

## VI. Multifarmacorresistencia: situación actual

Miguel Ángel Salazar-Lezama\*

*Clinica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", México D.F., México*

Recibido en su versión modificada: 16 de julio de 2009

Aceptado: 17 de julio de 2009

### RESUMEN

*Un tercio de la población mundial está infectada por Mycobacterium tuberculosis. La tuberculosis ocasiona la muerte de dos a tres millones de pacientes al año, más que cualquier otra enfermedad infecciosa por una sola bacteria. La tuberculosis multifarmacorresistente, o tuberculosis resistente al menos a isoniacida y rifampicina simultáneamente, es el resultado de un fenómeno producido por la exposición a un tratamiento inadecuado o a la deficiente adherencia al tratamiento, que propicia la selección de cepas resistentes; el principal factor de riesgo son los tratamientos previos. El tratamiento de la tuberculosis resistente puede ser difícil y necesitar fármacos de segunda línea o cirugía de resección, por lo tanto, debe ser llevado a cabo por expertos en el área. La estrategia para tratar la tuberculosis resistente puede ser estandarizada o individualizada. Los regímenes estandarizados están dirigidos a la vigilancia de resistencias representativas en regiones específicas; los individualizados son más específicos y se diseñan con base en la historia clínica del paciente y a cultivos y pruebas de susceptibilidad del aislado en particular. El tratamiento de la tuberculosis con resistencia extendida siempre tiene que ser individualizado.*

### Palabras clave:

*Tuberculosis, multifarmacorresistencia, Mycobacterium tuberculosis*

### SUMMARY

*Tuberculosis is among the leading causes of death worldwide. One third of the world population is infected with Mycobacterium tuberculosis. Drug resistance to isoniazid and rifampin, the 2 most potent first-line drugs for the treatment of TB (the definition for MDRTB), is increasing globally. MDRTB is caused by the sequential acquisition of single resistance trials. This has been a consequence of poor prescribing practice by doctors, patient non-compliance with treatment and the endogenous mutation of M. tuberculosis. Previous treatment for TB has been identified as an important risk factor for the acquisition of drug-resistant TB. The treatment of the MDRTB is difficult and may necessitate the use of second-line drugs or resectional surgery. Therefore, the management of patients should only be undertaken by, or in very close contact with, experts in this area. The individualized treatments are expensive and they are so difficult to implement in middle-low countries, which bear the highest burden of MDRTB cases. For this reason, the 1996 WHO recommendations for the treatment of MDRTB favored the use of standardized treatments in specific circumstances. The treatment of the XDRTB always has to be individualized.*

### Key words:

*Tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, standardized, individualized, outcome*

### Introducción

Mill seiscientos millones de personas o un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis ocasiona entre dos y tres millones de muertes al año, más que cualquier otra enfermedad infecciosa por una sola bacteria. Cerca de 96 % de las muertes relacionadas con la tuberculosis ocurre en las naciones más pobres, y la enfermedad tiene una carga social y económica impresionante. En naciones desarrolladas, la tasa de tuberculosis ha descendido en los últimos 80 años, parcialmente como resultado del desarrollo de tratamientos efectivos, la detección activa de casos y el uso de la vacuna de Calmette-Guérin (BCG). Sin embargo, recientemente esta tendencia se

ha detenido en algunos países a causa del aumento de la incidencia en poblaciones de alto riesgo, incluyendo las comunidades más pobres, inmigrantes y pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La tuberculosis multifarmacorresistente, conocida como tuberculosis resistente al menos a isoniacida y rifampicina simultáneamente, es el resultado de la exposición a un tratamiento inadecuado o a una deficiente adherencia terapéutica, que propicia la selección de cepas resistentes.<sup>1</sup>

La tuberculosis farmacorresistente emergió rápidamente. La resistencia aislada a la estreptomina fue notada en la década de 1940, casi inmediatamente después de que el fármaco fue introducido para uso clínico. La emergencia de la tuberculosis multifarmacorresistente es un fenómeno más

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Miguel Ángel Salazar-Lezama. Calz. de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5487 1712. Correo electrónico: miguelsalazar02@gmail.com

reciente: fue evidente en paciente VIH-positivos a principios de la década de 1990 en Nueva York.<sup>2</sup> La resistencia a fármacos de segunda línea también ya ha sido informada.

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que existen 489 mil casos de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente en el mundo.<sup>3</sup>

## Definiciones

- *Tuberculosis resistente*: tuberculosis causada por un aislado de *Mycobacterium tuberculosis*, resistente a uno de los agentes antituberculosis de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol o estreptomina).
- *Tuberculosis multifarmacorresistente*: causada por un aislado de *M. tuberculosis* resistente simultáneamente al menos a isoniacida y rifampicina.
- *Tuberculosis con resistencia extendida*: resistente simultáneamente a isoniacida, rifampicina, fluoroquinolonas y a un agente inyectable (kanamicina, amikacina o capreomicina).

Los pacientes se dividen en casos nunca tratados y previamente tratados.

## Diagnóstico

Se debe obtener una cuidadosa historia antes de iniciar el tratamiento. Las características clínicas y radiológicas de la presentación no son diferentes en comparación a tuberculosis susceptible. Los factores de riesgo son:

1. Tratamientos previos, particularmente los autoadministrados.
2. Fracaso a un tratamiento o recaída, sobre todo en un paciente con infección por VIH avanzada, tratado con un régimen intermitente.
3. Tuberculosis contraída en una región con alta tasa de farmacorresistencia.
4. Contacto con un caso de tuberculosis farmacorresistente.
5. Fracaso a un tratamiento empírico, particularmente si la adherencia a la terapia ha sido documentada.

Sin embargo, el principal factor de riesgo para tuberculosis resistente son los tratamientos previos. Kritsky y colaboradores separaron en tres grupos a los pacientes referidos para retratamiento a su hospital: 37 habían abandonado o recaído después de haber completado un tratamiento (grupo A), 91 habían fracasado a un tratamiento con fármacos de primera línea (grupo B) y 78 que fracasaron a regímenes de segunda línea (grupo C). Los pacientes con aislados de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniacida y rifampicina fueron encontrados como sigue: dos (6 %) en el grupo A, 29 (33 %) en el grupo B y 49 (65 %) en el C. La respuesta al tratamiento fue de 77, 54 y 36 %, respectivamente.<sup>4</sup> Mendoza y colaboradores, en Filipinas, informaron que en tratamientos inadecuados por más de tres meses, la probabilidad de tuberculosis multifarmacorresistente era muy alta.<sup>5</sup>

El tratamiento de la tuberculosis resistente puede ser difícil y necesitar el uso de fármacos de segunda línea o cirugía de resección. Por lo tanto, el manejo de estos pacientes debe ser únicamente llevado a cabo por expertos en esta área.

Entre los fármacos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis, únicamente isoniacida y rifampicina son altamente efectivas; en este contexto, curar a los pacientes con resistencia simultánea al menos a estos dos medicamentos representa un gran reto. Además, la escasez de ensayos controlados en el tratamiento ha dado lugar a controversias.<sup>6</sup> Las guías de manejo de la enfermedad están basadas en las opiniones de expertos y en análisis de resultados de series de cohortes y casos, ya que no existe ningún trabajo a gran escala.

Aunque la factibilidad y la costo-efectividad del tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente y multifarmacorresistente en países con bajos recursos están bien establecidas,<sup>7</sup> el éxito continúa siendo bajo, principalmente debido a lo largo del tratamiento, 18 a 24 meses, y a los efectos adversos, muy comunes. La larga duración y la toxicidad de los regímenes para la tuberculosis multifarmacorresistente impedirán obtener las metas del Plan Global de Alto a la Tuberculosis (Stop TB).<sup>8</sup>

La tuberculosis con resistencia extendida ha recibido sustancial atención en años recientes por el público en general y las comunidades científicas.<sup>9-11</sup>

A pesar de la intensa atención que la epidemia ha recibido, la prevalencia de tuberculosis con resistencia extendida sigue al alza. Un informe de la Organización Mundial de la Salud en febrero de 2008 muestra que el número de casos farmacorresistentes ha alcanzado el más alto nivel nunca registrado.<sup>12</sup>

El término tuberculosis con resistencia extendida fue descrito primero por el *Center for Disease Control* en marzo de 2005,<sup>13</sup> y consistía en resistencia al menos a isoniacida y rifampicina entre los fármacos de primera línea, y al menos a tres de las seis clases de fármacos de segunda línea (aminoglucósidos, polipéptidos, fluoroquinolonas, tioamidas, cicloserina y ácido paraamino salicílico).

Esta definición fue revisada en octubre de 2006, durante la Primera Reunión del Grupo de Trabajo en Tuberculosis con Resistencia Extendida de la Organización Mundial de la Salud, la cual sigue vigente, que redefine la resistencia a isoniacida y rifampicina y al menos a uno de los tres agentes inyectables: kanamicina, amikacina o capreomicina. Esta revisión fue hecha para facilitar la reproducibilidad de las pruebas de susceptibilidad y enfocar la atención en la accesibilidad a fármacos en países de bajos recursos. Esta definición práctica, de valor operativo y clínico, ha permitido uniformar la vigilancia en regiones internacionales variadas.<sup>14</sup>

## Tratamiento

La estrategia para tratar la tuberculosis resistente puede ser categorizada como estandarizada o individualizada. Los regímenes estandarizados están determinados en vigilancia de resistencias representativas en regiones específicas. En

cambio, los individualizados son más específicos y se diseñan con base en la historia de fármacos tomados en el pasado por el paciente, y a cultivos y pruebas de susceptibilidad del aislado en particular. El tratamiento de la tuberculosis con resistencia extendida siempre tiene que ser individualizado.

En este contexto, como ya ha sido expuesto, la ausencia de ensayos controlados y las recomendaciones de diferentes sociedades científicas pueden diferir en el tratamiento, por lo que existen evidencias y controversias al respecto:

1. Valor de las pruebas de susceptibilidad y su confiabilidad.
2. Número de fármacos para tratar la enfermedad.
3. Uso racional de los fármacos antituberculosis requeridos para tratar la tuberculosis multifarmacorresistente.
4. Duración del agente inyectable para la fase inicial del tratamiento.
5. Contribución de la cirugía.
6. Tratamiento estandarizado *versus* individualizado.<sup>5</sup>

La Organización Mundial de la Salud ha publicado guías para el tratamiento de la tuberculosis resistente<sup>15</sup> y ha considerado las pautas con base en la separación de los siguientes grupos:

1. *Fármacos de primera línea*: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. En la medida de lo posible incluir cuantos sean posibles.
2. *Agentes inyectables*: estreptomina, kanamicina, amikacina y capreomicina. Uno de éstos.
3. *Fluoroquinolonas*: ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, sparfloxacino.

De los grupos dos y tres, uno de cada uno.

4. *Otros fármacos de segunda línea*: etionamida/protionamida, cicloserina, ácido paraaminosalicílico. De éstos, hasta completar cuatro.
5. *Fármacos de refuerzo*: amoxicilina/ácido clavulánico, clofazimina, tiacetazona, claritromicina, altas dosis de isoniacida. Fármacos de actividad dudosa, deben ser utilizados solo en casos desesperados.

### *Regímenes de tratamiento: estandarizado o individualizado*

Con abundancia de recursos se pueden utilizar tratamientos individualizados agresivos basados en pruebas de susceptibilidad y en seguimiento cercano del paciente por personal de salud experimentado. Sin embargo, esta costosa estrategia no puede ser generalizarse en países de medianos o bajos recursos. Por esta razón, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en 1996 favorecieron el uso de tratamientos estandarizados para el tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente.<sup>16</sup>

En este contexto, Park y colaboradores<sup>17</sup> informaron un éxito terapéutico de 44.1 % (63 pacientes) cuando se administró pirazinamida, aminoglucósido, ofloxacino, protionamida y cicloserina; a pacientes en quienes se sospechó resistencia a pirazinamida se les administró ácido paraaminosalicílico. Van Deun y colaboradores<sup>18</sup> obtuvieron un éxito de 69 % (58 pa-

cientes) con un régimen a base de kanamicina, ofloxacino, protionamida, pirazinamida, etambutol, isoniacida y clofazimina. Masjedi,<sup>19</sup> en Irán, obtuvo resultados de éxito en 43 pacientes de 67.5 % (29 pacientes), con un esquema a base de ofloxacino, cicloserina, protionamida y amikacina. Con base en pruebas de susceptibilidad se agregaba etambutol o pirazinamida. En México, Martínez Mendoza<sup>20</sup> y colaboradores, en 55 pacientes, obtuvieron un éxito del tratamiento de 66.7 % con un esquema de quinolona, etionamida/protionamida, etambutol, pirazinamida, aminoglucósido.

Respecto a los tratamientos individualizados, como ya ha sido anotado, se requieren mayores recursos y solo pueden ser factibles en países desarrollados. Evidentemente que en el tratamiento de la tuberculosis con resistencia extendida es necesario el cultivo y las pruebas de susceptibilidad. Eker y colaboradores<sup>21</sup> trataron a 184 pacientes, 177 con tuberculosis multifarmacorresistente y siete con tuberculosis con resistencia extendida; el éxito de tratamiento fue de 59 y 57 %. Concluyeron que con pruebas de susceptibilidad para resistencia extendida y con la factibilidad de contar con fármacos de segunda y tercera línea se pueden obtener relativas altas tasas de curación. Keshvjee y colaboradores, en Tomsk, Rusia, obtuvieron tasa de curación de 48.3 y 66.7 % en tuberculosis con resistencia extendida y tuberculosis multifarmacorresistente, respectivamente. Mitnick y colaboradores<sup>22</sup> estudiaron a 651 pacientes, de los cuales 48 (7.4 %) tenían tuberculosis con resistencia extendida; las tasas de curación fueron de 60.4 y 66.3 % en los pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente y con tuberculosis con resistencia extendida, respectivamente.

Independientemente del régimen, el éxito del tratamiento antituberculosis está relacionado con el estado microbiológico del paciente. Holtz y colaboradores<sup>23</sup> encontraron que 86 % de los pacientes con cultivo negativo al segundo mes de tratamiento obtuvieron éxito, contra 56 % de los que lo hicieron después.

Los resultados de ambos tratamientos en un metaanálisis mostraron que el individualizado tuvo un mayor porcentaje de éxito de tratamiento (64 %) que el estandarizado (54 %), sin embargo, la diferencia no fue significativa.<sup>24</sup>

Como se puede concluir, las tasas de éxito en los retratamientos son bajas. Es por esto que el tratamiento acortado estrictamente supervisado sigue siendo la mejor estrategia para prevenir la aparición de casos multifarmacorresistentes y con resistencia extendida.

## Referencias

1. Martínez MD, López SE, Torres CA, Ruiz PV, Mora PM, Salazar LMA. Consideraciones a los resultados de tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TBMDR). Una revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2008;67:34-43.
2. Nolan CM, Williams DL, Cave MD, et al. Evolution of rifampin resistance in human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1067.
3. Wright A, Zignol M. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
4. Kritzki AL, Rodríguez de Jesús LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Monteiro MA, Haffner A, Riley LW. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997;111:1162-1167.

5. **Mendoza MT, Gonzaga AJ, Roa C, Velmonte AV, Jorge M, Montoya JC, Tan Torres C, Ong M, Barez MYC, Ang CF.** Nature of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:59-63.
6. **Caminero JA.** Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:829-837.
7. **Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, et al.** Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug for chronic tuberculosis patients: A national cohort study in Peru. *Lancet* 2002;359:1980-1989.
8. Stop TB Partnership (2006). Global Plan to Stop TB 2006-2015. Disponible en <http://www.stoptb.org/globalplan/>
9. **Marris E.** Extreme TB strain threatens HIV victims worldwide. *Nature* 2006;443:131.
10. **Baleta A.** Forced isolation of tuberculosis patients in South Africa. *Lancet Infect Dis* 2007;7:771.
11. **Iseman MD.** Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Charles Darwin would understand. *Clin Infect Dis* 2007;45:1415-1416.
12. WHO/IUATLD Antituberculosis Drug Resistant in the World. Fourth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
13. Center for Disease Control. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second line drugs worldwide. *MMWR* 2006;March 24;54.
14. **Jassal M, Bishai WR.** Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:19-30.
15. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
16. **Crofton J, Chaulet, Maher D, et al.** Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
17. **Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ.** Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *In J Tuberc Lung Dis* 2004;8:361-368.
18. **Van Deun A, Hamid Salim MA, Kumar 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.
19. **Masjedi MR, Tabarsi P, Chitsaz E, Baghaei P, Mirsaeidi M, Amiri MV, Farnia P, Javanmard P, Mansouri D, Velayati AA.** Outcome of treatment of MDR-TB patients with standardized regimens, Iran, 2002-2006. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:750-755.
20. **Martínez-Mendoza D, Torres CA, Villarreal VH, Báez SR, Salazar-Lezama MA.** 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. *Neumol Cir Torax* 2009;68:7-16.
21. **Eker B, Ortamann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R, Hoffman H, Kirsten D, Schaberg T, Ruesch-Gerdes S, Lange Ch;** German TBNET Group. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1700-1706.
22. **Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al.** Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;359:563-574.
23. **Holtz TH, Sternberg M, Kammerer, Laserson K, Riekstina V, Zarovska E, Skripconoka V, Wells CHD, Leimane V.** Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: Predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006;144:650-659.
24. **Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, Gandhi NR, Galvani AP.** Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:153-161.