



Editorial

Estrategias de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis resistente



WHO strategies for the management of drug-resistant tuberculosis

Adrián Rendon^a, Rosella Centis^b, Lia D'Ambrosio^{b,c} y Giovanni Battista Migliori^{b,*}

^a Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias, Hospital Universitario de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

^b World Health Organization Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate, Italia

^c Public Health Consulting Group, Lugano, Suiza

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en 2014, un 3,3% de los casos nuevos y un 20% de los casos previamente tratados de tuberculosis (TB) estuvieron causados por las cepas multirresistentes más prevalentes¹.

Desgraciadamente, los casos de TB multirresistente (TBMR) y ultrarresistente (TBUR) suelen evolucionar mal, en particular aquellos que muestran un patrón de resistencia extrema, con un porcentaje de éxito terapéutico de tan solo un 20% y un porcentaje de fracaso y muerte del 49%².

La OMS ha destacado recientemente la importancia del tratamiento correcto de la TBMR^{1,3-5}, y ha indicado las acciones prioritarias para abordar el problema de la TBMR a nivel mundial (tabla 1)¹.

En el presente artículo, exponemos cómo aplicar las acciones prioritarias de la OMS para controlar la TBMR y la TBUR a nivel programático.

Prevenir la aparición de TB multirresistente administrando tratamientos de alta calidad a los pacientes con TB sensible

Determinados modelos matemáticos han indicado que, administrados de forma óptima, los tratamientos farmacológicos de corta duración, que obtienen tasas de curación superiores a un 80% en los casos nuevos, son capaces de controlar la enfermedad resistente a la isoniazida o a la rifampicina, a la vez que previenen la aparición de TBMR¹. Sin embargo, también se deben tratar los casos resistentes que hayan aparecido.

La aparición de TBMR se puede prevenir consiguiendo unos porcentajes elevados de detección y curación de casos, pero también con la identificación rápida de las cepas resistentes. Esto se consigue mejorando y controlando la calidad de las técnicas bacteriológicas y generalizando las pruebas de sensibilidad (PS), los tratamientos de calidad¹, la eliminación de las barreras que impiden el acceso a la atención sanitaria y una adecuada supervisión y evaluación¹. Las normas asistenciales internacionales de manejo de la TB, y sus

adaptaciones regionales destacan la importancia del enfoque centrado en el paciente⁶.

Expandir las pruebas rápidas y la detección de la TB resistente

La estrategia final de la OMS aboga por el diagnóstico precoz de la enfermedad y la generalización de las PS.

La resistencia a fármacos se puede detectar con métodos fenotípicos en medios de cultivo sólidos (Lowenstein-Jensen; Middlebrook 7H10/11) o con técnicas de cultivo líquido, por ejemplo, BACTEC[®] (BD Diagnostics, Sparks, MD, EE. UU.), MGIT[®] (BD Diagnostics) o BacT/ALERT[®] (bioMérieux SA, Marcy l'Etoile, Francia).

Es necesaria una prueba de diagnóstico inmediato que sea simple, económica, rápida y capaz de diagnosticar la TB activa en diferentes poblaciones (adultos y niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana) y de detectar resistencias a los tuberculostáticos⁷. La OMS recomienda la prueba Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, California, EE. UU.) para el diagnóstico inicial de la TB y la TBMR. Esta prueba se efectúa mediante un sistema cerrado y totalmente automatizado (lo que previene la contaminación), solo requiere unos conocimientos mínimos, se puede utilizar en ámbitos periféricos y permite obtener el resultado en aproximadamente 2 h¹.

La resistencia a la rifampicina es un indicador fiable de TBMR, puesto que las cepas monorresistentes a la rifampicina son poco prevalentes y su tratamiento clínico requiere el empleo de fármacos de segunda línea⁸.

El nuevo analizador Xpert MTB/RIF Ultra (que incorpora un nuevo cartucho para el procesamiento de muestras, así como sondas, fluidos y ciclos de PCR optimizados) es tan sensible como los cultivos líquidos y también muy específico^{1,7}. Asimismo, está prevista la comercialización del Xpert Omni, un analizador portátil de pequeño tamaño^{1,7}.

La OMS, que en 2008 ya aprobó la versión 1 de la prueba de Hain, ha aprobado recientemente el uso de técnicas de hibridación con sondas inmovilizadas en tiras de nitrocelulosa y revelado

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: giovannibattista.migliori@fsm.it (G.B. Migliori).

Tabla 1
Las cinco acciones prioritarias para abordar la crisis de la TBMR a nivel mundial

<p>1) <i>Prevenir la aparición de TBMR administrando tratamientos de alta calidad a los pacientes con TB sensible</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Garantizando el diagnóstico, tratamiento y manejo adecuados de la TM sensible; es decir, mejorando la detección de casos y las tasas de curación - Implementando medidas para la prevención primaria de la TBMR y, por lo tanto, reduciendo la «creación» de nuevas cepas multirresistentes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<p>2) <i>Expandir la práctica de pruebas rápidas y la detección de la TB resistente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampliando la capacidad de los programas de TB para detectar todos (o la gran mayoría de) los casos de TBMR - Ampliando la práctica de pruebas rápidas para detectar cepas resistentes (es decir, cepas resistentes a la rifampicina, rifampicina + isoniazida (multirresistencia) y a los fármacos de segunda línea, en particular a aquellos que definen la TB totirresistente o TBTR)
<p>3) <i>Ofrecer acceso inmediato a un tratamiento eficaz y una atención adecuada</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Garantizando el acceso sin demora a la atención de los pacientes con TBMR, incluida la dispensación de los fármacos de calidad necesarios, y mejorando la capacidad del país para ofrecer servicios sensibles y centrados en el paciente - Explorando nuevas pautas y combinaciones seguras y eficaces (que finalmente incluyan los nuevos fármacos delamanida y/o bedaquilina), a ser posible administrando ciclos más cortos para obtener mejores resultados en pacientes con TBMR o TBUR
<p>4) <i>Prevenir la transmisión mediante el control de la infección</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Implementando las medidas necesarias para el control de la infección TB - Garantizando que los pacientes diagnosticados inicien sin demora un tratamiento eficaz, para reducir el período de contagio y el riesgo de transmisión de la enfermedad - Reduciendo el tiempo de hospitalización y evitando las hospitalizaciones innecesarias mediante la mejora de los servicios de atención ambulatoria de pacientes con TB y TBMR
<p>5) <i>Mejorar el compromiso político y la financiación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fomentando y apoyando una respuesta internacional sostenida a la TBMR, mediante los compromisos políticos de alto nivel, el liderazgo de sectores gubernamentales diversos y una adecuada financiación de la asistencia y la investigación - Adaptando el sistema de reembolso para fomentar la atención ambulatoria y reducir el número de hospitalizaciones

enzimático (*line probe assays*) en aislados de cultivos o muestras recientes con resultados positivos en el análisis microscópico^{1,7}.

Tanto la prueba GenoType® MTBDRplus, Hain Lifescience (versión 2 de la prueba de Hain) como la prueba Nipro (Nipro Corporation, Japón) permiten identificar el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) y detectar mutaciones asociadas con la resistencia a la rifampicina y la isoniazida. Esta última prueba también permite identificar algunas micobacterias no tuberculosas comunes (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium kansasii*)¹. Como método de referencia para las PS de segunda línea, se recomienda utilizar sistemas automatizados de cultivo líquido, con los que la TBUR se puede identificar en 4-9 semanas^{1,7}.

Otras pruebas permiten la identificación rápida de resistencias a los principales tuberculostáticos de segunda línea (Hain Lifescience GenoType MTBDRsl) a partir de la detección de mutaciones genéticas asociadas con la resistencia a fluoroquinolonas, aminoglucósidos (kanamicina, amikacina), péptidos cíclicos (capreomicina), etambutol y estreptomina^{1,7}.

Ofrecer acceso inmediato a un tratamiento eficaz y una atención adecuada

En la actualidad, solo uno de cada tres pacientes tiene acceso a un tratamiento adecuado, por lo que el porcentaje de éxito terapéutico es bajo y las tasas de fracaso terapéutico y de mortalidad altas^{1,2,8}.

La bedaquilina y la delamanida, dos tuberculostáticos autorizados recientemente, mejoran la conversión bacteriológica y los resultados terapéuticos cuando se añaden a una pauta terapéutica de base diseñada siguiendo las recomendaciones de la OMS^{1,9,10}. Aunque se conocen casos aislados de administración conjunta¹¹, las pruebas disponibles no son suficientes para recomendar su uso combinado^{1,7,9}.

En los últimos años se ha analizado el reposicionamiento de otros medicamentos, como el linezolid¹², los carbapenemos¹³ (más recientemente el ertapenem) o la clofazimina¹, pero existen pocas pruebas en relación con la claritromicina y a la amoxicilina-clavulánico¹³. También están en marcha ensayos de fase IIb de una nueva y prometedora pauta de tratamiento con pretomanida (PA-824 un análogo de la delamanida), moxifloxacino y pirazinamida durante las ocho primeras semanas del tratamiento de pacientes con TB sensible o TBMR^{1,7}.

Varios estudios están analizando posibles combinaciones de diferentes tuberculostáticos (el ensayo de fase 2 STREAM, el estudio

TB-PRACTECAL, el estudio de bedaquilina, pretomanida y linezolid NCT02333799, el estudio MDR-END, el ensayo PaMZ y otros estudios que se pueden consultar en <https://clinicaltrials.gov>).

Asimismo, la eficacia y la tolerabilidad del sutezolid, un análogo del linezolid, son prometedoras^{1,7}.

Prevenir la transmisión mediante el control de la infección

La política de control de la infección de la OMS^{1,4,14} señala claramente la importancia de la toma de medidas de control efectivas en los centros clínicos que tratan a pacientes con TB, TBMR o TBUR.

Estas medidas comprenden actividades de gestión, administrativas y de control ambiental^{1,14}. Se ha constatado que en algunos países, entre los que se incluyen países de la Unión Europea, la implementación de estas medidas no se ha realizado de forma adecuada^{2,14}. Entre las experiencias que conocemos, destaca la de Sudáfrica, donde se han aunado esfuerzos para reducir las hospitalizaciones innecesarias y prolongadas con el fin de reducir la transmisión a otros pacientes, visitantes y personal hospitalario. Este enfoque merece un análisis exhaustivo. Un abordaje integral del control de la infección debe incluir un cambio de paradigma, de la asistencia hospitalaria a la asistencia ambulatoria, tal como recomienda la OMS^{1,14,15}.

Mejorar el compromiso político y la financiación

Es bien conocido que la pobreza fomenta la aparición de casos de TB, la transmisión del *M. tuberculosis* y la mortalidad por TB^{1,3}. Aunque el diagnóstico y el tratamiento de la TBMR y la TBUR se puede considerar caro (también en los países ricos), el empleo de medicamentos nuevos puede ser coste-efectivo.

La prevención y el control de la TBMR se basan en el uso correcto de los métodos de diagnóstico y fármacos nuevos^{1,5-8}, con una aplicación sistemática de las intervenciones básicas previamente descritas.

Existe un interés creciente por el diagnóstico y el tratamiento de la infección tuberculosa latente y el control de la TB en grupos vulnerables (poblaciones desplazadas), con la perspectiva de la erradicación de la TB¹. Las pruebas recomendadas para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente son la prueba de liberación de interferón-gamma (IGRA) y la intradermorreacción con la técnica de Mantoux, sobre todo en grupos de alto riesgo o vulnerables, y las pautas de tratamiento recomendadas incluyen rifampicina y

rifampicina, fármacos especialmente útiles en los casos resistentes a la isoniazida.

Las personas migrantes y refugiadas representan la mayor proporción de los casos observados en algunos países de rentas altas, y son la fuente principal de nuevos casos entre las personas nacionales¹. Una vez llegan a un país nuevo, estos grupos vulnerables deberían poder acceder libremente a los servicios de TB, para garantizar un tratamiento rápido, de calidad y universal de la TB y la infección tuberculosa latente.

Si se pretende erradicar la TB, todos los médicos tienen el deber moral de tratar correctamente la TB sensible y la TBMR.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este artículo se ha redactado en el marco del proyecto colaborativo SinTB, en el que han participado la ALAT y la ERS.

Bibliografía

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:169–79.
- Sotgiu G, Mauch V, Migliori GB, Benedetti A. Evidence-based agreed-upon health priorities to remedy the tuberculosis patient's economic disaster. *Eur Respir J*. 2014;43:1563–6.
- Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45:928–52.
- D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, Centis R, Sotgiu G, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J*. 2014;43:1410–20.
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J*. 2012;39:807–19.
- Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, McNeerney R, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Perspectives on advances in tuberculosis diagnostics, drugs, and vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 3:S102–18.
- Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38:516–28.
- Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;47:394–402.
- Wells CD, Gupta R, Hittel N, Geiter LJ. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with delamanid. *Eur Respir J*. 2015;45:1498–501.
- Tadolini M, Lingsang RD, Tiberi S, Enwerem M, D'Ambrosio L, Sadutshang TD, et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur Respir J*. 2016; 10. pii: ERJ-00637-2016. doi: 10.1183/13993003.00637-2016. [Publicación electrónica].
- Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40:1430–42.
- Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J*. 2015;46:1461–70.
- Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? *Eur Respir J*. 2011;38:1221–3.
- Davtyan K, Hayrapetyan A, Dara M, Gillini L, Davtyan H, Centis R, et al. Key role of tuberculosis services funding mechanisms in tuberculosis control and elimination. *Eur Respir J*. 2015;45:289–91.