

**Symposium 4**  
**Quimioterapia actual de la tuberculosis**

# Ponencia

## El problema actual de las resistencias en la quimioterapia de la tuberculosis

M.A. Espinal

*Alto a la Tuberculosis, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza*

La resistencia a la quimioterapia de la tuberculosis y en especial la resistencia conjunta por lo menos a la isoniazid y a la rifampicina (MDR), están presentes en muchos países llegando a niveles epidémicos en algunos de ellos. La prevalencia global promedio de la MDR en los casos vírgenes de tuberculosis es de 1% (rango: 0-14%) en 67 países y/o regiones. En los casos previamente tratados la prevalencia global promedio es de 9% (rango: 0-42%), a pesar de que en muchos países el número de pacientes estudiados fue bastante bajo.

La MDR es un serio problema en Europa del Este y especialmente en los países de la antigua Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas como son Estonia (14%), Letonia (9%), y las regiones de Ivanovo (9%) y Tomsk (7%) en Rusia. De los 22 países de más alta carga de tuberculosis solo en la mitad de ellos se conoce la magnitud de la resistencia a la quimioterapia de la tuberculosis. El problema en estos países necesita ser urgentemente estudiado ya que los mismos, en conjunto, aportan el 80% de los casos de tuberculosis en el mundo. Estimados matemáticos sugieren que la situación en algunos de dichos países la situación podría ser muy crítica. Un nuevo reporte global sobre la situación de la resistencia a la quimioterapia de la tuberculosis se encuentra en preparación.

La OMS y sus socios promueven la estrategia DOTS para la prevención de las resistencias. Para el manejo de la MDR específicamente una nueva iniciativa, DOTS-Plus, se encuentra en estudio. Los objetivos de la misma consisten en determinar la factibilidad y costo-beneficio del uso de quimioterapia de segunda línea para el manejo de la MDR en países de escasos recursos. Varios proyectos pilotos se encuentran en marcha de los cuales emergerán las recomendaciones definitivas de la OMS sobre el manejo de la MDR en países de limitados recursos.

## Quimioterapia de la tuberculosis en enfermos con VIH/sida

I.M. González y K.G. Castro

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Atlanta, Georgia, Estados Unidos

La convergencia de *Mycobacterium tuberculosis* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha contribuido enormemente a la morbilidad y mortalidad en todo el mundo (1, 2). La interacción de ambos agentes etiológicos, de la tuberculosis y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), en el humano sugieren una copatogénesis compleja. Primero, se ha observado la presencia de la tuberculosis como enfermedad oportunista en personas con inmunodepresión debida al VIH (3, 4). Esto se debe primordialmente a un aumento considerable en la probabilidad de progresión de una infección latente por *M. tuberculosis* a un cuadro de enfermedad activa y de formas diseminadas (5). Segundo, se ha observado que la tuberculosis causa un aumento en el cuadro virémico y posiblemente en la progresión de la historia natural del VIH (6, 7). Hoy día existe quimioterapia efectiva contra la tuberculosis y quimioterapia contra el VIH. Este resumen se limita a describir las recomendaciones para el tratamiento de personas doblemente infectadas con tuberculosis y VIH.

Según la experiencia adquirida, en Estados Unidos se ha determinado que el manejo óptimo de la tuberculosis en personas coinfectadas con el VIH consiste en: 1) ofrecer tratamiento con isoniazida (o rifampicina de sospecharse la resistencia a isoniazida) a personas con evidencia de tuberculosis latente (8); 2) implementar medidas de bioseguridad para prevenir la transmisión de *M. tuberculosis* en lugares donde se congregan personas con infección por VIH y consideradas altamente susceptibles a las consecuencias de la infección por *M. tuberculosis* (por ejemplo hospitales y cárceles) (9); y 3) ofrecer tratamiento simultáneo para la tuberculosis y el VIH, usando terapia directamente supervisada (conocida por sus siglas en inglés DOT, “directly-observed therapy”) (8, 10). Los objetivos de la DOT consisten en lograr el cumplimiento del tratamiento recomendado y las tasas de curación. Dada la necesidad de administrar diversos fármacos de forma simultánea, conlleva un enorme reto el conocer y prevenir (o tratar) las reacciones adversas debido a la interacción de la quimioterapia recomendada para el tratamiento de la tuberculosis y para el VIH.

Para prevenir la progresión de la tuberculosis en personas seropositivas para el VIH se recomienda realizar la prueba de tuberculina por el método Mantoux, usando 5TU de PPD-S (bioequivalente a 2TU de RT23). Una induración de 5 milímetros o mayor al cabo de 48-72 horas es considerada positiva (8). Una vez descartada la presencia de tuberculosis activa, la persona deberá ser tratada con isoniazida durante 9 meses, o rifampicina 4 meses (11). Además, se recomienda la evaluación de muestras de esputo en personas con VIH y síntomas respiratorios para detectar de forma precoz la presencia de tuberculosis pulmonar y ofrecer el tratamiento estandarizado. Si la persona manifiesta signos y síntomas sistémicos, se evalúa la presencia de tuberculosis extrapulmonar, ya que esta manifestación clínica se ve más comúnmente en pacientes con VIH.

Las rifamicinas son parte de la quimioterapia efectiva contra la tuberculosis. Sin embargo, su coadministración con otros fármacos antivirales usados contra el VIH (por ejemplo inhibidores de la proteasa) causa alteraciones importantes en el metabolismo de éstos, dando origen a reacciones adversas. Paradójicamente, ambos grupos de agentes quimioterapéuticos se hacen necesarios como parte de combinaciones para el tratamiento efectivo de pacientes doblemente infectados con tuberculosis y VIH.

Para prevenir reacciones adversas, anteriormente se había contraindicado el uso simultáneo de la rifampicina y los inhibidores de la proteasa o algunos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (conocidos por sus siglas en

inglés NNRTI, “non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors”) (8). En el año 2000 se revisaron las recomendaciones para prevenir las reacciones adversas debido a la interacción en el metabolismo de fármacos utilizados para el tratamiento del VIH con aquéllos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis, a la vez que se fomenta el tratamiento óptimo para ambas condiciones (12). Las nuevas recomendaciones permiten el uso de rifampicina en pacientes tratados con antivirales para el VIH, siempre y cuando el régimen de tratamiento anti-VIH consista de una de las tres siguientes opciones: 1) efavirenz como agente NNRTI además de dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; 2) ritonavir como inhibidor de la proteasa único combinado con dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; o 3) la combinación de los dos inhibidores de la proteasa, ritonavir y saquinavir. Las recomendaciones también actualizan las dosis de rifabutina a administrar con ritonavir o con efavirenz.

A medida que se han implementado las recomendaciones en Estados Unidos, se han comunicado casos de reacciones paradójicas en pacientes con VIH cuyo sistema inmunitario queda parcialmente reconstituido con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (o HAART, “highly active antiretroviral therapy”), mientras reciben tratamiento simultáneo efectivo contra la tuberculosis (13-15). En estas personas se ha descrito un empeoramiento de los síntomas y signos clínicos de la tuberculosis, asemejando otras enfermedades oportunistas. Por lo tanto, el diagnóstico de una reacción paradójica primeramente requiere descartar otros diagnósticos comunes. Una vez establecido el diagnóstico de tal reacción, y dependiendo de la gravedad, el paciente puede ser tratado con agentes antiinflamatorios o con corticosteroides.

En conclusión, nuevos agentes quimioterapéuticos antivirales y el reconocimiento de las interacciones adversas durante el uso de las rifamicinas contra la tuberculosis han requerido sumo cuidado durante el tratamiento de ambas condiciones. Las recomendaciones existentes pretenden prevenir las reacciones adversas, guiar su debido tratamiento y proveer oportunidades para la quimioterapia óptima de pacientes doblemente infectados con tuberculosis y VIH. Además, se hace indispensable reconocer la posibilidad y el diagnóstico de reacciones paradójicas para efectuar su tratamiento adecuado.

### Bibliografía

1. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic, 2002. UNAIDS, Geneva, Switzerland, July 2002.
2. WHO. Tuberculosis Fact Sheet No 104, August 2002; 1-3.
3. Burwen, D.R., Bloch, A.B., Griffin, L.D. y cols. *National trends in the concurrence of tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome*. Arch Intern Med 1995; 155: 1281-1286.
4. Markowitz, N., Hansen, N.I., Hopewell, P.C. y cols. *Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons*. Ann Intern Med 1997; 126: 123-132.
5. Selwyn, P.A., Hartel, D., Lewis, V.A. y cols. *A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1989; 320: 545-550.
6. Goletti, D., Weissman, D., Jackson, R.W. y cols. *Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication*. J Immunol 1996; 157: 1271-1278.
7. Whalen, C., Horsburgh, C.R., Hom, D., Lahart, C., Simberkoff, M., Ellner, J. *Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 129-135.
8. CDC. *Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations*. MMWR 1998; 47: 1-58.
9. CDC. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities*. MMWR 1994; 43: 1-132.
10. ATS, CDC, IDSA. *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-662.
11. CDC. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. MMWR 2000; 49: 1-51.
12. CDC. *Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*. MMWR 2000; 49: 185-189.
13. Narita, M., Ashkin, D., Hollender, E.S., Pitchenik, A.E. *Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS*. Am J Crit Care Med 1998; 158: 157-161.
14. Kunimoto, D.Y., Chui, L., Norbert, E., Houston, S. *Immune mediated ‘HAART’ attack during treatment for tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 944-947.
15. Crump, J.A., Tyrer, M.J., Lloyd-Owen, S.J., Han, L.Y., Lipman, M.C., Johnson, M.A. *Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a*