

NUEVOS MEDICAMENTOS Y REGÍMENES PARA TUBERCULOSIS RESISTENTE

Juan Espinosa Pereiro (1,2), Ignacio Monedero Recuero (3) y Adrián Sánchez Montalvá (1,2)

(1) Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Programa de Salud Internacional del Institut Català de Salut (PROSICS). Barcelona. España.

(2) Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid. España.

(3) TB-HIV Department. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (The Union). Paris. Francia.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Señora Directora:

Hemos revisado con gran interés las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de la tuberculosis multiresistente (TB-MDR de sus siglas en inglés), actualizadas en marzo y diciembre de 2019^(1,2). Los esquemas de tratamiento para la tuberculosis sensible a fármacos de primera línea se han utilizado sin apenas modificaciones desde su establecimiento en los años 60 y 70 del siglo pasado. En 2016, en la región de la OMS correspondiente a Europa (que comprende 54 países), el tratamiento tuvo éxito en el 77,2% de todos los casos de tuberculosis pero sólo en el 57,2% de los casos de TB-MDR⁽³⁾. En los últimos años, la enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos más importantes, rifampicina e isoniazida, se ha convertido en un problema creciente de salud pública a nivel global. Se estima que el 3,4% de los nuevos casos de tuberculosis y el 18% de los casos previamente tratados son diagnosticados de TB-MDR⁽⁴⁾. Existe un importante número de factores que explican la epidemia actual de tuberculosis resistente, aunque el uso inadecuado o incompleto de los tratamientos es uno de los principales⁽⁵⁾.

Diseñar tratamientos de TB-MDR para pacientes concretos y, más aún, realizar

recomendaciones generales aplicables a realidades tan diferentes como pueden ser África Subsahariana y Europa, no es una tarea fácil. En primer lugar, por las dificultades que presenta un diagnóstico fiable de las resistencias a antibióticos en *M. tuberculosis*. Diagnosticar la presencia de resistencias fenotípicas a la isoniazida y a la rifampicina en cultivo demora semanas o meses. En cambio, las pruebas moleculares, utilizadas en la práctica clínica habitual desde 2008, ofrecen resultados en unas horas, permitiendo adelantar considerablemente el inicio de un tratamiento con más posibilidades de ser eficaz, y en estadios menos avanzados, lo que limita las secuelas y acorta el tiempo durante el que estos pacientes son potencialmente contagiosos⁽⁶⁾. Sin embargo, estas pruebas tienen limitaciones importantes y llevan a clasificar de la misma manera al conjunto de pacientes con resistencia a la rifampicina, sin tener en cuenta la resistencia al resto de fármacos.

En segundo lugar, la falta de nuevos fármacos y la escasez de información de calidad en cuanto a la eficacia de fármacos ya conocidos o reposicionados para el tratamiento de la TB-MDR ha hecho que los tratamientos recomendados hasta hace poco fuesen largos, complejos y con una elevada tasa de efectos adversos, lo que dificulta

su cumplimiento⁽⁷⁾. En 2010, Van Deun y su equipo publicaron una pauta estandarizada y acortada que logró mejorar la adherencia al tratamiento, sin mermar la eficacia y con un perfil de seguridad similar al esquema clásico de TB-MDR de 24 meses⁽⁸⁾. Diez años después, numerosos estudios en situaciones de programa y un ensayo clínico han demostrado la aplicabilidad de este esquema de tratamiento con tasas de curación en torno al 80%, con una mayor adherencia y pérdidas de seguimiento entre el 0-8%. La tasa de efectos secundarios, sin embargo, ha permanecido constante pese a la introducción de tratamientos cortos (48% de los pacientes presentaron efectos adversos de grado 3-5), posiblemente por la toxicidad otológica y renal de los aminoglucósidos y la mala tolerancia digestiva de las tioamidas (etionamida y protionamida)⁽⁹⁾.

En septiembre de 2018, *The Lancet* publicó un metaanálisis con los datos individuales de 12.030 pacientes con TB-MDR⁽¹⁰⁾. En este estudio, el 61% fueron tratados con éxito, y la mortalidad fue del 14%. El resultado del tratamiento fue significativamente mejor con el uso de linezolid, quinolonas, bedaquilina, clofazimina y carbapenems. El uso de amikacina mostró un mínimo beneficio, mientras que la kanamicina y la capreomicina se asociaron con un peor pronóstico. Este estudio tiene importantes limitaciones que hacen difícil la interpretación de los resultados. Pese a ello y a la dificultad para trasladar el resultado de cada fármaco individual a la pléyade de combinaciones posibles, la OMS actualizó sus guías en marzo de 2019, recomendando el uso programático de un tratamiento largo sin fármacos inyectables, utilizando linezolid, quinolonas y bedaquilina como espina dorsal de los diferentes esquemas⁽¹⁾. Hay varios estudios prospectivos en marcha que buscan avalar este enfoque del tratamiento de la TB-MDR y validar esquemas acortados con tratamiento oral. El estudio Nix-

TB (NCT02333799), un estudio de fase 3 con una sola rama de tratamiento en 109 pacientes sudafricanos con tuberculosis extremadamente resistente (tuberculosis resistente a rifampicina, isoniazida, quinolonas y aminoglucósidos) y TB-MDR, que no respondieron o no toleraron esquemas convencionales, mostró una curación del 89% tras seis meses de tratamiento con bedaquilina, pretomanida y linezolid (BPAL). Estos resultados, junto con datos del programa sudafricano sobre pacientes tratados con la pauta de Bangladesh en la que se sustituye el inyectable por bedaquilina, llevaron a la OMS a recomendar, en su actualización de diciembre 2019, el uso de esquemas cortos de tratamiento oral en pacientes con TB-MDR pulmonar sin afectación extensa, siempre que se puedan utilizar bedaquilina y quinolonas⁽²⁾. Las principales limitaciones para la implementación programática de este esquema son la escasa información sobre los efectos adversos de la pretomanida (fundamentalmente hepatotoxicidad, polineuropatía y neuropatía óptica) y la baja actividad bactericida precoz de bedaquilina, que podría favorecer la selección de resistencias a las quinolonas. El estudio ZeNix (NCT03086486), que está en fase de reclutamiento, tiene como objetivo validar el esquema BPAL.

Mientras los esfuerzos de la OMS, junto a los gobiernos de países en vías de desarrollo, facilitan el progreso en la lucha contra la selección de resistencias, existe el riesgo de que países como España se queden atrás en esta contribución. Por ejemplo, ninguno de los estudios recogidos por Trébucq⁽⁹⁾ incluyó pacientes de países de alta renta. Por otro lado, en nuestra experiencia, es difícil conseguir fármacos como la delamanida o la bedaquilina en nuestro entorno, así como vencer la resistencia al cambio⁽¹¹⁾ que limita la adopción de las nuevas recomendaciones y la exploración de nuevas posibilidades que ayuden a controlar de forma más eficiente la epidemia de TB-MDR.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva World Heal Organ Licence CC BY-NC-SA 30 IGO. 2019.
2. WHO | Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva World Heal Organ Licence CC BY-NC-SA 30 IGO. 2019.
3. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019- 2017 data. Copenhagen WHO Reg Off Eur. 2019.
4. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva World Heal Organ. 2019.
5. Monedero I, Caminero JA. Common errors in multidrug-resistant tuberculosis management. *Expert Rev Respir Med.* 2013;(8):15–23.
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: [emergency update 2008]. Geneva World Heal Organ. 2008;247.
7. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(4):291–360.
8. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):684–92.
9. Trébucq A, Decroo T, Van Deun A, Piubello A, Chiang CY, Koura KG et al. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence. *J Clin Med.* 2019;9(1):55.
10. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JWC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018;392(10150):821–34.
11. Monedero I, Bhavaraju R, Mendoza-Ticona A, Sánchez-Montalvá A. The paradigm shift to end tuberculosis. Are we ready to assume the changes? *Expert Rev Respir Med.* 2017 Jul 3;11(7):565–79.