

## La tuberculosis drogorresistente en Cuba: ¿qué estamos haciendo?

### Drug-resistant tuberculosis in Cuba: what are we doing?

Ismael Robainas del Pino<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4190-6787>

<sup>1</sup>Hospital Neumológico Benéfico Jurídico. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rivesrol@infomed.sld.cu](mailto:rivesrol@infomed.sld.cu)

Recibido: 29/06/2019

Aprobado: 13/09/2019

La tuberculosis drogorresistente (TBDR) es un problema emergente en la lucha contra la tuberculosis en todo el mundo y Cuba no está exenta de este. Es un fenómeno causado por el hombre, por el uso indiscriminado de antibióticos sin la adecuada supervisión microbiológica de las cepas de micobacterium tuberculosis durante el tratamiento con drogas específicas.<sup>(1,2)</sup>

Probablemente el mayor problema al que nos enfrentamos con la TBDR es que, a nivel mundial, incluso aplicando los métodos diagnósticos y terapéuticos más sofisticados, no se logran tasas de curación general mayores al 70 %, salvo algunos estudios puntuales que logran tasas superiores al 80 %, con costosas terapias.<sup>(3)</sup>

El Reporte Global de Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2018 reportó para el 2017: 558 000 casos de TBDR en el mundo y de ellos, solo 25 % fueron notificados. Las regiones de mayor incidencia de TB drogorresistente (DR) en el mundo fueron: Sudeste asiático con 44 %, África con 25 %, Pacífico occidental con 18 %, mediterráneo este con 7 % y en 5to lugar Las Américas con 3 %. En Las Américas, en 2017, se estimaron 11 000 casos de TB-RR/MDR, y se diagnosticaron 4,084 (37 % del estimado). El 90 % de los casos de TB-resistente a rifampicina (TBRR) y TB-multidrogorresistente (TBMDR) estimados se encuentran en 10 países de la región. Perú y Brasil concentran 52 %

de los casos estimados. De los 4 084 casos de TB-RR/MDR diagnosticados, solo 94 % inició tratamiento.<sup>(1,4,5,6,7)</sup>

En Cuba, en 2018, se diagnosticaron 16 casos resistentes a isoniacida (13 casos nuevos y 3 retratamientos), 22 casos resistentes a rifampicina (4 casos nuevos y 18 retratamientos), 14 casos MDR (3 casos nuevos y 11 retratamientos) (1 MDR además resistente a fluoroquinolonas y 1 MDR además resistente a amikacina, llamados pre-extremadamente drogo resistente (pre-XDR) y 1 caso extremadamente drogo resistente (XDR). La mayoría de los RR y MDR se presentaron en La Habana (22 pacientes) y los coinfectados TB/VIH fueron los de peor pronóstico, por altas tasas de fallecimientos.<sup>(1)</sup> Los pacientes con TBDR no VIH/SIDA son atendidos por un hospital especializado en neumotisiología: el Hospital Docente Nacional Neumológico Benéfico Jurídico en La Habana, donde se tratan a los pacientes siguiendo protocolos de trabajo acordes a las recomendaciones nacionales e internacionales de manejo estandarizado, individualizado y personalizado de los pacientes por expertos en el tema apoyados en servicios de hospitalización, laboratorio de microbiología e imagenología.<sup>(3)</sup>

Debido al nuevo problema que representa la resistencia a las drogas antituberculosas, se han actualizado las guías de diagnóstico y tratamiento para la TB en Cuba,<sup>(6)</sup> en aras de evitar la diseminación de las cepas drogo resistentes, diagnosticando tempranamente al paciente y tratándolo con drogas de segunda línea para lograr la curación que es en muchos casos difícil, pero no imposible.

En 2013, la OMS reconoce en sus recomendaciones, la necesidad de clasificar al paciente resistente a rifampicina (RR) como una categoría diferente a los demás mono resistentes, debido a las bajas tasas de curación y propensión a la multidrogorresistencia (MDR) comparándolos, por ejemplo, a los resistentes a Isoniacida. Por tanto, un paciente RR debía ser tratado como MDR, con esquemas más amplios, en cantidad de drogas y tiempo de tratamiento, apoyados en drogas de segunda línea, más costosas y con más efectos secundarios o riesgo de reacciones a medicamentos.<sup>(4,7)</sup> Por tanto, en 2017, Cuba comenzó a tratar al paciente RR como MDR.

Desde el año 2000 se comienza en nuestro país el estudio genético de las cepas de *Micobacterium TB*, se identifican cepas específicas, su virulencia y la cadena epidemiológica. Posteriormente, estos estudios dieron paso a reconocer las mutaciones específicas en el bacilo que causan la resistencia a las drogas anti-TB. Esto abrió el camino a los nuevos métodos de diagnóstico de resistencia por métodos moleculares o pruebas de sensibilidad genotípicas, que acortaron considerablemente el tiempo de espera de la

identificación del patrón de resistencia de un paciente comparándolas con los métodos convencionales usados por más de 30 años, como el Método de las Proporciones de Canetti.<sup>(3,6)</sup>

En 2014 se comenzó a realizar a gran escala la prueba de X-pert en el Instituto Nacional de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK) en La Habana. El X-pert es un PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real que se utiliza para realizar un diagnóstico rápido de la tuberculosis (menos de 2 h) y para identificar resistencia a la rifampicina detectando la presencia de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en la muestra de esputo, líquidos de serosas, entre otras.

Esta prueba permite hacer el diagnóstico diferencial con las micobacterias ambientales o no tuberculosas que confunden al médico tratante por la similitud clínica, radiológica e iguales propiedades ácido alcohol resistente que hacen que sean visibles en la coloración al directo del esputo por el Método de Ziehl Neelsen. Es una herramienta innovadora y primordial por su alta sensibilidad de apenas 131 bacilos por mililitro de muestra estudiada, cuando su predecesor el Esputo BAAR directo necesita una carga bacilar de hasta 10 000 bacilos para llegar a resultar positivo. Además no es muy costoso, cerca de 10 usd por determinación y es fenomenalmente específico, con anecdóticos falsos positivos (sensibilidad y especificidad superiores al 90 %).<sup>(5,6)</sup>

Otras herramientas novedosas introducidas en Cuba para la lucha del fenómeno de la droga resistencia, es el uso de los cultivos en medio líquido, también realizados en el IPK, que superan en sensibilidad al X-pert y acortan el tiempo de espera de resultado respecto al cultivo convencional en medio sólido, además permite la obtención de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* para realizar pruebas de sensibilidad convencionales. Con el inconveniente de una mayor tasa de contaminación de las muestras, lo cual requiere laboratorios y personal muy calificado para su procesamiento.<sup>(8)</sup>

El LPA o Genotype es otro método diagnóstico que existe en el país y que supera al X-pert al detectar resistencia a isoniacida además de la rifampicina y determina la sensibilidad a drogas de segunda línea como las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos. Todo ello en muy corto tiempo, y a partir del esputo u otros líquidos al igual que el X-pert. Esta tecnología puede detectar varias especies de micobacterias ambientales o no tuberculosas,<sup>(5,6)</sup> aunque esta última prestación no está implementada aun en Cuba.

Debido a la necesidad de contar con un registro automatizado en tiempo real de los casos con tuberculosis en el país, se está poniendo en práctica en periodo de prueba, una página web del programa nacional de TB, que mejoraría la informatización de datos, los reportes

diagnósticos, los seguimientos a pacientes, entre otras. Con esta práctica todas las instituciones del país conectadas a la red tendrían acceso y evitaría la pérdida en seguimiento de los casos de tuberculosis.

Otro elemento novedoso en el tratamiento de la TB es la instauración de tratamientos acortados en los pacientes RR y MDR. Se trata de esquemas agresivos con grandes cantidades de drogas anti TB, pero que acortan a 9 meses el tratamiento, mientras que un esquema convencional requiere 18-20 meses. Su indicación requiere la selección de casos, pues tiene contraindicaciones, como el embarazo, la resistencia a alguna de las drogas del esquema, posible falta de medicamentos y otras.

En principio los resultados a nivel mundial fueron alentadores, se registraron estudios con tasas de curación de hasta más de 80 %, pero estudios posteriores presentaron resultados de índices de curación que disminuyeron y actualmente, se asemejan mucho a los de los esquemas convencionales, por lo cual estarían ofertando como ventaja, solo el acortamiento del tiempo de tratamiento.<sup>(7,8)</sup> En 2018, en el Hospital Neumológico Benéfico Jurídico, se aplicó el esquema acortado a 2 pacientes: uno de la provincia Pinar del Río y otro de La Habana; ambos fueron dados como alta curado a los nueve meses de tratamiento.

A pesar de estos logros, todavía queda mucho por hacer y mejorar para lograr eliminar la tuberculosis en Cuba. Esta enfermedad está en una meseta de incidencia de casos anuales de entre 5 a 7 casos por 100 000 habitantes desde hace varios años.<sup>(2)</sup> La Organización Mundial de la Salud coloca a Cuba en su lista de países que pueden lograr eliminar la enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. Ciriaco IA, Ferrán T RM, González OE. Situación mundial al comienzo de la estrategia fin a la tuberculosis. Boletín epidemiológico semanal Instituto Pedro Kourí. 2019;29(6):43.
2. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública. Cuba. Anuario Estadístico de Salud. 2016 - 2017[acceso: 27/05/2017]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
3. Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial 277/2014. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de normas y procedimientos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2014[acceso: 27/05/2017]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa\\_2015.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa_2015.pdf)

4. González Ochoa E, Díaz Rodríguez R, Suárez Álvarez L, Abreu Suárez G, Abreu Pérez L, Beldarrain Chaple E, *et al.* Eliminación de la tuberculosis en Cuba contribuciones recientes, resultados y desafíos. Rev. Cubana Med. Trop. 2017[acceso: 25/08/2018];69(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v69n3/a10\\_26\\_0.pdf](http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v69n3/a10_26_0.pdf)
5. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, *et al.* Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2018;6(4):265-75.
6. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, *et al.* Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7): 147-95.
7. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P *et al.* Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta- analysis. Lancet. 2018;392(10150):821-34.
8. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, *et al.* WHO's new end TB strategy. Lancet. 2015;385(9979):1799-801.

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.