, ético y financiero es inadecuada"¹⁹.

209

REFERENCIAS

1. *Guía para la atención de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente*. Secretaría de Salud. México, DF: SSA; 2004.
2. Garcia-Garcia ML, Ponce de Leon A, Jimenez-Corona ME, et al. *Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in southern Mexico*. Arch Intern Med 2000;160:630-636.
3. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N. *Tratamiento acortado estrictamente supervisado: Estrategia necesaria pero no suficiente para controlar la tuberculosis en Baja California, México. Elevadas tasas de multidrogorresistencia en el estado*. Rev Inst Nal Enf Resp Méx 2000;13:23-27.
4. Peter CR, Schultz E, Moser K, et al. *Drug-resistant pulmonary tuberculosis in the Baja California-San Diego County border population*. West J Med 1998; 169:208-213.
5. WHO/CDS/TB/2003.313 *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. 3rd edition.
6. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. *Standard short-course of chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries*. JAMA 2000;283:2537-2545.
7. Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG, et al. *The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis*. Clin Infect Dis 2004;39:1321-1328.
8. Quy HT, Lan NT, Borgdorff MW, et al. *Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate?* Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:631-636.
9. Han LL, Slutsky A, Canales R, et al. *Acquisition of drug resistance in multidrug-resistant Mycobacterium*

tuberculosis during directly observed empiric retreatment with standardized regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:818-821.

10. **Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al.** Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003;348:119-128.

11. **Saravia JC, Appleton SC, Rich ML, Sarria M, Bayona J, Becerra MC.** Retreatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:421-429.

12. **Kim SJ.** Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25:564-569.

13. **Caminero JA.** Management of TB suspected cases of drug resistant tuberculosis requiring a second treatment. *Biomedica* 2004;24 Suppl 1:212-227.

14. **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;8:361-368.

15. **Salazar-Lezama MA, Torres-Cruz A, Valdez-Vázquez RR, et al.** Resultados del tratamiento de tuberculosis resistente en 91 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias: 2001-2003. *Rev Inst Nal Enf Respir* 2004;17:15-21.

16. **Drobniewski F, Balabanova Y, Coker R.** Clinical features, diagnosis, and management of multiple drug-resistant tuberculosis since 2002. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:211-217.

17. **Caminero JA.** Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005;25:928-936.

18. www.worldbank.org/mx. 1 de agosto, 2005.

19. **Espinal MA.** Time to abandon the standard retreatment regimen with first line drugs for failures of standard treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7: 607-608.

Correspondencia:

Dr. Rafael Laniado-Laborín.
Emiliano Zapata 1423, Zona Centro.
Tijuana, Baja California, 22000.
Teléfono/Fax: 664-686-5626.
e-mail: rafaelaniado@gmail.com