

Tratamiento de la Tuberculosis Multirresistente

Angela María Tobón O. MD.*

Resumen

La magnitud y el impacto futuros del actual problema de la resistencia de las micobacterias a los medicamentos antituberculosos es aun desconocido. La OMS estima que, al presente, existen 50 millones de personas infectadas con bacilos multirresistentes. Su programa de vigilancia en tuberculosis informó en 1994, la existencia de este fenómeno en todo el mundo, con prevalencias de multirresistencia primaria de 1,4% (rango 0-14,4) y secundaria de 13% (rango 0-54), observándose los más altos niveles en Rusia, Corea del Sur y Argentina. Las técnicas de biología molecular han permitido demostrar las alteraciones genéticas que ocurren para la expresión clínica de este fenómeno, siendo el principal mecanismo de presión los tratamientos inadecuados ya que ellos seleccionan las cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*. El tratamiento de un paciente infectado por micobacterias multirresistentes debe ser prolongado y conducido con fármacos de segunda línea, los cuales son no sólo difíciles de conseguir y muestran ser menos efectivos sino que, además, son mucho más costosos que aquellos de primera línea. Se estima que el tratamiento con los medicamentos de reserva, tiene un costo de US \$ 5.000 – 7.000. Por consiguiente, todos los esfuerzos deben ser dirigidos hacia la prevención de este fenómeno a través de tratamientos controlados ya que los países en desarrollo no están en capacidad de proveer el tratamiento alterno. **Palabras clave:** tuberculosis, multirresistencia, tratamiento, prevención. **b**

Infectio 2001; 5(4): 260-265

La resistencia a los medicamentos utilizados en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* apareció a finales de 1940 con la introducción de agentes antituberculosos efectivos; sin embargo, sólo a comienzos de los años 90 se informaron brotes de tuberculosis multirresistente (TB-MR) en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), momento en el cual el problema recibió atención internacional (1). El término multirresistencia (MR) implica resistencia simultánea a dos o más medicamentos, usualmente a rifampicina (RMP) y a isoniazida (INH), los dos agentes terapéuticos más importantes en el control de la enfermedad tuberculosa (2). La adquisición de resistencia a varios medicamentos ha comprometido el tratamiento y el programa de control de tuberculosis (TB) en el mundo entero. Muchos investigadores han descrito la TB-MR como un fenómeno iatrogénico emergente que representa un gran problema infeccioso. La resistencia del *M. tuberculosis* a los medicamentos es la amplificación de un fenómeno natural, de mutaciones genéticas que conducen a la emergencia de resistencia clínica al tratamiento. Desde sus orígenes, el microorganismo presenta una resistencia natural a los fármacos antituberculosos que no se manifiesta si no se pone en contacto con éstos. En la actualidad se acepta que en un cultivo de bacilo tuberculoso salvaje aparece, por mutación espontánea natural, un microorganismo resistente a INH por cada 10^6 , a RMP 1×10^8 y para streptomina (SM) y etambutol (EMB) 1×10^5 . Esta mutación de los bacilos es independiente para cada uno de los medicamentos, por lo cual la posibilidad de que se presenten asociadas

* Hospital la María y Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

es igual al producto de sus respectivas tasas de mutación. Si además tenemos en cuenta que la población bacilar alojada en una lesión cavitaria puede ser de 10^9 , así como 10^5 en lesiones nodulares o caseosas, puede apreciarse que si se administra un solo fármaco como tratamiento, se seleccionará una población de bacilos que, en poco tiempo, alcanzaría a ser la población dominante. Además, el fármaco se habrá invalidado por el resto de la vida del enfermo, ya que la resistencia de las micobacterias es cromosómica, definitiva e irreversible. Al administrar dos o más fármacos la probabilidad de aparición de resistencia es prácticamente nula, ya que se necesitaría una población bacilar que por su peso y volumen, es imposible que pueda alojarse, como 10^{14} para resistencia a RMP + INH (3). Es así como la presencia de compuestos terapéuticos provee la presión selectiva para que los organismos resistentes se vuelvan predominantes. De acuerdo con lo expuesto, resistencia natural es aquella que presentan las cepas salvajes, las cuales deben ser seleccionadas por los fármacos para que se expresen fenotípicamente. Cuando esto se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta), se da paso a la resistencia secundaria o adquirida. La transmisión, a un paciente sin historia previa de tratamiento, de los bacilos que presentan resistencia adquirida, podría dar lugar a una TB con resistencia primaria o inicial. Se acepta que el límite de tiempo permisible para diferenciar entre resistencia primaria y adquirida, es de un mes de tratamiento previo (4).

Se han logrado grandes progresos en los últimos años en el entendimiento de las bases moleculares de la resistencia a los medicamentos de las micobacterias. Este conocimiento podría conducir a pruebas más rápidas para su detección y al estudio de nuevos medicamentos y estrategias contra la MR. Desde los años 50 se observó como las cepas de *M. tuberculosis* que no producen catalasa son usualmente resistentes a INH, demostrándose posteriormente como una mutación en el gen que condiciona la actividad catalasa y peroxidasa del bacilo (*katG*), es la responsable del 22%

64 % de los casos de resistencia a la INH, ya que éstas enzimas son esenciales para la vida y el mantenimiento intracelular del bacilo (5). Mutaciones en otro gen, *inhA*, pueden también asociarse a la resistencia a este medicamento, ya que este gen codifica para la proteína involucrada en la síntesis del ácido micólico, componente importante de la pared celular de las micobacterias (6). La RMP actúa uniéndose a la RNA polimerasa, paso que interfiere con la transcripción y prolongación del RNA. Mutaciones en el gen *rpoB*, el cual codifica para la cadena beta de la RNA polimerasa de la micobacteria, producen resistencia clínica a la RMP en el 90%-98% de los casos (7). En cuanto a la resistencia a la pirazinamida (PZ), ella es debida a mutaciones en el gen *pncA*, el cual codifica la enzima pirazinamidasa necesaria para convertir este compuesto en su forma activa, el ácido pirazinoico. Es muy posible que, en corto tiempo, estén disponibles técnicas moleculares para la detección rápida de mutaciones en el gen correspondiente, el *pncA* (8). El EMB inhibe la biosíntesis de la pared celular de la micobacteria. La resistencia a este medicamento se debe a la sobre-expresión del gen *embCAB*, el cual codifica para la enzima arabinosil transferasa necesaria para la producción del arabinogalactan, constituyente de la pared celular. Si la arabinosil transferasa es producida en exceso, el efecto del EMB se ve anulado (9). La SM actúa por inhibición de la translación del RNAm bacteriano. La resistencia a ésta es conferida por mutaciones en los genes *rpsL* y *rrs* las cuales afectan la proteína ribosomal S12 o la porción 16 S del RNA ribosomal. La SM no logra inhibir la síntesis proteica en micobacterias que presenten tal alteración en su estructura ribosomal (10).

También se ha documentado resistencia a medicamentos de segunda línea, como sigue: Las fluoroquinolonas inhiben las DNA girasas, las cuales son importantes para mantener la estructura del DNA. La resistencia es causada por mutaciones en los genes *gyrA* y *gyrB*, los cuales codifican las DNA girasas (11). La etionamida (ETH) es un derivado del ácido nicotínico similar en su estructura a la INH. Las

mutaciones en el gen *inhA* están también asociadas con resistencia a la ETH, aunque no lo están con mutaciones en la catalasa (12).

La mayoría de los casos de TB-MR resultan de fallas en el manejo y control de casos inicialmente susceptibles. Por consiguiente, los dos factores de mayor riesgo para la aparición de resistencia son historia previa de tratamiento anti TB y procedencia de un país con altas tasas de resistencia. La OMS estima que existen en el mundo 50 millones de personas que ya están infectadas por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con MR (13). Sus consecuencias se consideran impredecibles en el futuro, ya que este tipo de bacteria representa un importante reservorio que daría lugar a una epidemia de TB parcialmente incurable (14). En 1994 el Programa Global de la tuberculosis, de la Organización Mundial de la Salud, evaluó la prevalencia de resistencia a los medicamentos antituberculosos en varios países del mundo y estudió la correlación entre el nivel de resistencia y el control del tratamiento en éstos. En el grupo de pacientes sin historia de tratamiento previo, un 9.9% de las cepas presentó resistencia al menos a un medicamento (rango 2% - 41%) y la prevalencia de MR primaria fue 1.4% (0 - 14.4%). En pacientes con historia previa de tratamiento por 1 mes o más, la resistencia a alguno de los cuatro medicamentos de primera línea fue de 36% (5.3 %-100%) y la de MR de 13% (0 - 54%). La MR se encontró especialmente alta en la Unión Soviética (27%), Korea del Sur (28%) y Latvia (54%)(15, 16). La situación de resistencia en Colombia no está completamente conocida en el momento. En Antioquia el Hospital La María informó, sobre 40 pruebas de sensibilidad realizadas en 1982, la presencia de resistencia secundaria a INH en 42.9% y a RMP en 11.5% (17). El Laboratorio Departamental de Salud Pública, en 122 pruebas realizadas entre 1995 y 1997, informó resistencia secundaria a INH en 58.2%, a RMP en 51.6% y resistencia combinada a éstos dos medicamentos en 74.6% (18). Entre enero de 1989 y diciembre del 2000, fueron realizadas en el Hospital La María 70 cirugías de resección pulmonar

por TB, siendo la indicación en 31 de ellas la resistencia a la terapia. Se encontró resistencia a la INH en la totalidad de los pacientes, a la RMP en el 80.6%, a la combinación RMP-INH en 77.4% y resistencia a dos o más medicamentos en el 90% (información no publicada).

En 1986, la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y el Centro para Prevención y Control de las Enfermedades (CDC), recomendaron como tratamiento inicial en todos los casos de tuberculosis, el uso de tres medicamentos incluyendo INH, RMP y PZ, diariamente por dos meses, seguido por RMP-INH bisemanal por cuatro meses. Esta recomendación fue modificada en 1993, para adicionar EMB o SM para el tratamiento de pacientes residentes en áreas donde la resistencia a la INH sea mayor del 4%. Este esquema de tratamiento es efectivo así exista resistencia a uno de éstos medicamentos (14). La gran dificultad surge cuando se presenta resistencia a dos o más medicamentos, en especial a INH y RMP, ya que el costo y la duración del tratamiento se incrementan sustancialmente mientras que se disminuye su eficacia. En áreas con alta prevalencia de MR, el esquema inicial de tratamiento incluye cinco o seis drogas que deben ser utilizadas simultáneamente. El régimen de tratamiento en éstos casos, dependerá del resultado de pruebas de susceptibilidad a las drogas, inicial y actual, y la historia previa de tratamiento del paciente. Si el resultado de ésta prueba no está disponible, como es frecuente al inicio de la terapia, los patrones de susceptibilidad en la comunidad pueden ser útiles para diseñar el tratamiento (14).

Generalmente, los medicamentos son divididos en agentes de primera línea: INH, SM, RMP, PZ y EMB; agentes de segunda línea: cicloserina (CS), etionamida (ETA), ácido paraaminosalicílico (PAS) y otros aminoglucósidos diferentes a SM como son capreomicina, kanamicina y amikacina. Otros agentes utilizados son los siguientes: quinolonas (ofloxacina y ciprofloxacina), rifamicinas, clofazamina, thioacetazona, imipenem y ampicilina/clavulanato. Los agentes de primera línea son

más efectivos, menos tóxicos y de menor costo que los medicamentos de segunda línea. Cuando se conoce o se sospecha multiresistencia, el tratamiento inicial debe incluir al menos tres medicamentos a los cuales se haya demostrado sensibilidad, y preferiblemente, que el paciente no haya recibido anteriormente. La duración de esta terapia dependerá de los agentes utilizados y de la extensión de la enfermedad, pero en general debe hacerse por 18 - 24 meses luego de obtener cultivos negativos (19). La administración de medicamentos de segunda línea y de aquellos en investigación, debe hacerse en un centro especializado, por personal entrenado en el manejo de la TB y conocedor de la toxicidad de los medicamentos.

Deben tenerse presentes varios principios en la terapia con el fin de evitar emergencia de nuevas resistencias (tabla 1.):

- Administrar un mínimo dos agentes a los cuales el microorganismo sea susceptible.

- Nunca adicionar al esquema que está fallando un único medicamento nuevo.
- Comprender que la duración y efectividad del régimen de tratamiento dependerá de los medicamentos utilizados.
- Comprender que la no adherencia al tratamiento es la causa más importante de la falla del mismo, de recaída y de resistencia a los medicamentos, por lo cual el tratamiento será estrictamente supervisado.
- Debe considerarse la resección quirúrgica en pacientes sin conversión del cultivo a negativo después de seis meses de tratamiento, especialmente en aquellos con resistencia a todos los agentes de primera línea y que presenten lesiones unilaterales susceptibles de resección (19).

Mientras el costo de un tratamiento inicial normatizado de primera línea por seis meses

TABLA 1

Regímenes seleccionados en el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente (OMS) (19)

Resistencia a	Tratamiento inicial	Tiempo	Tratamiento continuación	Tiempo
Isoniazida	Rifampicina Pirazinamida Etambutol Aminoglucósido ^a	3 meses	Rifampicina Etambutol	6 – 9 meses
Isoniazida Etambutol	Rifampicina Pirazinamida Aminoglucósido ^a Etionamida (Ofloxacin) ^o	3 meses	Rifampicina Etionamida (Ofloxacin) ^o	6 – 9 meses
Isoniazida Rifampicina	Etambutol Pirazinamida Etionamida Aminoglucósido ^a Ofloxacin	3 meses	Etambutol Etionamida Ofloxacin	18 meses después de cultivo (-)
Isoniazida Rifampicina Etambutol	Pirazinamida Etionamida Aminoglucósido ^a Ofloxacin Cicloserina o PAS ^o	3 meses	Etionamida Ofloxacin Cicloserina o PAS ^o	24 meses después de cultivo (-)

^a de acuerdo con la susceptibilidad *in vitro*

^o según tolerancia

es menor de 30 dólares, un curso adicional de tratamiento con medicamentos de segunda línea tiene un costo de 5.000 a 7.000 dólares. De ésta manera, para el tratamiento de un paciente con TB MR es necesaria una inversión económica igual a la que se haría para tratar 300 enfermos iniciales. Esto limita enormemente el posible uso de estos fármacos de segunda línea, en especial en países en desarrollo (20). Aunque la prioridad debe ser dirigida a prevenir la emergencia de MR por tratamiento adecuado y controlado de todos los casos nuevos de TB, una segunda línea de contención es el aislamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de MR, con el fin de evitar su diseminación. **b**

Abstract

The magnitude and the future impact of the world problem created by the observed resistance to antimycobacterial drugs is still unknown. Presently and according to the WHO 50 million personas are infected with multiresistant acid fast bacilli. In 1994, their surveillance program reported the worldwide existence of this phenomenon, with primary multiresistance being observed in 1.4% (range 0-14.4%) while acquired resistance was noticed in 13% (range 0-54%) of all cases. Highest indices were recorded in Russia, South Korea and Argentina. The present situation in Colombia is unknown but in 1997, the Department of Antioquia informed multiresistance in 74.6% of the patients in a group of therapeutic failures. Molecular biology techniques have allowed to assess the genetic alterations occurring in the mycobacterial population that expresses clinical resistance, all related to inadequate treatment schemes. The latter represents the main pressure mechanism for the selection of multiresistant *M. tuberculosis* strains. Multiresistant mycobacteria should be treated for a prolonged time and should employ second line therapeutic agents which are not only more difficult to obtain, prove less effective than those in the first line category but the additional burden of their high costs. It is estimated that the use of second line compounds represents an expenditure of \$ US 5,000- 7,000. Consequently, all efforts should be addressed

towards prevention of multiresistance by means of properly controlled treatment schemes because third world countries simply cannot afford the above costs. **Key words:** tuberculosis, multiresistant, treatment, prevention

Referencias

1. **Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al.** An outbreak of multidrug – resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1514-21.
2. **Kent JH.** The epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in the United States. *Med Clin North Am.* 1993; 6: 1391-1409.
3. **Mitchison DA.** Drug resistance in mycobacteria. *Br Med J.* 1984; 40: 84-90.
4. **World Health Organization.** WHO report on the tuberculosis epidemic. WHO/TB/97.224. Ginebra: World Health Organization. 1997.
5. **Heym, B, Alzari, PM, Honore, N, Cole, ST.** Missense mutations in the catalase- peroxidase gene, *katG*, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 1995; 15:235-240.
6. **Rozwarski, DA, Grant, GA, Barton, DH, et al.** Modification of the NADH of the isoniazid target (*inhA*) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1998; 279-298.
7. **Miller, LP, Crawford, JT, Shinnick, TM.** The *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 805.
8. **Scorpio, A, Lindholm-Levy, P, Heifets, L, et al.** Characterization of *pncA* mutations in pyrazinamide- resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 540.
9. **Telenti, A, Philipp, WJ, Sreevatsan, S, et al.** The *emb* operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med.* 1997; 3: 567.
10. **Honore, N, Cole, ST.** Streptomycin resistance in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 238.

11. **Cambau, E, Sougakoff, W, Besson, M, et al.** Selection of a *ryrA* mutant of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones during with ofloxacin. *J Infect Dis* 1994; 170:479.
12. **Banerjee, A, Dubnau, E, Quemard, A, et al.** *InhA*, a gen encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263: 227.
13. **Bradford W, Daley C.** Multiple drug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am.* 1998; 12: 157-172.
14. **Becerra MC, Bayona J, Freeman J, Farmer PE, Kim JY.** Redefining MDR-TB transmission 'hot spot'. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:387-394.
15. **Cohn D, Bustreo F, Raviglione MC.** Drug resistance in tuberculosis: review of the world wide situation and WHO/ IUATLD global surveillance proyect. *Clin Infect Dis.* 1997; 24 (suppl 1): S 121-130.
16. **Pablos-Méndez A, Raviglione MD, Laszlo A, et al.** Global surveillance for antituberculosis- drug resistanse, 1994-1997. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1641-1650.
17. **Tobón, AM, Cifuentes A.** Las pruebas de resistencia del BK en el Hospital la María. Conferencia Nacional de Tuberculosis y Neumología Roberto Koch. Bogotá. 1982.
18. **Estrada, S, Posada, P, Pulgarín, H, et al.** Estudio de resistencia secundaria a las drogas antituberculosas. *Acta Med Col.* 1995; 20 :43-50.
19. **Crofton S J.** Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacoresistente. Organización mundial de la salud. 1.997
20. **Caminero Luna J.A.** Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 35-42.