



Carta al Director

Ana López Pérez¹
Herminia Navarro Aznarez¹
Andrea Pinilla Rello¹
Judith Perales Pascual¹
Piedad Arazo Garcés²

Tuberculosis extremadamente resistente tratada con bedaquilina

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

²Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Article history

Received: 28 July 2022; Revision Requested: 16 August 2022; Revision Received: 17 October 2022; Accepted: 14 November 2022; Published: 2 January 2023

Estimado Editor: A pesar del gran número de fármacos disponibles contra la tuberculosis (TB), todavía forma parte de las principales causas de muerte por enfermedades infecciosas [1]. Hasta la pandemia de coronavirus, la TB era la principal causa de muerte por un agente infeccioso, por encima incluso del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) [2].

Referimos el caso de una paciente de 41 años, con nacionalidad ucraniana y residente en España desde hace 23 años. La paciente no tiene recursos económicos, no ha viajado en los últimos años y reside en un albergue municipal. Es VIH positivo sin tratamiento antirretroviral (TAR) por decisión propia, con antecedentes de episodios psicóticos en seguimiento y tratamiento con olanzapina. La paciente acude al hospital por fiebre elevada diaria (>38,5°C). En el examen físico se observan adenopatías mediastínicas necrosadas, sugestivas de tuberculosis, por lo que se solicitaron baciloscopias seriadas, que resultaron negativas, quedando pendiente el cultivo. No se pudo realizar broncoscopia por negativa de la paciente. Tras varias negativas, finalmente se consiguió iniciar TAR con bictegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamida con buena tolerancia y profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con atovacuona 1500 mg/día por dudosa alergia a cotrimoxazol. Ante la presencia de condensación parenquimatosa en lóbulo medio y antígeno de neumococo positivo en orina se inicia tratamiento con ceftriaxona 2 g/día, secuenciando a amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg/día con buena evolución clínica. Posteriormente presentó nuevamente fiebre (>39°C) sin otra focalidad infecciosa por lo que se modificó antibioterapia a levofloxacino 500 mg/día. En la radiografía de tórax seguía observándose engrosamiento hilar derecho, aunque con mejoría de foco de consolidación del lóbulo medio, disminución de tamaño y densidad respecto a radiografía ante-

rior. Tras confirmarse la mejoría la paciente fue dada de alta, quedando pendiente el resultado del cultivo.

A los 10 días del alta, se informó del crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* en el cultivo. El servicio de Enfermedades Infecciosas se puso en contacto con la paciente para proponer ingreso. A su llegada se objetivó temperatura de 37,8°C. Se inició tratamiento tuberculostático de primera línea con 450 mg/día de rifampicina, 75 mg/día de isoniazida, 400 mg/día de pirazinamida y 275 mg/día de etambutol. Posteriormente se añadió levofloxacino 500 mg/día tras informe del Servicio de Microbiología de resistencia a isoniazida por detección de mutación katG en el estudio genético, y se realizó broncoscopia para filiar mediante biopsia las adenopatías mediastínicas. El resultado fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex* tanto en biopsia como en lavado broncoalveolar. En el estudio genético no se detectó la mutación rpoB por lo que se consideró supuestamente sensible a rifampicina. Ante la presencia de citomegalovirus en lavado broncoalveolar se solicitó carga viral en sangre, detectándose 13.900 UI/ml y tratándose con ganciclovir a 5 mg/kg/día. También recibió profilaxis a *P. jirovecii* con clotrimoxazol 400 mg/24h tras recibir pauta de desensibilización.

Tras un mes en tratamiento se confirmó, mediante estudio fenotípico, *Mycobacterium* extremadamente resistente, definido por resistencia a isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, a moxifloxacino y a estreptomina [3,4]. Además, el aislado era resistente a kanamicina, pirazinamida, amikacina, capreomicina y ofloxacino y sensible a P.A.S, cicloserina, etionamida y linezolid. Por todo ello se decidió modificar tratamiento: bedaquilina 400mg/día/14 días seguido de 200 mg/ 3 veces/semana, cicloserina 250 mg/día/14 días seguido de 750 mg/día, clofazimina 100mg/día, linezolid 600 mg/día y protionamida a dosis inicial de 250 mg/día.

Después de dos semanas en tratamiento la paciente se encontraba asintomática. Tras comprobar buena tolerancia y confirmar ausencia de interacción con el TAR, se dio alta. Co-

Correspondencia:

Ana López Pérez

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Miguel Servet Paseo Isabel la Católica 1-3, 50009, Zaragoza, España
E-mail: ana-lopez94@hotmail.com

mo efecto adverso, únicamente se objetivó hiperpigmentación cutánea en relación con clofazimina.

Al sexto mes, finalizó el tratamiento con bedaquilina. En las pruebas de imagen se informó de una clara mejoría radiológica con menor número y definición de los micromódulos pulmonares. En la actualidad, la paciente se encuentra en el mes dieciocho de tratamiento antituberculoso con cicloserina 750mg/día, clofazimina 100mg/día, linezolid 600mg/día y proionamida 500mg/12h, y presenta un buen estado general. En la siguiente consulta, al mes diecinueve, se decidirá finalizar tratamiento antituberculoso.

Presentamos el primer caso de TB tratada con bedaquilina en nuestro centro. Bedaquilina es la primera molécula autorizada que inhibe la adenosina 5'-trifosfato sintasa micobacteriana, enzima esencial en generación de energía en *M. tuberculosis* [5]. En el consenso de expertos de 2020 sobre el tratamiento de TB resistente, se recomiendan al menos cinco medicamentos en la fase intensiva, con bedaquilina como fármaco base [6].

La evidencia disponible en la práctica clínica sobre bedaquilina es reducida, sin embargo, los resultados obtenidos en nuestra paciente se asemejan a otros publicados. En un estudio retrospectivo de TB resistente a rifampicina en Sudáfrica con 19.617 pacientes, bedaquilina se asoció con reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas (Hazard ratio 0,35, IC del 95% 0,28-0,46) [7]. En otro estudio de 197 pacientes, el 94% (186) lograron conversión del cultivo de esputo en 6 meses tras regímenes de tratamiento basados en bedaquilina [8].

En nuestra limitada experiencia, a pesar de no disponer de cultivo reciente ni de broncoscopia por imposibilidad y negativa de la paciente, se ha producido mejoría clínica y resolución radiológica. Además, no se han observado efectos adversos en relación al tratamiento con bedaquilina. En las analíticas no se objetivan alteraciones relacionados con el tratamiento, por lo que se considera seguro y bien tolerado.

La coinfección de TB y VIH continúa siendo un gran desafío en la actualidad [9]. Por ello, consideramos que casos como este en el que se consigue tratar con éxito una coinfección con un régimen basado en bedaquilina, es una opción de tratamiento esperanzadora en estos pacientes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bendre AD, Peters PJ, Kumar J. Tuberculosis: Past, present and future of the treatment and drug discovery research. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021;2 :100037. DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100037
- Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52261/9789275321874>
- World Health Organisation . WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
- Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *International journal of infectious diseases : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2020;92S:S15-S25. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.042
- European Medicines Agency. Assessment report International non-proprietary name : SIRTURO. 2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(10):e93-e142. DOI:10.1164/rccm.201909-1874ST.
- Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):699-706. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30235-2.
- Skrahina A, Hurevich H, Falzon D, Zhilevich L, Rusovich V, Dara M et al. Bedaquiline in the multidrug-resistant tuberculosis treatment: Belarus experience. *Int J Mycobacteriol.* 2016;5 Suppl 1:S62-S63. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2016.11.014
- Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R et al. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(7):446-454. DOI:10.1016/j.arbres.2019.11.015