

## LA TUBERCULOSIS EN EL AÑO 2020: RETOS Y OPORTUNIDADES

Francisco Javier García Pérez (1) y Julio Ancochea Bermúdez (1)

(1) Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

## RESUMEN

A pesar de los avances obtenidos en las últimas décadas, la tuberculosis sigue siendo un importante problema de salud pública en amplias zonas de la geografía mundial, y produjo más de 1,6 millones de muertes en 2017. La irrupción de casos con tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente dificulta su curación y su progresiva erradicación. Afortunadamente, en los últimos años se han introducido técnicas moleculares capaces de diagnosticar la enfermedad en pocas horas, detectando también mutaciones genéticas que codifican resistencias a los fármacos más activos en su curación. Con la incorporación de la bedaquilina y la delamanida contamos con nuevos esquemas de tratamiento más cortos y eficaces, así como menos tóxicos, para los casos resistentes. El futuro de la lucha contra la tuberculosis debe basarse en la sospecha clínica en los grupos más vulnerables (ancianos, inmunodeprimidos e inmigrantes), el diagnóstico preciso y precoz, el tratamiento corto con fármacos orales y la incorporación de estrategias socioeconómicas solidarias que mejoren la situación de los países y colectivos más vulnerables.

**Palabras clave:** Tuberculosis, Tuberculosis resistente a fármacos, Diagnóstico, Tratamiento, Solidaridad.

## ABSTRACT

**The tuberculosis in 2020: challenges and opportunities**

Despite the progress achieved in recent decades, tuberculosis continues to be a major public health problem in wide areas of the world geography, and caused more than 1.6 million deaths in 2017. The eruption of cases with multidrug-resistant tuberculosis and extremely resistant hinders its healing and its progressive eradication. Fortunately, in the past few years, molecular techniques capable of diagnosing the disease in a few hours have been introduced, also detecting genetic mutations that encode resistance to the most active drugs in its cure. With the incorporation of bedaquiline and delamanide, we count on new shorter, more effective and less toxic treatment schemes for resistant cases. The future of the fight against tuberculosis must be based on clinical suspicion in the most vulnerable groups (elderly, immunosuppressed and immigrants), an accurate and early diagnosis, a short treatment with oral drugs and the inclusion of solidarity socio-economic strategies that improve the situation of the most vulnerable countries and groups.

**Key words:** Tuberculosis, Drug resistant tuberculosis, Diagnosis. Treatment, Solidarity.

La tuberculosis (TB) continúa siendo, en pleno siglo XXI, la enfermedad infecciosa que más muertes ha causado en la historia de la humanidad, y es capaz de generar cifras relevantes de morbilidad y mortalidad en muchas áreas de la geografía mundial<sup>(1,2)</sup>. El último informe anual publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una incidencia de 10 millones de nuevos casos en 2017, de los que el 9% estarían infectados además por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>(2)</sup>. En los últimos años se observa también la irrupción de casos multirresistentes (TB-MR), aquellos resistentes a la rifampicina (R) y la 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 haberse 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 causó en 2017 más de 1,6 millones de muertes, una cifra absolutamente inasumible<sup>(2)</sup>.

En Europa, las tasas de incidencia global en 2016 se situaron alrededor de los 30 casos por cada 100.000 habitantes, con cifras más elevadas de TB-MR, situación provocada por 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, como Rumanía, Ucrania y Bulgaria, cuentan con porcentajes relevantes de inmigrantes en nuestro país<sup>(3)</sup>.

La situación en España ha mejorado notablemente en las últimas décadas, con tasas cercanas a los 10 casos por cada 100.000 habitantes en 2016, límite superior para ser considerado como un país de baja incidencia. Los niveles de TB-MR se equiparan a los de

los de los países más desarrollados<sup>(3)</sup>. Se asume 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, han sido muchas 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 a lograr para 2035: reducción del 95% de la mortalidad, disminución del 90% de la incidencia (tasas globales menores a 10 casos por cada 100.000 habitantes) y la eliminación de los catastróficos gastos para las familias con pacientes<sup>(4)</sup>.

Los conocimientos incorporados en los últimos años han permitido a los profesionales disponer de medios más eficaces para diagnosticar y tratar a los pacientes con TB, fundamentalmente a aquellos con TB resistente a fármacos, que son los que plantean los retos más exigentes. Actualmente, no se pueden 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 la toma de decisiones terapéuticas relevantes. Afortunadamente, se cuenta 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 GenotypeMDRplus 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 línea<sup>(5)</sup>.

También los esquemas de tratamiento y los fármacos que los integran se han beneficiado de los ensayos clínicos e 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 curación<sup>(5)</sup>. La consolidación del linezolid como fármaco “esencial” por su actividad bactericida y esterilizante es una excelente noticia, así como la irrupción de la bedaquilina y la delamanida, pues permite contar con fármacos novedosos y eficaces. Ya se pueden tratar la gran mayoría de TB-MR con un esquema corto de 9-12 meses, algo impensable hace unos años<sup>(5,6)</sup>. Y se acaba de publicar una nueva clasificación de fármacos en tres grupos para su uso secuencial, que va a permitir combinaciones de 3-4 fármacos por vía oral para el manejo de esos casos con TB-MR sin resistencias a fármacos de segunda línea<sup>(7)</sup>. De hecho, con los últimos datos publicados, ya se puede manejar a esos pacientes con un esquema de seis meses con levofloxacin, linezolid y bedaquilina. Y los enfermos con TB-XDR podrían manejarse también con fármacos orales, con una combinación de bedaquilina, linezolid y pretomanida durante seis meses<sup>(8)</sup>.

Desde la perspectiva actual, al reflexionar sobre cómo el especialista se enfrentaba 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 por cada 100.000 habitantes), cuando se estimaba que la incidencia era sensiblemente mayor<sup>(9)</sup>.

España era, después de Portugal, el país de la Unión Europea con más incidencia de TB, con más de 20 casos por cada 100.000 habitantes, y con una apreciable infranotificación. Los factores de riesgo más importantes en nuestro país para padecer TB activa eran la infección por VIH (8% del total) y la estancia en prisión<sup>(10)</sup>. Y en la Comunidad de Madrid, se obtenían en 1999 unas tasas de TB de 26 casos por cada 100.000 habitantes, de los que un 7,4% presentaba también VIH y un 11,8% había nacido en otros países<sup>(11)</sup>. 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 línea<sup>(12)</sup>. El manejo terapéutico de los casos sensibles seguía el esquema desarrollado en la última década, utilizando tres fármacos en la fase inicial, añadiendo el etambutol solo si existían sospechas de 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 la capreomicina, la kanamicina, la etionamida, la cicloserina o el PAS, a los que solo se recurre hoy en situaciones excepcionales<sup>(13)</sup>.

## ¿CÓMO SE VA A ABORDAR LA LUCHA CONTRA LA TB EN LOS PRÓXIMOS AÑOS?

El hecho de vivir en un país desarrollado obligará a centrar las 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 permitirá contar probablemente con dispositivos

portátiles capaces de procesar muestras respiratorias y dar un diagnóstico precoz y preciso (incluyendo sospecha de resistencias)<sup>(14)</sup>. Y con la posibilidad reciente del manejo de casos con TB-MR mediante 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 resistentes<sup>(15)</sup>. Pero una respuesta eficaz global contra la TB no puede limitarse a actuaciones médicas, sino que debe incluir estrategias socioeconómicas más ambiciosas. Teniendo en cuenta que la TB golpea con mayor frecuencia a los estratos sociales más desfavorecidos, se necesita 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. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis (3ª edición). Ed. Mediterráneo. 2011.
2. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data.
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(9): 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(13): 1201-13.
7. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
8. Caminero JA, García-García JM, Cayla JA, García Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la Normativa SEPAR “Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis con Resistencia a Fármacos”. En prensa.
9. World Health Organization. Global TBC Control. Report 2002. Geneva: OMS, 2002.
10. Grupo de trabajo del PMIT. La TBC en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre TBC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 1999.
11. 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. Edit. Dirección General de Salud Pública. Madrid 2000.
12. 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.
13. Caminero Luna JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. UICTER. 2003.
14. 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 Jul 1; 22 (7): 741-753.
15. Murray S, Mendel C, Spigelman M. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Dec 1; 20 (12): 38-41.