



## Tuberculosis fármaco-resistente

Muñoz-Pérez Leonardo Francisco

*Director de Evaluación de Riesgos a la Salud, CEVECE.*

### Resumen

El control de la tuberculosis permanece como uno de los más importantes retos de la salud global, se ha estimado que esta enfermedad ocasiona la muerte de más de diez millones de personas en todo el mundo cada año. La aparición y la diseminación de la Tuberculosis Fármaco-resistente (TB-MDR), causada por las cepas de *M. tuberculosis* resistentes al menos a la isoniazida y la rifampicina, es también una amenaza para el control de la tuberculosis mundial. La TB-MDR es esencialmente una enfermedad producida por el hombre, sea por exposición a un único fármaco, por el cumplimiento deficiente al tratamiento, prescripción inapropiada, suministro irregular ó calidad deficiente del fármaco. La OMS revisó recientemente las recomendaciones para el manejo de los pacientes con TB-MDR y TB-XDR. Actualmente se recomienda tratar a la mayoría de los pacientes mínimo con cuatro fármacos, aunque será necesario el uso de cinco o más para aquellos pacientes previamente tratados con medicamentos de segunda línea. Cualquier intervención para tratar y/o controlar la TB-MDR debe tener como su más alta prioridad corregir los errores dentro de los Programas Nacional, Estatal y Jurisdiccional de Control de la Tuberculosis con la Estrategia TAES.

El control de la tuberculosis permanece como uno de los más importantes retos de la salud global. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a la tuberculosis como una emergencia mundial desde 1993, dado que un tercio de la humanidad está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. Además, se ha estimado que esta enfermedad ocasiona la muerte de más de diez millones de personas en todo el mundo cada año, lo que es peor, más del 95% de estas muertes ocurren en los países en vías de desarrollo, donde estos pacientes viven en condiciones de pobreza y con frecuencia padecen enfermedades concomitantes como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), diabetes mellitus o alcoholismo.<sup>1,2</sup>

Desde la aparición de los primeros fármacos antituberculosos se observó la emergencia de resistencia a los mismos y durante los últimos años se ha observado un incremento notable y alarmante en las tasas de resistencia de *M. tuberculosis* en todos los países en vías de

desarrollo. En contraste, en las regiones más desarrolladas se ha observado estabilidad en este fenómeno, aún cuando en estas regiones geográficas existen nichos de riesgo como son: los pacientes con SIDA, los menesterosos, los alcohólicos, los inmigrantes de naciones menos desarrolladas y la falla en el apego terapéutico.<sup>1</sup>

Se ha observado que las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* resistente, se asocian con mayor riesgo de falla terapéutica y lo que es más grave, con tasas de mortalidad más elevadas tanto en pacientes co-infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), como en población no infectada por VIH. De hecho, se ha notado que los pacientes con enfermedad por *M. tuberculosis* multirresistente (resistente a isoniacida y rifampicina) tienen un curso impredecible y con frecuencia desesperado.<sup>1</sup>

La aparición y la diseminación de la Tuberculosis Fármaco-resistente (TB-MDR), causada por las

cepas de *M. tuberculosis* resistentes al menos a la isoniazida y la rifampicina, son una amenaza para el control de la tuberculosis mundial. El tratamiento de la TB-MDR es prolongado, costoso, más tóxico que el tratamiento de la tuberculosis sensible y a menudo insatisfactorio.<sup>2</sup>

La TB-MDR es esencialmente una enfermedad producida por el hombre. La exposición a un único fármaco, sea como resultado del cumplimiento deficiente al tratamiento, la prescripción inapropiada (incluyendo farmacoterapia múltiple inapropiada), el suministro irregular o la calidad deficiente del fármaco, suprime el crecimiento de los bacilos susceptibles al mismo, pero permite la multiplicación de los mutantes farmacorresistentes preexistentes. Posteriormente, el paciente desarrolla resistencia adquirida. La transmisión posterior de tales bacilos a otras personas puede llevar a formas clínicas que son farmacorresistentes desde el principio, lo que se conoce como resistencia primaria.<sup>3</sup>

Cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, resistentes a los medicamentos antituberculosos están presentes en todos los países, sobre todo en aquellos en vías de desarrollo. Esta farmacorresistencia primaria a cualquier medicamento antituberculoso va desde el 2% en la República Checa hasta 41% en la República Dominicana, con una media del 10.4%. La prevalencia media es de 1.4%, con un rango de 0% (Kenya) a 14.4% (Lituania). En cuanto a la fármaco-resistencia adquirida a cualquier medicamento antituberculoso, varió del 5.3% (Nueva Zelanda) al 100% (Ivanovo Oblast, Rusia), con un valor medio del 36%. La prevalencia media de TB-MDR adquirida es del 13%, con un rango del 0% (Kenya) al 54% (Lituania).<sup>4</sup>

La resistencia a fármacos antituberculosos y en específico la multifarmacorresistencia (TB-MDR), (Isoniacida más Rifampicina) se ha catalogado como un fenómeno emergente que constituye una creciente amenaza para el control de la tuberculosis. Los resultados de los estudios de resistencia primaria a fármacos antituberculosos en América, coinciden con lo que se ha

comprobado a escala mundial.<sup>4</sup>

La situación más grave se presenta en la República Dominicana, donde la irregularidad en el suministro y el uso inadecuado de los medicamentos, en el marco de un programa deficiente, ha conducido al desarrollo de altas tasas de resistencia con cifras de multi-resistencia del 6.6% de los nuevos pacientes con baciloscopía positiva.<sup>4</sup>

México está considerado como un país de mediana prevalencia de tuberculosis. Los datos de 1999 reportan, según la entidad federativa, entre 4.2 y 37 casos nuevos por cada 100,000 habitantes. En nuestro país, la tuberculosis es la única enfermedad infecciosa ocasionada por un solo agente etiológico que se encuentra entre las 20 principales causas de muerte, sólo superada por las enfermedades infecciosas intestinales y la neumonía e influenza.<sup>4</sup>

Desde 1987 ocupa el 15° lugar de mortalidad y contribuye con el 15% la mortalidad general; el promedio de edad a la muerte es de 54 años. Si se considera que más del 80% de los casos se debe a formas pulmonares que afectan principalmente a población en edad productiva, ello representa una cantidad muy considerable de años de vida potencial perdida.<sup>4</sup>

En este contexto y debido a un programa de control inadecuado, la resistencia a los fármacos antituberculosos ha aumentado. Diversos estudios reportan que la resistencia en casos nuevos y retratados a la Isoniacida fue del 12.9 y 50.5% respectivamente, para tasas de multifarmacorresistencia de 2.4 y del 22.4%, lo que habla de que en nuestro país también existen altos niveles de resistencia.<sup>4</sup>

La OMS estimó la existencia de casi medio millón de casos de tuberculosis fármaco-resistente a lo largo del mundo en el 2008. Estos casos no están distribuidos proporcionalmente, pues sólo 27 países albergan el 85% de los casos de TB-MDR. Desafortunadamente, sólo una pequeña proporción de los casos son tratados apropiadamente. En el año 2007 sólo el 1%.<sup>5</sup>

Actualmente es evidente que la resistencia a los fármacos anti-tuberculosos, se asocia consistentemente a tratamientos previos y que la prevalencia de fármaco-resistencia entre casos previamente tratados es mucho más alta que entre casos nuevos. Los casos previamente tratados consisten de recaídas, tratamientos luego de abandonos, tratamientos después de fracasos; la proporción de fármaco-resistencia entre estos pacientes varía considerablemente y depende de la prevalencia de resistencia primaria, del esquema de tratamiento utilizado, de la calidad de los servicios de salud y del riesgo de reinfección.<sup>5</sup>

En el 2007, con la finalidad de combatir esta amenaza emergente, la OMS formuló diversas políticas en salud orientadas a la epidemia global de TB-MDR. La más importante recomendación del panel de expertos fue la de mejorar en general el control a nivel mundial para evitar la selección de mutantes resistentes.<sup>6</sup>

La estrategia consistió de seis elementos: 1) perseguir la alta calidad del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), 2) afrontar el binomio TB/VIH, 3) fortalecer los sistemas de salud, 4) comprometer a todos los trabajadores de la salud, 5) empoderar a las personas con Tb y sus comunidades, y 6) favorecer y promover la investigación.<sup>6</sup>

La epidemia global de TB-MDR (estimada en medio millón de nuevos casos y 150,000 defunciones anuales) tiene un índice de letalidad del 30%, mientras que en la Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) es de 60%. Esto significa que cada día haya aproximadamente 400 defunciones por TB-MDR y 80 por TB-XDR. Esta situación pudiera ser peor, si no se realizan acciones apropiadas y eficientes, tanto a nivel local como global. Los principales retos, son los siguientes:

1. Es urgente desarrollar recursos humanos para el diagnóstico y manejo de TB-MDR y TB-XDR.
2. Es necesario fortalecer la capacidad de los laboratorios, además de establecer los

protocolos para la detección de resistencia a la rifampicina y a la isoniazida.

3. Aunque una alta proporción de pacientes con TB-MDR se curan, el tratamiento es difícil y costoso, por lo tanto deben implementarse estrategias que reduzcan la proporción de abandonos.
4. La prevalencia de TB-MDR se asocia a pobre control de la TB sensible, y la emergencia y transmisión de la TB-XDR es debida a uso inapropiado de fármacos anti-tuberculosos de segunda línea. La prevención de la resistencia mediante la adherencia a estándares de control apropiados, deberá ser imperativo y una alta prioridad para todos los servicios de salud dedicados al control de la tuberculosis.<sup>6</sup>

La TB-MDR está estrictamente definida como una tuberculosis con resistencia al menos a isoniazida y rifampicina debido a que estos dos fármacos son la piedra angular en el tratamiento acortado. La resistencia combinada a estos dos medicamentos demanda un tratamiento con cuando menos cuatro fármacos, incluyendo una quinolona y un agente inyectable como aminoglucósido o capreomicina. Este tratamiento debe ser mantenido por 18-24 meses, es caro y produce múltiples efectos colaterales. Las tasas de curación, que varían del 82.5 al 96%, corresponden a pacientes VIH negativos con TB-MDR con enfermedad complicada.<sup>7,8</sup>

La tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) es la tuberculosis resistente a isoniazida, rifampicina, y al menos a alguna fluoroquinolona, fármacos inyectables (capreomicina, kanamicina o amikacina) considerados como de segunda línea.<sup>8</sup>

La OMS revisó recientemente las recomendaciones para el manejo de los pacientes con TB-MDR y TB-XDR. Actualmente se recomienda tratar a la mayoría de los pacientes mínimo con cuatro fármacos, aunque será necesario el uso de cinco o más para aquellos pacientes previamente tratados con medicamentos de segunda línea.<sup>5,6,9</sup> Esta recomendación y los fármacos a utilizar se presentan en el cuadro siguiente:

**Cuadro 1.** Fármacos antituberculosos, dosis, efectos adversos e interacciones.

<b>Fármaco Antituberculoso</b>	<b>Dosis diaria recomendada</b>	<b>Efectos adversos comunes</b>	<b>Interacción con fármacos y alimentos</b>
<b>Grupo 1, agentes orales de primera línea</b>			
Isoniazida	5 mg/kg	Eleva las transaminasas	Puede elevar los niveles de fenitoína y carbamazepina, puede disminuir los niveles de corticosteroides
Rifampicina	10 mg/kg	Eleva enzimas hepáticas, trombocitopenia	Reduce la eficacia de anticonceptivos orales, induce citocromo p450
Etambutol	15 - 25 mg/kg	Neuritis óptica	Los antiácidos disminuyen su absorción
Pirazinamida	30 mg/kg	Artralgia, hiperuricemia, hepatitis	Incrementa el riesgo de hepatotoxicidad
<b>Grupo 2, agentes inyectables</b>			
Estreptomina, kanamicina, amikacina, capromicina	<50 Kg: 0.5 g/día >50 Kg: 0.75 g/día >70 Kg: 1 g/día	Daño a los nervios auditivo y vestibular, insuficiencia renal, bloque neuromuscular	Evitar co-administrarlos con otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos.
<b>Grupo 3, fluoroquinolonas</b>			
Ofloxacino y Levofloxacino	750 a 1000 mg al día	Alteraciones gastrointestinales, desórdenes del Sistema Nervioso central	Los antiácidos, el calcio, el zinc y el hierro pueden disminuir significativamente sus niveles séricos
Moxifloxacino	400 mg al día	Alteraciones gastrointestinales, y del Sistema Nervioso Central	Los antiácidos, el calcio, el zinc y el hierro disminuyen significativamente sus niveles séricos
<b>Grupo 4, agentes orales de segunda línea</b>			
Etionamida y Protionamida	<50 Kg: 500 mg/día >50 Kg: 750 mg/día >70 Kg: 1000 mg/día	Intolerancia gastrointestinal, hepatitis, desórdenes del Sistema Nervioso Central	Acrecienta el riesgo de neurotoxicidad de la cicloserina
Cicloserina	<50 Kg: 500 mg/día >50 Kg: 750 mg/día >70 Kg: 1000 mg/día	Desórdenes del Sistema Nervioso Central, ansiedad, confusión, psicosis, vértigo, convulsiones	Acrecienta los efectos adversos sobre el sistema nervioso central de la isoniazida y la protionamida
Terizidona	<70 Kg: 600 mg/día >70 Kg: 900 mg/día	Ansiedad, confusión, psicosis, vértigo, convulsiones	Aumenta los efectos adversos sobre el Sistema Nervioso Central de la isoniazida y la protionamida
Ácido para-aminosalicílico	<70 Kg: 8 a 10 g/día >70 Kg: 12 g/día	Intolerancia gastrointestinal, náusea, diarrea, vómito	Puede incrementar los niveles séricos de isoniazida y la hepatotoxicidad de la etionamida
Tiacetazona	150 mg/día	Intolerancia gastrointestinal	Agrava ototoxicidad de aminoglucósidos

<b>Grupo 5, fármacos orales de reserva, con actividad anti-tuberculosa incierta</b>			
Linezolid	600 mg/día	Trombocitopenia, anemia y neuropatía	Evitar co-administrar con meperidona, fluoxetina o agonistas de los receptores de serotonina
Clofazimina	100 a 300 mg/día	Ictiosis, náusea, vómito y decoloración de la piel	Los anti-ácidos disminuyen considerablemente su absorción
Amoxicilina-clavulanato	875/125 mg/día	Diarrea y rash	Evitar co-administración con alopurinol pues exacerba el rash
Claritromicina	500 mg/día	Desordenes gastrointestinales	Sus niveles séricos se afectan con los inhibidores de CYP 3A4

## Conclusión

Una prevalencia alta de TB-MDR se debe a un pobre manejo de los casos de TB bajo condiciones inapropiadas de tratamiento. Cualquier intervención para tratar y/o controlar la TB-MDR debe tener como su más alta prioridad corregir los errores dentro de los Programas Nacional, Estatal y Jurisdiccional de Control de la Tuberculosis con la Estrategia TAES, ninguna estrategia para controlar la TB-MDR servirá si no se fortalece el programa de control para casos nuevos.

## Referencias bibliográficas

1. Sifuentes-Osornio J. Epidemiología de la resistencia antimicrobiana en Mycobacterium tuberculosis en México. Gac Méd Méx 2003; 139(5):477-480.
2. Zager E. and McNerney R. Multidrug-resistant tuberculosis. BMC Infectious Diseases 2008; 8:10
3. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Fármacos para la prevención de la tuberculosis en personas con riesgo de tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
4. Salazar-Lezama M. Tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente. Gac Méd Méx 2003; 139(5):487-490.
5. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response.
6. Chiang C-Y et al. MDR-TB overview. Respirology 2010;15, 413-432.
7. Villalba-Caloca J. Tuberculosis: un problema de actualidad. Gac Méd Méx 2003; 139(5):471-472.
8. Laserson K. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9(6):640-645
9. Ormerod L. Multidrug-resistant tuberculosis. British Medical Bulletin 2005; 73:17-24.