

Estudio: "Tuberculosis con resistencia a rifampicina en España, datos preliminares"

José-María García-García¹, Teresa Rodrigo Sanz², Sofía Samper Blasco³, Antonia Sáez Díaz⁴, José Antonio Gullón Blanco⁵, Fernando Alcaide Fernández De Vega⁶, José Antonio Caminero Luna⁷, Grupo de resistencia a rifampicina del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de SEPAR⁸

¹Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB). Asturias. ²Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB). Logroño. ³Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. ⁴Departamento Estadístico de Axioma Comunicaciones. Sevilla. ⁵Hospital Universitario San Agustín. Avilés. ⁶Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. ⁷Hospital Universitario Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁸Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Barcelona.

Resumen

Fundamentos: El objetivo del estudio es conocer las características de los pacientes con tuberculosis con resistencia a rifampicina sola (TB-RR) o ampliada (TB-MDR, XDR) en España.

Material y método: Es un estudio observacional de una cohorte de pacientes diagnosticados desde enero de 2019. Los datos fueron introducidos, a partir de noviembre de 2021, en una encuesta específica relacionada con factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Se presentan datos preliminares.

Resultados: 51 pacientes incluidos hasta noviembre de 2022. La edad media era 40.4±17.7 años, 37 eran varones (72,5%), 35 extranjeros (69%), y 2 VIH+ (3,9%), con tratamiento previo de TB 11 (21,6%). Procedían de la mayoría de las Comunidades Autónomas, principalmente Madrid 12 casos, Andalucía 10, Cataluña 9. Tenían TB-RR (5), TB-MDR (41), TB-XDR (5). Recibieron bedaquilina 23 (45%), linezolid 42 (82%), quinolonas 41 (80%) y delamanid 11 (21%). Hubo asesoramiento del tratamiento en 30 (58,8%). Hubo dificultades para la autorización de fármacos (principalmente bedaquilina) en 23 (45%). Clasificación final en 36 pacientes (15 pendientes de evaluación): tratamiento con éxito en 29 (80,5%), 2 fallecimientos (5,5%) (1 por TB); pérdida de seguimiento 5 (13,9%).

Conclusiones: Un porcentaje elevado de pacientes eran inmigrantes, existieron dificultades para la prescripción de bedaquilina, el resultado final del tratamiento fue satisfactorio.

Palabras clave:

Tuberculosis. Resistencia. Tratamiento.

Study: "Rifampicin Resistant Tuberculosis in Spain. Preliminary data"

Summary

Introduction: The aim of the study is to determine the characteristics of patients with rifampicin resistant tuberculosis alone (RR-TB) or extended (MDR-TB, XDR) in Spain.

Material and method: This is an observational study of a cohort of patients diagnosed since January 2019. The data were entered, starting in November 2021, in a specific survey related to risk factors, diagnosis, and treatment. We present preliminary data.

Results: There were 51 patients included up to November 2022. The mean age was 40.4±17.7 years, 37 men (72.5%), foreigners 35 (69%), HIV+ 2 (3.9%), with previous TB treatment 11 (21.6%). They came from most of the Spanish Autonomous Communities. They had RR-TB (5), MDR-TB (41), XDR-TB (5). Twenty-three patients (45%) received bedaquiline, 42 (82%) linezolid, 41 (80%) quinolones, and 11 (21%) delamanid. There was treatment advice in 30 (58.8%). There were difficulties for the authorization of drugs (mainly bedaquiline) in 23 (45%). Final classification in 36 patients (15 pending final evaluation): successful treatment in 29 (80.5%), 2 deaths (5.5%) (1 due to TB); 5 (13.9%) lost to follow-up.

Conclusions: A high percentage of patients were immigrants, there were difficulties in prescribing bedaquiline, and the results of treatment were satisfactory.

Key words:

Tuberculosis. Resistant. Treatment.

Introducción

La tuberculosis (TB) con resistencia a rifampicina sola o ampliada incluye a la TB con resistencia a rifampicina (TB-RR), la TB con resistencia a al menos a rifampicina e isoniacida (TB-MDR, del inglés *multidrug resistant tuberculosis*) y la TB con MDR y además resistencia a quinolonas y/o aminoglucósidos inyectables (TB-XDR de *extensively resistant tuberculosis*)¹. Las siglas TB-RR/MDR se usan para definir de forma global a los pacientes con TB con resistencia a rifampicina.

Según el informe anual de la OMS de 2022 en referencia a la situación mundial de la TB², en el año 2021 se estima que hubo 10,6 millones (de 9,9 a 11) de casos en el mundo con un aumento del 4,5% en relación con el año previo, rompiendo un descenso anual del 2% en las últimas dos décadas. También han aumentado los casos de TB-RR/MDR, con una estimación de 450.000 casos (de 339.000 a 501.000) y un aumento del 3,1% en relación a 2020. Tres países tenían el 42% de los pacientes: India (26%), la Federación Rusa (8,5%) y Pakistán (7,9%).

Con respecto a España, existen datos en relación al número de pacientes diagnosticados de TB-RR/MDR, tanto en estudios realizados^{3,4} como en los informes epidemiológicos publicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)⁵. La situación en España es más favorable en relación a la situación mundial, con un porcentaje de casos de TB-MDR primaria del 0,1% en autóctonos y del 2,2% en inmigrantes³ y con un número de pacientes anuales que se puede considerar pequeño en relación a países de nuestro entorno y del mundo, puesto que en una publicación del Grupo de Trabajo en TB-MDR de la Red Española de laboratorios⁴ refieren 834 pacientes diagnosticados en un periodo de 20 años, con una distribución anual bastante homogénea (figura 3 de referencia 4). Sin embargo, existen escasos datos y no conocemos publicaciones de cohortes acerca de la TB-RR/MDR en España, en especial en lo que se refiere a su tratamiento, seguimiento y clasificación final. Por lo tanto, creemos que los resultados de nuestro estudio pueden complementar los datos epidemiológicos globales de los informes de RENAVE, y los emitidos por OMS y ECDC en relación con España⁵⁻⁷.

El objetivo del estudio es, por lo tanto, conocer las características de los pacientes con TB-RR-MDR en España y analizar qué tratamiento reciben, y qué evolución tienen.

Material y método

Se trata de un estudio observacional de una cohorte de pacientes con TB con resistencia a rifampicina sola (TB-RR) o ampliada (TB-MDR, TB-XDR) diagnosticados por miembros del PII-TB de SEPAR (incluye neumólogos, médicos de MI-Infeciosas,

microbiólogos, epidemiólogos, enfermeras gestoras de casos y Unidades de TB). Los datos fueron introducidos en una encuesta específica en la que se recogieron datos relacionados con factores de riesgo de la TB-RR/MDR tales como tratamientos previos, lugar de origen y nacimiento y contacto con pacientes con TB con resistencia a fármacos; también datos del método diagnóstico de resistencia utilizado y de los fármacos a los que presentan resistencia; información del tratamiento (fármacos, número, dosis, tiempo de tratamiento, efectos secundarios) así como la clasificación final del mismo según definición y criterios establecidos por la OMS (tratamiento satisfactorio, fracaso de tratamiento, muerte debida a TB o a otras causas y pérdida en el seguimiento). Como datos adicionales, se incluyeron el lugar (dispositivo asistencial) de tratamiento, las dificultades para conseguir y/o administrar los fármacos y las posibilidades de consejo o supervisión de la terapia por expertos.

Se incluyeron pacientes diagnosticados desde 2019 y la recogida de datos se inició en noviembre de 2021; la inclusión de casos estará abierta hasta junio de 2023. Los datos del registro están anonimizados y cada investigador accede con clave de acceso y contraseña solamente a sus pacientes. Para el análisis descriptivo se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS *Statistics* 25 con un nivel de confianza del 95%.

Resultados

Se presentan datos preliminares del estudio, en relación con los 51 pacientes incluidos hasta noviembre de 2022. Tenían afectación pulmonar 42 (84%). La edad media era 40,4±17,7. Un total de 37 eran varones (72,5%) y 14 mujeres (27,5%). 35 (69%) eran extranjeros y 2 (3,9%) VIH+. Habían recibido tratamiento previo de TB 11 (21,6%). Los pacientes procedían de la mayoría de las Comunidades Autónomas (Madrid aportaba 12 casos, Andalucía 10, Cataluña 9, Valencia 7, Canarias 4, resto 9).

Tenían TB-RR (5), TB-MDR (41) y TB-XDR (5). Recibieron bedaquilina 23 pacientes (45%), linezolid 42 (82%), quinolonas 41 (80%) y delamanid 11 (21%). En la Tabla 1 se muestra el número y porcentaje de pacientes tratados con dichos fármacos a lo largo de los años de estudio.

El médico responsable solicitó asesoramiento del tratamiento en 30 pacientes (58,9%). Hubo dificultades para la autorización de fármacos (principalmente bedaquilina) en 23 pacientes (45%).

En cuanto a la clasificación final de 36 pacientes, sin tener en cuenta 15 casos en tratamiento y por lo tanto pendientes de clasificación final, hubo tratamiento con éxito en 29 (80,5%) (21 curados y 8 con tratamiento completado); hubo 2 fallecimientos (5,5%) (1 por TB); pérdida de seguimiento en 5 (13,9%)

Tabla 1. Pacientes tratados anualmente con fármacos del grupo A de la OMS y con delamanid.

| Año paciente | 2019 N = 2 (3,9%) | | 2020 N = 4 (7,8%) | | 2021 N = 15 (29,4) | | 2022 N = 30 (58,8) | | p* |
|---------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|-------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Fármaco que recibe | | | | | | | | | |
| Bedaquilina | 1 | 50,0 | 2 | 50,0 | 6 | 40,0 | 14 | 46,7 | 0,970 |
| Delamanid | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 33,3 | 6 | 20,0 | 0,404 |
| Linezolid | 2 | 100 | 4 | 100 | 15 | 100 | 21 | 70,0 | 0,054 |
| Quinolonas | 2 | 100 | 4 | 100 | 12 | 80,0 | 23 | 76,7 | 0,631 |

*Número y porcentaje de pacientes que tomaban cada fármaco por anualidades.

Discusión

El estudio de una cohorte de pacientes con TB-RR/MDR/XDR tratados en España, en sus datos preliminares, demuestra un alto porcentaje de pacientes extranjeros, dificultades para la autorización del uso de diversos fármacos, en especial de bedaquilina, y un buen cumplimiento en los pacientes en los que se ha llegado a una clasificación final del tratamiento que se traduce en un elevado porcentaje de tratamientos exitosos.

El porcentaje de pacientes extranjeros en nuestra cohorte es elevado (69%) y muy superior al descrito en pacientes con TB sensible, tanto en un estudio realizado por el PII-TB⁸ en 1.490 pacientes en el que se encontró que eran extranjeros un 29,7%, como en los datos de RENAVE sobre TB en España en 2020 en el que describen que el 34,4% eran extranjeros y en los datos de la ECDC con 33%^{5,7}. Eso puede reflejar la venida de pacientes de países en los cuales la incidencia de TB, y en especial de TB-RR/MDR es mayor que la de España. Ese porcentaje elevado de extranjeros también se observa en otros estudios, como el publicado recientemente en Finlandia en el que encuentran que son nacidos fuera de su país el 70,2% de pacientes con TB-MDR⁹.

Con respecto al tratamiento previo para TB, lo habían recibido 11 pacientes (21,6%), Es conocido que el haber recibido tratamiento previo es un factor de riesgo de desarrollo de TB-RR/MDR y así lo confirma el último informe de la OMS² en el que un 3,6% (2,7-4,4) de los casos nuevos tenían TB-RR/MDR, siendo el porcentaje mayor, 18% (de 11 a 26), en los casos tratados previamente; este porcentaje es muy alto, mayor del 50%, en la Federación Rusia y algunos países del Este de Europa y Asia central

En relación con el tratamiento instaurado, y con los fármacos incluidos en el grupo A de la OMS para el tratamiento de la TB-RR/MDR, recibieron bedaquilina un 45% de pacientes, siendo el porcentaje de los que recibieron quinolonas y linezolid superior (80 y 82%). Contrasta este porcentaje bajo de tratamiento con

bedaquilina con las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales que la recomiendan en primer lugar junto con el resto de medicamentos del grupo A de la OMS^{1,10}. Esta baja proporción se puede justificar por las dificultades que los investigadores refieren en relación con la autorización para su uso, señalado en el 45% de pacientes. Es de desear que en un futuro el porcentaje de pacientes tratados con este fármaco aumente, siguiendo las recomendaciones de las normativas. El nuevo posicionamiento del Ministerio de Sanidad sobre la bedaquilina y la inclusión del medicamento entre los fármacos financiados pueden facilitar el tratamiento con este fármaco¹¹.

Con respecto al tratamiento asesorado, en un 58,8% de los pacientes se solicitaba asesoramiento sobre la pauta a administrar a médicos o Unidades de TB expertos en la enfermedad. Es de destacar que, dado el número reducido de pacientes que hay en España anualmente en relación al de médicos que tratan a los pacientes con TB con resistencia, es difícil tener experiencia clínica en el tratamiento de estos enfermos, de ahí que es aconsejable que los médicos que los tratan sean asesorados por organismos o grupos de expertos, y así se recomienda en la normativa de SEPAR sobre TB-RR/MDR¹. Los datos de estudio, con un porcentaje alto de asesoramiento del tratamiento, parecen positivos.

En lo referente a la clasificación final de los pacientes, los resultados demuestran un buen porcentaje de éxito de tratamiento (80,5%), estos datos preliminares del resultado del tratamiento parecen satisfactorios. La cifra de éxito del tratamiento en la TB-RR/MDR es muy variable en los diferentes estudios, dependiendo de los diferentes países, de su incidencia, de sus recursos y del tipo de tratamiento instaurado, individualizado o estándar, tal como se refleja en un reciente estudio sobre el resultado del tratamiento en 16 países de Europa¹². En esta publicación se citan éxitos del tratamiento de hasta el 72 al 85% de los casos en diferentes países europeos con baja incidencia de TB.

Como limitaciones de esta publicación, consideramos que son datos preliminares que han de confirmarse con la totalidad de pacientes que se recojan hasta junio de 2023. El estudio no incluye todos los pacientes diagnosticados y tratados en España, pero están aportados y tratados por profesionales del PII-TB que cubren la mayoría de los hospitales españoles y habituados a estudios de investigación clínica en TB, por lo que pensamos que puede reflejar la práctica clínica de estos pacientes. Como fortalezas, la experiencia en investigación de los médicos colaboradores y el esfuerzo por conseguir el mayor número de casos a través de información de los laboratorios de referencia en el diagnóstico de la TB.

Como conclusiones de este estudio preliminar de pacientes con TB-RR/MDR en España, un porcentaje elevado de pacientes eran inmigrantes, recibieron bedaquilina un número inferior al indicado en relación a las recomendaciones nacionales e internacionales, existieron dificultades para instaurar los tratamientos en relación a la prescripción de bedaquilina, los tratamientos fueron asesorados por expertos en un porcentaje alto de casos y el resultado del tratamiento fue satisfactorio.

Financiación

Proyecto financiado por Beca SEPAR 1100-2020.

Agradecimientos

Grupo de Trabajo de TB Resistente: Antonio Castanera Moros (Hospital Royo Villanova); Ángel Domínguez Castellano (Hospital Virgen Macarena); Alberto Mangas Moro (Complejo Hospitalario La Paz- Cantoblanco-Carlos III); Antoni Noguera Julián (Hospital Sant Joan de Déu); M^a Asunción Pérez-Jacoiste Asín (Hospital Universitario 12 de Octubre); Asunción Seminario Ruiz (Hospital Universitari Joan XXIII); Antoni Soriano Arandes (Hospitales Vall d'Hebrón); Begoña Fernández Infante (Complejo Hospitalario de Navarra); Belén María Navas Bueno (Hospital General Básico Santa Ana); Elena Martínez Robles (Complejo Hospitalario La Paz-Cantoblanco-Carlos III); Enrique Navas Elorza (Hospital Ramón y Cajal); Fernando Alcaide Fernández de Vega (Hospital Universitari de Bellvitge); Francesc Arasa Panisello (Hospital de Tortosa Verge de la Cinta); Francisco Sanz Herrero (Hospital General Universitario de Valencia); Isabel Carpena Martínez (Hospital JM Morales Mesguer); Isabel Suárez Toste (Hospital Universitario de Canarias); Julia Amaranta García Fuertes (Hospital de Txagorritxu); Julen Cadiñanos Loidi (Complejo Hospitalario La Paz-Cantoblanco-Carlos III); José Joaquín Cebrián Gallardo (Hospital Costa del Sol); José Luis Izquierdo Alonso (Hospital Universitario de Guadalajara); Juan Pablo Millet Vilanova (Serveis Clínics); Jesús Rodríguez González

(Hospital Uniersitario Ntra. Sra. de Candelaria); Luis Adolfo Urrelo Cerrón (Hospital de Tortosa Verge de la Cinta); Lucía Ferreiro Fernández (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela); Mariara Calderón Alcalá (Hospital Universitario Infanta Leonor); M^a Elisa Cordero Matía (Hospitales Universitarios Virgen del Rocío); María Espiau Guarner (Hospitales Vall d'Hebrón); Manuel F. García Cabrera (Hospital Universitario Doctor José Molina Orosa); Miguel José Martínez Lirola (Hospital de Torrecárdenas); Magnolia Nieto Marcos (Hospital Dr Moliner); María Somoza González (Consortio Sanitario de Tarrasa); Miguel Zabaleta Murguiondo (Hospital de Valdecilla); Oscar Zoletto Camacho (Hospital Universitario de Ceuta); Pilar Bermúdez Ruiz (Hospital Regional Universitario de Málaga); Pablo Fernández Álvarez (Hospital San Agustín); Patricia Mínguez Clemente (Hospital Universitario Puerta de Hierro); Paz Valiño López (Complejo Hospitalario Juan Canalejo); Salvador de la Torre Carazo (Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla); Sara Hernández Egido (Hospital Severo Ochoa); Sarai Quirós Fernández (Hospital Universitario de Basurto); Xavier Casas García (Serveis Clínics).

Bibliografía

1. Caminero JA, García-García JM, Caylá J, Palacios JJ, García-Pérez FJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR "Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos". *Arch Bronconeumol*. 2020;56:514-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.021>
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (consultado 23-2-2023). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1474924/retrieve>
3. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, Calpe JL, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:24-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.001>
4. Iglesias MJ, Ibarz D, Cebollada A, Comín J, Jiménez MS, Vázquez MC, et al. Spanish Working Group on MDRTB. The value of the continuous genotyping of multi-drug resistant tuberculosis over 20 years in Spain. *Sci Rep*. 2020;10:20433. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77249-x>
5. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2020. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (consultado 23-2-2023). Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_Informe%20vigilancia%20TB_2020.pdf
6. WHO. Global tuberculosis report 2022. *Tuberculosis profile Spain 2021* (consultado el 23-2-2023). Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22EN%22&iso2=%22ES%22

7. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Stockholm: ECDC; 2022. Page 168, Spain (consultado el 23-2-2023). Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2022_0.pdf
8. 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016272>
9. Korhonen V, Kivelä P, Haanperä M, Soini H, Vasankari T. Multidrug-resistant tuberculosis in Finland: treatment outcome and the role of whole-genome sequencing. *ERJ Open Res*. 2022; 8:00214-2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00214-2022>
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (consultado el 23-2-2023). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1485675/retrieve>
11. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT/V2/20102022 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Bedaquilina (Sirturo®) Fecha de actualización. [20.10.22]. (consultado 23-2-2023). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Sirturo-%28bedaquilina%29.pdf>
12. Günther G, Van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D. *et al.* Clinical management of multidrug-resistant tuberculosis in 16 European countries. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:379-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2141OC>