

Curso Internacional de Tuberculosis: Evidencias y Misterios

Instituto Nacional del Tórax - 15 al 17 de Marzo del 2001

Profesores invitados: Drs. Denis A. Mitchison y José A. Caminero

Director del curso: Dr. Juan Carlos Rodríguez

RESUMEN DE LAS CONFERENCIAS DEL DR. MITCHISON

Juan Carlos Rodríguez y Maite Oyonarte

1. HISTORIA DE LA QUIMIOTERAPIA

En esta primera conferencia el Dr. Mitchison describió el desarrollo de la quimioterapia antituberculosa basado fundamentalmente en los estudios realizados por el British Medical Research Council de Londres.

En 1948 se hizo el primer trabajo con estreptomycin (S) sola, en el que se compararon pacientes con TBC pulmonar aguda tratados con 2 gramos diarios por 4 meses, *versus* un grupo control, sin ningún tratamiento específico. Se demostró en la mayoría de los enfermos tratados con S mejoría radiológica, pero también la aparición de cepas resistentes. En el seguimiento de estos enfermos por 5 años, la mortalidad del grupo tratado fue de 58% y la del grupo control de 67%.

En 1952 se compararon tres esquemas de tratamiento: ácido paraámico salicílico, o sea, PAS (P) solo, S sola y la asociación de SP. Este estudio confirmó que los cultivos se negativizaron más, y más rápidamente con la asociación SP, y que el desarrollo de resistencia, aunque no desapareció, fue francamente menor en los tratados con la asociación de SP.

En 1960, en Madrás (India), se comparó de manera similar la asociación de P con isoniácida (H) *versus* H sola, obteniéndose resultados similares. Si se agregaba S a este esquema de dos drogas, los resultados eran aun mejores y la resistencia prácticamente desaparecía.

Entre el año 1955 y 1956 se efectuó en Gran Bretaña el primer estudio que permitió conocer las tasas de resistencia primaria. Estas resultaron bajas y la mayoría de las cepas resistentes lo fueron a una sola droga. Esto fue lo que llevó a continuar las investigaciones con una fase inicial de 3 drogas.

En 1964 la Unión Internacional Contra la Tuberculosis, confirmó en un estudio, que 3 meses de SHP diarios, seguidos por 6 meses de HP daba excelentes resultados, pero este esquema resultaba muy caro para los países en desarrollo. Así, se buscó una droga que reemplazara al P, y se encontró la tiacetazona (T) a la dosis de 150 mg diarios.

Posteriormente se hicieron varias investigaciones para evaluar el mejor esquema terapéutico, resultado de las cuales lo más importante fue la incorporación de la S en la fase inicial durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se sucedieron numerosos estudios con 2 drogas en que una de ellas era la H, y así se confirmó que la rifampicina (R) primero, seguida de la S y el etambutol (E) eran los mejores medicamentos para prevenir el desarrollo de resistencia bacteriana.

Para que la quimioterapia resultara al alcance de todo el mundo era necesario que el tratamiento pudiera hacerse en forma ambulatoria. En Madrás, India, se demostró que la eficacia de un esquema de HP administrado durante 12 meses, daba los mismos resultados en pacientes tratados en forma ambulatoria u

hospitalizados en Sanatorio. Un aspecto importante de este trabajo fue que el desarrollo de enfermedad en los contactos inicialmente PPD (-) fue similar en los que recibieron su terapia en el sanatorio respecto a los tratados ambulatoriamente. Resultados similares llevaron al cierre de varios sanatorios, aunque todavía no estaba claro si se lograría que los pacientes ambulatorios se mantuvieran en tratamiento durante 12 meses.

Un estudio efectuado en Africa del Este en 1970 demostró que en condiciones operacionales el abandono de la terapia antes de completar los 12 meses era un factor importante. Entonces, el problema era cómo mejorar la adherencia, para lo cual se exploraron dos caminos: primero los tratamientos intermitentes totalmente supervisados y, posteriormente, los tratamientos abreviados.

Los estudios de Madrás se concentraron en la H, ya que sólo se disponía de tres drogas, la H, la S y el P, y ni la S (por su uso i. m.), ni el P (fármaco voluminoso, caro y mal tolerado), parecían adecuados para su empleo ambulatorio. Se pudo apreciar que existían dos tipos de enfermos en relación a la metabolización de la H, los acetiladores rápidos y los lentos, ambos alcanzan niveles máximos similares con la dro-

ga, pero difieren marcadamente en el área bajo la curva (Figura 1). Se observó que la respuesta terapéutica estaba más relacionada con el nivel máximo que con el área bajo la curva.

2. DESARROLLO DE LA QUIMIOTERAPIA ABREVIADA

Actividad de las drogas

Las drogas antituberculosas actúan a través de tres mecanismos principales:

1.- Actividad Bactericida Temprana (EBA, según sus siglas en inglés), es decir la rapidez con la cual diferentes drogas, diferentes dosis de cada droga y distintas combinaciones de ellas, son capaces de matar bacilos en los primeros días de tratamiento.

La droga más bactericida inicialmente es la H, posteriormente la R y después el ciprofloxacino. La mayor actividad bactericida de la H podría deberse a que tiene un margen terapéutico mayor ya que no está unida a la albúmina del plasma; en cambio, sólo el 15% de la R no está unida a albúmina, siendo esta la fracción de droga activa. Por otra parte, la actividad de la H prácticamente desaparece después de las 48 horas, en cambio la de la R

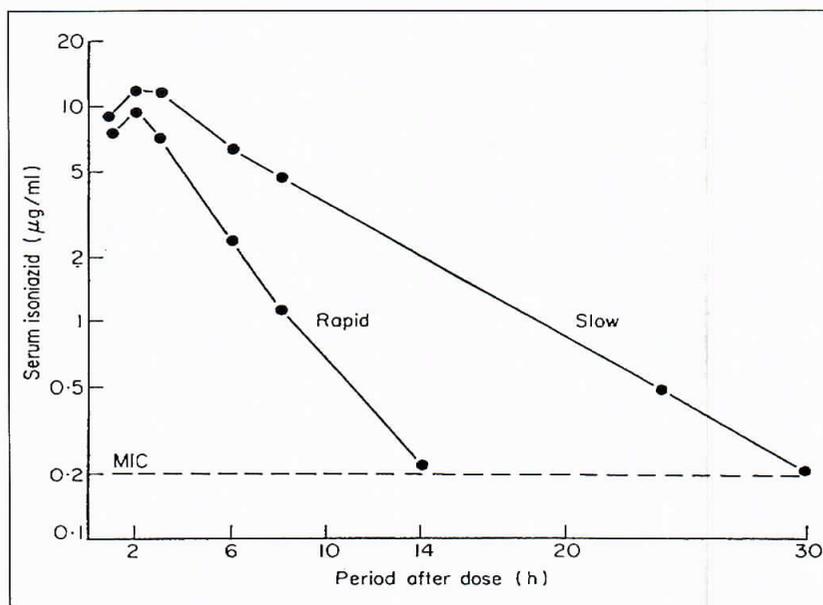


Figura 1. Concentraciones séricas de isoniazida en acetiladores rápidos y lentos (slow). MIC: concentración inhibitoria mínima.

permanece estable los 5 días que dura el experimento. Así, en los primeros días la H es la droga más bactericida, mientras que posteriormente siguen actuando la R y la Z.

2.- Previendo el desarrollo de resistencia bacteriana.

3.- Por su acción esterilizante, previniendo las recaídas después de suspendido el tratamiento.

Razones para menor actividad bactericida de una droga

Activa sólo a pH neutro o alcalino: S y kanamicina (K).

Activa sólo a pH ácido: pirazinamida (Z).

Concentraciones bajas de la droga: E, cicloserina (CS) y capreomicina (en dosis altas son muy tóxicas).

Incapacidad de prevenir crecimiento: P

Bacteriostático, sin rezago ("lag period"): T

Si el desarrollo de los cultivos bacterianos es enlentecido, ya sea bajando la temperatura o acidificando el medio, se puede ver que la actividad bactericida de la H y la R baja pero no desaparece. En experimentos en los cuales se bajó la temperatura a 8° C para después llevarlos a 37° C, se pudo apreciar que la R es la droga que comienza a matar bacilos más rápidamente y que también actúa sobre los bacilos que se multiplican lentamente. La H, en cambio, puede demorar hasta 24 h en em-

pezar a matar bacilos, es decir, lo hace más lentamente, y, como actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, sólo elimina a las bacterias que están en activa multiplicación.

La Z es bactericida, pero más lenta y sólo es activa a pH ácido (pH < 5,6), condición que sólo se da en las paredes de las cavidades, donde los bacilos son extracelulares y la inflamación genera un medio ácido (Figura 2).

En estudios con ratas en los que los bacilos crecen principalmente en el medio intracelular, una asociación de SPH es inicialmente más bactericida que la asociación HZ pero, posteriormente, la HZ continúa esterilizando las lesiones, hecho que no ocurre con SHP.

La hipótesis central en relación a la acción de las drogas (Figura 3) es que las cavidades contienen una mezcla de distintas poblaciones de bacilos: unas en multiplicación rápida, otras que lo hacen más lentamente y probablemente algunas que no se multiplican. Las de multiplicación rápida son eliminadas más rápidamente por la H, lo que ocurre en los dos primeros días de tratamiento, después de los cuales, la H es reemplazada en su acción bactericida por la R y Z. La R mata los bacilos que se multiplican lentamente o aquellos que tienen crecimiento intermitente; la Z mata a los que por estar en un medio ácido también son de multiplicación lenta.

El estudio inicial que llevó a la quimioterapia abreviada fue hecho en 1972, cuando se com-

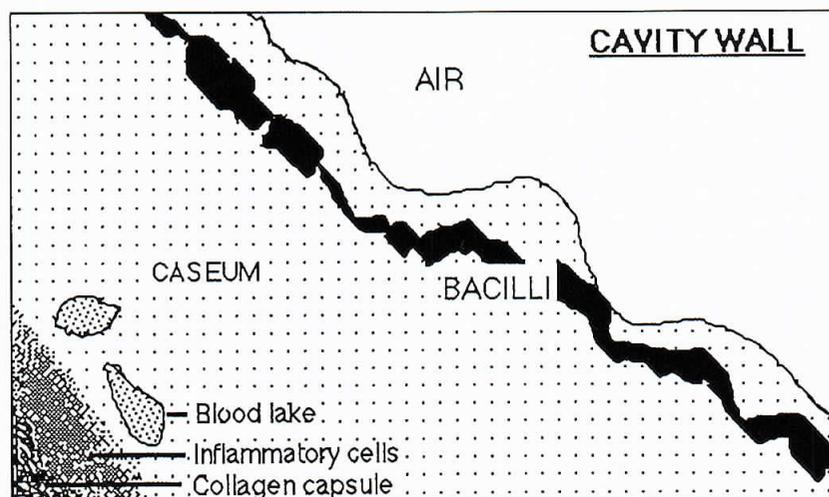


Figura 2. Diagrama de una cavidad abierta.

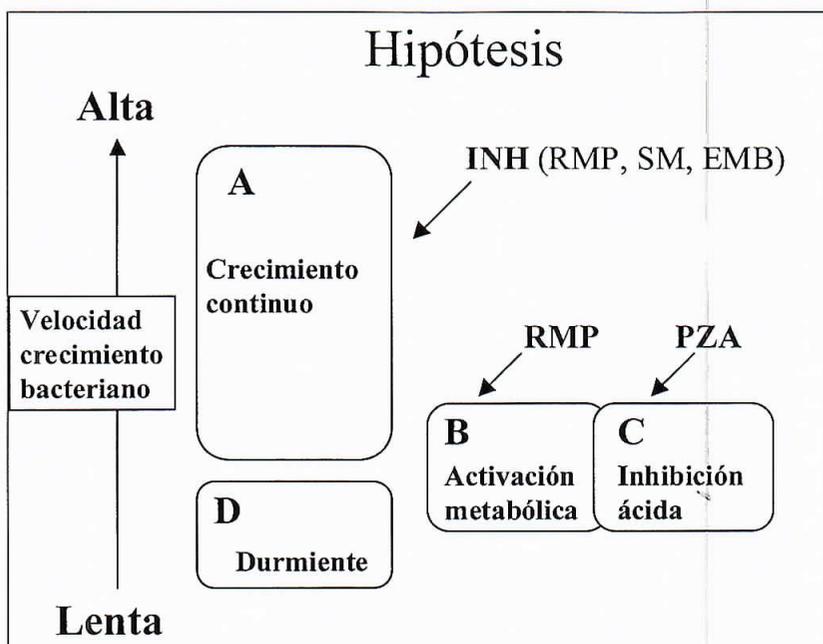


Figura 3. Hipótesis central en relación a la acción de las drogas antituberculosas.

pararon pacientes tratados por 6 meses con SH, SHT, SHZ y SHR y se observó que la asociación de H con T no disminuía las recaídas posteriores al tratamiento, pero sí lo hacían la Z y R. Posteriormente, se ensayaron dos esquemas diferentes uno que tenía R durante todo el tratamiento 2SHRZ/4HR *versus* otro más económico 2SHRZ/6TH. Dada la toxicidad de la T ésta ha ido siendo reemplazada por E cuando se emplea el segundo esquema.

Posteriormente se compararon esquemas 2SHRZ/ con diferentes fases de continuación, donde se pudo ver que la Z actúa sólo en los 2 primeros meses de tratamiento. La explicación de esto es que es la inflamación que se genera en la cavidad la que produce el medio ácido donde actúa la Z. Si con el tratamiento la inflamación regresa, también lo hace el medio ácido; en estas condiciones la Z ya no tiene actividad y no agrega beneficio a la terapia. También se apreció que con una fase de continuación de HR durante sólo 4 meses se obtenían muy buenos resultados.

Al comparar 2SHZR/4HRZ, se vio que la S en la fase inicial agregaba una pequeña mayor negativización del cultivo a los 2 meses, lo que

no alcanzó significación estadística. Al comparar esquemas que contienen E en lugar de Z, en la primera fase se vio que las recaídas fueron significativamente mayores con el E, lo que confirmó que esta droga no tiene capacidad esterilizante. Al intentar acortar los esquemas a 5 meses, y aún a 4 ó 3 meses, se pudo confirmar que los mejores resultados se obtienen con 6 meses de tratamiento. Por otra parte, al acortar la fase diaria a un mes, en esquemas con una segunda fase con TH se pudo ver que las recaídas aumentaban significativamente.

En Hong Kong se han hecho algunos ensayos con esquemas intermitentes, dados 3 veces por semana desde el inicio, con el objeto de mejorar la adhesión al tratamiento, sin que aumenten las recaídas.

En los casos en que hay resistencia a H si en la fase de continuación se emplea HT, se observa un alto porcentaje de fracasos; en cambio, si se asocia HR, no hay más fracasos, ni más recaídas. Esto sugiere que en la segunda fase del tratamiento la H sólo juega un rol de prevención de la resistencia.

Con todos estos estudios se ha llegado al tratamiento estándar actual de la tuberculosis,

en el cual se puede elegir entre tres esquemas de parecida eficacia.

Tratamiento Estándar: a) 2 HRZE/4 HR; b) 2 HRZ/4 HR y c) 2 HRZE/6 HE.

3. TRATAMIENTOS INTERMITENTES

Las ventajas de la terapia intermitente, se basan en la mayor facilidad de supervisar la administración de los fármacos, en su menor toxicidad y en los menores costos del tratamiento, particularmente los relacionados con la R.

En experimentos de laboratorio en que se exponen cultivos por períodos cortos y controlados a las diferentes drogas, *in vitro*, se pudo ver que 24 horas de exposición a H inhiben el crecimiento bacteriano hasta por 7 días y si esta exposición se prolonga a 72 horas, el crecimiento se detiene por 8 días. Por ello es posible concluir que el máximo período de frenación, es decir, el efecto post antibiótico, en condiciones experimentales, debe ser de hasta 8 días y que la H puede darse 2 veces por semana sin que haya crecimiento bacteriano entre las dosis administradas. Cuando la exposición a la droga es en pulsos más cortos estos producen un efecto que es acumulativo, por lo que se supone que ésta se almacena dentro del bacilo.

Los períodos de frenación después de la exposición al antibiótico, son más cortos para la R, así exposiciones de 24 hasta 96 horas sólo logran inhibir el desarrollo bacteriano por un día o dos. En cambio, la T no tiene ningún efecto post antibiótico (Tabla 1).

Experimentos en cobayos infectados artificialmente y tratados con diferentes dosis de medicamentos y también a diferentes intervalos, confirmaron que la H, la R y el E pueden ser administrados en forma intermitente y que al aumentar las dosis de R y E se gana en su efecto postantibiótico. En cambio, la T y la ethionamida (Eth) son malas drogas para ser administradas en forma intermitente.

En los experimentos en animales se midió el efecto de aumentar el intervalo entre las dosis de varias drogas. En el caso de la H la acción aumenta hasta un intervalo de 4 días; después disminuye bruscamente. La R también puede administrarse dos veces por semana. Los experimentos en el caso de la Z efectuados en ratas, ya que por una razón desconocida esta droga no es efectiva en los cobayos, confirmaron que también puede ser administrada en forma intermitente, siempre que no sea una vez por semana, ya que con ese intervalo de tiempo pierde eficacia.

En sucesivos estudios clínicos se ha ido avanzando en el mecanismo de acción de las drogas:

- En Madrás, se demostró que aumentando la dosis de H podía reducirse el número de fracasos, probablemente por acción sobre bacilos con bajo grado de resistencia.
- La asociación de HP diario mostró similares resultados que SH bisemanal.
- La H en acetiladores rápidos y lentos alcanza niveles máximos plasmáticos similares, pero los niveles plasmáticos duran más en los acetiladores lentos, lo que podría significar que el efecto postantibiótico sea diferente en ambos grupos de pacientes; no

Tabla 1. Efecto post antibiótico

Droga	Concentración µg/ml	Período de frenación (días) después de la exposición	
		6 h	24 h
Isoniacida	1	0	6 - 9
Rifampicina	0,2	1 - 2	1 - 2
Pirazinamida	50	5 - 9	
Etambutol	10	0	4 - 5
Estreptomicina	5	8 - 10	8 - 10
Tiacetazona	10	0	0

así la toxicidad, que se relaciona con el nivel sanguíneo máximo de la droga. La diferencia entre acetiladores rápidos y lentos se hace manifiesta cuando la droga se da sólo una vez por semana, como lo demostraron los estudios que compararon SH bisemanal con SH una vez por semana. Estos esquemas mejoran ligeramente si se agrega Z. Si administramos inicialmente un mes de terapia diaria, los resultados también mejoran, pero la diferencia entre acetiladores rápidos y lentos se mantiene.

- La R administrada en forma intermitente es

eficaz, pero no si sólo se da una vez por semana. En cambio la T, es ineficaz para los tratamientos intermitentes (Tabla 2).

TOXICIDAD POR DROGAS

La neuropatía por H ocurre más frecuentemente en los acetiladores lentos, y puede ser prevenida con dosis tan bajas de piridoxina (vitamina B6) como 2 mg diarios (Tabla 3).

La tolerancia digestiva de la Eth está relacionada con la dosis. En un estudio efectuado en Africa, no hubo síntomas en los pacientes que recibían 0,25 g diarios, pero a medida que

Tabla 2. Resumen de la eficacia de la dosificación intermitente

Droga	Aumento de la dosis	Eficacia bisemanal	Eficacia semanal
Isoniacida	sí, 15 mg/kg	Buena (3+)	2 (+) acetiladores lentos 1 (+) acetiladores rápidos
Rifampicina	no	Buena 3 (+)	Pobre (2+); necesita dosis >
Pirazinamida	sí, 90 mg/kg	desconocida	Pobre aún a dosis >
Etambutol	sí, 60 mg/kg	Buena (2+)	Buena (2+) a dosis altas
Estreptomicina	no	Buena (2+)	Pobre (1+)
PAS	no	Buena (3+)	(?)

Tabla 3. Toxicidad por drogas

Droga	Toxicidad temprana	Toxicidad acumulativa
Isoniacida	Convulsiones (Hepatitis)	Neuritis periférica
Rifampicina	(Hepatitis) (Púrpura trombocitopénico) (Insuficiencia renal)	Síndrome "flu like" (dosis intermitente)
Pirazinamida	(Hepatitis)	Artralgias
Etambutol	(Hiperuricemia)	Neuritis óptica
Estreptomicina	Hipersensibilidad	Trastornos equilibrio (VIII par)
Tiacetazona	Náuseas	Dermatitis exfoliativa (Stevens Johnson)
PAS	Hipersensibilidad Náuseas	
Ethionamida	Vómitos (Estimulación SNC)	Hepatitis
Cicloserina	Neurológicos	
Quinolonas	Fotosensibilidad	Efectos cardíacos

se aumenta la dosis las molestias digestivas aumentaban, alcanzando al 30% de los casos con 1,75 g diarios.

En los pacientes tratados con S, concentraciones plásmaticas sobre 3,0 µg/ml a las 24 horas se asocian con mareos, sin que tengan efecto los niveles sanguíneos máximos de la droga. Los efectos adversos de la S también se asocian a la mayor edad, disminución de la depuración ("clearance") de creatinina y al aumento de la urea plasmática.

4. TRATAMIENTO CON DROGAS DE RESERVA

Las primeras experiencias británicas para tratar enfermos con tuberculosis resistente a las drogas de primera línea se hicieron asociando Ethionamida 1 g, Pirazinamida 2-3 g, Cicloserina 0,5-1 g diariamente. Con estos esquemas se pudo constatar que menos de la mitad de los enfermos completaba 6 meses de tratamiento y que sólo alrededor del 10% llegaba a los 12 meses, siendo la razón más frecuente de abandono la intolerancia a la Eth (Tabla 4).

En un estudio hecho en Hong Kong, se redujo la dosis de Eth a 0,5-0,75 g y la Z a 1,5-2 g. Con esto se logró que el 65% de los pacientes completaran el estudio y de ellos el 95% negativizaran sus cultivos.

En países donde se utilizaba HP como esquema inicial se probó como régimen de retratamiento PSZ. La razón de combinar SZ

surgió del conocimiento de que la Z actúa en medio ácido y la S en medio alcalino, así entre ambas constituían una droga bactericida y con el agregado de PAS se prevenía el desarrollo de resistencia. Se hicieron numerosos estudios con este esquema que probó ser de gran eficacia.

Posteriormente, antes de la era de la quimioterapia abreviada, se utilizó la combinación de RE administrados diariamente como esquema de retratamiento. La eficacia de esta asociación alcanzó al 89% en su administración diaria, la que disminuía al 80% cuando se daba dos veces por semana.

Cuando la R y E empezaron a formar parte de los esquemas primarios, la Organización Mundial de la Salud (OMS), propuso un esquema de 2 HRZES/8 H3R3E3 como retratamiento, basados en que muchos de los enfermos que recaen lo hacen con gérmenes sensibles. Así, en estudios en Africa se demostró que cerca del 90% de los pacientes que fracasaban con el esquema primario eran sensibles a todas las drogas. Sólo un 11% fueron resistentes a H, 1% a S y 1% a Z.

Las quinolonas probadas en su actividad bactericida temprana (EBA) muestran que el ofloxacino a la dosis de 800 mg diarios es claramente más activo que el ciprofloxacino aún a dosis de 1 g diario. Cuando aparece resistencia contra una quinolona se tiene resistencia contra todas las restantes.

Cada vez que un enfermo recae debe realizarse un estudio de sensibilidad (Tablas 5 y 6).

Tabla 4. Eficacia de las drogas de reserva

Droga	Actividad bactericida temprana	Prevención de resistencia	Toxicidad
Etambutol	0,25	3+	0 nervio óptico (raro)
PAS	0,26	2+	1+ náuseas
Ethionamida	?	2+	3+ vómitos (central)
Ofloxacino	0,39	2+	0 Sensibilidad
Estreptomina	0,09	3+	2+Tinitus (VIII par)
Amikacina	0,05	?1+	2+ renal
Capreomicina	±	±	2+
Cicloserina	+	+	2+ psicosis

Tabla 5. Desarrollo de regímenes de retratamiento

Inicialmente	- Ethionamida/ Pirazinamida/ Cicloserina. - Estreptomina/Pirazinamida/PAS. Diseñado para países que usaban inicialmente combinaciones de isoniacida/tioacetazona, porque existe resistencia cruzada entre tioacetazona y ethionamida.
Posteriormente	- Rifampicina/ Etambutol. (antes de la terapia abreviada).
Actualmente	- 2HRZES / 7HRE como primer retratamiento.

Tabla 6. Principios de tratamiento de la TBC Multirresistente

<ul style="list-style-type: none">- Hacer test de sensibilidad (sí es posible incluyendo Z y E).- Usar mínimo 4 drogas inicialmente y preferiblemente más.- No agregar una droga nueva a un esquema dudoso. <p>Posibles regímenes: Ethionamida (por lo menos los primeros dos meses), ofloxacino, etambutol y pirazinamida si es que aún son sensibles, más una droga inyectable (estreptomina, paromicina, kanamicina o amikacina).</p> <p>Posibles adiciones: PAS, cicloserina.</p>

5. TRATAMIENTO DE CONDICIONES ESPECIALES

Tratamiento de enfermos con baciloscopías negativas

Estudios hechos en Hong Kong demostraron que en un 40% de los enfermos que sólo tienen cultivos positivos, su enfermedad progresa si se los deja evolucionar espontáneamente. Por otra parte, tanto los esquemas diarios los como intermitentes, demostraron que bastaba una duración total del tratamiento de sólo 4 meses en estos casos.

Tuberculosis de la columna vertebral

En el mal de Pott se vio inicialmente que la quimioterapia sola daba los mismos resultados que la quimioterapia asociada a reposo prolongado. Posteriormente se demostró que la inmovilización de la columna tampoco agrega nada a la quimioterapia. La cirugía radical asociada a la quimioterapia en algunos lugares significó una mejoría importante, mientras que en otros no, por lo que no parece clara su

indicación. En general basta dar HR por 6 meses para obtener una buena respuesta.

Esteroides

Con la idea de despertar o activar a los bacilos "durmientes", sobre los cuales las drogas actúan mal, en Madrás se diseñó un estudio que comparaba la quimioterapia sola, con la misma quimioterapia asociada a esteroides. Los resultados del tratamiento fueron iguales en los dos grupos.

Silicosis

Un régimen de SHR diario mantenido por 8 meses redujo las recaídas a 2%; en cambio, cuando se daba por 6 meses, éstas alcanzaban al 20%.

Quimioprofilaxis

Parece claro hoy en día que la H protege a los enfermos infectados con riesgo de enfermar; el rol de la R es todavía incierto. Lo que sí parece improbable es que la Z proteja en estos casos.

6. DESARROLLO DE NUEVAS DROGAS ANTI TBC

La "Global Alliance for Development of TB Drugs" es una institución con cuyo principal objetivo es promover la investigación de nuevas drogas que mejoren el tratamiento de la tuberculosis especialmente en los países en desarrollo.

Con el objeto de estudiar la eficacia de la rifapentina (RP), una rifamicina de vida media más larga, lo que permitiría administrarla sólo una vez por semana, se han efectuado 3 ensayos controlados, los tres con criterios de inclusión comunes: adultos con tuberculosis pulmonar demostrada al cultivo, pruebas hepáticas y renales normales y consentimiento informado. Se excluyeron principalmente los pacientes resistentes, los antes tratados, las embarazadas y los HIV (+).

En el primer estudio de Hong Kong, los pacientes fueron inicialmente tratados con 4 drogas 3 veces por semana durante dos meses (2HRZS). En la segunda fase se hicieron 3 grupos: 4HR 3 veces por semana (control), 4HP 1 vez por semana y 4HP2/3, en el cual de cada 3 dosis de H una de P era omitida para simular poca adherencia. La P en este ensayo, fabricada en China, aparentemente tenía una biodisponibilidad menor que la europea. Las recaídas fueron 4,2%, 10,2% y 11,2% respectivamente. La resistencia a H no influyó en los resultados, como era de esperar.

El segundo es un estudio multicéntrico, efectuado principalmente en Sud África comparando esquemas estándar con otros con HP una vez por semana en la fase de continuación. El número de enfermos fue similar al de Hong Kong, pero esta vez la droga fue preparada en "países occidentales". En este estudio las recaídas fueron mayores en los que recibían HP una vez por semana en la segunda fase.

El tercer estudio llevado a cabo por el CDC de Atlanta incluyó muchos más enfermos que los otros dos y se realizó en USA y Canadá solamente. Nuevamente hubo muchas más recaídas en los grupos tratados con HP una vez por semana en la segunda fase. Un hallazgo interesante de esa investigación fue que de los 5 pacientes HIV (+) que recayeron y que usa-

ban P, 4 tenían cepas sólo resistentes a la rifapentina, un fenómeno que no había ocurrido anteriormente.

Para buscar las razones por las cuales la P administrada una vez por semana podría haber fallado se está estudiando actualmente la actividad bactericida temprana de la P *versus* la R. Por otra parte, el 98% de la P va unida a las proteínas del plasma, de modo que actualmente se están ensayando dosis mayores de esta droga de 900 y hasta 1.200 mg en vez de los 600 mg empleados hasta ahora.

7. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LAS DROGAS

La resistencia a drogas siempre se debe a mutación genética cromosómica, ya que las micobacterias no tienen plasmidios. Los mecanismos que favorecen su desarrollo son fundamentalmente la monoterapia, pero también la selección gradual de microorganismos resistentes durante las terapias asociadas, cuando hay importantes fallas de adherencia al tratamiento, sobre todo en la fase inicial. De hecho, el 90% de las recaídas son aún sensibles a las drogas recibidas anteriormente y sólo el 10% presentan resistencia con patrones variables a una o más de ellas, lo que sugiere que existe una mezcla de organismos sensibles y resistentes.

El mecanismo de aparición de resistencia con los tratamientos asociados puede explicarse por una diferente velocidad de acción de las drogas, por un efecto postantibiótico (período de frenación) diferente en los distintos fármacos o por el empleo de dosis insuficientes.

Aspectos técnicos de los tests de sensibilidad

Las distintas drogas antituberculosas pueden tener un comportamiento inestable o estable al ser sometidas a los estudios de sensibilidad, lo que determina la facilidad con la que ellas se pueden estudiar. Así, son inestables la S (y otros aminoglicósidos) y la Eth. Son fármacos de comportamiento estable la H, R y E.

Existen dos tipos de tests de sensibilidad, los directos y los indirectos. Los directos consisten en inocular esputo en un medio que con-

Tabla 7. Genes donde actúan las drogas cuyas mutaciones producen la resistencia

Rifampicina	rpoB	Inhibe transcripción
Isoniacida	KatG, inhA, KasA, ahpc	Metabolitos activos inhiben síntesis de pared celular
Pirazinamida	pncA	Amidasa convierte pirazinamida en ácido piranoico
Etambutol	embA, B, C	Inhiben síntesis pared celular
Estreptomina	rrs, rpsL	Inhibe síntesis de proteínas
Quinolonas	gyrA	Inhibe plegado de proteínas

tenga las drogas, pero sólo se pueden hacer cuando las baciloscopias son positivas al examen directo de expectoración. Los tests indirectos se basan en hacer crecer los bacilos en un medio de cultivo y posteriormente inocularlos en otro medio que contenga las drogas. Este es el procedimiento que se emplea de rutina en la mayoría de los laboratorios y que tiene la desventaja de tardar en el tiempo.

Los resultados de los tests pueden ser leídos mediante 3 técnicas diferentes: La Concentración Inhibidora Mínima (CIM), la razón de resistencia (“resistance ratio”) y el método de las proporciones. La CIM es el test más estandarizado, y junto al “resistance ratio” es uno de los métodos más recomendables. El test de las proporciones, que es el más empleado internacionalmente, es más laborioso. Además, depende de que el inóculo esté homogéneamente disperso y que no queden grumos, para que no exista variación en el conteo de colonias. Esta técnica fácilmente puede introducir errores que afortunadamente no son de gran importancia clínica.

Los test de sensibilidad a la Z deben ser realizados en medio ácido. El empleo de nicotinamida es más simple que el de Z y permite igualmente estudiar la sensibilidad a esta última, ya que no requiere de medio ácido y se basa en que el gen pncA codifica para amidasa, la que deamina la nicotinamida y pirazinamida. Se utiliza un medio con nicotinamida en concentración de 0,5, 1 y 2 mg/ml. Si la cepa es sensible a la Z su crecimiento es inhibido por 0,5 mg/ml de nicotinamida; en cambio, si es resistente, crece con la concentración de 2 mg/ml. Los estudios de sensibilidad a los llamados fármacos de segunda línea son menos confiables, tanto por sus dificultades técnicas, cuanto porque no han sido validados en la clínica.

En los casos de fracaso o recaída es importante conocer si los gérmenes son aún sensibles o si se han hecho resistentes a las drogas empleadas, lo que obligará a modificar el esquema de tratamiento.

En los regímenes que tienen en la fase de continuación HR es muy importante conocer la sensibilidad a estas drogas. Cuando hay resistencia sólo a H, los resultados son buenos, pero si hay resistencia sólo a R, es altamente probable que el tratamiento falle. Si hay resistencia a HR el fracaso es seguro.

Cuando el régimen de continuación es con HE, la resistencia a H pasa a ser más importante, ya que puede determinar fracaso del tratamiento.

TESTS DE SENSIBILIDAD RAPIDA

Los tests de sensibilidad rápida pueden ser genómicos o fenotípicos. Los genómicos determinan las mutaciones genéticas responsables de la resistencia, en tanto que los fenotípicos detectan el crecimiento de los bacilos en presencia de diferentes drogas. Los métodos genómicos en general son más caros y requieren considerable tecnología; sin embargo, su correlación con los métodos fenotípicos es buena. En el futuro se desarrollarán nuevos métodos fenotípicos rápidos. Existen varias técnicas para realizar tanto los estudios genómicos como los fenotípicos (Tabla 7).

Algunas drogas como R, Z y quinolonas, tienen un sólo gen causante de la resistencia; en cambio, otras como E, S y H tienen varios genes responsables. En la práctica, el test de sensibilidad genómico más empleado es el de la R, porque tiene un solo gen involucrado en la resistencia y porque, además, cuando hay resistencia a la R casi siempre la hay también a la H.