

# Situación actual de tuberculosis multiresistente

Dr. Joan Roca i Martínez

II Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Altea, 4, 5, y 6 de marzo de 2004

## Introducción

La resistencia a los fármacos antituberculosos se puso de manifiesto de forma temprana en el comienzo de la era de los tuberculostáticos. En 1947 se describió la resistencia a la estreptomina y al año siguiente apareció la primera publicación de una serie de casos, tratados con este fármaco, que tras un periodo inicial de mejoría acababan con fracaso terapéutico y mostraba un resultado igual a los pacientes no tratados<sup>1</sup>

El fenómeno suscitó un renovado interés cuando en la década de los noventa, se produjeron pequeñas epidemias en Nueva York, Nueva Jersey, y Florida con cepas que presentaban resistencia asociada a dos tuberculostáticos de primera línea como son la isoniacida (INH) y la rifampicina (RMP) y que afectaban principalmente grupos de riesgo con pacientes hospitalizados, grupos marginales y especialmente a los infectados por VIH. La mortalidad en estos casos fue alta tanto entre los infectados como entre los que no lo estaban<sup>2</sup>.

## Mecanismo de aparición de la resistencia y/o multiresistencia

La resistencia a los tuberculostáticos se clasifica en primaria y adquirida. La primaria aparece en aquellas personas que nunca recibieron tratamiento y que por lo tanto han sido contagiados por una cepa resistente. La adquirida se desarrolla durante el tratamiento por la administración de un régimen terapéutico inadecuado (monoterapia) o por cumplimiento incorrecto del mismo.

El fenómeno de la resistencia se explica por mutaciones espontáneas a nivel cromosómico que acontecen en el genoma del *M. tuberculosis*. Se han podido identificar los genes responsables de la resistencia. Para la INH son cuatro los genes implicados (*katG*, *inhA*, *kasA* y *oxyR-ahpC*), en el caso de la RMP es el *rpoB*, para la pirazinamida (PZ) es el *pncA* y para el etambutol (ETB) el *embCAB*.

En presencia de un fármaco determinado que elimina los especímenes sensibles, si una bacteria desarrolla la mutación hacia la resistencia, se produce la selección de este clon resistente, con capacidad de mantener la infección, y ser fuente de contagio a otro huésped. La probabilidad de aparición de una cepa resistente es diferente para cada antibiótico, así para la INH es de 1 por cada  $10^6$  bacilos, mientras que para la RMP es de 1 por cada  $10^8$ , para la estreptomina o el etambutol son parecidas a la RMP.

La probabilidad de que aparezca una cepa resistente a 2 o más fármacos es muy baja y se obtiene multiplicando las probabilidades de cada uno de ellos, por ejemplo: INH + RMP = 1 por  $10^{14}$ . Éste es el fundamento de la terapia múltiple de la tuberculosis ya que con la utilización conjunta de dos o más antibióticos podemos prevenir eficazmente el fenómeno de la resistencia. Conceptualmente se define como TMR aquella que presenta resistencia asociada de INH y RMP como mínimo.

## Situación epidemiológica mundial

En el último informe del Global Project on Antituberculous Drug Resistance Surveillance (GPADRS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), de Abril del 2000 aporta los siguientes datos sobre un total de 72 países<sup>3</sup>:

La prevalencia de resistencia a más de un tuberculostático en casos nuevos varía entre el 1,7% de Uruguay al 36,9% en Estonia, con una media de 10,7%. En 14 países o regiones se halló una prevalencia de TMR superior al 3% (definido como nivel alto).

Sierra Leone, Zimbabue, Swaziland, Perú, Bolivia, Brasil, Nepal, Corea y Rumania presentaban cifras críticas, con más de 500 casos nuevos de TMR por año.

Dos de los países más habitados del mundo, China y la India y que representan el 40% de toda la tuberculosis mundial, tiene alta prevalencia de TMR. En Henan, la provincia más poblada China, se halló un 11% de casos nuevos con TMR y en Tamil Nadu, de la India, un 3,4%. En este último caso la resistencia a la INH era del 15% y a la RMP del 4,4%. También preocupan los hallazgos en el Este europeo, con tasas de prevalencia en casos nuevos del 14% en Estonia, del 9% en Letonia y en la Federación Rusa con tasas del 9% en Ivanovo y del 6,5 en Tomsk Oblasts. Alarmantes son los datos publicados en algunas prisiones de Rusia con cifras del 24,6 hasta casi el 40% de enfermos con TMR<sup>4</sup>.

### **Situación epidemiológica en Europa occidental y EEUU**

En el mundo occidental la mayoría de los países se han visto obligados a desglosar los datos distinguiendo entre población autóctona e inmigración, ya que los casos de resistencias importados tienden a sesgar los resultados y no son fiables para evaluar correctamente la eficacia de los programas de lucha antituberculosa diseñados para la población nativa. Así en Noruega la tasa de TMR en la población total es del 1,9% mientras que en la autóctona es nula. Algo parecido ocurre en Suecia con cifras de resistencia del 0,6% en población total pero del 0% en la nativa. En zonas más próximas a nosotros, Francia presenta unas tasas de TMR parecidas a las nuestras, del 0,3% en población total y del 0,2% en autóctona, mientras que en Portugal es sensiblemente mayor con una cifra del 1,8% en población general. En Inglaterra y Alemania la TMR es relativamente alta por efecto de la inmigración, con tasas de 1,3% y 1,8% respectivamente, pero disminuyen notablemente si se considera sólo a la población autóctona<sup>3, 5</sup>.

En EEUU la cifra de TMR es del 2,2% sin encontrar diferencias entre nativos e inmigrantes<sup>6</sup>.

### **Situación epidemiológica en España**

En nuestro país los estudios efectuados durante la década de los noventa en diferentes ciudades y comunidades arrojan unas cifras semejantes a las de los países occidentales con baja prevalencia. La resistencia primaria global se sitúa entre el 8,9% (Sevilla-Huelva 1990-94) y el 0,9% (Reus 1990-92). En capitales como Madrid (1990-99), Barcelona (1995-97), Valencia (1993-96), Zaragoza (1993-97) y Santiago (1989-93) son de 5,3%, 5,7%, 6,5%, 5,9% y 4,8% respectivamente, con una media general para todos los estudios del 4,6%. La tasa media de TMR primaria es del 0,37% oscilando de 0 (Castilla-La Mancha, Castilla-León, Ferrol, Mallorca, Reus, Santiago, Vizcaya) hasta 2,4% en Madrid. Entre estos dos extremos se hallan las tasas de 0,9% en Barcelona, 0,6% en Murcia, 0,5% en Zaragoza y de 0,2% en Castellón<sup>7</sup>.

### **La tuberculosis resistente en pediatría**

No existen datos de incidencia de resistencia a los antituberculosos en niños y adolescentes en nuestro medio y las referencias se limitan a comunicaciones de casos aislados. En nuestro centro en el período 1995-2002, de 85 casos de tuberculosis por diagnóstico clínico se confirmó bacteriológicamente en 48 (56,4%) mediante cultivo y/o técnica de PCR. De ellos se efectuó un estudio de sensibilidad en 19 pacientes hallando 4 casos de resistencia a un fármaco, uno a la INH y tres a PZ. Los tres casos de resistencia a la PZ fueron importados, dos niños procedían de la Federación Rusa y otro de la India<sup>8</sup>.

El fenómeno de la multiresistencia en edades pediátricas debe sospecharse en tres situaciones. 1) Posible contagio a partir de un caso con TMR conocida. 2) Tuberculosis en un niño que procede o ha viajado a un área de alta prevalencia de TMR. 3) Cuando ha habido un fracaso del tratamiento o bien un flagrante incumplimiento del mismo. En un estudio reciente efectuado en África del Sur se describe una serie de 39 niños con TMR, en 27 se identificó la fuente de contagio en adultos. En el 68% de los casos se halló el mismo patrón de multiresistencia que en el contacto. En el tratamiento basado en el antibiograma se utilizaron combinaciones de hasta 11 fármacos distintos<sup>9</sup>.

### **El diagnóstico de la resistencia**

El diagnóstico de la resistencia a los fármacos antituberculosos es complejo y prolongado. En primer lugar exige el aislamiento del bacilo por cultivo, ya que la amplificación de DNA a partir de los especímenes hallados en la muestra obtenida (esputo, jugo gástrico etc.) no permiten el estudio de la sensibilidad. El método habitual para estudio de sensibilidad es lento y precisa de varios meses. Un avance notable es el estudio por técnicas de amplificación molecular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ya que una vez aislado el germen se pueden detectar las mutaciones de los genes responsables de las resistencias. El reconocimiento de estos genes mediante la técnica de PCR permite identificar en dos o tres días, la mayoría de las cepas resistentes. Para determinar la resistencia a la INH se estudian las mutaciones en el *katG* (aunque sólo es responsable de un 50-60% de las resistencias) y en el caso de la RMP el hallazgo de mutaciones en el *rpoB*, no solo nos indica la resistencia a este fármaco sino que muchas veces es sinónimo de tuberculosis multiresistente (TMR). Se efectúa el estudio del gen *rpoB* para determinación de resistencia a rifampicina, y del gen *KatG* para resistencia a isoniazida.<sup>10,11</sup>

### **El tratamiento de la tuberculosis multiresistente**

El tratamiento de la TMR requiere la participación de profesionales expertos en tuberculosis y deben respetarse unas normas básicas: Debe comprender por lo menos tres medicamentos con sensibilidad conservada. Será necesario utilizar tuberculostáticos de segunda línea. Utilizar, si es posible, fármacos que no se hayan usado anteriormente. No mantener medicamentos de reserva. Es conveniente utilizar un aminoglucósido y la pirazinamida. No añadir un fármaco sólo a un régimen que haya fracasado. En el tratamiento inicial de un caso sospechoso deben utilizarse 4 drogas. El tratamiento debe prolongarse 24 meses o como mínimo 18 meses después de la negativización del esputo. Deberán repetirse los estudios de sensibilidad siempre que se sospeche la aparición de una resistencia.

Los tuberculostáticos de segunda línea son: amikacina, kanamicina y capreomicina, de la familia de los aminoglicósidos, ciprofloxacino y ofloxacino de las quinolonas, la etionamida, la cicloserina y el PAS. En el caso de la multiresistencia se limite a la INH y a la RMP se iniciará un régimen de 4 drogas durante los tres primeros meses con un

aminoglucósido, PZ, etionamida, y ciprofloxacino. Para continuar con etionamida y ciprofloxacino durante un mínimo de 18 meses más<sup>12</sup>.

## Bibliografía

1. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948;2:769-82
2. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SV. The emergence of drug resistance tuberculosis in New York City. *New Engl J Med* 1993; 328:521-6
3. WHO/IUATL Global project on Anti-Tuberculous Drug Resistance. Surveillance antituberculous drug resistance in the world. Report 2: prevalence and trends. Geneva; World Health Organization, 2000
4. Nachega JB, Chaisson RE. Tuberculosis Drug Resistencia: A Global Threat. *Clin Infect Dis* 2003; 36(suppl 1):S24-30
5. Resistant antituberculosis drugs. Feasibility of surveillance. Europe 1997. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:156-59
6. Moore, M, Onorato I M, McCray E, Castro KG Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. *JAMA* 1997;278:833-7
7. March Ayuela P. Resistencia a los fármacos antituberculosos en España. Evolución e influencia del virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*2001;117:59-63
8. Muñoz MC. Diagnóstico de la tuberculosis por PCR. Indicaciones y utilidad. VII Curso de Infectología Pediátrica,. Cursos monográficos de pediatría. Unitat Integrada Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu, 2003
9. Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis; diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child* 2003;88:1106-11
10. Williams, D. L., C. Waguespack, K. Eisenach, J. T. Crawford, F. Portaels, M. Salfinger, C. M. Nolan, C. Abe, V. Sticht-Groh, and T. P. Gillis.. Characterization of rifampin resistance in pathogenic mycobacteria.1994 *Antimicrob. Agents Chemother.* 38:2380-2386
11. Musser, J. M., V. Kapur, D. L. Williams, B. N. Kreiswirth, D. van Soolingen, and J. D. A. van Embden.. Characterization of the catalase-peroxidase gene (katG) and inhA locus in isoniazid-resistant and -susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA sequencing: restricted array of mutations associated with drug resistance. 1996 *J. Infect. Dis.* 173:196-202
12. Crofton J, Chaulet P, Maher D. Directrices para el tratamiento de la tuberculosis fármacoresistente. Organización Mundial de la Salud 1997, WHO/Tb/96.210 (Rev 1)S, pp.31-36