



Artículo especial

Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos

José A. Caminero^{a,b,c,*}, Joan A. Cayla^{c,d}, José-María García-García^{c,e}, Francisco J. García-Pérez^{c,f}, Juan J. Palacios^{c,g} y Juan Ruiz-Manzano^{c,h,i}

^a Servicio de Neumología, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Unidad de Tuberculosis con Multi-Drogo Resistencia, Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión), París, Francia

^c Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Barcelona, España

^d Servicio de Epidemiología, Agència de Salut Pública de Barcelona, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

^e Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^g Unidad de Referencia Regional de Micobacterias, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

ⁱ Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de noviembre de 2016

Aceptado el 12 de febrero de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Tuberculosis
Tuberculosis con resistencia a fármacos
Tuberculosis multi-drogorresistente
Diagnóstico
Tratamiento

Keywords:

Drug-resistant tuberculosis
Multi-drug-resistant tuberculosis
Extremely drug-resistant tuberculosis
Diagnosis
Treatment

R E S U M E N

En las últimas 2 décadas la tuberculosis con resistencia a fármacos se ha convertido en una amenaza y un reto para la salud pública mundial. El diagnóstico y el tratamiento de estas formas de tuberculosis es mucho más complejo, y el pronóstico empeora claramente a medida que se incrementa el patrón de las resistencias. Sin embargo, es necesario destacar cómo con el manejo clínico y programático adecuado de estos enfermos se puede conseguir la curación de una mayoría de ellos.

En esta normativa se razonan las bases del diagnóstico y tratamiento de todos los pacientes afectos de tuberculosis, desde aquellos que tienen formas de la enfermedad con sensibilidad a todos los fármacos hasta aquellos que son portadores de los patrones más extensos de resistencia. Asimismo, se dan recomendaciones específicas para cada uno de estos supuestos. También se aborda el papel que ya están teniendo y pueden tener en un futuro inmediato los nuevos métodos moleculares de detección de resistencias, los esquemas acortados de tratamiento de la tuberculosis multi-farmacorresistente (TB-MDR) y los nuevos fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis

A B S T R A C T

In the last 2 decades, drug-resistant tuberculosis has become a threat and a challenge to worldwide public health. The diagnosis and treatment of these forms of tuberculosis are much more complex and prognosis clearly worsens as the resistance pattern intensifies. Nevertheless, it is important to remember that with the appropriate systematic clinical management, most of these patients can be cured.

These guidelines itemize the basis for the diagnosis and treatment of all tuberculosis patients, from those infected by strains that are sensitive to all drugs, to those who are extensively drug-resistant. Specific recommendations are given for all cases. The current and future role of new molecular methods for detecting resistance, shorter multi-drug-resistant tuberculosis regimens, and new drugs with activity against *Mycobacterium tuberculosis* are also addressed.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcamlun@gobiernodecanarias.org (J.A. Caminero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006>

0300-2896/© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Caminero JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006>

Introducción y justificación de la normativa

Tras décadas en las que la tuberculosis (TB) se había transformado en una enfermedad curable en la práctica totalidad de los casos, la aparición de cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a los fármacos (TB-DR) más activos disponibles la han convertido, nuevamente, en una gran amenaza y un reto para la salud pública mundial¹. Pero es necesario destacar que todos los enfermos afectados de TB tienen una probabilidad muy importante de curarse, aunque sean portadores de TB con patrones extensos de resistencias, si se garantiza el acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuados. El manejo clínico y programático de estos casos es esencial en esta posibilidad de éxito²⁻⁹.

La situación actual de la TB multi-farmacorresistente (TB con resistencia, al menos, a H + R, TB-MDR) en el mundo es preocupante, y la respuesta global muy deficiente^{1,10}. Se estima que el 3,9% de los casos nuevos de TB en el mundo padecen TB-MDR, porcentaje que asciende al 21% en los enfermos previamente tratados¹. De los 10,6 millones de casos estimados de TB en el año 2015 (1,8 millones de muertes), alrededor de 580.000 podían estar afectados de tuberculosis con resistencia a la rifampicina (TB-RR)/MDR, de los que pudieron morir alrededor de 250.000 personas¹. Pero solo menos de 150.000 casos (26% de los estimados) fueron notificados a nivel mundial, con una tasa de curación del 52%¹. O sea, que solo se consiguió curar el 10% de los enfermos estimados de TB-MDR en el mundo, respuesta absolutamente ineficaz para controlar la epidemia.

En España, aunque la situación de la TB-MDR es difícil de precisar (subregistro de casos de TB y la no realización sistemática de antibiograma), parece que la situación es más favorable, con un porcentaje de casos de TB-MDR primaria del 0,1% en autóctonos y del 2,2% en inmigrantes, y resistencia primaria a H en 3,4% y 10,2% respectivamente^{11,12}.

Diagnóstico de la tuberculosis con resistencia a fármacos

La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, en la radiología y en las pruebas microbiológicas¹³. La clínica y la radiología de la tuberculosis con resistencia a fármacos (TB-DR) son indistinguibles de la TB con sensibilidad a fármacos. Por lo tanto, el diagnóstico de la TB-DR debe ser siempre microbiológico y/o molecular^{6,14,15}.

Estudio de sensibilidad a fármacos

En la actualidad, en nuestro país, se debe recomendar que a todo paciente con TB se le realice cultivo y estudio de sensibilidad, como mínimo a isoniácida (H) y rifampicina (R), tanto a enfermos nunca tratados como a los que tienen algún factor de riesgo de TB-DR (tabla 1)^{3,6,16,17} (recomendación fuerte, alta calidad de evidencia [⊕⊕⊕⊕]).

Si se demuestra resistencia a R, este estudio de sensibilidad se debe extender a la fluoroquinolona (FQ) y al fármaco inyectable de segunda línea (FISL) que se vaya a utilizar en el

tratamiento de rescate que se va a ofrecer al enfermo⁶ (levofloxacino [Lfx]/moxifloxacino [Mfx] y amikacina [Am]/capreomicina [Cm] en el caso de España) (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia [⊕⊕⊕]).

La fiabilidad clínica del resultado de una prueba de sensibilidad convencional a todos estos fármacos es muy buena y, por lo tanto, debe orientar en la pauta de tratamiento a recomendar. Por el contrario, la credibilidad clínica de una prueba de sensibilidad a otros fármacos como etambutol (E), pirazinamida (Z), etionamida/protionamida (Eth/Pth), cicloserina (Cs), ácido paraaminosalicílico (PAS), o clofazimina (Cfz) es significativamente inferior y, con frecuencia, pueden confundir más que ayudar en la decisión del posible régimen de tratamiento que necesita el enfermo, por lo que no se recomienda testarlos de rutina, o que en el caso de realizarlos, sus resultados sean tomados con la cautela correspondiente^{5,6,18} (recomendación condicional, baja [⊕⊕] a muy baja [⊕] calidad de evidencia).

Pruebas de sensibilidad a fármacos fenotípicas y genotípicas

Las pruebas de sensibilidad pueden realizarse por métodos fenotípicos o genotípicos. Las primeras precisan micobacterias en fase de crecimiento activo en los medios de cultivo, por lo que los resultados se demoran un mínimo de 2-3 semanas si se utilizan medios líquidos, y hasta 4-8 semanas en el caso de los medios sólidos⁶. Puede ser un tiempo excesivo en la decisión del tratamiento ideal que debe recibir el enfermo.

Por el contrario, las pruebas moleculares permiten disponer de resultados en 24-48 horas, al detectar por técnicas de amplificación genética mutaciones en los genes que codifican la resistencia a fármacos anti-TB. Por este motivo, si el centro tiene acceso a alguna de estas pruebas moleculares se recomienda que se les realice a todos los enfermos diagnosticados de TB (recomendación fuerte, alta calidad de evidencia [⊕⊕⊕⊕]).

Técnicas moleculares específicas: Xpert MTB/RIF (Cepheid) y GenotypeMDRplus (Hain)

De entre estas técnicas moleculares es necesario resaltar el Xpert MTB/RIF (Cepheid) que puede detectar resistencia a R en un plazo de 2 horas, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%^{14,17}. Además, es mucho más sensible que la baciloscopia (es positivo hasta en el 70-90% de los casos con baciloscopia negativa y cultivo positivo), por lo que también supone un avance importante en la detección precoz. Y también el GenotypeMDRplus (Hain) o ensayo de prueba en línea (*Line Probe Assay*), que puede detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a isoniácida (*katG* e *inhA*) y rifampicina (*rpoB*) en un plazo de 6-24 horas^{19,20}.

Ambas técnicas moleculares pueden realizarse en muestra directa, sin que sea necesario esperar al crecimiento en el cultivo. El significado clínico que puede tener la mutación en el gen *inhA* y/o en

Tabla 1
Factores de riesgo de ser portador de una tuberculosis con resistencia a fármacos^{3,6,16}

Factores de riesgo elevado

Pacientes previamente tratados para TB, especialmente los fracasos a esquemas terapéuticos previos, pero también las recaídas y los abandonos recuperados.
Conviviente o contacto íntimo de un paciente que tiene una TB-MDR

Factores de riesgo moderado

Pacientes con baciloscopia positiva al final del segundo mes con el tratamiento inicial (HRZE) y en los que no se conoce la sensibilidad inicial a fármacos
Pacientes procedentes de países con tasas elevadas de TB-MDR inicial
Pacientes que viven en instituciones cerradas, como cárceles o albergues donde haya habido casos de TB-MDR
Personal sanitario, especialmente aquellos que atienden casos con TB-MDR
Pacientes con comorbilidades que puedan conllevar situaciones de malabsorción
Infección por VIH

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5723934>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5723934>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)