

Recaída en tuberculosis. ¿Reactivación endógena o reinfección exógena?

Xavier Casas Garcia, Yoel González Diaz, Israel Molina Pinargote, Núria Forcada Peña, Jaime E. Ollé Goig, Neus Altet Gómez

Serveis Clínics, Barcelona.

Resumen

Palabras clave:
Tuberculosis. Recaída.
Recurrencia. Reinfección.
Reactivación. Resistencia.

Presentamos el caso de un paciente afecto de tuberculosis (TB) pulmonar con varios ingresos y retratamientos a lo largo de 10 años, demostrándose por técnicas moleculares de genotipado que en los 3 primeros tratamientos se trataba de una reactivación endógena causada por la misma cepa y en el último tratamiento por una cepa distinta. Estas técnicas aplicadas a la epidemiología molecular en la TB nos permitirán, en un futuro, controlar mejor las cepas multirresistentes e identificar reinfecciones en un mismo paciente.

Recurrence in tuberculosis. Endogenous reactivation or exogenous reinfection?

Summary

Key words:
Tuberculosis. Relapse.
Recurrence. Reinfection.
Reactivation. Resistance.

We present a patient with pulmonary tuberculosis (TB) who underwent several admissions and retreatments over 10 years. We demonstrate by molecular genotyping techniques that endogenous reactivation was caused by the same strain of TB in the first 3 treatments and by a different strain in the last treatment. These techniques applied to molecular epidemiology in TB will allow us in the future a better control of the multiresistant strains and to identify reinfections in the same patient.

Introducción

Hablamos de recaídas o recurrencias cuando aparece un nuevo episodio de TB en un mismo paciente, previamente tratado de forma exitosa (considerado curado por criterios microbiológicos), después de un año desde su curación¹.

Se ha calculado que a nivel mundial un 3,4% de los pacientes padecerá recaídas después de completar el tratamiento de la TB¹. En un estudio reciente en Serveis Clínics (centro de Barcelona especializado en TB complicada donde se aplica un régimen de tratamiento directamente observado [TDO]), el porcentaje de recaídas después de una intervención terapéutica considerada exitosa fue 2,6% durante el período 2000-2016². En los países de alta incidencia de la enfermedad, la causa más frecuente de recaídas suele ser por una infección con nuevas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (re-infección exógena), dado que la transmisión de la infección es más frecuente entre las personas enfermas que en las sanas. En cambio, en áreas o países de baja incidencia de la enfermedad, la mayoría de las recaídas se suelen atribuir a la reactivación del mismo bacilo, por una curación incompleta del primer episodio a pesar de haberse considerado curado. (reactivación endógena)¹.

Tanto sea por reactivación endógena o por reinfección exógena, es imperativo establecer cuál ha sido el motivo de la recaída o nueva aparición de sintomatología con una muestra positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, para poder identificar los factores de riesgo y los posibles errores cometidos en los tratamientos anteriores.

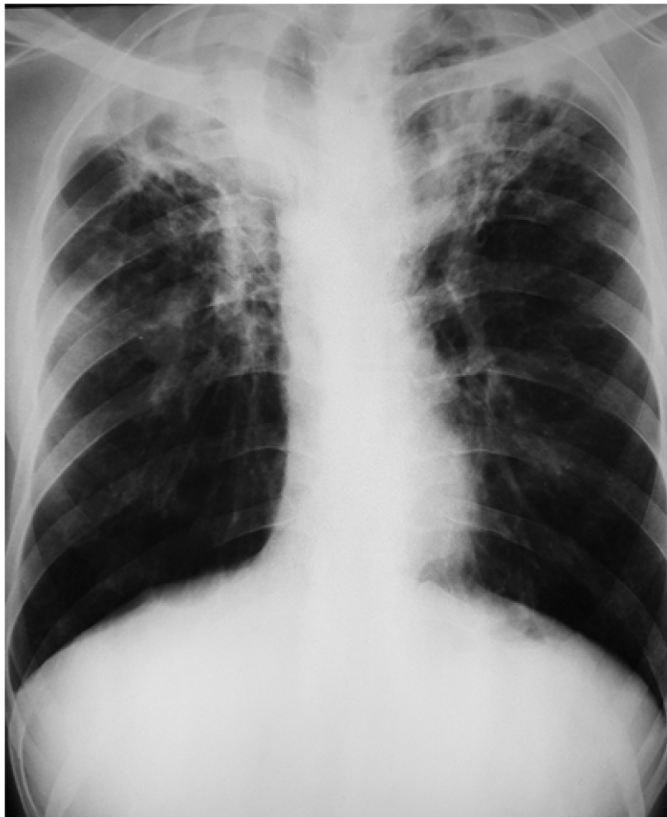
Las técnicas moleculares de genotipado de cepas (RFLP, Spoligotyping, MIRUS-VNRT)³ nos ayudan a comparar los marcadores genéticos del DNA del bacilo, y permiten distinguir claramente si el nuevo episodio de TB es debido a la misma cepa reactivada, o a otra distinta. Sin embargo, estas técnicas a día de hoy son caras y sólo están al alcance de unos pocos laboratorios.

Caso clínico

Presentamos un varón natural de Marruecos, de 43 años, VIH negativo, con antecedentes de tabaquismo activo (30p/a), sin domicilio fijo y sin actividad laboral en el momento de su ingreso.

Diagnosticado de TB pulmonar en Julio de 2007 en el Hospital Vall d'Hebró de Barcelona, por una clínica de hiporexia, tos con esputos hemoptoicos y una radiología de tórax con infiltrados cavitarios apicales bilaterales (Figura 1), y por una muestra de esputo con baciloscopia positiva. Como antecedentes relevantes, tenía un diagnóstico en el Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, de TB pulmonar en noviembre de 2004, con baciloscopia

Figura 1. Radiografía de tórax. Infiltrados bilaterales en lóbulos superiores.



positiva y prueba de sensibilidad que demostró que se trataba de una cepa multisensible. En este primer episodio, el tratamiento con 4 fármacos (rifampicina [R], isoniazida [H], etambutol [E] y pirazinamida [Z]) se interrumpió alrededor de los 40 días y se le consideró como caso perdido. En marzo de 2005, el paciente fue localizado y se consiguió reintroducir de nuevo el tratamiento con los mismos 4 fármacos, pero después de un mes el paciente volvió a abandonar, y no se consiguió incluirlo en un programa de TDO. En el tercer episodio de 2007, se administró inicialmente tratamiento cuádruple desde la unidad clínica del Hospital Germans Trias i Pujol, y se consiguió ingresarlo en Serveis Clínics a la semana siguiente, refiriéndolo a un programa de TDO. Allí realizó el tratamiento inicialmente con 4 fármacos de primera línea supervisado, pero tras el resultado de las pruebas de sensibilidad obtenido a los 45 días (resistencia a R y H) se le aplicó una pauta de multi-drogoresistencia (MDR-TB), sustituyendo R y H, y continuando con Z y E, asociados a 2 nuevos fármacos como moxifloxacin (Mx) y estreptomycin (S). Se aplicó el tratamiento de forma completa, durante 24 meses, retirándose a los 6 meses S y a los 9 meses Z. Finalizó el tratamiento con Mx y E y se consideró al enfermo curado, con cultivos negativos al tercer mes de iniciar

Podemos concluir que, en los dos primeros tratamientos, cuyas cepas eran idénticas a la tercera, se trataba de un fracaso terapéutico por mala adherencia, donde se crearon resistencias a 2 fármacos esenciales como H y R, por un manejo de los fármacos probablemente incorrecto. En cuanto al último tratamiento, una vez el paciente curado mediante un TDO estricto, se trataría de una reinfección, comprobada por las técnicas moleculares de genotipado, que demostraron que se trataba de una nueva cepa y con un patrón de resistencias distinto.

Desde hace más de 10 años disponemos de técnicas moleculares que nos ayudan a comparar los marcadores genéticos del ADN del bacilo, como son las técnicas de polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), *Spoligotyping* o las unidades repetitivas micobacterianas interespaciadas (MIRU)³. Estas técnicas nos permiten diferenciar las cepas aisladas de *Mycobacterium tuberculosis*, reconociendo la información de su DNA fragmentado que nos aporta un poder discriminatorio entre las cepas, sin la necesidad de disponer de la secuencia del genoma completo³. En el caso aquí presentado, las técnicas moleculares genotípicas han demostrado una reactivación endógena del mismo microorganismo por mala adherencia al tratamiento inicial durante las 3 primeras terapias. El último ingreso del año 2012 por recaída, se puede explicar por la reinfección con una cepa distinta, por las condiciones de vida del paciente y de su entorno con riesgo de transmisión de la TB por otras personas con las que pudiera convivir, al igual que a la persistencia de ciertos hábitos tóxicos.

Conocer la probabilidad de una recaída e identificar sus factores predisponentes entre los pacientes con TB que com-

pletaron su tratamiento exitosamente, es un objetivo primordial para los profesionales que tratan esta enfermedad, y un reto para futuros estudios.

Agradecimientos

Al Dr. José Domínguez del Departamento de Microbiología del Hospital Germans Trias i Pujol por facilitar el análisis comparativo entre las cepas.

Bibliografía

1. Rosser A, Marx FM, Pareek M. Recurrent tuberculosis in the pre-elimination era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(2):139-50.
2. Bruguera S, Molina VI. Tuberculosis recurrences and predictive factors in vulnerable population in Catalonia. *Plos One*. 2020 Jan 15;15(1).
3. Cohn DI, O'Brien R. The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(1):16-26.
4. Millet J-P, Orcau À, García de Olalla P, Casals M, Rius C, Cayla JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(10):799-804.
5. Millet J-P, Shaw E, Orcau A, Casals M, Miró JM, Caylà JA. Tuberculosis recurrence after completion of treatment in a European city: reinfection or relapse? *PLoS One*. [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 8]; 8(6):e64898.
6. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*. [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 18];10:121.