

## ***Quousque tandem abutere, Catilina, patientia nostra?*** **Cicerón, Primera Catilinaria, 63 a.C.**

**Autor:** Domingo Palmero

Profesor Titular de Neumonología (UBA y USAL) - Director del Instituto Prof. Dr. R. Vaccarezza (UBA) - Jefe División Neumotisiología, Hospital Dr. F. J. Muñiz (GCBA)

El uso de un inyectable en el tratamiento de la TB, la estreptomina, fue el primer paso en la obtención de una terapia eficaz de la enfermedad. El primer ensayo controlado se publicó en 1948<sup>1</sup> pero rápidamente se observó que la aplicación en monoterapia seleccionaba cepas resistentes. Luego surgieron varias drogas anti-TB eficaces que al asociarse lograban una curación sostenida, sin seleccionar resistencias.

Es así que el uso de inyectables quedó ligado al tratamiento de la TB, aunque por sus reacciones adversas y la incomodidad de la administración se ensayaron con éxito varios esquemas, fundamentalmente el que seguimos usando desde por lo menos 1980, denominado “tratamiento acortado” que está basado en la asociación bactericida isoniacida-rifampicina-pirazinamida.

Lamentablemente la eficacia del tratamiento anti-TB se vió comprometida por la emergencia de cepas resistentes, inicialmente llamadas “polirresistentes” y luego “multirresistentes”, hasta llegar a la situación actual en la que OMS estima 558.000 casos nuevos de TB-MDR y RR (multidrogorresistente y rifampicina resistente) en el mundo<sup>2</sup>.

Desde 2000, un Comité creado al amparo de OMS, denominado Green Light Committee (GLC) propugna el enfoque programático de la TB-MDR basándose en regímenes de tratamiento de 1,5 a 2 años de duración con fármacos como fluoroquinolonas, cicloserina, etionamida, PAS o pirazinamida y la aplicación de un inyectable (preferentemente Kanamicina) en la fase inicial. Estos regímenes, en el caso de pacientes adherentes a tan largos y penosos tratamientos nos han brindado hasta ahora buenos resultados, so pena de los efectos adversos de los medicamentos, especialmente la toxicidad sobre el VIII° par y el riñón de la kanamicina u otros inyectables de segunda línea que podían reemplazarla (amikacina o capreomicina).

En 2018 se publica un estudio IPD (*individual patient data analysis*) sobre 12.030 pacientes con TB-MDR en el cual se sopesa la eficacia de los distintos fármacos utilizados en relación al éxito terapéutico y la mortalidad. Tres fármacos demostraron una reducción significativa en la mortalidad y un aumento, también significativo, del éxito terapéutico cuando fueron utilizados (bedaquilina, levofloxacina o moxifloxacina y linezolid); mientras que otros dos (clofazimina y cicloserina) correlacionaron con el aumento del éxito terapéutico. Los inyectables como estreptomina y amikacina quedaron relegados en este fundamental estudio como fármacos para agregar a esquemas en los que no se pueden utilizar una o más de las cinco drogas mencionadas anteriormente.

En marzo de 2019, OMS publica las Guías consolidadas sobre el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente<sup>4</sup>. En las que se recomienda un esquema de tratamiento para la TB-MDR/RR basado en un *core* terapéutico de bedaquilina, fluoroquinolona, linezolid y por lo menos una de las dos drogas que mostraron eficacia significativa (cicloserina o clofazimina) en una fase inicial de 6 meses, seguida por una de continuación de aproximadamente 12 meses sin la bedaquilina (según la gravedad y la evolución del paciente). El régimen es totalmente oral y emplea una mayoría de drogas bactericidas, lo cual le añade confiabilidad. Los fármacos del régimen totalmente oral tienen sus reacciones adversas, especialmente el linezolid, que habrá que evaluar con el tiempo y la generalización de su uso.

En el excelente trabajo de Rafael Laniado Laborín y col. se exponen claramente los problemas ligados al uso de inyectables en tuberculosis en la Clínica de TB-MDR del Hospital de Tijuana, México, especialmente la ototoxicidad<sup>5</sup>. No puede pretenderse que de la noche a la mañana se suspendan los antiguos regímenes basados en el inyectable y se pase a los nuevos regímenes totalmente orales. La TB-MDR/RR es manejada en la actualidad en base a un enfoque programático que pone gran énfasis en el cuidado centrado en el paciente. La cuantificación y programación de la compra de los medicamentos necesarios para implementar el nuevo régimen lleva su tiempo (no menos de un año en la mayoría de los Programas de control de TB). La implementación progresiva de los nuevos regímenes nos mostrará su eficacia (hay pocas dudas en este aspecto) y lo que es muy importante la aparición de reacciones adversas, por lo que es fundamental que se ejerza una farmacovigilancia activa dado que emplearemos nuevos fármacos y otros repropuestos en forma prolongada. Aguardamos con esperanza las publicaciones con un alto número de casos tratados de este modo y que las reacciones adversas que puedan surgir de su uso combinado sean aceptables.

De todos modos, quiero cerrar este editorial que comenzó con la célebre frase de Cicerón, con otra de Alexander Pope: “No seas el primero en ensayar lo nuevo, ni tampoco el último en dejar a un lado lo viejo”.

## Bibliografía

1. Marshall G, Blacklock JWS, Cameron C, et al. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ*. 1948; 2: 769-82.
2. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20
3. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018; 392 (10150): 821-34.
4. WHO consolidates guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3
5. Jimenez-Gracia AI, Félix Ponce M, Laniado-Laborin R. Inyectables de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente ¿Porque los seguimos utilizando? *Rev Am Med Resp*. 2019; 3: 171-4.