

Tuberculosis causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* drogorresistentes

Salvador Said-Fernández, Pola Becerril-Montes, Gloria María Molina-Salinas, Hugo Barrios-García, Javier Vargas-Villarreal

División de Biología Celular y Molecular. Centro de Investigación Biomédica del Noreste

Correspondencia:

Salvador Said. Instituto Mexicano del Seguro Social
Ave. 2 de Abril y San Luis Potosí Col. Independencia Monterrey,
N.L. México. E-mail: Salvador.said@gmail.com

Resumen

La falta de apego al tratamiento, el descuido de la vigilancia epidemiológica y el SIDA son algunos de los factores que han favorecido el incremento de la TB en el mundo y el surgimiento de cepas resistentes a los medicamentos antituberculosos de primera y segunda líneas; lo cual pone en riesgo el éxito de las campañas de control de la TB. En este artículo se revisa la situación actual en el mundo sobre la prevalencia de resistencia a medicamentos de primera línea, los mecanismos de acción de los medicamentos antituberculosos de primera línea y de adquisición de resistencia de las micobacterias. Las conclusiones de este análisis son las siguientes: La resistencia de *M. tuberculosis* a los medicamentos antituberculosos es la amplificación hecha por el hombre de un fenómeno natural. La administración del tratamiento acordado estrictamente supervisado (TAES) parece ser la forma más efectiva de disminuir esta resistencia, pero se requiere del esfuerzo concertado de los gobiernos y de la sociedad. Es necesario fomentar y apoyar la investigación básica y epidemiológica de la TB y desarrollar y perfeccionar métodos de diagnóstico más rápidos y confiables, nuevos medicamentos antituberculosos y mejorar la efectividad de las vacunas contra TBP.

Palabras clave: Tuberculosis multidrogorresistente. *Mycobacterium tuberculosis*. Medicamentos antituberculosos. Tipificación de micobacterias.

Summary

The insufficient adherence to anti-tuberculosis treatment, the careless of epidemiological surveillance, and HIV/AIDS raising are some factors that have favored TB prevalence and spread of multidrugresistant *M. tuberculosis* strains. These facts threat the TB control campaigns. In this article the current state of prevalence of resistance to first-line drugs, the action mechanisms of these medications and resistance mechanisms to these compounds are analyzed. The conclusions of this analysis are the following: The *M. tuberculosis* resistance to anti-TB medications is an amplification of a natural phenomenon due to man. The administration of direct observed therapy shortened (DOTS) appears to be the most effective way to diminish TB and multidrugresistant *M. tuberculosis* strains, but the effort of governments and worldwide society is required. Besides, basic and epidemiological research needs to be supported, as well as the search to develop and improve more rapid and reliable diagnostic methods, new anti-TB medications and more effective anti-TB vaccines.

Key words: Tuberculosis multidrugresistant. *Mycobacterium tuberculosis*. Antituberculosis medications.

Importancia epidemiológica de la tuberculosis pulmonar en el mundo

En la última década la tuberculosis (TB) ha sido reconocida como una enfermedad reemergente. En el año 2002 se reportaron 8,8 millones de nuevos casos¹ y produce cerca de 3 millones de muertes². Más del 80 % de los pacientes están en edad productiva (entre 15 y 49 años)³. Los países con mayor incidencia de TB con una tasa de 100 o más casos son los pertenecientes a África Subsahariana, la India, algunos países que pertenecieron a la Unión Soviética y en Sudamérica, Bolivia y Perú. México y España reportaron en 2002 tasas de entre 25 y 49 casos por 100 mil habitantes. El 80% de los casos de TB activa se localizan en sólo 22 países, la mayor parte de ellos del Este de Asia y del África Subsahariana¹.

Existen factores que han favorecido en incremento de la prevalencia de la TB en el mundo, como el aumento de la pobreza en países en desarrollo, crecientes niveles de desnutrición, la falta de apego al tratamiento, el descuido de la vigilancia epidemiológica, la escasez de recursos humanos y económicos para su control, el surgimiento del SIDA y el surgimiento de cepas multidrogorresistentes [MDR, resistentes a al menos Rifampicina (RIF) e Isoniozida (INH)].

Resistencia a medicamentos antituberculosos

Definiciones. Es ampliamente aceptado que ocurre *resistencia primaria* cuando un paciente desarrolla TB después de haber sido infectado por otro paciente portador de microorganismos resistentes a un medicamento dado. En cambio, la *resistencia adquirida* es aquella en la que los bacilos desarrollan resistencia a uno o más medicamentos antituberculosos durante el tratamiento inadecuado⁴. Sin embargo, estos términos empiezan a ser sustituidos por los de "*resistencia entre nuevos casos*" y *resistencia entre casos previamente tratados* (en inglés *resistance among new cases* y *resistance among previously treated cases*, respectivamente). Esto es debido a que en la práctica es difícil asegurar el grado de resistencia primaria. Por ejemplo, un paciente puede decidir no informar a su médico que ha recibido ciertos medicamentos con antelación, lo que daría por resultado una sobreestimación de resistencia primaria. Y por otro lado, pueden existir pacientes que hayan fallado al tratamiento debido a que la cepa que portaban era resistente desde un principio y no porque los microorganismos hayan adquirido esta condición durante el tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) precisa que el término "*caso nuevo*" se refiere a aquellos pacientes con TB pulmonar que nunca

han recibido medicamentos antituberculosos, o que los han recibido durante no más de un mes. El término “casos previamente tratados” se refiere a aquellos pacientes que previamente recibieron medicamentos antituberculosos durante al menos 1 mes; en este grupo quedan incluidos pacientes con recaídas, fracasos en su tratamiento y casos crónicos⁵.

Debido a que existen numerosos antecedentes bibliográficos en los que se utilizan los términos “resistencia primaria” y “resistencia adquirida”, en esta revisión nosotros citaremos los términos utilizados por los autores de las publicaciones respectivas. La Figura 1 muestra la génesis de la drogoresistencia primaria y adquirida.

Importancia epidemiológica de la TB MDR

El número de casos de TB en el mundo aumenta 3% cada año, principalmente debido a la expansión de cepas MDR y resistentes a múltiples medicamentos¹.

En un estudio realizado por la OMS⁵ se encontró que entre los países participantes el rango de *resistencia primaria* fue de 2% (República Checa) al 41% (República Dominicana), con una mediana de 10,4%. Se identificaron cepas de *M. tuberculosis* MDR primaria en todos los países estudiados, excepto en Kenia. La mediana de prevalencia fue 1,4%, y el rango de 0 (Kenia) al 14,4% (Latvia).

La drogoresistencia adquirida fue mucho mayor que la resistencia primaria. El rango de prevalencia de resistencia adquirida a cualquier medicamento antituberculoso fue de 5,3% (Nueva Zelanda) a 100% (Ivanovo Oblast, Rusia), con una mediana de 36%.

La prevalencia de cepas de *M. tuberculosis* MDR fue 13%, con un rango de 0% (Kenia) a 54% (Latvia).

Se ha sugerido que la prevalencia de TB MDR está subestimada y que la resistencia a medicamentos antituberculosos está extendida en todo el mundo. Un importante hallazgo de este estudio fue que los países con mayor grado de TB MDR fueron aquellos con programas deficientes de control. Por otro lado, el uso de regímenes terapéuticos estandarizados de curso corto se asoció a niveles menores de drogoresistencia.

Estudios de laboratorio para determinar los perfiles de sensibilidad a medicamentos antituberculosos de primera y segunda línea de las cepas aisladas

El diagnóstico de TB pulmonar se integra con datos clínicos y radiológicos y baciloscopia positivos, cultivo, aislamiento y tipificación de las micobacterias. El aislamiento de las micobacterias en un medio adecuado es un prerrequisito para realizar los estudios de sensibilidad a medicamentos de primera o segunda línea.

La Figura 2 describe el procedimiento que se lleva a cabo en un laboratorio de Micobacteriología, desde que se recibe la muestra de esputo hasta los estudios de sensibilidad a medicamentos de primera línea, los cuales son los siguientes: RIF, INH, Etambutol (EMB), Pirazinamida (PZA) y Estreptomina (ST), sus respectivas estructuras químicas se muestran en la Figura 3.

En algunos laboratorios como el nuestro se incluyen también los estudios de sensibilidad a medicamentos de segunda línea, mediante el uso del método del Alamar Azul en Microplaca (MABA, por sus siglas en Inglés)⁶. Este método se utiliza también para tamizar extractos crudos de plantas

y otros productos naturales o sintéticos con probable actividad antituberculosa y como una herramienta indispensable para el aislamiento de los compuestos activos mediante purificación biodirigida⁷.

Al llegar la muestra al laboratorio se realiza una baciloscopia, mediante el método de Ziehl-Neelsen, para identificar los bacilos ácido-alcohol resistentes⁸. La muestra se licua y descontamina mediante el método de

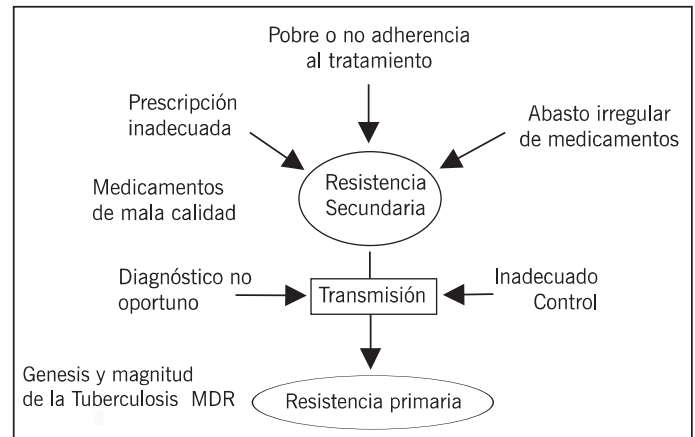


Figura 1. Génesis de la TB MDR

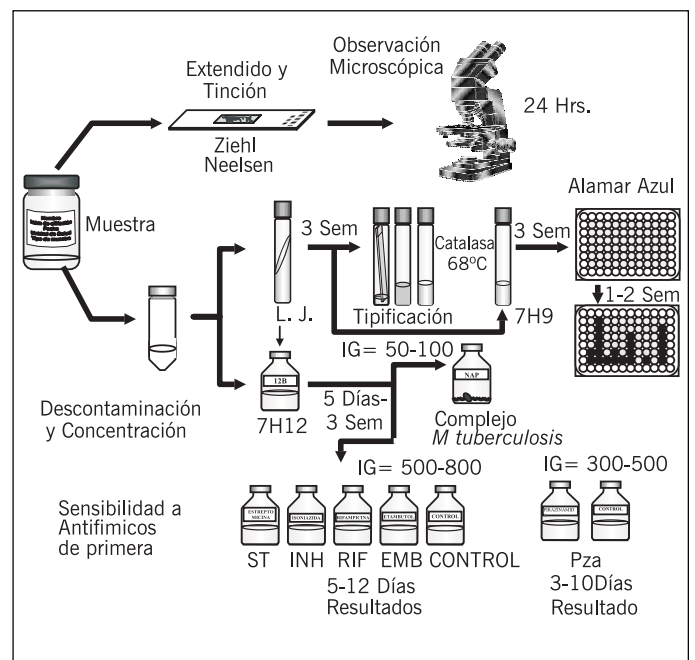


Figura 2. Procesamiento de una muestra de esputo de en el laboratorio de Micobacteriología proveniente de un paciente con sospecha clínica de TB pulmonar. Las abreviaturas significan lo siguiente (por sus siglas en Inglés): ST Estreptomina, INH Isoniazida, RIF Rifampicina y PZA Ripazinamida

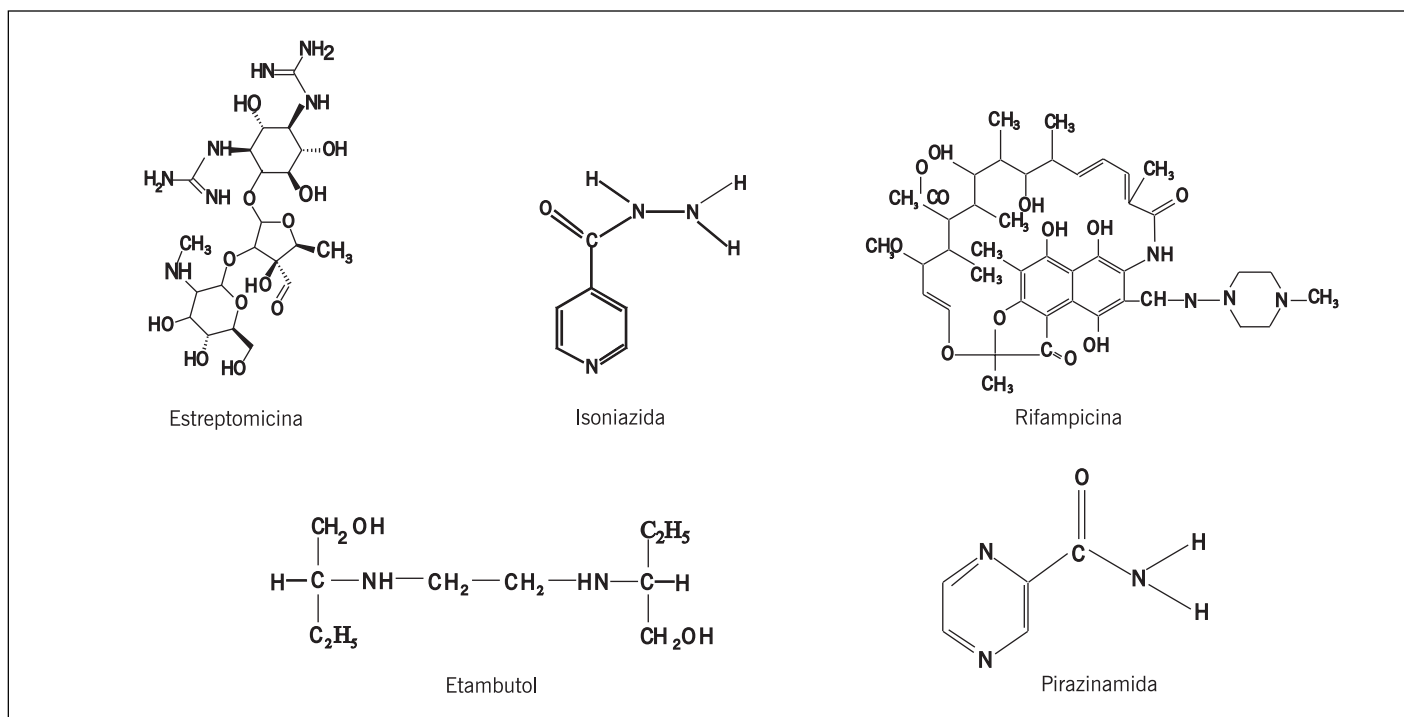


Figura 3. Estructura química de los medicamentos antituberculosos de primera línea

Petroff⁹. Los bacilos se sedimentan mediante centrifugación y se siembran en medio de Lowenstein-Jensen y en medio Bactec 7H12¹⁰. Una vez que han crecido las micobacterias éstas se tipifican siguiendo métodos bacteriológicos convencionales¹¹ o por la prueba del NAP [(p-nitro-alfa acetil-amino-beta- hidroxipropiofenona) adicionado al medio BATEC 12B y se lee cuantificando el CO₂ radiactivo¹⁰. Del cultivo de Lowenstein-Jensen se obtiene una suspensión de micobacterias que se utiliza para realizar los estudios de sensibilidad a medicamentos antituberculosos de primera línea mediante el sistema Bactec 460, considerada hasta ahora como estándar de oro para determinar sensibilidad a los cinco medicamentos antituberculosos de primera línea ya mencionados. Este proceso, requiere de 5 a 6 semanas. Una alternativa que ofrece resultados más rápidos la constituyen los métodos moleculares, sin embargo éstos todavía requieren ser mejorados.

Utilizando el procedimiento arriba mencionado, nosotros realizamos un estudio en el área Noroeste de la Ciudad de Monterrey, y encontramos un 50% de cepas resistentes a al menos uno de los medicamentos antituberculosos de primera línea. El 28% de las cepas aisladas presentó resistencia adquirida, el 18% resistencia primaria y en un 4% de los pacientes no pudo definirse si se trataba de resistencia primaria o adquirida¹².

Los cinco estados de la TB pulmonar¹³

La infección de *M. tuberculosis* se adquiere en el hombre por vía aérea, mediante la aspiración de partículas muy finas que contienen 1 a 3 bacilos, al entrar a los espacios alveolares. Una vez que los bacilos han entrado en contacto con los alveolos pulmonares la enfermedad puede

presentar 5 estadios. En el primero de ellos usualmente son destruidos o inhibidos por los macrófagos alveolares residentes que los ingieren. Si los bacilos no son destruidos, éstos eventualmente se multiplican y destruyen a los macrófagos. En el estadio 2 aparece un estado de simbiosis, en el que el bacilo crece en forma logarítmica dentro de macrófagos inmaduros (no activados) de la lesión en desarrollo, que ya se llama tubérculo. Estos macrófagos provienen de la corriente sanguínea, estadio que se le conoce como simbiótico por dos razones, 1) los bacilos se multiplican dentro de los macrófagos sin causar un daño aparente al hospedero y 2) los macrófagos se acumulan y se dividen. En el estadio 3 ocurre por primera vez la necrosis caseosa; el número de bacilos viables se estabiliza, porque su crecimiento es inhibido por la respuesta inmune a los antígenos parecidos a tuberculina (*tuberculin-like* en Inglés). En este estadio la respuesta inmune es principalmente del tipo de hipersensibilidad retardada. Los macrófagos cargados con bacilos son destruidos. La lesión ahora tiene un centro caseoso sólido, dentro del cual los bacilos, ahora libres (extracelulares), no se multiplican. Rodeando a este centro caseoso se encuentran macrófagos inmaduros (no activados) que permiten la multiplicación intracelular de los bacilos y macrófagos parcialmente activados (Figura 4). El estadio 4 usualmente es el que determina si la enfermedad se hará aparente desde el punto de vista clínico. En este caso la respuesta inmune celular juega un papel determinante. Si se desarrolla una respuesta celular pobre los bacilos escapan del borde del foco caseoso y de nuevo se multiplican en macrófagos no-activados y en los parcialmente activados que se encuentran en la periferia del foco caseoso. De nuevo, los macrófagos conteniendo a los bacilos son destruidos por el sistema inmune, lo que causa el crecimiento del centro caseoso y la progresión de la enfermedad. Por otro lado, si se desarrolla un buen respuesta inmune celular el centro caseoso es rodeado por macrófagos activados, y esos macrófagos ingieren y destruyen o inactivan a los bacilos libres, lo cual

detiene la evolución de la lesión, dejándola en un estado subclínico. En el estadio 5 se observa licuefacción del centro caseoso. Este estadio ocurre cuando el bacilo evade la respuesta inmune del hospedero, y cuando esto ocurre, los bacilos se multiplican en el medio extracelular y suelen alcanzar un enorme número. A tal grado que a pesar de que se desarrolle una adecuada respuesta inmune celular ésta no es suficiente para controlar la infección. Además, la alta concentración de productos *tuberculin-like* producidos por estos bacilos causa una respuesta del tipo de hipersensibilidad tardía que erosiona la pared bronquial y forma una cavidad. Entonces, las micobacterias invaden el árbol bronquial y se dispersan por otras partes del pulmón y también en el medio ambiente, principalmente expelidas por la tos del paciente. Existen diferentes condiciones de pH y otras condiciones fisiológicas en las lesiones tuberculosas que acabamos de describir, que determinan que ciertos medicamentos de primera línea sean activos y otros no. Por ejemplo, PZA es activa sobre bacilos que se encuentran en los focos caseosos, en medio ácido, RIF actúa sobre las micobacterias intracelulares, en un medio microaerófilico, e INH sobre microorganismos que se desarrollan en las cavidades pulmonares, en condiciones aeróbicas¹⁴ (Figura 4).

Mecanismos de resistencia a los medicamentos antituberculosos de primera línea³

Los resultados de análisis genéticos y moleculares sugieren que las bacterias usualmente adquieren resistencia a los medicamentos antimicrobianos mediante la modificación de la estructura química del fármaco, mutación o sobre producción de la diana respectiva. La multidrogorresistencia en *M. tuberculosis* resulta, en primera instancia, de la acumulación de mutaciones en los genes que sirven como dianas (ellos o sus productos) de un compuesto en particular (Tabla 1). La probabilidad de que surja resistencia es muy alta frente a los medicamentos menos efectivos, como tiacetazona, etionamida o capreomicina (10-3); los compuestos con eficacia intermedia, como isoniazida, estreptomycin, etambutol, kanamicina y ácido p-amino-salicílico (10-6). Rifampicina ofrece la menor probabilidad de que surjan mutaciones (10-8). De acuerdo con lo anterior, la probabilidad de que aparezca una mutación a un

medicamento antituberculoso dado es directamente proporcional a la carga bacteriana. Debido a que las mutaciones que confieren resistencia a los microorganismos son de origen cromosómico, la probabilidad de que surjan mutantes que sean resistentes simultáneamente a dos o más medicamentos es el producto de las probabilidades individuales. Entonces, la probabilidad de que surjan mutantes MDR es multiplicativa. La resistencia a un medicamento no confiere ventajas selectivas a las micobacterias a menos que éstas se expongan a dicho compuesto. Bajo estas circunstancias las cepas sensibles mueren y las mutantes resistentes se multiplican. Entonces, cuando un paciente se somete a un segundo tratamiento con solo un medicamento se seleccionan las mutantes resistentes a este nuevo compuesto, y eventualmente una misma micobacteria

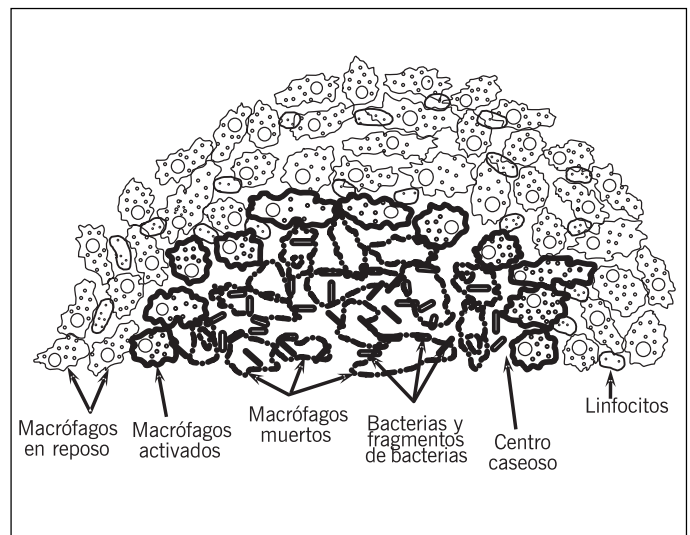


Figura 4. Representación esquemática de la estructura de un foco caseoso Tomado de Bentrup y Russell

Tabla 1. Dianas de los medicamentos antituberculosos de primera línea

Antifímico	Especie	Gene	Tamaño (Pb)	Producto
Rifampicina	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. lepare</i> <i>M. africanum</i> <i>M. avium</i>	<i>rpoB</i>	3534	Subunidad b de la RNA polimerasa
Isoniazida	<i>M. tuberculosis</i>	<i>katG</i> , <i>furA</i> , <i>oxyR</i> , <i>ahpC</i>	2205	Catalasa-peroxidasa Alcohol deshidrogenasa
Isoniazida y Etionamida	<i>M. tuberculosis</i>	Locus <i>inhA</i>	810 (<i>inhA</i>) 744 (<i>orf I</i>)	envM Enoil ACP reductasa
Estreptomycin	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. smegmatis</i>	<i>rpsL</i> , <i>rrs</i>	372	Proteína ribosomal S12rRNA 16S
Quinolonas	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. smegmatis</i>	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	1464	DNA girasa (subunidad A)
Pirazinamida	<i>M. tuberculosis</i>	<i>pncA</i> IS6110		Amidasa
Etambutol	<i>M. tuberculosis</i>	<i>embCAB</i>	10000	Arabinosil transferasa

puede ser resistente a uno o más medicamentos. De tal manera que la selección en serie de resistencia es el mecanismo predominante para el desarrollo de cepas MDR. La acumulación de mutaciones en un gen individual y la permeabilidad de la pared de las micobacterias influyen importantemente en la probabilidad de resistencia.

Resistencia a INH

La INH (hidrazida del ácido isonicotínico o 4-ácido piridincarboxílico hidrazida), es muy activo contra el complejo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*). Es decir, tiene una dosis inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en Inglés) muy pequeña (0,02 µg/ml to 0.06 µg/ml). El mecanismo de acción de INH, así como los mecanismos que confieren resistencia a INH son complejos y aún no se comprenden cabalmente. Sin embargo, la evidencia experimental sugiere que INH inhibe la biosíntesis de los ácidos micólicos de la pared micobacteriana, los cuales son ácidos grasos β-hidroxilados de cadena muy larga con cadenas laterales a. Estas estructuras permiten que las micobacterias sean muy susceptibles a radicales de oxígeno reactivo y a otros factores ambientales.

La INH no actúa como tal. Ésta debe ser activada, convirtiéndose en un intermediario electrofílico. Para ello se requiere la enzima KatG (condificada por el gen *katG*), y peróxido de hidrógeno, que funciona como un amortiguador de electrones (electron sink, en Inglés). KatG es la única enzima capaz de activar a INH. Consecuentemente las mutantes de *M. tuberculosis* son invariablemente resistentes a INH. Por otro lado, se ha demostrado que todas las cepas con mutaciones en KatG sobre expresan una proteína de 22-kDa llamada AhpC, la cual detoxifica peróxidos orgánicos y es homóloga a otras proteínas de bacterias y eucariotes con actividad de alquilhidroperoxidasa y peroxidasa dependiente de tioredoxina. El gen *oxyR* también está involucrado en la adquisición de resistencia a INH. Se ha observado que mutaciones en el regulón *oxyR* del que AhpC es transcrito divergentemente, podría explicar la adquisición de resistencia a INH en ciertos aislados.

Otro gen involucrado en la resistencia a INH es *inhA*, el cual se ha propuesto como una diana primaria para la corresponsión a INH y etionamida. El locus *inhA* está compuesto por dos marcos de lectura abiertos (ORFs, en Inglés), llamados *orf1* e *inhA*. Estos genes están separados por una región no codificante de 21-bp. La enzima *InhA*, una enoil-ACP reductasa, tiene una similitud de más de 40% con la proteína EnvM. EnvM cataliza un paso inicial de la síntesis de ácidos grasos en enterobacterias. Se ha propuesto que *inhA* utiliza NAD(H) como cofactor, igual que EnvM. En este caso la susceptibilidad a INH podría ser el resultado de la incorporación de iso-NAD, la cual se forma como consecuencia de la acción de KatG sobre INH, que inhibe la actividad de la enzima *InhA* y por lo tanto bloquea la síntesis de ácidos grasos.

Las mutaciones en los genes *katG* e *inhA* están asociados a aproximadamente al 70% a 80% de los aislados resistentes a INH, pero los mecanismos de resistencia en los aislados restantes aún se desconocen. El papel de la pared y de la membrana celular de *M. tuberculosis* debe ser explorado con mayor detalle, particularmente en lo referente a la resistencia a INH.

Resistencia a RIF

RIF fue introducida al mercado en 1972 como un medicamento antituberculoso. Es extremadamente efectivo contra *M. tuberculosis*. Este compuesto tiene una MIC de de 0,1 µg/ml a 0,2 µg/ml. Debido a su alta actividad bactericida RIF, junto con INH, forma la columna vertebral de la quimioterapia de curso corto. La resistencia a RIF se está incrementando en el mundo debido a su amplia aplicación. Las mutantes resistentes a RIF generalmente tienen otras mutaciones que les confieren resistencia a

otros medicamentos de la terapia de curso corto. Por lo tanto, se ha propuesto que la resistencia a RIF puede ser un indicador de la presencia de multidrogorresistencia.

La diana de RIF es la RNA polimerasa de las micobacterias y por lo tanto mata a estos organismos interfiriendo con el proceso de transcripción.

La RNA polimerasa es un complejo oligomérico compuesto por cuatro subunidades (α,β,β' y σ; las cuales están codificadas por *rpoA*, *rpoB*, *rpoC* y *rpoD*, respectivamente). Esta enzima está altamente conservada en bacterias. Se ha demostrado que RIF interactúa específicamente con la subunidad β de *Escherichia coli* y por lo tanto inhibe la transcripción. Las mutaciones en el locus *rpoB* producen cambios conformacionales en la subunidad β de la RNA polimerasa, lo que disminuye la afinidad por RIF y consecuentemente confiere resistencia a este compuesto en el organismo mutante.

La mayoría de los aislados resistentes a RIF están localizados en una pequeña región de 81-pb y predominantemente dichas mutaciones consisten en cambios de un solo nucleótido, lo cual resulta en la sustitución de un solo aminoácido. Sin embargo, también ocurren deleciones o inserciones dentro del marco de lectura, aunque con menor frecuencia. Los cambios en los codones Ser531 e His526 representan más del 70% de los aislados RIF-resistentes. Existe una pequeña proporción de aislados RIF-resistentes cuya deleción no se localiza en la región de 81-pb. Por ello se ha propuesto que existen mecanismos adicionales de resistencia, incluyendo la permeabilidad a RIF y mutaciones en otras subunidades de la RNA polimerasa.

Resistencia a Etambutol (EMB)

EMB [dextro-2,2'-(etilidimino)-di-1onol], es un compuesto sintético con muy buena actividad antimicobacteriana y tiene un amplio espectro de actividad. A diferencia de INH, el EMB se recomienda para tratar infecciones diseminadas del complejo *M. avium*, especialmente en personas infectadas con VIH.

La especificidad que muestra EMB por las especies de micobacterias sugiere fuertemente que la diana para este medicamento está relacionada con la síntesis de la capa externa de la pared celular. El efecto sinérgico que tiene EMB con otros medicamentos antituberculosos fortalece la hipótesis de que EMB interfiere con la formación de la pared celular. Este efecto sinérgico se explica como una consecuencia de una permeabilidad incrementada por efecto del EMB, permitiendo la entrada de mayor cantidad de los otros medicamentos. Se ha demostrado que β-D-arabinofuronosil-1-monofosforil decaprenol (DPA) se acumula rápidamente en menos de 2 minutos en bacilos sensibles, expuestos a EMB. DPA es un donador de arabinosa, la cual es uno de los principales intermediarios de la síntesis de arabinana. Recientemente se demostró que EMB inhibe específicamente la transferencia de arabinosa. La identificación de la enzima arabinosil transferasa como la diana principal del EMB fue de gran ayuda para entender la base genética de la resistencia a EMB. Diversos estudios han mostrado que los genes *embA* y *embB*, que codifican para esta enzima (la cual se ha sugerido que es heterodimérica), además de ser un promotor divergente son esenciales en el mecanismo de resistencia a EMB. También se identificó el gen *embC* en el mismo locus.

Las alteraciones en la secuencia de la región *embCAB* correlaciona con alrededor del 70% de cepas resistentes a EMB. Por otro lado, se ha documentado la sobreexpresión de la proteína *ErbB* en cepas resistentes de *M. smegmatis* y se ha sugerido que un mecanismo homólogo podría estar ocurriendo en *M. tuberculosis*; lo cual podría explicar el mecanismo de resistencia del 30% restante de los aislados resistentes a EMB.

Resistencia a PZA

PZA es un análogo estructural de nicotinamida. En 1952 se demostró que este compuesto tiene una considerable actividad antituberculosa, pero adquirió importancia como componente de la quimioterapia de curso corto hasta mediados de los 80's. PZA, es activa contra bacilos semilatenes, los cuales no son afectados por ningún otro medicamento antituberculoso. Además, PZA sinergiza fuertemente a INH y RIF, lo que permite acortar el esquema de tratamiento 9 o 12 meses a 6 meses. La MIC de PZA es de 8 µg/ml a 60 µg/ml. Sin embargo, aun a dosis muy altas este medicamento no tiene un efecto bactericida significativo. La actividad de PZA es altamente específica para *M. tuberculosis*; es decir, este medicamento no es efectivo contra otras micobacterias, incluyendo *M. bovis* debido a que *M. bovis* carece naturalmente de la enzima Pirazinidasa, la cual hidroliza a la PZA, convirtiéndola en ácido pirazinoico. Se ha propuesto que este compuesto es la forma activa de la PZA. En este contexto, sucede lo mismo con PZA y con INH con respecto a que ambas deben ser transportadas dentro de la célula, donde son convertidas a sus formas activas respectivas. En apoyo de esta hipótesis se ha observado que cepas de *M. tuberculosis* y *M. bovis* resistentes a PZA son sensibles in vitro al ácido pirazinoico. La enzima pirazinidasa, Pzase de *M. tuberculosis* tiene actividad tanto como pirazinamidasa como nicotinamidasa. El gen de *M. tuberculosis* *pncA* codifica para la amidasa. En *M. bovis* existe este gen, en el cual se ha identificado un solo punto de mutación que resulta en la sustitución de His por Asp en la posición 57, lo cual es suficiente para que la pirazinidasa de *M. bovis* sea inactiva. Lo anterior, la diana celular para PZA aún no se ha identificado, aunque la aparente similitud entre PZA y nicotinamida sugiere que las enzimas involucradas en la biosíntesis de piridin-nucleótido son probables dianas.

Resistencia a ST y otros inhibidores de síntesis de proteínas

Existen varios compuestos que ejercen su actividad anti-*M. tuberculosis* inhibiendo el mecanismo de transcripción. Entre estos compuestos se encuentran los aminoglicósidos, macrólidos, tetraciclinas y péptidos básicos, como viomicina y capreomicina. ST es una de los medicamentos más antiguos contra *M. tuberculosis*. Este compuesto interfiere con la decodificación de los aminoacil-tRNAs y por lo tanto inhibe la síntesis de mRNA. Uno de los mecanismos más conocidos para la adquisición de resistencia a ST es la acetilación de este compuesto debido a enzimas que modifican a los aminoglicósidos. Sin embargo, este mecanismo no se ha encontrado aún en *M. tuberculosis*. La resistencia a ST se ha atribuido, al menos parcialmente, a dos clases distintas de mutaciones, incluyendo mutaciones puntuales en la proteína ribosomal S12, codificada por el gen *rpsL*, y mutaciones en el operón *rrs* que codifica para el rRNA 16S rRNA.

Implicaciones del surgimiento de cepas MDR

Al surgir cepas de *M. tuberculosis* MDR o resistentes a múltiples fármacos se requiere el uso de medicamentos más costosos y un tratamiento más prolongado que el aplicado a TB producido por cepas sensibles y de medicamentos de segunda línea que son menos efectivos y más tóxicos.

Por otro lado, el surgimiento y la diseminación de la TB MDR ponen en riesgo el control de la enfermedad en todo el mundo. Las cepas MDR pueden diseminarse y podrían ser predominantes en el futuro mediato.

Conclusiones

La resistencia de *M. tuberculosis* a los medicamentos antituberculosos es la amplificación hecha por el hombre de un fenómeno natural.

La administración del tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) parece ser la forma más efectiva de disminuir la resistencia primaria, la resistencia adquirida, y las recaídas.

Sin embargo, el éxito de este intento en los años venideros requiere del esfuerzo concertado de los gobiernos de todos los países del mundo, de las instituciones competentes y de un compromiso solidario de la sociedad.

Por otro lado, se requiere una asistencia integral del paciente con TB que incluya una buena vigilancia epidemiológica, asistencia psiquiátrica, mejoramiento de la dieta y un adecuado manejo de los pacientes portadores de cepas sensibles a los medicamentos de primera línea. Para los pacientes con TB MDR es necesario referirlos al segundo y tercer nivel de atención.

Es necesario fomentar y apoyar la investigación básica y epidemiológica de la TB, al igual que desarrollar y perfeccionar métodos de diagnóstico más rápidos que los actuales y que sean suficientemente sensibles y específicos. Se requieren de nuevos medicamentos antituberculosos que sean sobre todo efectivos contra las cepas MDR y de baja toxicidad para el ser humano, así como mejorar la efectividad de las vacunas contra TBP. La OMS y los gobiernos de diversos países del mundo están haciendo un gran esfuerzo para apoyar y fomentar todos los puntos mencionados¹⁶.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Ciset de la Universidad de Salamanca, España, y al Fondo de Fomento para la Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social por el apoyo económico para que uno de los autores (SSF) asistiera al Workshop del que forma parte el presente artículo de revisión.

Las relaciones académicas entre los grupos de trabajo del CIBIN, IMSS y el Ciset fueron auspiciadas por el programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología (CYTED), Proyecto X.11:PIBATUB.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2004. Geneva, Switzerland, ISBN 92 4 156264 1). Disponible en línea: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2004/en/. Consultado el 10 de Dic. De 2004.
2. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: Commentary on a reemerging killer. *Science* 1992;257:1055-64.
3. Rattan A, Kalia A, y Ahmad N. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives. *Emer Infect Dis* 1998; 4:1-19. Disponible en línea <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>. Consultado el 1 de Dic de 2004.
4. Pablos-Méndez A, Laszlo A, Bustreo F, y CoIs. Anti-Tuberculosis drug resistance in the World. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. 1994-1997. Disponible en línea en: <http://www.who.int/tb/en/> Consultado el 2 de Dic de 2004.
5. Epidemiological Bulletin. Panamerican Health Organization, El Paso Field Office. Antituberculosis Drug Resistance Worldwide Surveillance. Vol. 1 No. 9 April, 2000. Disponible en línea en: <http://www.fep.paho.org/bul9/Resistant.asp>. Accesado el 2 de Diciembre de 2004).
6. Collins LA, Franzblau SG. Microplate Alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compound against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agent Chemother* 1997;41:1004-9.
7. Jimenez A, Meckes M, Ramirez R, Torres J, Luna J. Activity against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Mexican plants used to treat respiratory diseases. *Phytother Res* 2003;17:903-8.
8. Nolte, FS, y Metchck B. *Mycobacterium* en: Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. ASM Press Washington D.C. 1995;400-37.

9. Petroff SA. 1915. A new and rapid method for the isolation and cultivation of tubercle bacilli directly from the sputum and feces *J Exp Med* 21:38-42.
10. Siddiqi SH, 1996. BACTEC 460TB System. Product and Procedure Manual. Rev E. Becton Dickinson Diagnostic instrument Systems. *Maryland USA* Sección III. Pag III-1-III-9.
11. Kent PT, Kubica GP. Public Health Mycobacteriology. A guide for the level III Laboratory. US Dept of Health and human services. *Centers for Disease control*. Atlanta Ga. 1985:742-3.
12. Said-Fernández S, Enciso Moreno JA, Torres-López J, Y Cols. aEpidemiología Molecular de la Tuberculosis Pulmonar en el Norte de México. En García-Peña C, Reyes-Morales H, Viniestra-Velázquez L (eds.) Las Múltiples facetas de la investigación en Salud. Editorial Sestantes, S.A. de C.V. México D.F. 2001:201-19.
13. Dannenberg A. Jr. Chapter 2. Pathophysiology: Basic aspects. En Schlossberg D. (Ed.) Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 4Th. Ed. 1999. W.B. Saunders Company. *Philadelphia Penn* 1999:17-47.
14. Patterson PE, Kimerling ME, Bailey WC, Dunlap NE. Chapter 6. Chemotherapy of Tuberculosis. En: Schlossberg D. (Ed.) Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 4Th. Ed. W.B. Saunders Company. *Philadelphia Penn* 1999:71-82.
15. Bentrup KH y Russell DG. Mycobacterial persistence: adaptation to a changing environment *TRENDS Microbiol* 2001;9:597-605.