

Tuberculosis multirresistente en España: ¿amenaza o realidad?

R. Menéndez Villanueva y M.^a J. Cremades Romero

Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia.

A finales de la década de los ochenta, cuando países industrializados como los EE.UU. y otros empezaban a constatar un descenso de las tasas de incidencia anual de tuberculosis e incluso de las resistencias a fármacos antituberculosos que hacían presagiar una situación controlada, se detectó la aparición de brotes de tuberculosis multirresistente (TBC-MR) con la consiguiente preocupación y alarma¹. Por ello, es pertinente delimitar la magnitud real del problema en nuestro país.

El fenómeno de las resistencias a fármacos surgió desde que los tratamientos específicos fueron instaurados, y básicamente está provocado por un incorrecto manejo terapéutico. No obstante, los brotes de TBC-MR tienen unas características específicas que justifican la preocupación suscitada^{1,2}. En primer lugar, la multirresistencia incluye dos fármacos esenciales –isoniácida y rifampicina–, y en ocasiones otros de primera línea, lo que condiciona dificultades terapéuticas evidentes. En segundo, incide de forma predominante, aunque no exclusiva, en pacientes VIH+ (80%), con el agravante de afectar sobre todo a aquellos con mayor grado de inmunodepresión. Esta característica conlleva tanto que el período entre el contagio y la enfermedad sea menor –de ahí el carácter *explosivo* de estos brotes– como una elevada mortalidad. Sin embargo, publicaciones más recientes son más optimistas en cuanto a menor mortalidad y mejor respuesta terapéutica^{3,4}. Por último, la propagación se produce persona a persona, corresponde a una infección reciente y acontece en instituciones cerradas como hospitales, cárceles, residencias de inmigrantes y otras.

La situación en España refleja que, si bien en los últimos años se han comunicado algunos brotes de TBC-MR, éstos han sido escasos y aislados⁵⁻⁷. Peña y Ortega⁵, en un estudio transversal, detectan un brote nosocomial y cuantifican tasas de multirresistencia del 5% en los pacientes VIH+, sensiblemente superiores a las encontradas en la población VIH- (0,5%) y mayores que las halladas en prisiones (3,2%)⁸. Esta situación de

aparente tranquilidad contrasta con nuestra peculiar situación epidemiológica caracterizada por una elevada prevalencia de TBC y, por otra, por la coinfección por el VIH, una de las más altas de Europa^{9,10}. A esto hay que añadir el elevado porcentaje de UDVP (usuarios de drogas por vía parenteral) dentro del grupo VIH+ que contribuye a empeorar el panorama por su mala adherencia al tratamiento. Todos estos factores son favorables a la aparición de brotes de TBC-MR. A pesar de ello, España continúa siendo un país con tasas bajas de resistencia primaria a isoniácida, y la evolución en el tiempo de las resistencias no refleja un empeoramiento¹¹. Sin embargo, en una reciente revisión en nuestra área hemos detectado en 1996 un aumento de las resistencias respecto al año previo (datos pendientes de publicación). La vigilancia periódica de las resistencias a fármacos es una herramienta idónea para monitorizar la eficiencia de los programas de control de la TBC.

¿Cómo surgen las resistencias a los fármacos? La resistencia de *M. tuberculosis* surge por la mutación del cromosoma bacteriano y, aunque se han identificado algunos genes causantes, aún hay mecanismos que permanecen sin aclarar. No hay evidencias a favor de que la multirresistencia sea debida a un nuevo mecanismo, y su adquisición surge por mutaciones sucesivas en diferentes *loci*¹². De hecho, la aparición de mutación espontánea de resistencia simultánea a rifampicina y a isoniácida necesitaría una población bacilar de 10¹³⁻¹⁶, cifra que excede cualquier carga bacilar en un individuo.

Las resistencias se clasifican en primarias y secundarias. Las resistencias primarias (RP) se encuentran en individuos que nunca han sido tratados y las secundarias o adquiridas (RS) surgen como consecuencia de tratamientos antituberculosos incorrectos. Esta clasificación tiene interés epidemiológico. En el primer caso, el seguimiento evolutivo de las RP indicaría la presencia de cepas con capacidad de contagio en una comunidad. March Ayuela¹³ sostiene que parte de las RP son debidas a infección por cepas salvajes resistentes más que por transmisión desde pacientes con RS. Las RS indicarían un déficit en el tratamiento o funcionamiento de los programas de control de TBC actuales. Por otro lado, la rápida transmisión de las cepas TBC-MR de forma nosocomial daría lugar a resistencias transmisibles.

Aunque en España, como hemos comentado previamente, las tasas de RP de forma global son bajas, hay di-

Correspondencia: Dra. R. Menéndez Villanueva.
Servicio de Neumología. Hospital La Fe.
Avda. de Campanar, 21.
46009 Valencia.

Recibido: 27-1-98; aceptado para su publicación: 10-2-98.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 229-231)

ferencias geográficas evidentes y destacables en algunos grupos de riesgo. Así, Peña y Ortega⁵ y Pérez Fernández et al¹⁴ describen un aumento de RP a isoniácida en la población VIH+, dato que no encuentran otros autores. Este hallazgo tiene relevancia clínica y epidemiológica, ya que significaría añadir un cuarto fármaco en esta población. Sin embargo, el aumento¹⁵ de las RS en los VIH+ es un dato mejor contrastado y que podría deberse al hecho de que un alto porcentaje de éstos son UDVP, colectivo de reconocido riesgo para una mala adherencia al tratamiento. También se ha especulado sobre la peor absorción intestinal de los fármacos en los VIH+ como explicación del aumento de resistencias. El incremento de las RS también acontece en otros colectivos sociales como son los inmigrantes, indigentes, ex presidiarios o personas con bajo nivel socioeconómico. La característica común en estos grupos es la mala adherencia al tratamiento. Es precisamente en los pacientes con resistencias secundarias donde se describen con más frecuencia resistencias múltiples y multiresistencias¹⁶.

La posibilidad de aumento de la TBC-MR dentro del grupo VIH+ y otros colectivos y en el resto de la población es motivo de preocupación. Sin embargo, los datos mundiales de este problema constatan que la TBC multiresistente no tiene una base de sustentación amplia y difusa y se concentra en determinadas zonas geográficas, y sobre todo en los colectivos ya citados^{16,17}. Así, en Europa se han descrito tasas altas de multiresistencia en Estonia y Lituania y varios brotes de transmisión nosocomial en París, Lyon, Holanda, Italia y España¹⁷. El escaso incremento de resistencias y de brotes de TBC-MR en nuestro país, pese a la situación en precario, puede responder a varias razones. Según March Ayuela¹⁸ obedecería a un simple retraso en la epidemia VIH respecto a los EE.UU., a una mejor aplicación de regímenes terapéuticos y a la inmunidad adquirida por nuestra mayor prevalencia de infección tuberculosa. La primera explicación no sería muy halagüeña, pero una noticia tranquilizadora a este respecto es que la epidemia VIH y la TBC están disminuyendo¹⁰. El aspecto negativo continúa recayendo en la alta coinfección, concentrada sobre todo en grupos de edad que coincide con los de la infección VIH, y en el alto porcentaje de UDVP.

Otro aspecto interesante sería conocer nuestra situación en lo referente a otros colectivos sociales de riesgo de resistencia. Así, en algunos países europeos las resistencias son más frecuentes¹⁷ en estos grupos que en el de VIH+. Los esfuerzos se deben dirigir a identificar pacientes con riesgo de mala adherencia para incluirlos en programas de seguimiento de probada eficacia como los DOT (tratamiento directamente observado). Éstos han demostrado su eficacia en reducir las resistencias. En algunos países con baja renta per cápita y con problemas en los programas de TBC, la TBC-MR es elevada, incluso en los pacientes inmunocompetentes¹⁶.

En este punto, la pregunta clave es: ¿cómo afecta la TBC-MR a las personas inmunocompetentes? Esta transmisión, afortunadamente, es poco frecuente, aunque se sabe cuáles son algunos de los grupos de riesgo^{2,19}: el personal sanitario, funcionarios de prisiones y en general profesionales en contacto con VIH+ y colec-

tivos marginales. Sin embargo, también se han publicado transmisiones por contactos de menor duración, como es el caso de los vuelos comerciales²⁰. La explicación de esta menor transmisión radicaría en la menor capacidad infectante de las cepas de TBC-MR y a que ésta se corresponde con una resistencia a isoniácida de alto nivel (10 mg/l); a diferencia de lo que ocurre con la RP, que se corresponde con una resistencia de bajo nivel (0,2 mg/l) y cuya capacidad de contagio es similar a la de las cepas sensibles^{15,21}. Como apunta Ausina¹⁵, deberían incluirse estas concentraciones críticas en el estudio de sensibilidad in vitro de la isoniácida para delimitar el tipo de resistencia. No obstante, se ha comunicado alguna cepa TBC-MR virulenta con resistencia a isoniácida de bajo nivel que, en el caso de confirmarse, cambiaría radicalmente el panorama descrito¹⁵. Por otro lado, la creencia de que existe una menor virulencia en las cepas multiresistentes no es compartida por todos los autores². En esta línea, Cole y Telenti recomiendan confirmar este supuesto con nuevos estudios que incluyan técnicas genéticas, a la luz del mejor conocimiento de las resistencias²².

Desde una perspectiva clínica, ¿es posible predecir o sospechar las resistencias? Una revisión de la literatura médica pone de manifiesto diversos factores de riesgo, como son los tratamientos específicos previos, los contactos con pacientes de TBC resistente, la pertenencia a colectivos de riesgo, la mala respuesta terapéutica, los viajes a países con alta prevalencia y las lesiones cavitarias en la radiografía. La mayoría de autores coinciden en señalar el antecedente de tratamiento previo como el más frecuente y constante^{2,17}.

El problema radica en la demora en confirmar las resistencias lo que, unido al retraso diagnóstico habitual en la TBC, podría tener un efecto amplificador de este problema ya que es primordial evitar la transmisión nosocomial y el infratratamiento. Los resultados de los estudios de sensibilidad a fármacos tardan en obtenerse unas 3 semanas con los métodos convencionales. Recientemente, se ha desarrollado una técnica de PCR para detectar resistencia a rifampicina (PCR-SSCP) que puede proporcionar información en 24 horas. La ventaja de estudiar la resistencia a rifampicina es que se considera marcador de multiresistencias y que sólo es necesario estudiar un gen (*rpoB*)^{22,23}. Como desventaja está su menor sensibilidad y los problemas derivados de las limitaciones de la reacción en cadena de la polimerasa. En cualquier caso el desarrollo de nuevas técnicas genéticas puede, en un futuro próximo, proporcionar información útil en los mecanismos de transmisión y en la identificación rápida de resistencias²⁴.

Aunque en España hasta el momento actual el problema de la tuberculosis multiresistente no sea preocupante, la amenaza potencial existe y los expertos mantienen el acuerdo de la importancia de vigilar la evolución de las resistencias. El reto consiste en evitar las resistencias y en establecer un diagnóstico precoz mediante un alto índice de sospecha. Conseguir el cumplimiento del tratamiento requiere personal cualificado y los medios necesarios para establecer los DOT para colectivos de riesgo de mala adherencia. En las institu-

ciones cerradas hay que implementar medidas de control de la infección nosocomial. Del cumplimiento o no de estas medidas dependerá que la amenaza se convierta en realidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Frieden TR, Sterling T, Pablos-Méndez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York city. *N Engl J Med* 1993; 328: 521-526.
- Yew WW, Chau CH. Drug-resistant tuberculosis in the 1990s. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.184-1.192.
- Castro KG, Snider DE. The good news and the bad news about multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1.265-1.266.
- Salomon N, Perlman DC, Friedman P, Buchstein S, Kreiswirth BN, Mildvan D. Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1.245-1.252.
- Peña JM, Ortega A. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993-abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 1-6.
- Moreno V, Valencia E, Laguna F, March J, Adrados M, Soriano V et al. Tuberculosis multirresistentes en pacientes con sida [resumen]. *Torremolinos: VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 1996.
- Rivero A, Sánchez MA, Márquez M, Pinerdo A, Santos J, Arana C et al. Tuberculosis multirresistentes en pacientes con sida: descripción de un brote en un hospital de tercer nivel de Andalucía [resumen]. *Torremolinos: VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 1996.
- Chaves F, Dronda F, Ortega A, Alonso-Sanz M, López-Cubero L, González-López A et al. Tuberculosis resistente en una población penitenciaria durante el período 1991-1993. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 85-88.
- Rey R, Ausina V, Casal M, Cayla J, De March P, Moreno S et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 703-707.
- March Ayuela P, García González A. La evolución de la infección VIH/sida en los países desarrollados. Impacto sobre la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 187-193.
- Caminero Luna JA. Situación actual de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 371-374.
- Heym B, Honoré N, Truffot Pernot CH, Barnejee A, Schurra C, Jacobs WR et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *Lancet* 1994; 344: 293-298.
- March Ayuela P. Resistencias primarias y secundarias a las drogas antituberculosas. *Revista IBYS* 1970; 28: 137-174.
- Pérez Fernández JA, Navarro R, Gómez MD. Resistencias iniciales a los principales fármacos antituberculosos en pacientes con infección VIH y tuberculosis pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1993; 29:93.
- Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 15-18.
- Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Supl 1): 121-130.
- Lambregts-van Weezenbeek CSB. Drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir Mon* 1997; 4: 298-326.
- March Ayuela P. La transmisión de la resistencia a *Mycobacterium tuberculosis* en los infectados por el VIH. La llamada tercera epidemia del VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 98-100.
- Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 907-911.
- Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996; 334: 933-938.
- Canetti G, Leliirzin M, Gay P, Thibier R, Kreis B, Grosset J. La résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adult en France (1966-70). *Rev Tuber* 1972; 36: 337-356.
- Cole ST, Telenti A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl 20): 701-713.
- Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Schmidheini T, Bodmer T. Direct, automated detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis. *Antimicrob Agent Chemother* 1993; 37: 2.054-2.058.
- Roth A, Schaberg T, Mauch H. Molecular diagnosis of tuberculosis: current clinical validity and future perspectives. *Eur Respir J* 1997; 10: 1.877-1.891.