

EDITORIAL

20 años en tuberculosis

F.J. García Pérez, J. Ancochea Bermúdez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

20 YEARS IN TUBERCULOSIS

Rev Patol Respir. 2019; 22(Supl.3): S224-S225

La tuberculosis (TB) continúa teniendo, en pleno siglo XXI, un impacto epidemiológico global enorme y es capaz de generar cifras relevantes de morbimortalidad en muchas zonas de la geografía mundial. El último informe anual publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una incidencia de 10 millones de nuevos casos, de los que el 9% estarían infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En los últimos años asistimos además a la irrupción de casos multirresistentes (TB-MR), aquellos resistentes a rifampicina (R) e isoniacida (H), y de casos extremadamente resistentes (TB-XDR), con resistencia adicional a quinolonas e inyectables, lo que complica la lucha contra esta patología y dificulta su progresiva erradicación. A pesar de ser una enfermedad prevenible y curable en la gran mayoría de los casos, de haber incorporado métodos diagnósticos moleculares más rápidos y precisos, y de contar en nuestro arsenal terapéutico con nuevos fármacos y esquemas más cortos y fiables para tratar los casos resistentes, la TB ha causado en el último año más de 1,6 millones de muertes¹.

En Europa, las tasas de incidencia global rondan los 30 casos/10⁵ habitantes, con cifras más elevadas de TB-MR, situación debida a los países de Europa Oriental. De hecho, la OMS ha identificado 18 países de alta prioridad para luchar contra la TB, y algunos de ellos cuentan con porcentajes relevantes de inmigrantes en nuestro país².

La situación en España ha mejorado notablemente en las últimas décadas, con tasas cercanas a 10 casos/10⁵ habitantes, límite superior para considerarlo como un país de baja incidencia. Los niveles de TB-MR se equiparan a los de los países más desarrollados². Y la situación en la Comunidad de Madrid muestra, asimismo, una mejoría progresiva, con tasas de TB de 10,48 casos/10⁵ habitantes, con un porcentaje de VIH del 6,6% y de TB-MR del 2,6% sobre el total de los casos³.

Podemos decir entonces que el panorama global en la lucha contra la TB se va aclarando en los últimos años, aunque con mucha mayor lentitud de lo que sería deseable. Desde que la OMS declaró en 1993 la lucha contra esta enfermedad como una emergencia global y apeló a la necesidad de conseguir fondos económicos para consolidar y difundir nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, muchas han sido las actuaciones y medidas llevadas a cabo por distintos organismos y entidades para alcanzar esos objetivos. La OMS dio un ambicioso paso adelante en 2014, al diseñar la Estrategia Mundial y Metas para la Prevención, la Atención y el Control de la TB después de 2015, con tres puntos clave para lograr en 2035: reducción del 95% de la mortalidad, disminución del 90% de la incidencia (tasas globales menores de 10 casos/10⁵ habitantes) y la eliminación de los catastróficos gastos en las familias con pacientes⁴.

Todas estas actuaciones e investigaciones nos han permitido a los profesionales disponer de medios más eficaces para diagnosticar y tratar a los pacientes con TB, fundamentalmente a aquéllos con TB resistente a fármacos, que son los que nos plantean los retos más exigentes. Hoy no podemos asumir retrasos de semanas o meses para conocer la positividad de un cultivo en medio líquido o sólido o el nivel de resistencias de una cepa de *M. tuberculosis*. Las pruebas de sensibilidad fenotípicas, precisas y seguras, demoran decisiones terapéuticas relevantes. Afortunadamente, contamos con técnicas moleculares capaces de solventar, con altas tasas de sensibilidad y especificidad, estos problemas. Así, el Xpert MTB/RIF es capaz de diagnosticar la TB con bastante precisión al detectar material genético de la micobacteria en 90-120 minutos, informando también de la posible resistencia genotípica a R, información imprescindible para diseñar un tratamiento específico. El GenotypeMDR-plus puede encontrar simultáneamente mutaciones en los

genes que codifican resistencias a H y R en 6-24 horas. Y el GenotypeMDRsl versión 2 nos informa de resistencia a las quinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea⁵.

También los esquemas de tratamiento y los fármacos que los integran se han beneficiado de ensayos clínicos y de investigaciones recientes. La combinación de 3-4 fármacos durante seis meses se mantiene en casos sensibles, pero los casos con TB-MDR y TB-XDR cuentan con mejores opciones para su curación⁵. La consolidación de linezolid como fármaco "esencial" por su actividad bactericida y esterilizante es una excelente noticia, así como la irrupción de bedaquilina y delamanida, pues permite contar con fármacos novedosos y eficaces. Actualmente podemos tratar la gran mayoría de TB-MR con un esquema corto de 9-12 meses, algo impensable hace unos años^{5,6}. Y se acaba de publicar una nueva clasificación de fármacos en tres grupos para su uso secuencial, que nos va a permitir combinaciones de cuatro fármacos por vía oral para el manejo de esos casos con TB-MR⁷.

Desde la perspectiva actual, si reflexionamos sobre cómo nos enfrentábamos a los pacientes con sospecha de TB hace 20 años, es inevitable pensar en los cambios vertiginosos que han acaecido, sobre todo después de la convulsión que supuso la epidemia de VIH y SIDA de los años 80 y 90. El informe anual de la OMS publicado en el año 2000 solamente hablaba de una notificación de algo más de 3.600.000 casos (incidencia de 61 casos/10⁵ habitantes), cuando se estimaba que la incidencia era sensiblemente mayor⁸. España era, después de Portugal, el país de la Unión Europea con más incidencia de TB, con más de 20 casos/10⁵ habitantes, y con una apreciable infranotificación. Los factores de riesgo en nuestro país más importantes para padecer TB activa eran la infección por VIH (8% del total) y la estancia en prisión.⁹ Y en la Comunidad de Madrid, en 1999, teníamos unas tasas de TB de 26 casos/10⁵ habitantes, de los que un 7,4% eran VIH y un 11,8% habían nacido en otros países¹⁰. El diagnóstico precoz de la TB en esos momentos era complicado si el paciente no tenía un cuadro clínico y radiológico sugestivo junto a una baciloscopia positiva; el cultivo en medio sólido era muy lento, y se estaban empezando a introducir los medios líquidos en los laboratorios de primer nivel, con notables mejoras en el tiempo y la sensibilidad de la detección de *M. tuberculosis* y con la opción de realizar antibiogramas a los fármacos de primera línea¹¹. El manejo terapéutico de los casos sensibles seguía el esquema desarrollado en la última década, utilizando tres fármacos en la fase inicial, añadiendo etambutol solo si sospechábamos resistencias primarias a H mayores del 4%. Los casos de TB-MR eran manejados con largas y tóxicas combinaciones, donde jugaban un papel relevante fármacos como capreomicina, kanamicina, etionamida, cicloserina, PAS, a los que solo recurrimos hoy en situaciones excepcionales¹².

¿Cómo vamos a abordar la lucha contra la TB en los próximos años? El hecho de vivir en un país desarrollado hará que centremos nuestras sospechas diagnósticas en determinados colectivos de pacientes como las personas mayores de 75 años, los inmigrantes y refugiados y los inmunodeprimidos (terapias biológicas, quimioterapia).

El rápido desarrollo de las técnicas moleculares probablemente nos permita contar con dispositivos portátiles capaces de procesar muestras respiratorias y darnos un diagnóstico precoz y preciso (incluyendo sospecha de resistencias)¹³. Y con la posibilidad reciente del manejo de casos con TB-MR con fármacos orales, parece cada vez más cercana la opción de un esquema único con pocos fármacos (linezolid, bedaquilina y pretomanida) para tratar los casos sensibles y resistentes¹⁴. Pero una respuesta eficaz global contra la TB no puede limitarse a actuaciones médicas, sino que debe incluir estrategias socio-económicas. Teniendo en cuenta que la TB golpea con mayor frecuencia a los estratos sociales más desfavorecidos, necesitamos un compromiso ineludible de los poderes públicos y de los estados para luchar contra la desigualdad y promover la integración económica, laboral y social de los colectivos más vulnerables.

Bibliografía

1. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data.
3. Registro regional de casos de tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Informe del año 2016. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad.
4. Estrategia mundial y metas para la prevención, la atención y el control de la tuberculosis después de 2015. N° documento WHA67.1. Organización Mundial de la Salud. 2014.
5. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017; 53: 501-9.
6. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D, et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2019 Mar 28; 380: 1201-13.
7. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
8. World Health Organization. Global TBC Control. Report 2002. Geneva: OMS; 2002.
9. Grupo de trabajo del PMIT. La TBC en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre TBC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 1999.
10. Dirección General de Salud Pública. Memoria 1996-1999 del Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública 165. Madrid: Dirección General de Salud Pública; 2000.
11. Caminero Luna JA, Casal Román M, Ausina Ruiz V, Pina Gutiérrez JM, Sauret Valet J. Diagnóstico de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 1996; 32: 85-99.
12. Caminero Luna JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. UICTER. 2003.
13. Reeve BWP, McFall SM, Song R, Warren R, Steingart KR, Theron G. Commercial products to preserve specimens for tuberculosis diagnosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2018; 22: 741-53.
14. Murray S, Mendel C, Spigelman M. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016; 20: 38-41.