



Editorial

Avances y desafíos en el control de la tuberculosis multirresistente (TB-MDR)



Advances and Challenges in Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Control

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema sanitario a nivel mundial. Afortunadamente en nuestro país, gracias a los programas de control, se ha conseguido un descenso paulatino en este siglo hasta situarnos con una tasa de notificación de 7,83 por 100.000 habitantes, lo que permite considerarnos como un país de baja endemia. Sin embargo, la pandemia COVID y su alteración en los servicios sanitarios ha supuesto un cambio en esta tendencia, haciendo que, por primera vez en décadas, el número de nuevos casos en España aumentara un 1,8% en el año 2022, diagnosticándose 3.888 nuevos casos¹.

Uno de los problemas que dificulta el control de la enfermedad es la aparición de cepas resistentes a los fármacos habituales, que se asocia a fracaso de tratamiento y mayor mortalidad. La OMS estima que en el 2022 hubo alrededor de 410.000 casos nuevos de tuberculosis resistente a isoniácida (INH) y rifampicina (RIF) en el mundo (TB-MDR)². En nuestro país no disponemos de datos individualizados por patrones de resistencia, pero se calcula que el porcentaje de TB-MDR entre el 2015 y 2021 se sitúa en torno al 1% del total de casos de TB, aunque con variaciones importantes por áreas geográficas, y con tasas de incidencia variables dependiendo de la aparición de brotes¹. Los resultados del estudio español REMOTUBES mostraron un 6,4% de resistencia a INH y un 2,7% a RIF³. Las poblaciones que más riesgo tienen de sufrir esta enfermedad son inmigrantes recientes y los grupos socialmente vulnerables que han sufrido un fracaso en tratamientos previos.

Para contener el avance de la TB-MDR y reducir la mortalidad asociada es fundamental realizar un diagnóstico rápido y pruebas de sensibilidad a fármacos en todos los pacientes con síntomas de TB. El método estándar es el cultivo en medio sólido y líquido y la realización de pruebas de sensibilidad fenotípicas. Sin embargo, estas técnicas tienen como gran inconveniente el tiempo prolongado para obtener resultados y el riesgo de contaminación.

Por ello, hace más de una década la OMS recomienda la incorporación como prueba diagnóstica inicial de la TB las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) con una excelente sensibilidad y especificidad para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en muestra directa⁴. Las pruebas más usadas en nuestro medio, Xpert MTB/RIF y su desarrollo Xpert MTB/RIF Ultra (TAAN automatizadas de baja complejidad), muestran sensibilidades superiores al 88% con especificidad próxima al 98%. Simultáneamente permiten detectar resistencia al menos a RIF (gen

rpoB), el fármaco esencial en el tratamiento estándar de la TB, en el caso de Xpert MTB/RIF con sensibilidad y especificidad mayor del 95%. Disponemos también de otras TAAN automatizadas de complejidad moderada que permiten la detección de TB y resistencia a RIF e INH (BDmax Multi-Drug Resistant Tuberculosis [Becton Dickinson] y FluoroType® MTBDR [Hain Lifescience/Bruker]) que detectan también resistencias a INH (gen *inhA*, *katG*), con sensibilidad del 82-95% y especificidad del 100%.

Estas técnicas están en continua renovación; algunas utilizan la reconversión de plataformas usadas con el COVID e incorporan la resistencia a varios fármacos de segunda línea. Se han desarrollado también pruebas genotípicas de baja complejidad (Xpert MTB/XDR) o más complejas basadas en amplificación de ADN en tiras (Geno Type *sl* 2.0) que detectan de forma rápida mutaciones asociadas a fármacos de segunda línea como fluorquinolonas (*gyrA* y *gyrB*), fármacos inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina) (*rrs* y *eis*) y etionamida (*inhA*).

Las técnicas de secuenciación genómica de nueva generación permiten examinar todas las mutaciones que podrían potencialmente conferir resistencia a los medicamentos contra la TB, permitiendo así individualizar el tratamiento, detectar patrones de transmisión y realizar la vigilancia epidemiológica. Esta tecnología tiene todavía limitaciones, como la alta complejidad, necesidad de plataformas bioinformáticas, y lecturas fallidas si no hay suficiente material genómico en la muestra clínica directa. Muy recientemente la OMS ha aprobado técnicas de secuenciación dirigidas que amplifican genes seleccionados para detectar resistencias a algunas de las nuevas moléculas de reciente introducción, como la bedaquilina y el pretomanid. Sin embargo, estas pruebas todavía no ofrecen suficiente fiabilidad porque, aunque existen guías internacionales que homogenizan los puntos de corte de las concentraciones críticas a estos fármacos, y la OMS publica periódicamente un catálogo de mutaciones asociadas a resistencia (p. ej., linezolid -*rrl*, *rplC*- y bedaquilina -*Rv0678*-), la sensibilidad todavía es baja y no se dispone de datos suficientes de concordancia⁴⁻⁶.

Por otro lado, el tratamiento de la TB-MDR también ha experimentado cambios significativos en los últimos años, posibilitados por el descubrimiento de nuevos fármacos antituberculosos, reposicionamiento de fármacos conocidos y sobre todo estudios con combinaciones altamente eficaces con bedaquilina, delamanid/pretomanid y linezolid (con o sin quinolonas) que han hecho que

aparezcan varias revisiones de la OMS en poco tiempo con una transición hacia tratamientos más cortos de 6-9 meses y abandono de los fármacos inyectables más tóxicos⁷⁻¹⁰. Desde hace poco más de un año, gracias a un esfuerzo común donde SEPAR ha tenido un papel importante, ha mejorado el acceso a bedaquilina y delamanid en nuestro país.

Estos avances han justificado la elaboración de una nueva guía de práctica clínica conjunta por parte de SEPAR y SEIMC para el manejo de la TB-MDR, adaptada a nuestro entorno, que supone una evolución de la guía previa de SEPAR 2020.

Sin embargo, a pesar de estas mejoras en el diagnóstico y tratamiento, la TB-MDR sigue siendo un importante desafío en la práctica clínica. Los fármacos siguen presentando una toxicidad importante que requiere una monitorización estrecha y su impacto económico es significativo, el tratamiento es costoso y frecuentemente surgen dificultades administrativas para su obtención.

Por último, disponemos de grandes avances en el manejo de la TB-MDR en nuestro medio pero las poblaciones más afectadas por la TB-MDR son poblaciones socialmente vulnerables, por lo que es crucial y sigue siendo un reto complementar el tratamiento con estrategias de acceso y soporte comunitario que permitan llegar a todos los afectados.

Financiación

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

Contribuciones de los autores

ETH asume la responsabilidad del manuscrito en su conjunto.

Conflictos de interés

Ninguno. La autora declara no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2022. Centro Nacional de Epidemiología. Insti-

- tuto de Salud Carlos III [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_informe.Vigilancia%20TB.%202022.pdf.
2. Global Tuberculosis Report 2023 [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
3. Perez-Risco D. Estudio de las resistencias a los fármacos y los mecanismos moleculares más frecuentes en *Mycobacterium tuberculosis* complex en España. 2021 [tesis doctoral] [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/689428>.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376155/9789240089501-eng.pdf?sequence=1>.
5. Domínguez J, Boeree MJ, Cambau E, Chesov D, Conradie F, Cox V, et al. TBnet and RESIST-TB networks. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:e122–37 [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00875-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00875-1).
6. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, second edition [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0. IGO <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341981/9789240028173-eng.pdf?sequence=1>.
7. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387:810–23 [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119430>.
8. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382:893–902 [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901814>.
9. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387:2331–43 [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2117166>.
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [consultado 18 Abr 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365308/9789240063129-eng.pdf?sequence=1>.

Eva Tabernero Huguet*

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria BioBizkaia, Barakaldo, Bizkaia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evataberna@yahoo.es