

# Infección por micobacterias resistentes

Cristina Gómez-Ayerbe  
María Jesús Vivancos  
Santiago Moreno

## Tuberculosis multirresistente: epidemiología actual, esquemas terapéuticos, nuevos fármacos

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

### RESUMEN

La tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente constituyen formas especialmente graves de la enfermedad, al no existir en muchos casos fármacos eficaces en su tratamiento. Afecta a todos los países del mundo, aunque la inmensa mayoría de los casos se concentran en los países con pocos recursos de Asia, África y América del Sur. El tratamiento contempla el uso adecuado de los fármacos de primera y segunda línea de los que se dispone, pero se hace precisa la incorporación de nuevos fármacos con actividad plena, buena tolerabilidad y poca toxicidad. Hay algunos fármacos en desarrollo, algunos de los cuales se encuentra disponible en programas de acceso expandido.

**Palabras clave:** tuberculosis, multirresistencia, delamanid, bedaquilina.

### Multidrug-resistant tuberculosis: current epidemiology, therapeutic regimens, new drugs

#### ABSTRACT

Multidrug and extensively resistant tuberculosis are especially severe forms of the disease for which no efficacious therapy exists in many cases. All the countries in the world have registered cases, although most of them are diagnosed in resource-limited countries from Asia, Africa and South America. For adequate treatment, first- and second-line antituberculosis drugs have to be judiciously used, but the development of new drugs with full activity, good tolerability and little toxicity is urgently needed. There are some drugs in development,

some of which are already available through expanded-access programs.

**Key words:** tuberculosis, multiresistant, delamanid, bedaquiline.

### INTRODUCCIÓN

La tuberculosis continúa siendo un problema médico de enorme importancia. Lo alarmante de algunas cifras sirve para proporcionar sentido a esta afirmación. Globalmente, en el mundo hay 2 billones de personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* (infección tuberculosa), más de 16 millones de personas desarrollan tuberculosis activa y 1,7 millones de personas mueren de tuberculosis cada año. La tuberculosis continúa siendo, a nivel mundial, la principal causa de muerte en los pacientes con infección por VIH. Conocida como una enfermedad de la pobreza, no sorprende que el 95% de los casos de tuberculosis y el 98% de las muertes tienen lugar en países de ingresos bajos o medios y tan solo 22 países concentran el 80% de los casos<sup>1</sup>.

La asociación con la pobreza ha sido en gran parte determinante de la limitada investigación llevada a cabo para luchar contra la enfermedad. Los fármacos que se siguen considerando de primera línea se introdujeron entre 1952 (isoniazida) y 1963 (rifampicina). Durante más de 50 años, por tanto, no se ha producido ninguna gran innovación en el tratamiento farmacológico de la tuberculosis. No sorprende, por tanto, las dificultades que se encuentran para el tratamiento de pacientes con enfermedad causada por bacilos con resistencia a uno o más de estos fármacos.

La tuberculosis multirresistente se ha convertido, de hecho, en un problema alarmante a nivel global. Las dimensiones de la situación y las dificultades en el tratamiento justifican una puesta al día en el tema. En este capítulo, revisamos la epidemiología de la tuberculosis resistente a fármacos, revisamos los nuevos fármacos para tratarla y se proponen esquemas de tratamiento para las diferentes situaciones clínicas.

Correspondencia:  
Santiago Moreno  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario Ramón y Cajal - Carretera de Colmenar, Km. 9,100 - 28034 Madrid  
Tfno.: 913 368 710  
Fax: 913 368 792  
E-mail: smguillen@salud.madrid.org

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE

Deben considerarse los diferentes términos para definir la tuberculosis con resistencia a más de un fármaco. Se conoce como tuberculosis multirresistente (MDR, por sus siglas en inglés) la tuberculosis con resistencia a isoniazida y rifampicina, los dos fármacos antituberculosos más efectivos. La tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB) presenta, además de la resistencia a isoniazida y rifampicina, resistencia a las fluoroquinolonas y al menos a uno de los inyectables (amikacina, kanamicina o capreomicina). Se habla de tuberculosis pre-XDR cuando a la resistencia a isoniazida y rifampicina se añade la resistencia a quinolonas o a uno de los inyectables.

Con estas definiciones, se estima que aproximadamente el 3,3% de todos los nuevos casos de TB son MDR-TB, lo que supone unos 500.000 casos en 2010 y unas 150.000 muertes por esta causa ese mismo año. De nuevo las tasas más altas, se sitúan en Asia, África (especialmente Sudáfrica) y América del Sur<sup>1</sup>. En Europa las tasas más altas corresponden a los países del Este, incluyendo la antigua URSS. Las tasas en Europa occidental son inferior a 1 caso por 100.000 habitantes en todos los países, sin variaciones en los últimos años. En Europa, un mayor porcentaje de los pacientes con MDR-TB tienen infección por VIH (10,4%) que los pacientes con tuberculosis pan-sensible (4,4%), en 2012<sup>2</sup>.

## PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LA MDR-TB

Como principios generales del tratamiento de la tuberculosis multirresistente deben considerarse los siguientes<sup>3</sup>:

1. Se deben usar al menos 4 fármacos con actividad conocida. Para la elección de estos fármacos se pueden seguir uno o más de los siguientes criterios:

- Los estudios de sensibilidad *in vitro* muestran actividad del fármaco.
- No hay historia previa de fracaso con ese fármaco en un paciente concreto
- Fármacos no utilizados con frecuencia en un área determinada
- Fármacos frente a los que se sabe que la resistencia es rara

2. No se deben utilizar fármacos para los que exista la posibilidad de resistencia cruzada.

3. Eliminar de las opciones posibles fármacos no seguros.

4. Incluir, antes de otras opciones, agentes de primera línea, como los inyectables y las fluoroquinolonas.

Los fármacos de segunda línea que deben añadir a los de primera línea (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, estreptomina) que sean activos se dividen en 6 clases principales:

- Aminoglucósidos (amikacina, kanamicina)
- Polipéptidos (capreomicina)

- Tioamidas (etionamida, protionamida)
- Fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino)
- Cicloserina
- Ácido para-aminosalicílico (PAS)

## NUEVOS FÁRMACOS PARA TRATAR LA MDR-TB

La frecuencia con que los fármacos disponibles resultan poco eficaces o tóxicos hace preciso buscar nuevos candidatos. Un candidato ideal sería aquel que permitiera acortar la duración del tratamiento, con una larga vida media que permitiera la dosificación intermitente, sin interacción con el citocromo P450 u otras interacciones para permitir su uso con rifampicinas o el tratamiento antirretroviral, con baja toxicidad, que fuese eficaz y bien tolerado en adultos y en niños y que fuese efectivo contra la MDR-TB y XDR-TB<sup>4</sup>. Desgraciadamente, no existen candidatos que hayan satisfecho todas estas condiciones, aunque existen algunos fármacos que, cumpliendo algunas de ellas, permiten su uso para el tratamiento de la MDR-TB y XDR-TB. La figura 1 muestra algunos de los potenciales candidatos.

Linezolid se ha utilizado con frecuencia, debido a su excelente actividad *in vitro* frente a *M. tuberculosis* (CMI 0,5-1 mg/L)<sup>5</sup>. Como problema, además de su administración parenteral, presenta la alta incidencia de efectos tóxicos en tratamientos prolongados (más de 2 semanas). Los principales a considerar son la mielotoxicidad (anemia y trombopenia), la neuropatía periférica, la neuropatía óptica y la acidosis láctica<sup>6</sup>. Esto nos obliga a visitar frecuentemente al paciente para monitorizar la aparición de efectos tóxicos de modo adecuado y, ante la menor señal de alerta, suspender el fármaco.

Entre las nuevas familias de fármacos se encuentran en fase avanzada de desarrollo delamanid y bedaquilina. Delamanid es un nitroimidazol, con un mecanismo de acción novedoso y complejo, al inhibir la síntesis de la pared celular e inhibir la respiración celular. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de pacientes con MDR-TB con esputo positivo, se demostró que el fármaco, a las dos dosis empleadas (100 mg/12 h y 200 mg/12 h), añadido a pautas estándar lograba una mayor conversión del esputo que los pacientes que recibieron placebo, además de conseguir la conversión de modo más rápido<sup>7</sup>.

Bedaquilina (TMC207) es una diarilquinolina que inhibe la ATP sintetasa de *M. tuberculosis*<sup>8</sup>. Es sustrato del citocromo 3A4, con lo que la rifampicina puede disminuir su área bajo la curva en un 48% y su concentración máxima en un 57%. Tiene una vida media larga (24 horas) y una dosis única puede conseguir niveles por encima de la CMI (0,06 mg/L) durante varios días. En ratones, la actividad bactericida del compuesto solo fue similar a la lograda por la combinación de rifampicina, isoniazida y pirazinamida a las 4 y 8 semanas de administración. Se han llevado a cabo los ensayos clínicos en fase I y II en pacientes con MDR-TB. En el ensayo clínico en fase II, bedaquili-

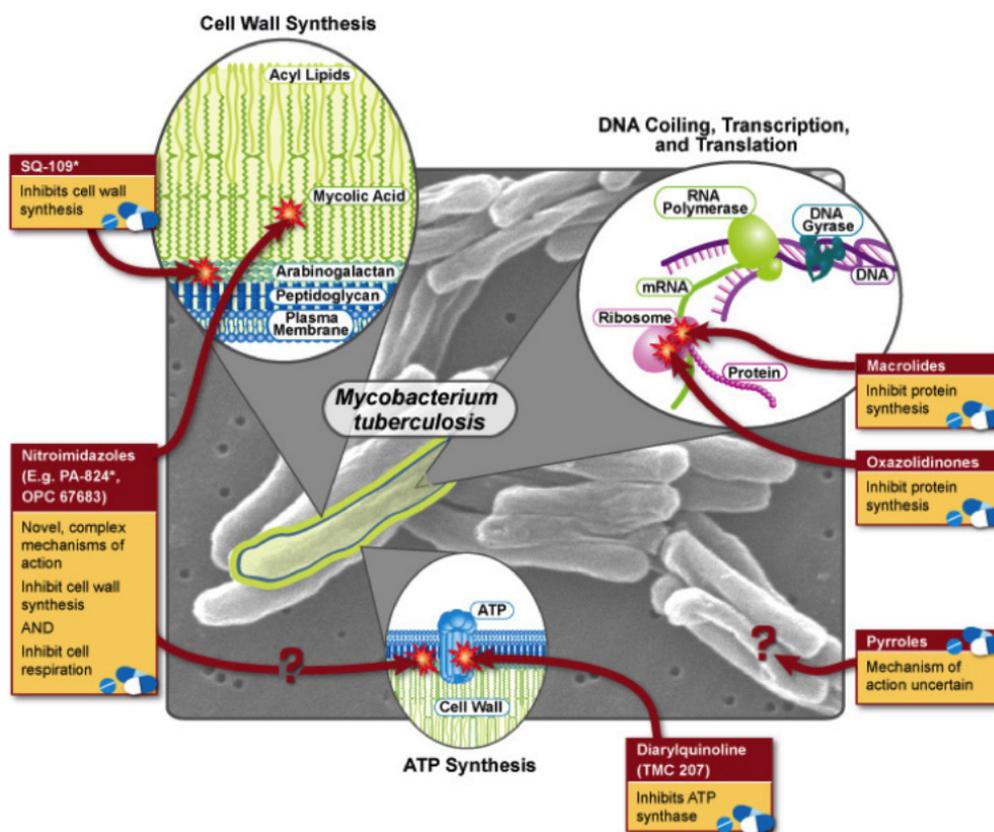


Figura 1 Nuevos fármacos para la tuberculosis resistente (adaptado de Sacks et al.<sup>4</sup>)

lina se comparó a placebo añadido a un régimen de base en el tratamiento de pacientes con MDR-TB con tinción de esputo positiva. El estudio, realizado en dos fases, mostró que el tiempo a conversión de esputo fue mucho más corto con bedaquilina que con placebo<sup>9</sup>. Actualmente se encuentra en la fase de acceso expandido y de uso compasivo para el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB y se ha utilizado ya en muchos países del mundo. Se han publicado los resultados de un análisis del uso compasivo de bedaquilina para el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB en Francia. A los 6 meses del tratamiento, la conversión del esputo se logró en 28 de 29 pacientes con tuberculosis pulmonar tratados, con un tiempo medio de conversión de 85 días<sup>10</sup>.

## CONCLUSIÓN

La tuberculosis multirresistente está presente en todos los países del mundo y constituye un problema relevante de Salud Pública en muchos países. Se precisan medidas para evitar el desarrollo y transmisión de la enfermedad con la aparición de nuevos caso, así como el desarrollo de nuevos medicamentos que permitan el tratamiento adecuado y la curación de las personas afectadas. Existen fármacos prometedores que pue-

den ayudar en el control, aunque es necesario intensificar la investigación en esta área prioritaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Global tuberculosis report. 2015. Disponible en: [www.who.int](http://www.who.int).
2. ECDC. Surveillance report. Annual epidemiological report. Respiratory tract infections-tuberculosis. 2014. Disponible en: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu).
3. WHO Treatment of tuberculosis: guidelines. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/tb\\_treatmentguidelines/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html)
4. Sacks LV, Behrman RE. Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective. *Tuberculosis (Edinb)* 2008; 88:Suppl 1:S93-S100
5. Tato M, de la Pedrosa EG, Cantón R, Gómez-García I, Fortún J, Martín-Dávila P, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:75-8.
6. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Eliás MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:180-5.

7. Gler MT, Skripconocka V, Sánchez Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2151-60.
8. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005;307:223-7.
9. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009, 360: 2397-405.
10. Guglielmetti L, Le Dù D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis* 2015;60:188-194