

Comentarios a la reciente normativa de tratamiento de la tuberculosis de la ATS/CDC/IDS

J.A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

La American Thoracic Society (ATS)¹ acaba de publicar unas extensas recomendaciones sobre el tratamiento de la tuberculosis (TB). Este documento tiene muchos aspectos positivos y algunos que podrían ser discutibles e, incluso, criticables. Quizá el primer punto positivo es el hecho de que estas recomendaciones, basadas en niveles de evidencia, también son aceptadas y firmadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la Infectious Diseases Society of America (IDS), lo que hace que éste sea el documento sobre el tratamiento de la TB con mayor consenso entre las diferentes sociedades científicas de EE.UU. Igualmente debe destacarse como muy positivo el hecho de que en la primera página del documento, tras el índice, se resalte, en un cuadro, el propósito de las recomendaciones, dejando claro que sólo deben seguirlas los países con elevados recursos económicos. Esto es muy importante, pues en recomendaciones previas de la ATS nunca se expuso esto, lo que hizo que la gran mayoría de los médicos especialistas y privados de los países con recursos económicos escasos o medios (soportan el 95% de los casos de TB del mundo) pensaran que éstos eran los modelos de actuación a seguir, sin adaptarlos a su situación económica y epidemiológica, lo que entraba en contradicción con las recomendaciones que daban los Programas Nacionales de Control de la Tuberculosis de estos países. No tienen nada que ver las medidas que se deben adoptar para el tratamiento y el control de la TB en los países más ricos, para los que pueden ser muy válidas estas recomendaciones de la ATS, con las de los países más pobres, que deben regirse por las pautas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)² y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)^{3,4}. Aunque algunas pautas de tratamiento pueden ser muy parecidas para “ambos mundos”, los métodos diagnósticos, de seguimiento y de control deben seguir protocolos de actuación muy diferentes. Por lo tanto, lo primero que habría que reseñar es que estas buenas recomendaciones sólo son válidas para el 5% de los enfer-

mos con TB del mundo, los que pertenecen a los países desarrollados, incluida España.

Quizá los dos primeros comentarios sobre este documento deben ir referidos a su extensión (60 páginas de la revista) y a que, aunque se reconoce que el mejor régimen de tratamiento es el de 6 meses (2 meses con isoniacida [H], rifampicina [R], pirazinamida [Z] y etambutol [E], más otros 4 meses con HR), administrado diaria o intermitente, al final se acaba recomendando la posibilidad de utilizar otros múltiples esquemas terapéuticos. Los documentos de consenso y las recomendaciones oficiales de las sociedades científicas deberían ser breves y concisos, hecho que facilitaría su lectura por un mayor número de profesionales y, por lo tanto, incrementaría su impacto. Para las explicaciones detalladas y pormenorizadas de cada uno de los detalles están los manuales y tratados, que igualmente pueden elaborar estas sociedades científicas⁴. Además, si se acepta un esquema terapéutico como ideal, el hecho de incluir otros como recomendables, en determinadas situaciones especiales, sólo puede acabar generando confusión, posibles errores y, sobre todo, improvisaciones por parte de algunos profesionales, una de las principales causas que pueden generar resistencias a los fármacos⁴.

Las citadas recomendaciones introducen algunas novedades importantes. De entre todas ellas, 4 merecen mención especial, tanto por su novedad como por lo discutible de alguna de ellas. Serían las siguientes:

1. Incluir como recomendable un esquema en cuya segunda fase se administren, durante 4 meses, una sola vez a la semana isoniacida y rifapentina, siempre que el enfermo no sea portador del virus de la inmunodeficiencia humana, tenga baciloscopia negativa al final del segundo mes y al inicio del tratamiento no tuviese radiografía cavitaria. Esta recomendación se sustenta en dos buenos trabajos de los CDC^{5,6} que, sin embargo, evidenciaron un número demasiado elevado de recaídas con selección de resistencias a la rifampicina en los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana⁶. Además, este tratamiento en ningún caso demostró una eficacia mayor que el de 6 meses con rifampicina en las dos fases (2 HRZE/4 HR), por lo que sólo aportaría la ventaja de facilitar la supervisión de la toma del tratamiento en la se-

Correspondencia: Dr. J.A. Caminero Luna.
Servicio de Neumología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria. España.
Recibido: 6-5-2003; aceptado para su publicación: 13-5-2003.

gunda fase. Tendría en su contra el hecho de añadir complejidad al tratamiento global de los enfermos con TB, así como su coste, mucho más elevado, la dificultad de obtención de la rifapentina y la necesidad absoluta de la supervisión estricta de la administración del tratamiento y la seguridad de que el enfermo no falta a ninguna toma de la medicación.

2. La recomendación de prolongar el tratamiento hasta 9 meses con isoniacida y rifampicina (2 HRZE/7 HR) en los enfermos que reúnan estas dos condiciones: radiografía cavitaria al inicio del tratamiento y que el cultivo sea aún positivo al final del segundo mes de éste. En este caso también un buen estudio de los CDC⁵ fundamenta esta recomendación, a partir de los hallazgos de unas recaídas superiores al 20% en los enfermos que reunían estas dos condiciones y que eran tratados con el esquema de 6 meses. Los enfermos que presentaban sólo una de estas dos condiciones tenían una tasa de recaídas cercana al 5%, y ésta era inferior al 2% si no presentaban ninguna. A pesar de la validez de este artículo⁵, a esta recomendación le falta algún trabajo que demuestre que esta elevada tasa de recaída se corrige al prolongar el tratamiento hasta 9 meses.

3. La posibilidad de suspender el tratamiento al final del cuarto mes en los enfermos que se categorizan como portadores de TB de acuerdo con criterios clínicos y radiográficos, pero en los que la baciloscopia y el cultivo inicial son negativos. Si en estos enfermos se evidencia mejoría clínica al final del segundo mes y el cultivo inicial se confirma como negativo, se recomienda utilizar la pauta 2 HRZE/2 HR, esquema que ya se aconsejó como alternativa para las TB residuales inactivas en el documento oficial de la ATS publicado en 1994⁷.

4. En los pacientes portadores de cepas con resistencia a isoniacida y rifampicina (multifarmacorresistencia [MFR]) y a otros fármacos de primera línea, se recomienda emplear de 4 a 6 fármacos de segunda línea en el tratamiento. Este importante y criticable cambio en el manejo de estos difíciles enfermos se fundamenta, teóricamente, en los mejores resultados obtenidos con este mayor número de fármacos en tres trabajos⁸⁻¹⁰. Sin embargo, resulta sorprendente cómo, al revisar con detenimiento estos tres artículos, ninguno de ellos compara ni demuestra que haya mejores resultados en el tratamiento de estos enfermos al utilizar más fármacos. Se ha elaborado, de esta forma, una recomendación que introduce importantes cambios basándose en tres citas bibliográficas que en absoluto demuestran esto. La primera de estas citas se corresponde con el trabajo de Goble et al⁸, del Departamento de Medicina de Denver (Colorado, EE.UU.), que exponen los resultados del tratamiento de 171 enfermos con resistencia a isoniacida y rifampicina que presentaban una resistencia media a 6 fármacos. De los 134 enfermos en los que pudieron realizar un seguimiento adecuado, el 65% respondió al tratamiento pautado y en el 35% éste fracasó. En el análisis univariado que realizaron los autores, una respuesta no favorable se asociaba con 4 factores (administración previa de mayor número de fármacos, pautas de tratamiento con menor número de fármacos previamente no usados, resistencia *in vitro* a un mayor número de medicamentos y sexo mas-

culino), aunque en el análisis multivariado tan sólo alcanzaban la significación estadística el primero y el cuarto de estos factores. Por su parte, la segunda cita se corresponde con el artículo de Park et al⁹ sobre el resultado del tratamiento de 107 enfermos de Corea con resistencia a isoniacida y rifampicina que eran resistentes a una media de 4 fármacos. De los 63 enfermos con suficientes datos de seguimiento, 52 (82,5%) respondieron al tratamiento y en el 17,5% éste fracasó. Estos autores efectuaron un análisis univariado de la respuesta desfavorable y apreciaron que únicamente se asociaba con el mayor número de fármacos que eran resistentes *in vitro*, factor que es el único que también se mantiene en un modelo de regresión logística. Por último, la tercera cita corresponde al artículo de Geerligts et al¹⁰, sobre el tratamiento de 44 enfermos con resistencia a isoniacida y rifampicina efectuado en Holanda, los cuales presentaban una tasa media de resistencia a 5 fármacos. Sin embargo, sólo tres de los 44 pacientes eran resistentes a los 5 medicamentos considerados de primera línea. Los pacientes eran tratados con una media de 6 fármacos, incluyendo la isoniacida en 36 de ellos, a pesar de su probada resistencia. Al final, 33 enfermos (75%) se habían curado, 6 (14%) habían fallecido (sólo uno por TB) y el resto estaba en seguimiento. En este artículo no se realiza ningún análisis estadístico que intente relacionar la buena o mala respuesta con determinados factores.

Por lo tanto, ninguno de los tres artículos analizados concluye que el empleo de 4 a 6 fármacos se asocie con mejores resultados¹. Lo único que se puede concluir es que en estos tres artículos se obtuvieron resultados aceptables empleando más de 4 fármacos, con unas respuestas favorables que oscilaron del 65%⁸ al 82,5%⁹. Sin embargo, es necesario recordar que en las décadas de 1950 y 1960, cuando aún no existía la rifampicina, se publicaron múltiples trabajos que demostraron muy buenos resultados asociando sólo tres fármacos en los enfermos con resistencia a isoniacida y estreptomocina, e incluso a otros fármacos¹¹⁻¹⁶. En muchos de estos trabajos tampoco se pudo usar el etambutol, por su tardío descubrimiento, por lo que el tratamiento de estos enfermos se tornaba igual de complejo que los casos con MFR actuales y que han sido analizados en los artículos referidos⁸⁻¹⁰.

Es destacable este cambio no documentado en las recomendaciones de la ATS respecto al tratamiento de estos enfermos, sobre todo porque en sus documentos oficiales de 1965¹⁷ y 1966¹⁸ aconsejaba el uso de sólo dos o tres fármacos nuevos para el tratamiento de estos enfermos. Esta recomendación cambió algo en el documento oficial de 1994⁷, donde se aconsejaba la utilización de al menos tres fármacos nuevos, sin que en estas recomendaciones hubiera ninguna referencia que justificara dicho cambio. Administrar 4, 6 o más fármacos, además de no estar bacteriológicamente justificado, permite asegurar una elevada probabilidad de intolerancia por parte del enfermo que abandonará la medicación o exigirá su supresión médica ante la aparición de reacciones adversas graves.

Por último, las recomendaciones analizadas en este documento pueden ser susceptibles de otros dos comen-

tarios accesorios. El primero de ellos está en relación con la recomendación de utilizar, en todos los enfermos iniciales, el etambutol como cuarto fármaco en la primera fase. Esto ya apareció en las recomendaciones de 1994⁷, pero estaba en clara discrepancia con las de 1986¹⁹, donde se aconsejaba el uso de sólo tres fármacos en la fase inicial. Este cambio lo fundamentaban en el incremento de las tasas de resistencia inicial a isoniacida que se había objetivado en el país, aunque en las actuales recomendaciones no se justifica por qué hay que seguir con este cuarto fármaco. En cualquier caso, y aunque en España no existe un estudio nacional sobre resistencias a fármacos antituberculosos, los resultados aportados en diferentes zonas del país²⁰⁻²² evidencian una baja tasa de resistencia inicial a isoniacida. Esto hace que en España no se justifique el uso del etambutol en la primera fase, aunque quizá éste sí debería valorarse en inmigrantes procedentes de países de alta endemia y otros colectivos de riesgo de ser portadores de cepas con resistencia a fármacos.

El segundo comentario está en relación con la TB extrapulmonar, bien analizada en el documento, donde se recomienda el mismo tratamiento de 6 meses (2 HRZE/4 HR) que en la TB pulmonar, salvo para la TB meníngea, en la que se recomienda prolongar el tratamiento hasta los 9-12 meses¹. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorios que comparen la pauta de 6 meses con otras más largas en el tratamiento de la TB meníngea, sí hay trabajos que demuestran la validez de esta pauta de 6 meses²³, por lo que, en un ánimo de estandarizar y simplificar el tratamiento de todas las formas de TB, quizá se debería recomendar el tratamiento de 6 meses para la TB meníngea.

Para concluir estos comentarios y críticas al buen documento del tratamiento de la TB de la ATS/CDC/IDS¹, el autor opina que todas las formas iniciales de TB deberían ser tratadas con el mismo esquema de 6 meses, que en España no debería llevar etambutol en la primera fase (2 HRZ/4 HR). Por su parte, los enfermos portadores de cepas con MFR deberían recibir esquemas de retratamiento con sólo tres fármacos que el paciente nunca haya recibido antes y a los que sea sensible.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2003.
3. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq A. Management of tuberculosis. A guide for low oncome countries. 5th ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
4. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), 2003.
5. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Catanzaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. Lancet 2002;360:528-34.
6. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Lancet 1999;353:1843-7.
7. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.
8. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh R. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993;328:527-32.
9. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:877-84.
10. Geerligs WA, Altena R, De Lange WCM, Van Soolingen D, Van der Werf TS. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4:758-64.
11. A Report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis. Tubercle 1963;44:195-214.
12. Jancik E, Zelenka M, Tousek J, Makova M. Chemotherapy for patients with cultures resistant to streptomycin, isoniazid and PAS. Tubercle 1963;44:443-5.
13. De March P, Turell. Resultados obtenidos mediante regímenes de asociación con dos o tres drogas secundarias en el retratamiento del tuberculoso pulmonar crónico. Rev Clin Esp 1968;109:119-26.
14. Kass I. Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. I. Observations on the efficacy of combinations of kanamycin, ethionamide and either cycloserine or pyrazinamide. Tubercle 1965;46:151-65.
15. Tousek J, Jancik E, Zelenka M, Jancikova-Makova M. The results of treatment in patients with cultures resistant to streptomycin, isoniazid and PAS: a five years follow-up Tubercle 1967;48:27-32.
16. Fischer DA, Lester W, Dye WE, Moulding TS. Retreatment of patients with isoniazid-resistant tuberculosis: analysis and follow-up of 146 cases. Amer Rev Resp Dis 1968;97:392-8.
17. American Thoracic Society. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in adults: the choice of drugs in relation to drug susceptibility. Am Rev Respir Dis 1965;92:508-12.
18. American Thoracic Society. Treatment of drug-resistant tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1966;94:125-7.
19. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986;134:355-63.
20. Martín-Casabona N, Alcaide F, Coll P, González J, Manterola JM, Salvado M, et al. Fármaco resistencia del *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicentrico en el área de Barcelona. Med Clin (Barc) 2000;115:493-8.
21. Ausina V, Riutort M, Vinado B, Manterola JM, Ruiz Manzano J, Rodrigo C, et al. Prospective study of drug-resistant tuberculosis in a Spanish urban population including patients at risk for HIV infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:105-10.
22. Arévalo M, Solera J, Cebrián D, Bartolome J, Robles P. Risk factors associated with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Castilla-La-Mancha (Spain). Eur Respir J 1996;9:274-8.
23. Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, De Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculosis meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:704-11.