

# Tuberculosis 2024: ¿hemos avanzado?

**Dr. Domingo Palmero**

Instituto de Tisioneumonología Vaccarezza (UBA)

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que afecta a los animales de sangre caliente, de aparición muy anterior a la del hombre (2-3 millones de años) y que coevoluciona con nuestra especie desde los primitivos homínidos<sup>1</sup>. Con una incidencia mundial de 10,6 millones en 2022, fallecieron 1,3 millones de personas por una enfermedad para la cual existe un diagnóstico rápido y un tratamiento eficaz<sup>2</sup>. En Argentina, la incidencia de la TB viene ascendiendo desde 2012, con un mayor pico luego de la pandemia COVID-19. En 2023 se notificaron 14.914 casos totales (tasa: 32/100.000 habitantes, 62,8% concentrados en el AMBA) y la mortalidad se mantiene estable 733 casos en 2023. Respecto del informe anterior, los casos totales aumentaron 18,6%<sup>3</sup>. Y, paradójicamente a esta situación epidemiológica nacional y mundial, vamos a referirnos a los avances en el diagnóstico y tratamiento de la TB y TB drogorresistente (TB-DR) que, evidentemente no influyen en la pretendida "eliminación de la TB". ¿Porqué?

Vamos primero a los avances y luego a las disquisiciones sobre su escasa incidencia en la tendencia estable-creciente de la TB.

Desde Roberto Koch hasta la fecha se sigue usando la baciloscoopia como herramienta diagnóstica básica por ser un método relativamente sencillo y económico, aunque es necesario personal entrenado y motivado para efectuarla (téngase en cuenta que observar 100

campos microscópicos lleva 20 minutos, más la preparación de laboratorio y, por supuesto, el ojo entrenado del observador). Una limitante de este método es su baja sensibilidad, se requieren de 5000 a 10.000 bacilos/mL de muestra para que tenga 50% de posibilidades de ser leída como positiva<sup>4</sup>. Téngase en cuenta que por el método de Ziehl Neelsen detectamos BAAR (bacilos ácido alcohol resistentes), que pueden tanto ser *Mycobacterium tuberculosis* como micobacterias no tuberculosas y, para un ojo no entrenado, existen varias bacterias que toman la coloración y pueden confundirse con el bacilo de Koch (*Nocardia*, por ejemplo).

Desde fines del siglo XX, la biología molecular ofrece métodos de diagnóstico de alta sensibilidad y especificidad, como la PCR pero que requerían un laboratorio o especializado; es decir estaban lejanos del punto de atención del paciente (PAP). Recién con la aparición de los métodos moleculares rápidos a finales de 2010 se concretó la posibilidad de diagnosticar la TB y la existencia de sensibilidad o resistencia a rifampicina rápidamente y con una operatoria sencilla a nivel del PAP<sup>5</sup>. El primer método fue el GeneXpert MTBRIF®, que efectúa el procedimiento en 2 horas, obteniendo detección del *M. tuberculosis complex* a partir de concentraciones tan bajas en la muestra como 130 bacilos/mL (compárese con la sensibilidad de la baciloscopia). La versión Ultra del método aumentó la sensibilidad a menos de 30 bacilos/mL, igualando la capacidad de detección del cultivo, con la diferencia de la velocidad de obtención de resultados (2 horas vs un mínimo de 30 días para cultivos automatizados en medio líquido)<sup>6</sup>. Con los años han surgido nuevos métodos rápidos que detectan resistencia a rifampicina e isoniacida (INH) y han llenado la brecha de la detección de la TB monorresistente a INH<sup>6</sup>. En la actualidad, se recomienda el testeo de todos los pacientes que inician tratamiento para un perfil de resistencia mínimo (rifampicina o rifampicina más isoniacida, según el método molecular rápido empleado). Esta estrategia de testeo universal permitiría un diagnóstico más precoz de la TB (por la alta capacidad de detección) y de la TB-DR, el tratamiento inmediato y la disminución de la transmisión de la enfermedad<sup>6</sup>.

Entonces: hemos pasado de un método de detección rápido pero poco sensible e inespecífico como la baciloscopia a métodos moleculares disponibles a nivel del PAP, rápidos, sensibles y específicos. El

inconveniente inicial es el costo, pero si tomamos en cuenta el retardo temporal que significa diagnosticar por baciloscopia (es decir, dada la alta carga bacilar necesaria para que sea positiva significa que diagnosticamos casos avanzados, con sus implicancias clínicas y epidemiológicas) es altamente costo-beneficioso. Estas técnicas moleculares, que son el estándar diagnóstico en países desarrollados, se incorporan lentamente en los que no lo son y que albergan a la mayoría de los casos de TB en el mundo. Pero tenemos más novedades aún en el diagnóstico de la TB y es la "reemergencia" de un viejo método como es la mini-radiografía (Abreugrafía), muy en boga en 1950-1970. Con una diferencia: en los 50's se hacía masivamente, dada la alta incidencia de TB; en la actualidad va dirigido al diagnóstico de la TB subclínica<sup>7,8,9</sup> (asintomática, pero detectable radiológicamente y por los métodos moleculares rápidos) en poblaciones de mayor riesgo (denominados grupos priorizados) de padecer TB, que son 17 grupos y se detallan en la figura 16,8. Las tecnologías actuales han modernizado notablemente la detección a través de la radiografía digital y la incorporación de la lectura de imágenes mediante inteligencia artificial (IA) que ofrece, en cuanto a detectar imágenes sospechosas de TB, una precisión similar a la lectura por el radiólogo<sup>10</sup>. Resumiendo, estamos llegando a una metodología diagnóstica rápida basada en la búsqueda de casos en poblaciones de riesgo o priorizadas, que podría sintetizarse en una instalación (ya sea fija o móvil) en el que en un primer compartimento se haga una encuesta dirigida buscando información clínica, si esta es compatible con TB, la persona pasaría a un segundo compartimento con un equipo de rayos digital y lectura por IA y, si la imagen es sospechosa de TB, en un tercer compartimento se efectuaría un método molecular rápido. En caso de positividad, se referiría al paciente al sitio de tratamiento más cercano a su domicilio<sup>6</sup>. Un diagnóstico precoz de TB en pacientes asintomáticos disminuiría el riesgo de infecciosidad, contribuyendo al control de la enfermedad.

#### Figura 1: Grupos priorizados para la búsqueda de tuberculosis<sup>6</sup>

1. Contactos estrechos de casos de TB
2. Personas viviendo con VIH (PVV)
3. Personas privadas de libertad (PPL)
4. Agentes penitenciarios
5. Diabetes
6. Silicosis
7. Inmunodepresión farmacológica
8. Niños y adolescentes
9. Adultos mayores

10. Trabajadores de la salud
11. Antes tratados
12. Personas con lesiones fibróticas ("seculares") en la Rx
13. Sin techo ("homeless")
14. Comunidades urbanas y rurales en la pobreza y/o de difícil acceso
15. Comunidades aborígenes
16. Migrantes
17. Refugiados

Respecto del tratamiento de la TB pansensible, poco se ha avanzado desde los estudios de Fox, Mitchinson y Grosset en los 70's, que marcaron el comienzo del tratamiento "acortado de 6 meses" de la TB con nuestras conocidas cuatro drogas (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) y que se ha usado por más de 50 años sin hallar un esquema que sea no inferior. Pero, el resurgimiento del interés por la rifapentina (una rifamicina de larga vida media) ha dado origen a un régimen modificado de 4 meses consistente en una fase inicial con isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida, seguida por una fase de continuación de 2 meses con isoniacida, rifapentina y moxifloxacina; la rifapentina se utiliza en dosis de 1200 mg/d, el resto de los fármacos en sus dosis usuales<sup>11</sup>.

Rápidamente, OMS recomendó este régimen más corto que el tradicional de 6 meses, pero solamente para formas de TB pulmonar pansensible, en mayores de 12 años, con más de 40 kg de peso corporal y si el paciente es VIH positivo, con CD4 > 100/uL<sup>12</sup>. En la medida que la rifapentina se incorpore al vademécum del Programa Nacional de Tuberculosis, es un interesante esquema, dado que cuanto más breve es un tratamiento, menor es la tasa de pacientes perdidos al seguimiento. Recordemos el tratamiento de la infección latente con 12 tomas de isoniacida y rifampicina (una por semana), que se viene recomendando desde hace más de 10 años<sup>13</sup>.

Un estudio muy interesante es el TRUNCATE, que ensayo cuatro regímenes combinando fármacos antiguos, nuevos y repropuestos. Entre ellos, el régimen que combinó bedaquilina, linezolid, isoniacida, pirazinamida y etambutol, logró que 85,7% de los aproximadamente 100 pacientes estudiados, alcanzaran el criterio de curación a las 8 semanas<sup>14</sup>. Tal vez sea el inicio de un nuevo tratamiento "super acortado" de la TB pansensible, de solamente dos meses.

Respecto de la TB-DR las novedades son más importantes. En poco más de dos décadas, hemos pasado de un tratamiento de la TB multidrogorresistente (TB-MDR) de 18-24 meses, utilizando inyectables con su inherente toxicidad, a tratamientos de 6-9 meses en base a fármacos orales nuevos y repropuestos. La piedra angular de estos nuevos y altamente efectivos tratamientos es la bedaquilina, potente fármaco bactericida con una larga vida media terminal (superior a los 5 meses); los regímenes que la contienen se mostraron superiores a los estándares de tratamiento<sup>15</sup>. Como todo antibacteriano, su uso inadecuado va asociado a la aparición de resistencia que emerge lentamente en la medida que se amplía el uso de tratamientos con bedaquilina. El mecanismo más común es la selección de mutantes resistentes del gen Rv0678, que es una bomba de eflujo que se activa cuando la mutación está presente y expulsa el fármaco del protoplasma micobacteriano; estas mutaciones suelen presentar resistencia cruzada con la clofazimina<sup>16</sup>.

Otro nuevo fármaco de gran interés para estos regímenes acortados de tratamiento de la TB-MDR es el pretomanid, fármaco bactericida que también presenta resistencia cruzada con la clofazimina<sup>17</sup>. En base a la evidencia publicada, OMS recomendó el tratamiento denominado BPaLMoxi (bedaquilina, pretomanid, linezolid, moxifloxacina) con una duración de 6 a 9 meses y sobre el cual, la experiencia disponible muestra su alta eficacia<sup>18</sup>. En las Guías OMS, también se recomienda como tratamiento para la TB monorresistente a isoniacida un régimen de 6 meses con rifampicina, pirazinamida, etambutol y levofloxacina<sup>18</sup>.

Como conclusiones de este breve relato, podemos inferir que nos encontramos frente a importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de la TB tanto sensible como drogorresistente. Destacamos la búsqueda de casos en población priorizada, que es una estrategia revitalizada por los equipos de rayos digitales y la IA que apunta a la TB subclínica. Los métodos moleculares rápidos han logrado superar la brecha de la demora diagnóstica que nos imponían los métodos fenotípicos. Hay evidencias que apoyan el uso de tratamientos más cortos y sin inyectables tanto en TB pansensible como TB-DR. Un aspecto para destacar es el concepto que el diagnóstico y tratamiento de la TB debe realizarse en el PAP, dentro del marco de la atención primaria de la salud, dejando los hospitales de

referencia para asesoramiento a distancia y tratamiento de casos difíciles.

En contra de todos estos avances, está el agravamiento sindémico de la endemia TB por la pandemia COVID-19, el aumento de las poblaciones vulnerables relacionado con factores económicos y sociales y la difícil implementación de las nuevas estrategias relacionada con el costo inicial que, una vez superado, será recuperado con creces a través del diagnóstico rápido y el tratamiento específico acortado de la TB.

### Bibliografía

- Gutiérrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2005; 1(1): e5.
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín N° 7. Tuberculosis y lepra en la Argentina. 2024. <https://www.argentina.gob.ar/salud/boletin-epidemiologico-nacional>
- Toman K. Tuberculosis: detección de casos y quimioterapia. Preguntas y respuestas. OPS Washington DC. Publicación Científica 392; 1980.
- García Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra DR, Palmero D, et al. Point of care diagnostics for tuberculosis. *Pulmonology.* 2018;24(2):73-85.
- WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Miller C, Lonroth K, Sotgiu G, Migliori GB. The long and winding road of chest radiography for tuberculosis detection. *Eur Resp J.* 2017; DOI: 10.1183/13993003.00364-2017.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Mukherjee S, Perveen S, Negi A, Sharma R. Evolution of tuberculosis diagnostics: From molecular strategies to nanodiagnosics. *Tuberculosis (Edinb).* 2023;140:102340.
- Kazemzadeh S, Yu J, Jamshy S, Pilgrim R, Nabulsi Z, Chen C, et al. Deep Learning Detection of Active Pulmonary Tuberculosis at Chest Radiography Matched the Clinical Performance of Radiologist. Publicación en línea. <https://doi.org/10.1148/radiol.212213>
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384:1705-18
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2023; 388: 873-87.
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Resp J.* 2017; 49: 1700387.
- Nguyen TVA, Anthony RM, Bañuls AL, Nguyen T, Vu DH, Alffenaar JWC. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention. *Clin Infect Dis.* 2018; 66 (10):1625-30.
- Nguyen TVA, Nguyen QH, Tien Nguyen TN, Anthony RM, Vu DH, Alffenaar JWC. Pretomanid resistance: An update on emergence, mechanisms and relevance for clinical practice. *Int J Antimicrob Agents.* 2023; 62(4):106953.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.