



**BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE - DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS
N° 4 / 27 de Enero 2012**

Alerta por Tuberculosis “Totalmente Resistente” en India ¿TDR-TB?



En el Boletín del 12 de enero del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) se publicó una alerta por 12 casos denominados como tuberculosis “Totalmente Resistentes” TR-TB. Se trata de un artículo de Udwadia y cols. publicado en el Clin. Infect. Dis, del 21 de diciembre 2011. En el artículo, se notifican 4 pacientes con tuberculosis resistente a toda la primera línea de medicamentos (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomycin) y a la segunda línea de drogas antibuberculosas (ofloxacina, moxifloxacina, kanamicina, amikacina, capreomicina, ácido para-aminociclina y etionamida). Entre ellos hubo un fallecido.

Comentarios: La OMS definió en el año 2006, las cepas de tuberculosis multidrogo-resistentes (MDR-TB) como aquellas resistentes a isoniacida y rifampicina con o sin resistencia a otras drogas de primera línea (FLD). Más tarde, OMS definió como tuberculosis de resistencia extendida (XDR-TB) aquellas con resistencia a isoniacida y rifampicina, además de a cualquier fluoroquinolona y a cualquiera de las otras drogas inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina y kanamicina). Luego de un año de establecida esta nomenclatura, ya se describieron multiresistencias en el mundo (1)(2)(3). Ver **Mapa N° 1**, donde se aprecian los países del mundo con notificaciones de casos XDR-TB a junio del 2008. Entre los afectados ya aparece Chile. Así, aunque se han hecho progresos en el mundo para reducir la incidencia de tuberculosis sensible a medicamentos, la irrupción en las últimas décadas de la tuberculosis resistente (MDR-TB) y (XDR-TB) ha significado un retroceso significativo. Pero los países están respondiendo muy lentamente a este nuevo desafío. De los 440.000 casos que se estimaron para el 2008, solo 440.000 fueron notificados a la OMS y de ellos solo un quinto fue tratado según la normativa recomendada por OMS (4). Aunque los nuevos tratamientos y técnicas de diagnóstico están disponibles, el procedimiento involucra mayor costo para los países.

Tabla 1. Genes mutantes responsables de la resistencia a drogas antituberculosas.

Droga	Gen mutante (proteína que produce)	Mecanismo de resistencia
Rifampicina	Rpoβ (RpoB = cadena β de RNA olicerasa)	Reduce la capacidad de la rifampicina inhibirla.
Isoniacida	KatG (KatG= catalasa – peroxidasa) inhA (InhA= ACP reductasa dependiente de NADH) ahpC (AhpC=alquil hidroperóxido reductasa) kasA (KasA= β-cetoacil ACP sintetasa) ndh (Ndh = NADH dehidrogenasa)	Reduce su capacidad de activar la prodroga INH. InhA está involucrada en la síntesis del ácido micólico, lo que reduce la vulnerabilidad de InhA al ataque por INH. Produce una sobre expresión de la enzima AhpC, el cual remueve peroxidasa necesaria para activar INH. Produce sobre expresión de Kas A enzima involucrada en la síntesis de ácido micólico y ácidos graso. Produce niveles bajos de resistencia a INH. Incrementa la razón NDAH/NAD ⁺ que reduce el sitio activo de INH.
Pirazinamida	pncA(PncA=pirazinamidasa)	Las mutaciones de Pnc producen una débil conversión de PZA a ácido pirazinoico.
Etambutol	embB (EmbB = una proteína de la membrana de la micobacteria)	Produce una disminución del etambutol a la EmbB.
Estreptomycin	rpsL (RpsL = proteína ribosomal S12) rrs (Rss = RNA ribosomal 16S)	Disminuye la unión de la estreptomycin a la proteína ribosomal S12. Produce una disminución de la unión de la estreptomycin a la unidad ribosomal 16S.
Amikacina Kanamicina	rrs (Rss = RNA ribosomal 16S)	Produce una disminución de la unión de la amikacina / kanamicina a la unidad ribosomal 16S.
Quinolonas	gyrA (GyrA=DNA girasa bacteriana)	Varias mutaciones de GyrA reducen la capacidad de las fluoroquinolonas para inactivarla.
Etionamida	inhA (ver arriba)	Ver arriba.

ACP: Acyl Carrier protein INH: isoniacida NADH: nicotinamida adenina dinucleotido, PZA: pirazinamida.

Fuente: Alberto Mendoza, Eduardo Gotuzzo. *Acta Med. Peruana* v25 N°4, Oct/dic 2008 (7)

La Organización Mundial de la Salud, considerando el Plan Mundial para detener la Tuberculosis 2006-2015, con una meta de reducción de la prevalencia y mortalidad en un 50% en relación a los niveles de 1990, debe luchar ahora contra: que un 37% de los casos no se notifican, con tasas altísimas en poblaciones indígenas, la aparición y propagación de la multirresistencia, una estimación de 50.000 casos anuales de ultrarresistencia, que los casos que no responden a los tratamientos convencionales totalizan 440.000 al año, de los cuales 150.000 fallecen, el 85% de los casos se concentra en 27 países, de los cuales India, China, Rusia y Sudáfrica responden por el 65%. Así todo este escenario, supone una real amenaza para la seguridad mundial (8). Frente a este desafío, a través de estudios epidemiológicos se han identificado factores de riesgo para la aparición de MDR-TB y de “mal pronóstico” frente a un caso de resistencia. Estos hallazgos, Mendoza y Gotuzzo los resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Factores de riesgo para TB MDR y factores para un pronóstico pobre en TB MDR, TB XDR o en ambos

Factores de riesgo para TB MDR ^a	Factores de mal pronóstico para TBmDR/XDR ^b
1. Contacto intra-domiciliario con paciente: con TB MDR confirmada, en retratamiento con drogas de segunda línea, que haya fracasado o fallecido por TB durante tratamiento.	1. Tratamiento previo con drogas anti tuberculosas
2. Fracasos a los esquemas I o II del MINSA.	2. Número de drogas con resistencia in vitro
3. Alguna condición de inmunosupresión: VIH, Diabetes mellitus, corticoterapia.	3. Resistencia a fluoroquinolonas
4. Recaída precoz (menos de 6 meses de haber sido declarado de alta curado).	4. Uso previo de fluoroquinolonas
5. Personal o estudiante de la salud.	5. Resistencia a capreomicina
6. Personas privadas de su libertad.	6. Serología positiva para VIH
7. Auto-administración de tratamiento antituberculoso.	7. Historia de prisión
8. Antecedente de abandono a esquemas antituberculosos.	8. Bajo índice de masa corporal (< 18,5 -20)
9. Hospitalizaciones previas en los últimos dos años, por más de 15 días.	9. Edad avanzada
10. Vivir en zonas declaradas como bolsones de alta transmisión de TB MDR.	10. Sexo masculino
	11. Compromiso extrapulmonar
	12. Pobre adherencia
	13. Estado inmunocomprometido, excluye HIV
	14. bajo hematocrito
	15. Menos de un año de tratamiento al momento del abandono
	16. No recibir dos o más drogas activas

a: Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis. MINSA 2006.

b: Tomado de Chan e Iseman22.

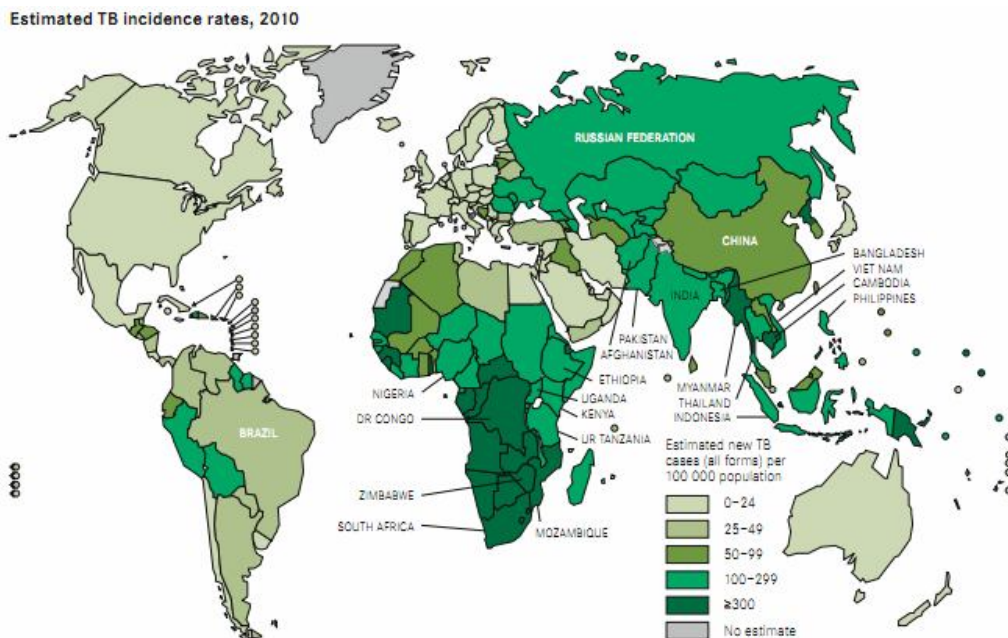
Fuente: Alberto Mendoza, Ernesto Gotuzzo. Acta Med. Peruana. V.25 N°4. oct/dic 2008(7)



El elemento clave para enfrentar adecuadamente la aparición de multidrogo resistencia es asegurar que para **todos los pacientes de un país, tanto del sector público como privado, se utilicen los mismos protocolos de pesquisa, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y alta, es decir, la existencia de un programa nacional de tuberculosis en forma de red, integral y con los recursos asegurados para su funcionamiento. Al mismo tiempo deben identificarse y focalizarse acciones específicas de control en zonas geográficas con mayor prevalencia.**

Para apreciar la situación actual de los países del mundo, se incluye el **Mapa N°2**, que muestra las tasas de incidencia en el mundo. Se puede destacar a Chile entre los países con menor incidencia (en el grupo con 0 a 24 casos por 100.000 habitantes). Entre las zonas más afectadas está el cono sur de África (con sobre 300 casos por 100.000 habitantes en Sudáfrica, Namibia, Angola, Mozambique, Zambia, Tanzania) y Asia (con 100 a 299 casos por 100.000 habitantes en India, Rusia, Pakistán, Mongolia, Afganistán). En América por su parte se destacan Perú, Bolivia, Guyana y Suriname con 100 a 299 casos por 100.000 y Ecuador con 50-99 casos por 100.000.

Mapa N° 2. Incidencia estimada de tuberculosis para los países del mundo. 2010



Fuente: World Health Organization (WHO)

En Chile, la incidencia global de tuberculosis es una de las más bajas de Sudamérica con 13 casos por 100.000, pero hay zonas geográficas del país con 20-38 casos por 100.000 en el norte y sur de Chile (9) y la resistencia adquirida a drogas antituberculosas es de aproximadamente un 23% y la multidrogo resistencia alcanzó en los años 2007-8, según registros de ISP entre un 4,3 y 5,7% (10).

A través del estudio genético de las cepas MDR-TB realizado en el Laboratorio de Genética Molecular del ISP, se ha comprobado que la resistencia a Rifampicina está asociada en Chile fundamentalmente a mutaciones en el gen *rpoB*, la resistencia a INH, aunque dispersa, está asociada en un 60-96% de los casos a mutaciones en el gen *katG*. Por su parte, las mutaciones asociadas a resistencia a fluoroquinolonas se ubican en el gen *gyrA* (10). Todos estos hallazgos del ISP coinciden con lo descrito en la literatura para la región (6) (11) (12).

En la mayoría de los casos de Tuberculosis multiresistente se encuentra detrás el fracaso del programa local, ya que estas situaciones se asocian a pacientes que no completan su tratamiento (falta de adherencia), a una prescripción inadecuada de drogas de tratamiento, dosificación equivocada, error en la duración del tratamiento, uso de drogas de mala calidad o falta de disponibilidad de drogas incluidas en el esquema recomendado por el programa local. Así por ejemplo, en la misma India, el Dr. Zarir Udhwadia describe la auditoría de los primeros 4 pacientes con XDR-TB en el año 2007 (13) donde se reveló: tratamientos erráticos en estos pacientes, indicación de drogas de segunda línea sin supervisión y en dosis incorrectas por diversos médicos (con un promedio de 4 médicos diferentes para cada pacientes en un período de 18 meses).

Simultáneamente se están evaluando el uso de nuevas drogas La Alianza para la Tuberculosis (TB Alliance), el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de EEUU y el Grupo de Ensayos Clínicos (ACTG) están enfrascados en la fase III en África del estudio de moxifloxacino, de la familia de las fluoroquinolonas, para lo cual se están reclutando pacientes.

¿TDR-TB? El término utilizado en estas últimas publicaciones de “totally drug resistance” no está claramente definido para tuberculosis. Como ya se mencionó, OMS ha definido con precisión los términos MDR-TB y XDR-TB, los cuales han sido estudiados y alcanzado consenso internacional con métodos estandarizados para efectuar las pruebas de sensibilidad (DST), con concentraciones de droga que definen resistencia y se asegura la reproducibilidad de las pruebas de laboratorio (14). Para estos casos notificados recientemente no se dispone de información acerca de la metodología de laboratorio utilizada, ni los estándares empleados localmente. Incluso en algunos casos se incluyen drogas para las cuales aún no existen criterios consensuados internacionalmente para su estudio de sensibilidad. Tal vez más importante que lo anterior, la reproducibilidad entre los resultados de DST con la respuesta clínica al tratamiento no ha sido adecuadamente establecida. Así de hecho, una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* con estudio in vitro que señale resistencia, podría ser en la práctica susceptible en el paciente. La relevancia de un pronóstico de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* in vitro a medicamentos, sin un test de susceptibilidad estandarizado y aceptado internacionalmente, es incierto, y por lo tanto OMS ha recomendado no utilizar resultados que no cumplan lo anterior para definir tratamiento de pacientes. Por otra parte, hay nuevos medicamentos en estudio, y los resultados frente a estas *Mycobacterium tuberculosis* “totalmente resistentes” no se conocen. Por lo anterior el término de capas “totalmente resistentes” no es reconocido por OMS, por consiguiente todos estos casos publicados corresponden a lo ya definido como XDR-TB (15)



Mumbai, India

Para finalizar, es interesante mencionar un estudio desarrollado en Mumbai (India) que demostró que solo 5 de 106 médicos de la práctica privada en un sector de alta población, fueron capaces de efectuar una prescripción correcta para un hipotético paciente con MDR-TB. En este último estudio se comprobó que la mayoría de las prescripciones eran inapropiadas y solo servirían para aumentar la resistencia, convirtiendo las MDR-TB en XDR-TB (16) (17).

De esta forma, la tuberculosis multiresistente implica un desafío inmenso para la lucha contra la tuberculosis debido a la mayor complejidad para el diagnóstico, mayores costos de tratamiento y la larga duración del tratamiento. El tema ya fue tratado en profundidad en el Primer Simposio Internacional de Diagnóstico de Tuberculosis Multidrogaresistente (MDR-TB) y Micobacterias atípicas desarrollado en el Instituto de Salud Pública de Chile en el año recién pasado, donde se discutió la realidad local reconociendo el desafío de equidad ya descrito para el país. Se destacaron además los logros locales en relación al descenso alcanzado en la incidencia de la tuberculosis pulmonar bacilífera con una prevalencia de 6.7 casos por 100.000 habitantes (aunque está pendiente superar las diferencias geográficas ya descritas) y la necesidad imperiosa

de mantener un programa ministerial nacional de tuberculosis, apoyado por el ISP y la red de Encargados locales a nivel de los Servicios de Salud.

Referencias:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide. *MMWR Morb and Mort Weekly Report* 2006; 55: 301-305.
2. World Health Organization (WHO). Extensive drug resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Weekly Epidemiol Record* 2006;81:430-432
3. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 2007;13: 780-782.
4. Neel Gandhi, Paul Nunn, Keertan Dheda, Simon Shaaf, Matteo Zingol, Dick van Soolingen, Paul Jensen, Jaime Bayoda. Multidrug-resistant and extensively – resistant tuberculosis: a treat to global control of tuberculosis. *The Lancet*, Vol 375, issue 9728, p 1830-43. May 2010.
5. Velayati AA, Masjedi MR, Famia P. Emergence of new forms or totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensive drug-resistant tuberculosis of totally drug-resistant strain in Iran. *Chest*. 2009;136(2):420-425.
6. Times of India. New deadlier form of TB hits India. Jan 7, 2012.
7. Alberto Mendoza, Eduardo Gotuzzo. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. *Acta Méd. Peruana* v.25 n.4 Lima oct/dic.2008
8. Prevención y control de la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis ultrarresistente. 62a Asamblea Mundial de la Salud. 22 mayo 2009. Documentos A62/20 y A62/20.
9. Minsal. Programa Nacional de Tuberculosis. Manual de organización y normas técnicas 2005.
10. Pamela Araya, Maritza Velasco, Javier Tognarelli, Gabiola Arias, Tamara Laeiva, Angélica Scappatticio, Pablo Alviz, Jorge Fernández. Detección de mutaciones asociadas a cepas multidrogo resistente de *Mycobacterium tuberculosis* en Chile. *Revista Médica de Chile*. 2011;139: 467-473
11. N Arraiz, V Bermúdez, B Urdaneta. Resistencia a drogas en *M. tuberculosis*: bases moleculares. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2005 v.24 n1
12. Maria Lucia Rosa Rossetti, Andreia de Moura, Márcia Susana Nunes Silva, Vivian Sumnienski. Tuberculose resistente: revisao molecular. *Revista de Saúde Pública*. Vol 36 n.4 Sao Paulo. Aug.2002.
13. Zarir Udhwadia, Rohit Amale, Kanchan Ajbani, Camilla Rodrigues. Correspondence, Totally Dug- Resistant Tuberculosis in India. *Clinical Infectious Diseases*, 2011.

14. World Health Organization. Policy guidance on drug susceptibility testing (DST) of second-line anti-tuberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2008.392
15. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency Update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
16. Udwadia ZF, Pinto L, Pai M. Mismanagement of tuberculosis in India: causes, consequences, and the way forward. Hypothesis 2011; 9:e7.
17. Rajesh Mondal, Amita Jain. Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis, India. Emerging Infectious Diseases. Vol 13, Number 9, September 2007.

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



Departamento de Asuntos Científicos