

## Editorial

## Retos y posibilidades ante la tuberculosis multirresistente

### Challenges and Outlooks in Multi-drug Resistant Tuberculosis

 Jose A. Caminero Luna <sup>a,b</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital General Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín», Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión), París, Francia


La tuberculosis (TB) con resistencia a fármacos se ha convertido en uno de los principales obstáculos que existen en la actualidad para el control de esta enfermedad a nivel mundial<sup>1</sup>. El amplio y no siempre adecuado uso que se ha hecho de la rifampicina (R) en los últimos 40 años ha ido gestando una situación creciente de casos de TB con resistencia a este fármaco (TB-RR), el más determinante en el pronóstico de los enfermos afectados de TB<sup>2</sup>. Un tratamiento sin este fármaco debe prolongarse hasta un mínimo de 21-24 meses, y asociando fármacos menos eficaces y más tóxicos<sup>3</sup>, lo que condiciona que solo se estén curando el 50% de estos enfermos<sup>1</sup>. Además, un porcentaje superior al 90% de estos casos con TB-RR son también portadores de una resistente a la isoniazida (H)<sup>3</sup>, que serían los denominados TB multidrogorresistentes (TB-MDR).

Y el problema aún empeora con la aparición y diseminación de casos de la denominada TB extensamente resistente (TB-XDR), que supone que la TB-MDR tiene, además, resistencia extendida a las fluoroquinolonas (FQ, levofloxacino y/o moxifloxacino) y los fármacos inyectables de segunda línea (FISL, amikacina y/o capreomicina y/o kanamicina), los 2 grupos de medicamentos de segunda línea más activos que existen y en los que recae la posibilidad de curar a los pacientes con TB-RR/MDR<sup>3</sup>. Y ya se estima que alrededor de un 10% de los casos de TB-MDR son TB-XDR<sup>1</sup>.

La situación de la TB-RR/MDR está empeorando en los últimos años. En 2015 se diagnosticaron 10,4 millones de TB, de las cuales 580.000 fueron TB-RR/MDR<sup>1</sup>. De ellas, más de la mitad se dieron en casos previamente no tratados para la TB<sup>1</sup>, lo que evidencia que ya hay una transmisión activa en la comunidad de estas formas de TB. Se ha demostrado que, globalmente, un 3,9% de los casos no tratados de TB (TB-MDR inicial o primaria) y un 21% de los casos tratados padecen TB-RR/MDR, con una mortalidad que ha ascendido a 250.000 casos<sup>1</sup>.

La situación es aún más preocupante al apreciar que solo el 25% de estos enfermos están teniendo acceso a un tratamiento eficaz y que, de ellos, solo se están curando el 52% (30% en la TB-XDR). O sea, que solo se están curando alrededor del 10% de los casos de TB-MDR que existen en el mundo<sup>1</sup>. Es obvio que con estos logros

solo se pueden conseguir beneficios individuales, pero el impacto epidemiológico es prácticamente nulo y por ello la epidemia está descontrolada.

En España, afortunadamente, la situación de la TB-RR/MDR es mucho más favorable, sobre todo ligado al buen manejo clínico que se ha hecho de los casos de TB en el pasado<sup>2</sup>. Y, aunque la situación es difícil de precisar (sub-registro de casos de TB y no realización sistemática de antibiograma), parece que la TB-MDR primaria está alrededor del 0,1% en autóctonos y del 2,2% en inmigrantes<sup>4</sup>. En el año 2015 solo se declararon a la OMS 42 casos, sin que se reportara información sobre la evolución de los mismos<sup>1</sup>.

Para intentar controlar la epidemia de TB-MDR en el mundo es necesario que al menos se detecten y tengan acceso a tratamiento adecuado el 90% de los enfermos, y que se curen el 90% de los mismos<sup>5</sup>. Para incrementar la detección y disminuir la demora en el diagnóstico es necesario que a todos los casos con sospecha de TB se les realicen pruebas moleculares rápidas, sobre todo el denominado GeneXpert, o alguna similar<sup>6</sup>. GeneXpert es una PCR en tiempo real que no solo incrementa notablemente la sensibilidad de la baciloscopia en el diagnóstico inicial de la TB, sino que detecta la resistencia a la R en el mismo proceso. Y todo ello en un plazo no superior a 2 h<sup>7</sup>.

Los pacientes con TB con sensibilidad a la R se van a curar fácilmente con el esquema inicial que tenemos para la TB en el mundo (2 HRZE/4 HR)<sup>3</sup>. Pero en aquellos pacientes con TB-RR es necesario realizarles también una prueba molecular que detecte resistencias a H, FQ y FISL, para, desde un inicio, ofrecerles el mejor tratamiento posible. Estas técnicas ya están estandarizadas y se llaman GenoType o LPA (*Line Probe Assay*), que son PCR convencionales que demoran solo 1-2 días en reportar estos resultados<sup>8</sup>. Solo de esta manera se va a poder incrementar la detección de estos casos de TB-RR/MDR y TB-XDR, y ofrecerles el tratamiento más adecuado.

Y, para poder incrementar la bajísima tasa de curación de estos enfermos, es necesario que a los casos con TB-RR/MDR, pero sin resistencia a las FQ y/o FISL, se les administre un tratamiento estandarizado y acortado (9-12 meses) de fármacos de segunda línea<sup>9</sup>. Solo estos regímenes acortados han conseguido tasas de curación cercanas al 85-90%, en contra del 52% de curación media que están consiguiendo los regímenes convencionales de 21-24 meses utilizados hasta la actualidad<sup>1,9</sup>.

 Correo electrónico: [jcamlun@gobiernodecanarias.org](mailto:jcamlun@gobiernodecanarias.org)

Y para los casos con TB-MDR más resistencia a las FQ, FISL, o ambos (TB-XDR), sería necesario diseñar un esquema individualizado que trate de llevar al menos 4 fármacos nuevos no utilizados previamente en el enfermo<sup>3</sup>, de entre los que hay que destacar el potente linezolid y los nuevos fármacos bedaquilina y delamanid, ya aprobados por la OMS<sup>9</sup>. Estos 3 fármacos, junto con otros como los carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem) y la clofazimina<sup>10</sup>, están consiguiendo curar a una gran mayoría de los enfermos con TB-XDR.

Por lo tanto, aunque la situación actual de la TB-MDR en el mundo es muy preocupante, en los últimos 5-10 años se han producido importantes avances diagnósticos y terapéuticos, que son de gran ayuda para conseguir diagnósticos tempranos y elevadas tasas de curación de esta forma de la enfermedad. El problema puede ser su aplicabilidad global a nivel mundial, aunque es admirable el esfuerzo que se está realizando en los últimos años para que todas estas estrategias se puedan aplicar en todos los países del mundo en los próximos 2-3 años, incluidos los más desfavorecidos.

Pero sí se debe dejar muy claro que todos los casos de TB, incluso aquellos portadores de patrones muy extensos de resistencia, tienen una elevada posibilidad de curarse si se utilizan las herramientas diagnósticas y terapéuticas que existen disponibles en la actualidad.

## Bibliografía

1. Organization WH. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.13:1-204.
2. Caminero Luna JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2001;37:35-42.
3. Caminero JA, van Deun A, Fujiwara PI, Monedero I, Chiang CY, Rieder HL, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
4. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, et al. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. PLoS One. 2011;6:e16272, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016272>
5. World Health Organization. Implementing the End TB Strategy: the essentials. World Health Organization Document. 2015;WHO/HTM/TB/2015.31:1-113.
6. Caminero JA, Migliori GB. Automated digital microscopy in new tuberculosis diagnostic algorithms. Can it boost case finding? Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:1352-3.
7. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization Document. 2013;WHO/HTM/TB/2013.16:1-79.
8. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.07.
9. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. World Health Organization Document. 2016;WHO/HTM/TB/2016.04:1-59.
10. Caminero JA, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: A new proposal based on the most recent evidence. Eur Respir J. 2015;46:887-93.