

MESA: Casos clínicos y/o socialmente complicados

Moderadores: **José J. Antón.** *Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria. Valencia.*

M. Luiza de Souza. *Unitat de Tuberculosi Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*

TB resistente. Papel de la secuenciación genómica completa frente a los estudios fenotípicos convencionales. A propósito de un caso

Francisco Sanz

Servicio de Neumología. Consorci Hospital General Universitari de València. València.

Correspondencia:

Francisco Sanz

E-mail: fr.sanz@gmail.com

La secuenciación genómica completa (WGS) de *Mycobacterium tuberculosis* irrumpe como herramienta diagnóstica, de control y de guía en el tratamiento de la tuberculosis. Sin embargo la inconsistencia entre el fenotipo de sensibilidad antibiótica detectado por métodos tradicionales frente a la información que proporciona el conocimiento del genotipo puede guiar al clínico en el manejo de esta enfermedad, sobre todo ante la ausencia de respuesta clínica.

Presentamos el caso de un paciente varón de 40 años con antecedentes de tabaquismo activo con una exposición tabáquica de 40 años/paquete. Fue diagnosticado de tuberculosis pulmonar en 2009 y tratado con esquema 2RHEZ/4RH. Se consideró como curado, tras cultivos negativos en 2010.

Tres años más tarde, en 2013, el paciente presenta recidiva de la enfermedad objetivándose un antibiograma con sensibilidad completa a los 4 fármacos de primera línea. A pesar de la correcta y constatada cumplimentación del tratamiento y ajuste de dosis al peso, el paciente persiste con baciloscopias y cultivos positivos (sensibilidad antibiótica completa) por lo que se prolonga el tratamiento con RHEZ durante 6 meses tras el cual mejora clínicamente y presenta negatividad de los cultivos.

Cuatro meses más tarde presenta recidiva clínica y microbiológica donde en una única muestra se describe resistencia a isoniazida por lo que se pauta tratamiento durante 9 meses con RHEZ que es prolongado 3 meses más por la presencia de gran cavidad pulmonar y persistencia de baciloscopia y cultivo posi-

tivos, aunque con sensibilidad completa a los tuberculostáticos mayores, corroborada también por las técnicas de biología molecular. Dada la persistencia de baciloscopias y cultivos positivos con sensibilidad completa, y la cumplimentación del tratamiento durante 11 meses, se remiten las cepas para secuenciación genómica completa (WGS) donde se informa de la expresión genotípica de resistencia a isoniazida y rifampicina con una nueva mutación del gen *rpoB* (I491F). Dados estos hallazgos se modifica el tratamiento a isoniazida, pirazinamida, etambutol, capreomicina, clofazimina, moxifloxacino y etambutol durante 6 meses con posterior cambio a moxifloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida tras detectar baciloscopias y cultivos negativos. Cuatro meses después, el paciente vuelve a presentar baciloscopias y cultivos positivos que muestran sensibilidad completa a los fármacos de primera línea. Se realiza nueva secuenciación genómica que muestra expresión de genes de resistencia a isoniazida, rifampicina, etambutol y moxifloxacino. En esos momentos se considera tuberculosis XDR y se modifica el tratamiento a altas dosis de isoniazida, pirazinamida, amikacina, linezolid, clofazimina, proteonamida durante 24 meses hasta 12 meses de baciloscopias y cultivos negativos observándose también mejoría clínica y radiológica considerando al paciente como curado.

La secuenciación genómica completa (WGS) de *Mycobacterium tuberculosis* se postula como herramienta de utilidad como diagnóstico, vigilancia epidemiológica y guía en el tratamiento y

es aceptado por la OMS para la vigilancia de resistencias¹. WGS permite la investigación y predicción de la sensibilidad antibiótica, el estudio de las dinámicas de transmisión y pueden tener un papel relevante en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, estudio de virulencia y caracterización de la heterorresistencia². WGS se basa en que la resistencia en *M. tuberculosis* se debe a la mutación de pocos genes por lo cual estas alteraciones pueden ser detectadas y comparadas con las bases de datos existentes. A diferencia de los test moleculares (reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detectan por ciertas mutaciones, WGS permite una mayor sensibilidad para la detección de cepas heterorresistentes y mutantes con diferentes variantes génicas. Es por ello que WGS abre nuevos retos para el clínico en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis.

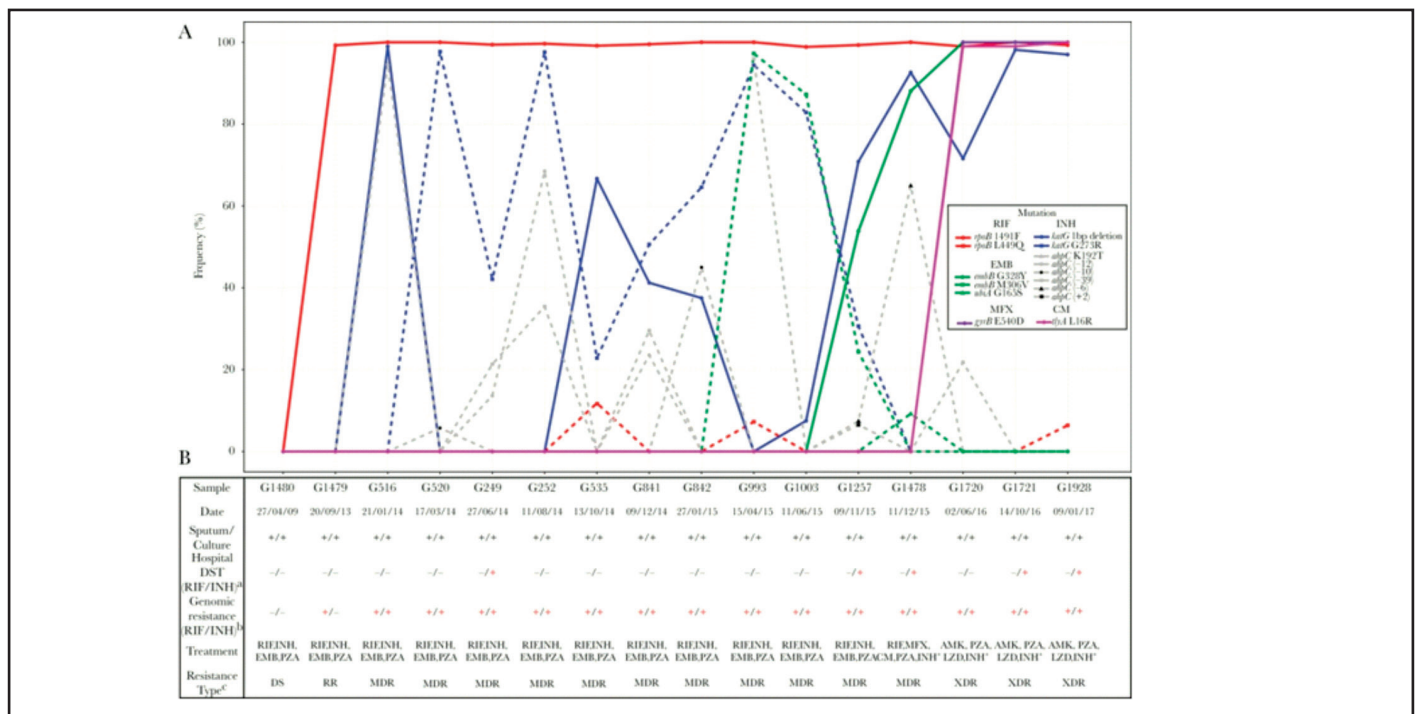
El estudio fenotipo de sensibilidad antibiótica es el estándar para la investigación de las resistencias antibióticas. La realización de estos estudios precisa una infraestructura con alto nivel de protección biológica, tiene dificultades de reproducción e incertidumbres sobre la concentración crítica de algunos fármacos para definir resistencia³.

La detección de mutaciones resistentes por WGS se asocia a un fenotipo resistente y su valor predictivo negativo es mayor de 98,5%³. En grandes estudios con miles de pacientes y muestras, se ha demostrado que WGS puede caracterizar el perfil de sen-

sibilidad de manera muy precisa y permite guiar el tratamiento³. Sin embargo pueden existir algunas discrepancias entre las características genotípicas y fenotípicas que pueden estar presentes en aproximadamente 0,36-1,6% de los aislamientos mostrando resistencia o multirresistencia fenotípicamente oculta^{3,4}. Se considera que una cepa es MDR fenotípicamente oculta cuando se detecta resistencia a la isoniazida y contiene mutaciones del gen *rpoB* pero se detecta como sensible a la rifampicina en los estudios fenotípicos⁴. El uso de concentraciones críticas para definir resistencia según los estudios fenotípicos pueden hacer considerar sensibles a cepas con genes de resistencia a la rifampicina pero con bajos niveles de resistencia fenotípica (considerados, pues, sensibles en los estudios fenotípicos). Sin embargo se ha demostrado que estos niveles bajos de resistencia sí que producen un fracaso terapéutico. En estos pacientes debería considerarse el uso de altas dosis de rifampicina⁴.

En nuestro paciente, la variante I491F del gen *rpoB* se halló en la recaída pero no en el primer episodio. La mutación en el gen *rpoB* I491F que se asocia a sensibilidad en los medios líquido (BACTEC MGIT 960) pero se relaciona con fracasos en el tratamiento⁵. Además se detectó heterorresistencia a la isoniazida. Posteriormente se desarrollaron nuevas resistencias que no fueron detectadas por los medios fenotípicos habituales (BACTEC MGIT 960) sucediendo, por tanto, episodios consecutivos de monoterapia encubierta (Figura 1).

Figura 1. Frecuencia de detección de mutaciones en el WGS a lo largo del tratamiento.



En conclusión, desde el punto de vista clínico WGS puede ser una herramienta de gran ayuda para comprender fracasos terapéuticos y microbiológicos en pacientes con aislamientos con estudios fenotípicos sensibles. La discordancia entre los datos genotípicos y fenotípicos debe guiar el tratamiento ponderando el perfil genético a la hora de elaborar los esquemas terapéuticos.

Bibliografía

1. Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, Verboven L, Dippenaar A, Ezewudo M, et al. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis*: current standards and open issues. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(9):533-45.
2. Gygli SM, Keller PM, Ballif M, Blöchliger N, Hömke R, Reinhard M, et al. Whole-Genome Sequencing for Drug Resistance Profile Prediction in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(4). pii: e02175-18.
3. The CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project. Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing *N Engl J Med*. 2018;379(15):1403-15.
4. Ho J, Jelfs P, Sintchenko V. Phenotypically occult multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: dilemmas in diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2915-20.
5. Cancino-Muñoz I, Moreno-Molina M, Furió V, Goig GA, Torres-Puente M, Chiner-Oms Á, Villamayor LM, Sanz F, Guna-Serrano MR, Comas I. Cryptic Resistance Mutations Associated With Misdiagnoses of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2019;220(2):316-20.

Caso complicado compartido

M^a Ángeles Jiménez Fuentes¹, Xavier Casas García²

¹Centro de Salud Internacional y Enfermedades Transmisibles Vall d'Hebrón Drassanes, ²Serveis Clínics, Barcelona.

Correspondencia:

M^a A. Jiménez Fuentes

E-mail: ma.jimenez.fuentes@gmail.com

Xavier Casas García

E-mail: xcasasgarcia@gmail.com

En los últimos años, hemos asistido a cambios notables en la epidemiología de la tuberculosis (TB) en nuestro entorno con un descenso mantenido de casos, así en el año 2016 en Cataluña la tasa de incidencia fue de 13,3 casos por 100.000 habitantes. De la misma manera se observa también una concentración de casos en las áreas geográficas socialmente más desfavorecidas y en los colectivos más vulnerables de las grandes ciudades en comparación con la población general. El abordaje de la TB en estos colectivos de alto riesgo para desarrollar TB (CAR) donde se incluirían personas sin hogar, usuarios de drogas, presos, inmigrantes recientes procedentes de áreas de alta incidencia de enfermedad, es complejo debido a diversos factores. La dificultad de acceso al sistema sanitario, las barreras idiomáticas y/o culturales, el consumo de drogas de abuso incluido el alcohol y el tabaco son en muchos casos los motivos que propician el retraso diagnóstico y prolongan el periodo de contagiosidad aumentando el riesgo de transmisión de la TB.

El abordaje tanto del diagnóstico como del tratamiento de la TB en los CAR es complejo y requiere estrategias adaptadas así como la intervención coordinada y multidisciplinar de diferentes profesionales como son clínicos, microbiólogos, epidemiólogos,

enfermeras de salud pública, agentes comunitarios de salud y servicios sociales, que permitan la identificación de los casos activos y aseguren la continuidad asistencial hasta la curación.

La búsqueda activa de casos o *active case-finding* (ACF) se ha demostrado como una intervención eficaz en la detección de enfermedad tuberculosa en personas no sintomáticas con factores de riesgo para desarrollar TB. En Barcelona se realiza en el Centro de Salud Internacional y Enfermedades Transmisibles Vall d'Hebrón Drassanes desde hace más de 2 décadas en colaboración con la Agencia de Salud Pública de Barcelona, servicios sociales, diversas ONG's y asistencia primaria. La ACF se realiza previamente a la admisión a comedores y albergues sociales municipales, en usuarios de drogas procedentes de los CAS y centros de reducción de daños y de inmigrantes procedentes de zonas de alta incidencia TB independientemente de la situación administrativa en la cual se encuentren. En todos los casos se realiza una visita médica que consiste en un cuestionario de síntomas respiratorios o constitucionales sugestivos de TB, así como realización de radiología del tórax y en algunos casos despistaje de infección tuberculosa mediante realización de la prueba de la tuberculina y/o IGRA's. En aquellos casos que se sospecha en-

fermedad activa se solicitan las exploraciones complementarias necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico.

En los casos de TB confirmados, se garantiza el acceso al tratamiento médico y se valoran de forma individual su situación social para establecer una estrategia de seguimiento individualizado que en algunos casos requerirá iniciar tratamiento directamente observado (TDO) ya sea en régimen de internamiento o de forma ambulatoria.

El TDO es considerado hoy en día como uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la tuberculosis y desde 1993 ha sido recomendado de forma reiterada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Basándose en las recomendaciones de la OMS y con la experiencia de Nueva York, en 1993 se creó en Barcelona *Serveis Clínic*s para realizar TDO en fase de internamiento, con 50 camas con posibilidad de aislamiento respiratorio y toma de medicación supervisada para pacientes de toda Catalunya, y posteriormente en 1995 se creó el *Equipo de Tratamiento de Observación Directa Ambulatoria* (ETODA) para aquellos pacientes que no eran tributarios de ingreso hospitalario y a los que se administraba la medicación de forma supervisada en su domicilio, lugar de trabajo o donde se hubiera pactado con el paciente.

Siendo la enfermedad tuberculosa, el motivo principal de ingreso de los pacientes en *Serveis Clínic*s, en muchos casos la prioridad de los pacientes es otra. A menudo emergen en ellos, preocupaciones de índole socio-laboral y económica, así como situaciones irregulares de permanencia en el territorio.

Desde el centro, y desde una perspectiva interdisciplinar y centrada en el paciente, se facilita espacio para que éstos ex-

presen sus demandas que habitualmente se centran en temas relacionados con su situación legal o laboral y se intenta resolver estas necesidades así como se ofrece deshabituación tabáquica.

A lo largo de los últimos años *Serveis Clínic*s también ha realizado TDO a menores, debido al aumento de la incidencia de los menores no acompañados (MENAS) en Cataluña, a través de internamiento o por equipos de ETODA. Algunos han precisado para su internamiento la tutela por la DGAIA (*Direcció General d'Atenció a la Infància i l'Adolescència*). En el caso de los MENAS afectados por tuberculosis, la *Unitat de Detecció i Prevenció de Maltractament Infantil* valora la viabilidad de la medida cautelar de protección y de ingreso provisional del adolescente en un centro especializado de salud con experiencia en tuberculosis como *Serveis Clínic*s y en estos casos una vez ingresado delega al director del centro la responsabilidad de su protección y guarda. Así pues, como los anteriores casos comentados, para abordar de forma correcta los casos de TB en este colectivo, el éxito pasa por facilitar el acceso de esta persona al sistema sanitario e integrarlos a pleno derecho en el circuito del programa de tuberculosis.

Bibliografía recomendada

- Jimenez-Fuentes M A, Mila C, Altet M N, et al. Screening for active tuberculosis in high risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:1459–65.
- K. Hamilton, R. Tolfree, J. Mytton. A systematic review of active case-finding strategies for tuberculosis in homeless populations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;22(10):1135–44.
- Alcaide J, Pascual J, Altet MN, Maldonado J, López F, Salleras LI. Resultados e impacto epidemiológico de una unidad de tratamiento directamente observado de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 1999; 35:267–74.

Sospecha de tuberculosis pulmonar de pacientes en Urgencias que precisan ingreso ¿A quién debemos aislar?

Luis Anibarro

Unidad de Tuberculosis. Enfermedades Infecciosas-Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Correspondencia:

Luis Anibarro

E-mail: luis.anibarro.garcia@sergas.es

La transmisión de la tuberculosis (TB) en nuestro medio se realiza de forma casi exclusiva por vía respiratoria a partir de

un paciente con tuberculosis pulmonar (TBP) con capacidad infectiva. Se han descrito múltiples episodios causantes de

brotos desde un único paciente debido a un diagnóstico tardío o la ausencia de un tratamiento eficaz. Algunos de estos brotes han tenido lugar en el medio hospitalario, causando transmisión de la enfermedad a pacientes hospitalizados (en ocasiones en situación de inmunodepresión) y a personal sanitario, con alta repercusión tanto en morbilidad como en los aspectos sociales y económicos¹.

La prevención de la transmisión nosocomial de la TBP exige la detección precoz de los pacientes con enfermedad activa y su correcto aislamiento en caso de precisar ingreso. La indicación del aislamiento es sencilla, pero el reconocimiento inicial de los pacientes en los que está indicado es más complicado. La baja sospecha clínica por parte de los facultativos o formas atípicas de presentación de la enfermedad puede ocasionar que estos pacientes no sean identificados ni aislados correctamente durante las primeras horas/días de su ingreso hospitalario². Por otra parte, aunque existen medios moleculares que detectan con rapidez y relativa elevada sensibilidad los casos de TBP, en nuestro medio son muchos los hospitales que no disponen de un servicio de atención continuada en Microbiología que realice estas pruebas. En la práctica, no es infrecuente realizar un diagnóstico de TBP cuando el paciente lleva ya días ingresado sin que se hayan realizado medidas de aislamiento respiratorio.

La eficiencia de una política de aislamiento respiratorio en la TBP se hace imprescindible en nuestro sistema sanitario hospitalario. Sin embargo, la disponibilidad de habitaciones individuales es limitada y el médico responsable de indicar el aislamiento respiratorio se ve sometido a un conflicto importante: debe aislar pacientes con sospecha de TBP pero al mismo tiempo debe evitar un sobreaislamiento ineficiente para el sistema.

Existen estudios que han analizado los factores asociados al diagnóstico final de TBP y han diseñado modelos predictivos que optimicen la indicación de aislamiento respiratorio en pacientes con sospecha de esta enfermedad³. En general estos modelos predictivos obtienen sensibilidades relativamente elevadas (entre 81% y 100%) para el diagnóstico de TBP, pero a costa de especificidades menores (16% a 63%)⁴.

Las variables diferenciadoras de diagnóstico de TBP (y por tanto con indicación de aislamiento) respecto a otras patologías en pacientes que precisen ingreso desde Urgencias, pueden variar en función de numerosos factores incluyendo la prevalencia local de la enfermedad y las características poblacionales. En términos generales, los modelos predictivos encuentran que las variables de mayor precisión para la indicación del aislamiento son las clásicamente consideradas de la TBP: afectación de lóbulos superiores, tos de más de 2-3 semanas de evolución, hemoptisis, inmigración reciente, contacto reciente con otro enfermo y síndrome constitucional⁴. En nuestro medio (Galicia con baja prevalencia de VIH y de inmigración), la cavitación en la Rx tórax, el reconocimiento de exposición a un caso de TBP y la hiponatremia son las variables de mayor poder predictor de TBP en enfermos con indicación de ingreso hospitalario y sospecha inicial de enfermedad.

A pesar de todo ello, no existe ningún estudio que haya logrado una predicción diagnóstica altamente eficiente que permita detectar con rentabilidad del 100% qué pacientes con sospecha de TBP precisan aislamiento respiratorio hasta la confirmación diagnóstica de la enfermedad u otros diagnósticos alternativos.

Bibliografía

1. Kelly AM, D'Agostino JF, Andrada LV, Liu J, Larson E. Delayed tuberculosis diagnosis and costs of contact investigations for hospital exposure: New York City, 2010-2014. *Am J Infect Control*. 2017;45:483-6.
2. Holden KL, Bradley CW, Curran ET, Pollard C, Smith G, Holden E, *et al*. Unmasking leading to a healthcare worker *Mycobacterium tuberculosis* transmission. *J Hosp Infect*. 2018;100:e226-e32.
3. Moran GJ, Barrett TW, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Ong S, *et al*. Decision instrument for the isolation of pneumonia patients with suspected pulmonary tuberculosis admitted through US emergency departments. *Ann Emerg Med*. 2009; 53:625-32.
4. Chitnis AS, Davis JL, Schechter GF, Barry PM, Flood JM. Review of nucleic acid amplification tests and clinical prediction rules for diagnosis of tuberculosis in acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36:1215-25.