

Novedades en tuberculosis multirresistente

Autor: Palmero Domingo

Jefe División Neumotisiología Hospital Muñiz
Profesor Titular Neumonología USAL
Profesor Adjunto Neumonología UBA
Vicepresidente del rGLC, OPS/OMS

Correspondencia:
Domingo Palmero
e-mail: djpalmero@intramed.net

La tuberculosis (TB) es una endemia ligada a los animales de sangre caliente desde hace unos 3 millones de años. En determinados países africanos o del sudeste asiático su incidencia puede rotularse como catastrófica: por ejemplo, la estimación OMS para Sudáfrica es superior a 800/100.000. Argentina es un país de mediana a baja incidencia (estimación OMS: 24/100 000), aunque es percepción generalizada en el ambiente médico el claro incremento en los últimos años del número de casos y la gravedad de las formas que observamos.

Selman Waksman, un estudioso de los actinomicetes del suelo desde 1920, y su becario del PhD, Albert Schatz, publicaron el descubrimiento de la estreptomicina en 1944¹, primera droga anti-TB y segundo antibiótico descubierto, luego de la penicilina. Rápidamente se observó que la monoterapia generaba la selección de cepas resistentes del *Mycobacterium tuberculosis* debido a la existencia de mutaciones espontáneas (resistencia cromosómica) que seguramente existían desde mucho antes. El descubrimiento posterior de otras drogas anti-TB permitió utilizar una poliquimioterapia eficaz que no seleccionaba mutantes resistentes si se prescribía y tomaba de forma adecuada (tratamiento supervisado, 1970).

La rifampicina, que se comenzó a utilizar en la década del 70 fue un notable avance en el tratamiento de la enfermedad, pero progresivamente se observó la aparición de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la isoniácida y rifampicina, denominadas a partir de 1990 multidrogorresistentes (TB-MDR).

Los bacteriólogos Wallace Fox, Denis Mitchinson y Jacques Grosset descubrieron la sinergia bactericida de la asociación de isoniácida, rifampicina y pirazinamida, base del esquema denominado “acortado de 6 meses” para el tratamiento de la tuberculosis, que demostró en los estudios realizados entre 1974 y 1976 ser de alta eficacia

terapéutica y preventiva de recaídas². Han pasado unos 40 años y seguimos utilizando el mismo esquema “acortado”, sin que se haya encontrado una asociación de fármacos o un único fármaco que sea eficaz en menor tiempo.

La sindemia TB-SIDA que implicó el aumento del número de casos de TB y la diseminación de cepas multirresistentes focalizó la atención mundial en el problema de la resistencia bacteriana en TB. Se acuñaron términos como TB-MDR, TB-XDR (extensamente resistente) y TB pre-XDR y en el año 2000, en el seno de la OMS se constituyó un grupo de expertos denominado Comité Luz Verde para el tratamiento de la TB-MDR (*Green Light Committee*) que se propuso como objetivo el manejo programático de estas formas resistentes de la TB, al mismo estilo que la TB en general. Esto que parece tan obvio, no era aceptado por los programas de TB y la idea que predominaba era que una buena estrategia DOTS aplicada en los casos sensibles sería suficiente para que las formas resistentes de TB desaparecieran. Un hito sustancial en el cambio de paradigma fue la publicación de Marcos Espinal y col demostrando que el tratamiento acortado de la TB no era la estrategia adecuada para el manejo de la TB-MDR³.

Poco a poco la idea se impuso, se consiguió interesar a la industria farmacéutica en la producción de drogas de segunda línea ya discontinuadas (como cicloserina, etionamida o PAS) y se estandarizó un tratamiento de 24 meses. Asimismo, surgieron fármacos denominados “repropuestos” para su uso en TB como fluoroquinolonas, clofazimina, linezolid, carbapenemes, y lo más importante, el renovado interés en la TB provocado por el temor a estas nuevas cepas que pueden llegar a ser totalmente drogorresistentes y diseminarse en cualquier país (rico o pobre) generó la investigación de nuevos fármacos. Así surgieron la bedaquilina (un derivado de una quinolina antimalárica), delamanid y

pretomanid (derivados del nitroimidazol) y nuevos enfoques terapéuticos que asocian, por ejemplo, pretomanid, moxifloxacina y pirazinamida, actualmente en ensayos clínicos. Todo lo anterior ocurrió en un plazo de 15 años, impulsado por el desafío de una enfermedad potencialmente incurable: la TB drogorresistente.

Más aún, el 11 de mayo de 2016, la OMS difundió una actualización de las Guías de tratamiento de la TB drogorresistente, aconsejando un nuevo esquema acordado de 9 meses para el tratamiento de las formas multirresistentes⁴. ¿Cómo surge este nuevo esquema?

En 2010, Armand van Deun y col publican los resultados del estudio retrospectivo del denominado “régimen Bangladesh”. Un tratamiento mínimo de 9 meses, en base a gatifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida, con la adición en una fase inicial de 4 meses de kanamicina, protionamida e isoniacida en alta dosis, logró una cura libre de recaídas del 87.9% en una población estudiada de 206 pacientes⁵.

La evidencia presentada se confirmó en un estudio posterior, ya realizado en forma prospectiva y otros ensayos realizados por LA UNION (Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias) confirmaron la eficacia de este tipo de regímenes, con una duración de 9 a 12 meses⁶⁻⁸.

Basándose en estas evidencias, la OMS recomienda en la actualización 2016 de las Guías de tratamiento de la TB drogorresistente un régimen acordado para pacientes adultos similar, con una duración mínima de 9 meses incluyendo moxifloxacina, clofazimina, pirazinamida y etambutol suplementadas con una fase inicial en la que se adicionan kanamicina, protionamida e isoniacida en alta dosis⁴. Este tipo de tratamiento solamente puede indicarse en pacientes en los que la TB-XDR y pre-XDR esté descartada, es decir que sean sensibles a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea. Se publican en las Guías los resultados del régimen acordado en pacientes con resistencia a fluoroquinolonas y/o pirazinamida, los que no son inferiores a los esperados para un tratamiento estándar de 2 años, pero sí al acordado en pacientes sensibles a esas drogas. Es probable que dentro de los fármacos utilizados en el tratamiento acordado de la TB-MDR exista un tipo de sinergia bactericida que incluya la clofazimina, dado que no existe evidencia sobre ventaja alguna de adiccionarla a un tratamiento estándar de la TB-MDR.

Paralelamente al lanzamiento de este importante avance en la terapéutica, se aprueba una nueva versión del LiPA (*line probe assay*: ensayo de sondas en tiras) para drogas de segunda línea (kanamicina y levofloxacina), luego de que fuese mejorada su sensibilidad⁹. Es importante resaltar que una buena utilización del régimen acordado para la TB-MDR implica –en principio– conocer de forma rápida la sensibilidad a fluoroquinolona e inyectable de segunda línea en el paciente resistente a isoniacida y rifampicina.

La generalización de este tipo de esquema implica un importante esfuerzo de concientización de los programas de TB sobre las ventajas de su uso, tarea a la cual en las Américas el rGLC está plenamente abocado. Es un régimen mucho más económico que el estándar de 2 años, la única droga que los programas de TB no utilizan habitualmente es la clofazimina, y habrá que evaluar la posibilidad de indicarlo en población pediátrica.

Lamentablemente, al momento de escribir estas líneas nuestro país no ha introducido todavía a nivel programático (salvo esfuerzos parciales) los métodos moleculares de diagnóstico que se diseminan velozmente en el resto del mundo, tampoco nuevos medicamentos anti-TB como bedaquilina o delamanid, imprescindibles para el manejo de la TB-XDR, y además no está adecuadamente expandido el uso del tratamiento supervisado. Francamente, debo concluir que Argentina todavía “atrassa” en el manejo programático de la TB y TB drogorresistente y se requiere un importante esfuerzo por parte de las autoridades sanitarias nacionales y jurisdiccionales para corregir esta situación.

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Bibliografía

1. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram positive and Gram negative bacteria. Proc Soc Exp Biol Med. 1944; 55: 66-69.
2. Fox W1, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis. 1999; 10 (Suppl 2): S231-279.
3. Espinal MA1, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000; 17; 283(19): 2537-2545.

4. World Health Organization (WHO). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. En: www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/
5. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 684-692.
6. Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18 (10): 1180-1187.
7. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(10): 1188-1194.
8. Kuaban C, Noeske J, Rieder H, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19 (5): 517-524.
9. WHO 2016. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs. Policy guidance. En: www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statements/en/