



## Nota clínica

## Primera serie de pacientes con TB-XDR y pre-XDR tratados con esquemas que incluyeron meropenem-clavulanato en Argentina



Domingo Palmero\*, Pablo González Montaner, Mónica Cufre, Ana García, Marisa Vescovo y Susana Poggi

Instituto Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, Hospital de Infecciosas Dr. F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de diciembre de 2014

Aceptado el 24 de marzo de 2015

On-line el 27 de mayo de 2015

#### Palabras clave:

Tuberculosis  
TB-XDR  
Carbapenems  
Meropenem  
Clavulanato

#### Keywords:

Tuberculosis  
XDR-TB  
Carbapenems  
Meropenem  
Clavulanate

### R E S U M E N

La tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) y pre-XDR comprometen seriamente el pronóstico de la enfermedad, y su tratamiento requiere inevitablemente el uso de fármacos del grupo V (Organización Mundial de la Salud [OMS]). Se analizó retrospectivamente la evolución de todos los pacientes con TB pre-XDR y XDR asistidos en un servicio especializado durante 2012 y 2013, medicados con regímenes que incluyeron por lo menos 6 meses de meropenem-clavulanato (MPC), capreomicina, moxifloxacina, linezolid, clofazimina, isoniácida en alta dosis, PAS y en un caso bedaquilina. Fueron tratados 10 pacientes, 9 de ellos con un extenso patrón de resistencia a un mínimo de 6 fármacos y uno por reacciones adversas e interacciones medicamentosas que generaron una situación análoga. Ocho de los 10 pacientes tratados, hicieron la conversión bacteriológica del esputo (2 cultivos mensuales consecutivos negativos) en un lapso de 2 a 7 meses, en tanto que 2 fallecieron. No se observaron reacciones adversas atribuibles a la administración prolongada del MPC

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### First series of patients with XDR and pre-XDR TB treated with regimens that included meropenem-clavulanate in Argentina

#### A B S T R A C T

XDR (extensively drug-resistant) and pre-XDR tuberculosis (TB) seriously compromise prognosis and treatment possibilities, and inevitably require the use of group V drugs (World Health Organization). The progress of all patients with XDR and pre-XDR TB seen in a specialized unit during 2012 and 2013 and treated with regimens that included at least 6 months of meropenem-clavulanate (MPC), capreomycin, moxifloxacin, linezolid, clofazimine, high-dose isoniazid, PAS, and bedaquiline in 1 case, were retrospectively analysed. Ten patients were treated, 9 with an extensive pattern of resistance to at least 6 drugs, and 1 because of adverse reactions and drug interactions leading to a similar situation. Eight of the 10 patients treated achieved bacteriological sputum conversion (2 consecutive negative monthly cultures) over a period of 2-7 months, while 2 died. No adverse reactions attributable to prolonged administration of MPC were observed.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

La tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) es provocada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes mínimamente a isoniácida (H), rifampicina (R), una fluoroquinolona anti-TB

(FQ) y un inyectable de segunda línea (ISL: kanamicina [Km], amikacina [Amk] o capreomicina [Capreo]). La TB pre-XDR además de una resistencia mínima a H y R, agrega la resistencia como mínimo a una FQ o a un ISL<sup>1</sup>. La OMS estimó a nivel mundial para 2013 una incidencia de 480.000 casos de TB-MDR (TB-multidrogasresistente: resistente como mínimo a H y R), el 9% de los cuales fueron TB-XDR<sup>2</sup>. El Laboratorio Nacional de Referencia argentino (ANLIS Malbrán) identificó en 2013, 6 TB-XDR y 18 pre-XDR.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: djpalmero@intramed.net (D. Palmero).

La OMS clasifica los fármacos anti-TB en 5 grupos: 1) Fármacos de primera línea; 2) FQ (ofloxacina, levofloxacin, moxifloxacin); 3) Inyectables (kanamicina, amikacina, capreomicina, estreptomina); 4) Agentes bacteriostáticos orales (cicloserina/terizidona, etionamida/protionamida, PAS), y 5) Fármacos de eficacia en estudio: clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulanato (Amoxi-clav), carbapenems (imipenem-cilastatin y meropenem), H en alta dosis, bedaquilina (Bdq) y delamanid (estos 2 últimos fármacos aprobados para su uso por 6 meses en TB XDR/pre-XDR). Los fármacos de los grupos II al IV (excepto estreptomina) son considerados de segunda línea, mientras que los del grupo V son denominados también, fármacos de tercera línea<sup>1,3</sup>.

Los pacientes con TB-XDR y pre-XDR se tratan habitualmente con esquemas terapéuticos que incluyen fármacos del grupo V, ya que suelen presentar resistencias a la mayor parte del resto. Por tanto, las posibilidades de que un tratamiento sea eficaz en estos casos, son menores. En los últimos años se ha demostrado que el meropenem asociado a clavulanato (MPC) puede tener actividad antibacilar y que, entre ambos fármacos, podría existir una actividad sinérgica<sup>4-6</sup>. El objetivo de este trabajo, es mostrar la eficacia en cuanto a la conversión bacteriológica del esputo de esquemas terapéuticos que incluyen meropenem asociado a clavulanato, en la etapa inicial del tratamiento de la TB-XDR y pre-XDR.

## Metodología

Estudio retrospectivo de todos los pacientes internados en el servicio de aislamiento respiratorio para TB drogorresistente desde el 1/1/2012 al 31/12/2013 con diagnóstico bacteriológico de TB-XDR y pre-XDR, más un caso de reacciones adversas/interacciones, que fueron medicados con esquemas que incluyeron como mínimo 5 fármacos de los grupos II a V, incluyendo MPC durante por lo menos 6 meses. En nuestro servicio recibimos pacientes provenientes de Argentina y países vecinos que migran por razones laborales. Aproximadamente la mitad de los casos de TB diagnosticados en la Ciudad de Buenos Aires son inmigrantes recientes de países vecinos.

En el laboratorio del hospital, se efectuaron pruebas de sensibilidad por método rápido fluorométrico y método de proporciones en medio sólido para H, R, etambutol (E) y estreptomina (S). En el ANLIS Malbrán se efectuaron pruebas de sensibilidad por método de proporciones en medio sólido para ofloxacin (Ofx), cicloserina (Cs), etionamida (Etio), PAS, kanamicina, amikacina y

capreomicina]; por determinación de CIM en medio líquido (Cfz, Lzd y moxifloxacin [Mfx]); y el test de la pirazinamida para pirazinamida (Z).

El MPC se indicó de forma empírica. Los esquemas terapéuticos se diseñaron en base a tratamientos previos recibidos y a las pruebas de sensibilidad disponibles. Los pacientes fueron seguidos con cultivos de esputo mensuales y se consideró evolución favorable la conversión bacteriológica (2 cultivos de esputo mensuales consecutivos negativos), como máximo el primero de los 2 al finalizar el 6.º mes de tratamiento.

La publicación fue autorizada por el Comité de Ética del Instituto Vaccarezza (aprobación N.º 30/15).

En la [tabla 1](#) se indican los fármacos empleados y su dosificación.

## Resultados

Fueron estudiados 10 pacientes (5 mujeres) con edad promedio: 37,5 años; 5 tuvieron múltiples tratamientos previos, en tanto que 5, ninguno.

Radiológicamente, todos presentaron compromiso bilateral con cavitación. Nueve casos fueron TB pre-XDR o XDR, mientras que uno recibió un complicado esquema terapéutico por RA graves e interacciones medicamentosas (trasplantada hepática que contrajo TB).

En la [tabla 2](#), se muestran las características y evolución de los 10 pacientes que recibieron esquemas que incluyeron MPC al final de su aplicación. Sucintamente, 8 pacientes mostraron la conversión del cultivo de esputo al cabo del período de observación, continuando tratamiento sin MPC en una segunda fase con el resto de los fármacos hasta completar los 2 años, mientras que 2 fallecieron: uno por agravamiento de su tuberculosis debido al fracaso terapéutico y la segunda por insuficiencia respiratoria secundaria a la destrucción pulmonar, pese a tener una buena evolución bacteriológica. No todos los pacientes han terminado su tratamiento a la fecha. Como datos preliminares, de los 8 que continuaron al final de la fase inicial de aplicación del MPC, se puede aportar que un paciente falleció por fallo hepatorenal no atribuible a la TB (paciente trasplantada hepática), un caso fracasó al tratamiento, revirtiendo la conversión bacteriológica obtenida y de los 6 restantes, 3 terminaron el tratamiento con criterio de curación bacteriológica<sup>1</sup>, y 3 aún continúan en tratamiento con cultivos negativos hasta la fecha.

**Tabla 1**  
Fármacos empleados y dosificación en 10 pacientes medicados con esquemas que incluyeron meropenem/amoxicilina-clavulanato

Fármaco	Dosis empleada y administración	Efectos adversos más frecuentes
Amikacina	15 mg/kg/d, IM o IV diluida	Oto y nefrotoxicidad, diselectrolitemia
Amoxicilina-clavulanato	Amoxicilina 500 mg-clavulanato 125 mg, oral c/8 h. Se utiliza dada la inexistencia en el mercado de formulaciones de clavulanato	Digestiva, hepática, hipersensibilidad
Bedaquilina	400 mg/d por 2 semanas, luego 200 mg trisemanal por 22 semanas, oral	Prolongación del QTc, hepatitis, no puede coadministrarse con Mfx
Capreomicina	15 mg/kg/d, IM o IV	Oto y nefrotoxicidad, diselectrolitemia
Clofazimina	100 mg/d, oral	Pigmentación cutánea, cólico abdominal
Cicloserina	15 mg/kg/d en 3 tomas, oral	Convulsiones, trastornos de conducta, depresión
Etambutol	15 mg/kg/d, oral	Neuritis óptica
Etionamida	15 mg/kg/d en 3 tomas, oral	Sabor metálico, hepatitis tóxica, hipotiroidismo
Isoniacida alta dosis	10 mg/kg/d, oral	Hepatitis tóxica, polineuritis
Levofloxacin	750 mg/d	Tendinitis, hepatitis tóxica, neurotoxicidad
Linezolid	600 mg/d, oral	Polineuritis, mononeuritis, neuritis óptica, depresión de la médula ósea
Meropenem	2 g IV diluido c/8 h hasta obtener un cultivo negativo, luego 1 g c/8 h, IV diluido	Inflamación en el sitio de inyección, digestiva, hipopotasemia, convulsiones, hepatotoxicidad
Moxifloxacin	400 mg/d, oral	Tendinitis, hepatitis tóxica, neurotoxicidad
PAS	15 mg/kg/d en 3 tomas, oral	Digestiva, hipotiroidismo, hepatotoxicidad
Pirazinamida	25 mg/kg/d, oral	Hepatitis tóxica, hiperuricemia

IM: intramuscular; IV: intravenoso; Mfx: moxifloxacin; QTc: intervalo QT del ECG corregido; PAS: ácido p-amino salicílico.

**Tabla 2**  
Características de 10 pacientes medicados con esquemas que incluyeron meropenem/amoxicilina-clavulanato

Caso	Edad	Sexo	Nacionalidad	Tratamiento previo	Categoría	Cultivo	Resistencias <sup>a</sup>	RAFAs	Tratamiento	Evolución al 6.º mes <sup>b</sup>	Comorbilidades
1	37	M	Uruguay	No	Pre-XDR (ISL)	C (-) al 4.º mes	S, H, R, E, Z, Km, Cm, Amk	No	Amoxi-clav, Merop, Mfx, Cs, Etio, PAS, Lzd	Favorable	No
2	35	F	Argentina	No	Pre-XDR (FQ)	C (-) al 4.º mes	S, H, R, E, Z, Ofx, Lfx, PAS	Polineuritis	Amoxi-clav, Merop, Amk, Mfx, Etio, Lzd	Favorable	No
3	26	M	Argentina	Sí	XDR	D (+) C (+)	S, H, R, E, Z, Km, Cm, Oflo, Levo	No	Amoxi-clav, Merop, Mfx, Cs, Etio, PAS, Lzd	Fracaso del tratamiento. Fallecido	IRC UDI
4	58	M	Perú	Sí	XDR	C (-) al 4.º mes	S, H, R, E, Z, Km, Cs, PAS, Ofi, Lzd, Clof	No	Amoxi-clav, Merop, Mfx, H <sup>ad</sup> , Etio, Lzd, Cfz	Favorable	No
5	57	M	Argentina	No (enfermero)	Pre-XDR (ISL)	C (-) al 6.º mes	S, H, R, E, Z, Km, Amk	Digestiva	Amoxi-clav, Merop, Mfx, Cs, Etio, PAS, Lzd	Favorable	DBT
6	31	M	Argentina	No	Pre-XDR (ISL)	C (-) al 2.º mes	S, H, R, E, Z, Km, Amk	No	Amoxi-clav, Merop, Mfx, Cs, Etio, PAS, Lzd	Favorable	No
7	48	F	Argentina	Sí	RA, Interacción de R con tacrolimus	C (-) al 5.º mes	H, E, PAS, Cs	Hepatitis	Amoxi-clav, Merop, Amk, Mfx, Lzd	Favorable	IRC DBT Trasplante hepático
8	24	F	Argentina	Sí	XDR	C (-) al 6.º mes	S, H, R, E, Z Km, Cs, PAS, Ofx	Digestiva	Amoxi-clav, Merop, Mfx, Capreo, PAS, Lzd	Favorable	No
9	29	F	Perú	No	Pre-XDR (FQ)	C (-) al 4.º mes	S, H, R, E, Z, Ofx	No	Amoxi-clav, Merop, Amk, Mfx, Cs, Etio, Lzd	Favorable	No
10	30	F	Argentina	Sí	XDR	C (-) al 4.º mes	S, H, R, E, Z, Km, Cm, Ofx, Mfx, Cs, Etio	Digestiva Hematológica	Amoxi-clav, Merop, Capreo, Bdq, PAS, Lfx	Fallecida <sup>c</sup>	Anorexia nerviosa Diarrea por <i>C. difficile</i>

Amk: amikacina; Amoxi-clav: amoxicilina-clavulanato; Bdq: bedaquilina; Capreo: capreomicina; Clof: clofazimina; Cs: cicloserina; E: etambutol; Etio: etionamida; FQ: fluoroquinolonas; H<sup>ad</sup>: isoniácida alta dosis (600 mg/d); ISL: inyectables de segunda línea; IRC: insuficiencia renal crónica; Km: kanamicina; Lfx: levofloxacina; Lzd: linezolid; Merop: meropenem; Mfx: moxifloxacina; Ofx: ofloxacina; PAS: ácido p-amino salicílico; R: rifampicina; RA: reacciones adversas; S: estreptomicina; UDI: usuario de drogas ilícitas; Z: pirazinamida.

<sup>a</sup> La prueba de sensibilidad a etionamida frecuentemente arrojó resultados no interpretables. Las resistencias a fármacos de los grupos IV y V se consideraron solamente un dato orientativo, dada la baja concordancia que presentan.

<sup>b</sup> Evolución favorable: cuando ocurrió conversión bacteriológica (2 cultivos de esputo mensuales consecutivos negativos), como máximo el primero de los 2 al finalizar el 6.º mes del tratamiento.

<sup>c</sup> Paciente que fallece por insuficiencia respiratoria estando internada, habiéndose obtenido conversión bacteriológica.

## Discusión

La farmacoresistencia en TB plantea un serio desafío terapéutico. Existen esquemas estandarizados para el tratamiento de la TB-MDR que incluyen como núcleo una FQ y un ISL, asociados a 2 fármacos bacteriostáticos orales y pirazinamida<sup>1,3</sup>. En tanto que para la TB pre-XDR y XDR se utiliza como tratamiento la mejor combinación de fármacos disponible basándose en las pruebas de sensibilidad, los antecedentes de tratamientos previos y la disponibilidad de fármacos. Los nuevos fármacos bedaquilina y/o delamanid son una opción terapéutica importante<sup>1</sup>, no disponibles todavía en Argentina en condiciones programáticas.

El *M. tuberculosis* es resistente a los antibióticos beta-lactámicos debido a que produce una beta-lactamasa de espectro extendido (BlaC), que es inhibida irreversiblemente por el clavulanato. Como la BlaC inhibe en menor medida al meropenem que a otros beta-lactámicos, la asociación de este con clavulanato puede resultar altamente bactericida, tanto sobre cepas sensibles como resistentes, incluyendo las no replicativas<sup>6</sup>.

En esta serie de pacientes utilizamos esquemas con MPC como parte de una fase inicial mínima de 6 meses, bajo régimen de internación. No observamos reacciones adversas atribuibles a MPC, pero su administración endovenosa prolongada es dificultosa, por lo

que a dos pacientes se requirió colocarles un dispositivo de puerto implantado. La respuesta a esta fase inicial de tratamiento, cuyo núcleo fue principalmente Lzd-Mfx-MPC, fue favorable en 8 de 10 casos.

Concluimos que la administración del MPC, aunque dificultosa por su vía, sumada a otros fármacos del grupo V podría ser eficaz como una primera etapa de tratamiento de la TB pre-XDR y XDR.

## Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08.
3. González Martín J, García García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010;46:255–74.
4. Payen MC, de Wit S, Martín C, Sergysels R, Muylle I, van Laethem Y, et al. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:558–60.
5. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S, et al. Efficacy and safety of meropenem/clavulanate added to linezolid containing regimens in the treatment of M/XDR-TB. Eur Respir J. 2013;41:1386–92.
6. Gonzalo X, Drobniewski F. Is there a place for  $\beta$ -lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate. J Antimicrob Chemother. 2013;68:366–9.