

Tuberculosis intratable: peligro a la vista

Las advertencias sobre el riesgo de un retroceso a la era preantibiótica si no somos capaces de detener el aumento galopante de las resistencias –y quedarnos sin recursos terapéuticos ante determinadas infecciones– no deberían ser consideradas como una exageración. Mientras no parece claro que la clase médica –y mucho menos el público en general– esté en vías de adquirir una concienciación salvadora sobre el problema, una simple ojeada a la situación deja bastante claro que el peligro en bastantes casos es evidente. Veamos si no el ejemplo de la Tuberculosis.

CAMINO A LA RESISTENCIA: CEPAS MDR Y XDR

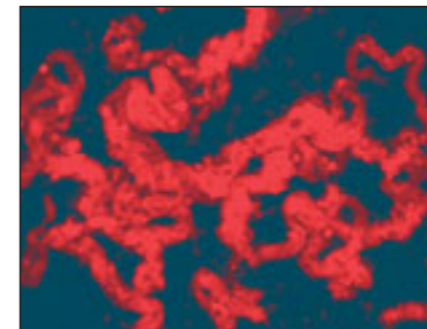
Si consideramos las cuatro drogas de primera línea (Isoniazida, Rifampicina, Estreptomina y Ethambutol), una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* se define como multi-resistente (MDR-TB, multidrug-resistant TB) cuando se demuestra resistencia al menos a Isoniazida y Rifampicina (aunque la resistencia simultánea a las cuatro drogas no es excepcional). Este tipo de resistencia ha sido comunicada en casi 90 países de los cinco continentes. Se estima que en 2004 hubo alrededor de 424.000 casos de MDR-TB, lo que supone el 4,3% de las tuberculosis que recibieron tratamiento. La resistencia múltiple implica la utilización muy prolongada de fármacos de segunda línea (aminoglucósidos diferentes de la estreptomina, capreomicina, fluoroquinolonas, etioanamida, cicloserina y PAS), que son menos eficaces, más tóxicos o más costosos. Pero qué gran verdad es que no hay ninguna situación por mala que sea que no pueda empeorar, porque así ha ocurrido también con la Tuberculosis multi-re-

sistente. Efectivamente, en los últimos años se ha detectado *M. tuberculosis* multiresistente que ha desarrollado resistencia suplementaria a tres o más fármacos de 2ª línea (las llamadas cepas XDR-TB, por “eXtensively Drug Resistant Tuberculosis”), lo que las hace muy difícilmente tratables, cuando no intratables (en Mayo 2007, el caso de un paciente infectado por una cepa XDR-TB que realizó un viaje prolongado en avión, con riesgo de contagio para el resto del pasaje, recibió una gran cobertura mediática). En un estudio publicado recientemente (Emerg. Infect. Dis. 2007; 13: 380) en el que se aportan datos de 17.690 aislamientos procedentes de 48 países, el 19,9% (global) de las cepas fueron multiresistentes (INH y Rifampicina, MDR-TB), y el 9,9% de las multiresistentes acumulaban además resistencia a tres o más fármacos de 2ª línea (XDR-TB). Con más detalle, estas cepas XDR-TB suponen el 6,5% de las multiresistentes en los países industrializados (53 casos detectados), el 13,6% en la Europa del Este y el 15,4% en la República de Corea.

NECESIDAD DE ENSAYOS SISTEMÁTICOS DE SENSIBILIDAD

Para conocer la extensión real del problema, tanto a nivel local como nacional, es necesario que los ensayos de sensibilidad se practiquen de manera sistemática y rutinaria al menos a las drogas de primera línea, tal como se hace habitualmente con las bacterias más frecuentes. En condiciones ideales, los resultados pueden estar listos alrededor de 7 días después de conseguido el aislamiento de *M. tuberculosis* y eso es precisamente lo que nosotros pretendemos, pero, como quizás usted ya sabe, las condiciones en el Hos-

pital no son siempre ideales, y por diversas circunstancias debemos reconocer retrasos frecuentes de por lo menos un mes. Es más que probable que estos ensayos no se practiquen de forma habitual en todos los laboratorios del país. Además, la resistencia a las drogas de primera línea debería implicar el ensayo frente a las de segunda, que por su complejidad técnica necesita de una conexión ágil (que en nuestro caso existe) con un laboratorio de referencia que lo practique con garantías, cosa nada fácil porque los ensayos no están bien estandarizados.



Las características “cuerdas” que *M. Tuberculosis* virulento forma en cultivo. Tinción con Rodanina-Rojo de Tiazina.

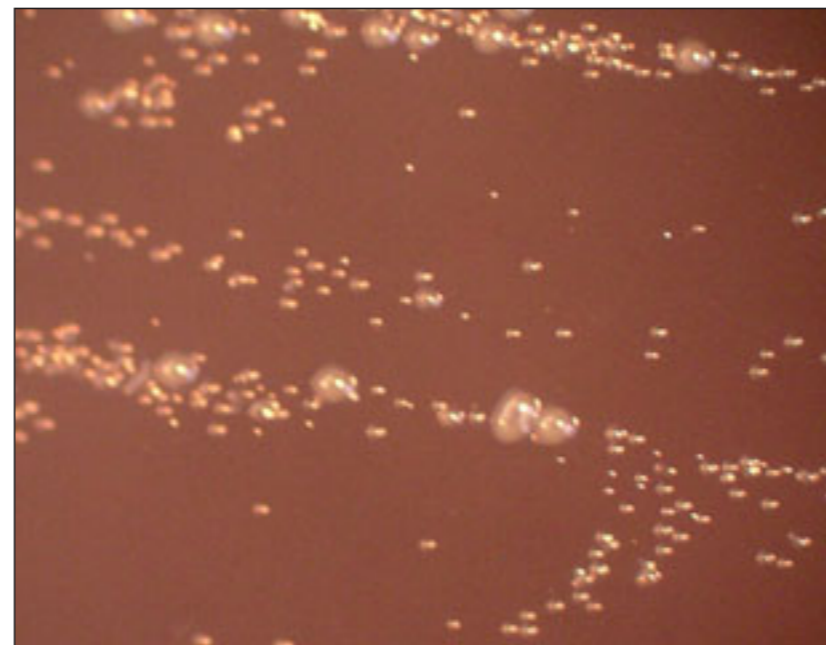
Sabemos que la resistencia en *Mycobacterium tuberculosis* es el resultado de tratamientos inadecuados en cuanto a la calidad de la prescripción o su cumplimiento. Por otra parte, el tratamiento incorrecto de los pacientes infectados por cepas MDR-TB –sea porque la disponibilidad de algunas drogas de segunda línea no es universal o porque se usan combinaciones inapropiadas– puede incrementar la emergencia de cepas XDR-TB. La Tuberculosis multiresistente por cepas XDR-TB puede convertirse en un problema mundial de salud pública si estas cepas llegan a diseminarse, especialmente en pacientes coinfectados con VIH. Aunque parece claro que el riesgo es mayor en los países subdesarrollados con altas tasas de incidencia, el flujo creciente de la emigración tenderá a globalizar el problema. El conocimiento de la situación puede y debe, de alguna manera, contribuir a limitar su magnitud.

Tosferina en adultos: ese paciente que tose demasiado...

CASO CLÍNICO:

Lactante de 14 días que acude a Urgencias de nuestro Hospital con Historia de una semana de síntomas catarrales inespecíficos, sin fiebre, con episodios ocasionales de tos con cianosis perioral y rubefacción facial. En las últimas 24 horas rechaza las tomas y está "decaído". En la analítica de Urgencias destaca una muy evidente leucocitosis con linfocitosis (70.000 leucocitos, con 29% de linfocitos). En la radiografía de tórax se observan engrosamientos peribronquiales y consolida-

ción en los lóbulos medio e inferior derechos. Se decide ingreso en UVI por persistencia de taquicardia y mal estado general. Ante los síntomas respiratorios y la linfocitosis extrema, se solicita al Laboratorio de Microbiología una PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para *Bordetella pertussis*, que resulta positiva. El paciente fallece al día siguiente de su ingreso en UVI. Interrogada, la madre refiere síntomas catarrales y **tos de tres semanas de evolución.**



Pequeñas colonias de *B. pertussis* sobre el medio de Regan-Lowe a las 72 horas de incubación.

Fotografía: Servicio de Microbiología, Hospital Doce de Octubre

Este caso ilustra de forma bien dramática dos aspectos actuales de una enfermedad clásica que algunos Médicos –no desde luego los Pediatras– quizás creen superada. Uno es la evidencia de que *Bordetella pertussis* sigue entre nosotros. Otro es la confirmación (clínico-epidemiológica en este caso, pero microbiológica en otros de nuestra experiencia) de la infección en los adultos, que con más frecuencia de lo que imaginamos contagian a los niños. En cuanto a la presencia continuada de la bacteria, un estudio reciente de nuestro propio laboratorio (Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2006; 24: 500-504) nos ha permitido comprobar que *Bordetella pertussis* no sólo se resiste a abandonarnos, sino que uno de los dos "clones" mayoritarios actualmente circulantes persiste, sin cambios aparentes, desde nada menos que 1997, lo que resulta bastante sorprendente si consideramos la generalización de la cobertura vacunal (¿por qué la inmunidad no consigue bloquear su circulación?). En lo que se refiere a la infección fuera de la infancia, se observa un desplazamiento de la incidencia hacia niños mayores, jóvenes y adultos que, por otra

parte, recibieron en su momento todas las dosis recomendadas de vacuna. Quizás no sea nuevo, pero al menos ahora somos (o deberíamos ser) más conscientes de ello.

LA PROTECCIÓN VACUNAL NO ES PARA SIEMPRE

Aún hoy se calcula que la tos ferina puede ser responsable, cada año, de 50 millones de casos y 350.000 fallecimientos en los países –desgraciadamente bastantes– que carecen de programas de vacunación bien organizados. Aunque el impacto de la vacunación en la incidencia de la enfermedad fue y es extraordinario –tanto con las formulaciones antiguas a base de bacterias enteras inactivadas como con las actuales vacunas acelulares– pronto se pusieron de manifiesto algunas deficiencias importantes. Por ejemplo, por sorprendente que resulte para algunos, la protección proporcionada por un ciclo completo de la vacuna con bacterias enteras –la que recibimos los adultos actuales– alcanza sólo al 80-90 % de los vacunados y, en el mejor de los casos, no supera los doce años (y muchos piensan que ésta es una apreciación muy optimista). Más aún, hay buenas evi-

dencias de que la vacuna protege mejor frente a la enfermedad clínica que frente a la infección en sí misma, de manera que las reinfecciones con o sin síntomas clínicos no deben ser ni mucho menos raras. Aunque la experiencia es menor con la vacuna acelular, porque es más reciente, no hay razones para esperar que la protección que consigue, sobre todo frente a la infección, sea mucho más prolongada. Y aún hay más: no parece que la inmunidad de la madre, si existe, se transmita eficazmente al feto. Si juntamos todos estos factores se entiende que muchos niños mayores, adolescentes y adultos que han perdido la inmunidad conferida

PARA EL DIAGNÓSTICO DE TOSFERINA

- Siempre muestras nasofaríngeas, nunca orofaríngeas.
- Lo mejor, el aspirado. Puede enviar la punta del catéter de aspiración (con material mucoso visible).
- Si usa torunda, toma nasal muy profunda, con torunda fina y flexible. Dos torundas por paciente. Evite la desecación (dos gotas de salina en el tubo). La PCR admite torunda seca.

por la vacuna o mantienen sólo una inmunidad residual, puedan sufrir cuadros leves o atípicos pero plenamente contagiosos para todo tipo de personas susceptibles, no sólo lactantes o niños pequeños. Atención por tanto a una tos con cierta tendencia paroxística o "demasiado" prolongada, digamos que más de dos semanas: eso puede ser –entre otras cosas– la manifestación de la tos ferina, independientemente de la edad que tenga el paciente.

¿QUÉ PODEMOS HACER EN EL LABORATORIO PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO?

Disponemos de tres técnicas diferentes: el cultivo sobre el medio selectivo de Regan-Lowe, la inmunofluorescencia directa y la amplificación genética selectiva mediante PCR. Como norma general, se obtienen mejores resultados –más positivos– en los niños que en los adultos y cuando el cuadro clínico es relativamente reciente (dentro de las primeras tres semanas de evolución de la tos), pero debe intentarse en cualquier caso. El cultivo no es fácil (*B. pertussis* es frágil en cuanto a las condiciones de transporte de la muestra y exigente en cuanto a las de cultivo)

y no es demasiado rápido (no menos de tres días para que las colonias sean claramente visibles). La fluorescencia tiene mala prensa, porque su interpretación es demasiado subjetiva y tiende a proporcionar falsos positivos por inespecificidad de los antisueros. De acuerdo con la experiencia general, la PCR parece imponerse en estos últimos años y proporciona muchos más positivos que el cultivo, tantos que su auténtico grado de especificidad necesita confirmación. No es conveniente solicitarla como única técnica diagnóstica, porque de vez en cuando se obtienen resultados aparentemente aberrantes, como por ejemplo una PCR negativa con cultivo positivo. Aparte la rapidez, la PCR tiene la ventaja suplementaria de que sus resultados no se ven afectados por las condiciones de transporte de la muestra.

Finalmente, estamos de acuerdo en que la tos ferina en un niño mayor o un adulto puede ser sólo una molesta tos demasiado prolongada, nada realmente grave en la mayoría de los casos, pero... y si la madre del caso clínico de referencia hubiese sido diagnosticada precozmente y un Médico avisado se hubiera administrado un macrólido...

NOTICIAS

Filamima A ¿Nueva diana para los antirretrovirales?

Un estudio realizado por un equipo del CSIC dirigido por Santos Mañes y en el que colabora Rafael Delgado, de nuestro Servicio de Microbiología (Nat. Cell. Biol. 2007, Epub.17 Jun. DOI 10.1038/ncb 1610), ha identificado una proteína conocida como **Filamina A** que parece ser la encargada de un importante paso en el proceso de entrada del VIH al linfocito CD4+, después de la conexión del virus con sus receptores celulares. El estudio demuestra también que el bloqueo de la proteína reduce sustancialmente la infección, por lo que se abre la posibilidad de diseñar drogas dirigidas hacia esta nueva diana.

Staph. aureus se resiste a marcharse

En un estudio dirigido por Fernando Chaves, del Servicio de Microbiología, y realizado en colaboración con el Servicio de Neonatología (J. Clin. Microbiol. 2007, Epub 23 Mayo) se estudia la epidemiología molecular de la infección por *Staph. aureus* en neonatos en el período 2002-2005. La sorpresa es que algunos "clones" persistieron en la Unidad (infectando a pacientes y al personal sanitario) a lo largo de los cuatro años que duró el estudio.

Resistencias a Amantadina-Rimantadina en Virus Influenza A

Los Adamantanos son considerados como un recurso potencial para la profilaxis de la infección por el virus Influenza A, incluidas las cepas pandémicas. En un estudio reciente (J. Infect. Dis. 2007; 196: 249) se investiga la situación mundial de la resistencia en 2005-2006 en los dos subtipos circulantes de virus A (H3N2 y H1N1). En cuanto al subtipo H3N2 (el que con más frecuencia produce gripe actualmente), casi el 100% de las cepas son resistentes. Los porcentajes de resistencia son más bajos en H1N1 (15.5%). La utilidad de los Adamantanos para la profilaxis de la gripe parece dudosa o nula.

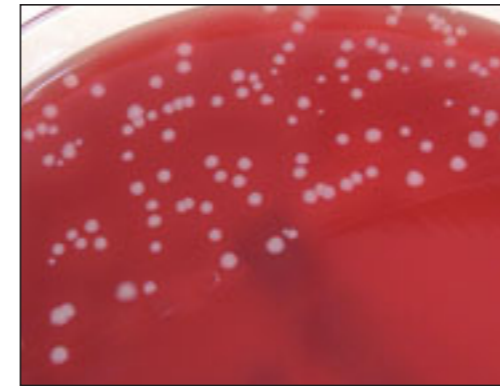
MICROBIOLOGÍA PARA CLÍNICOS

Staphylococcus lugdunensis: un “coagulasa-negativo” muy especial

La “Lugdunum” de los antiguos Romanos es la actual Lyon, y fue en el Instituto Pasteur de Lyon donde se caracterizó, en 1988, una nueva especie de Estafilococo coagulasa-negativo (ECN), *Staphylococcus lugdunensis*. De las alrededor de treinta y cinco especies de ECN oficialmente reconocidas, sólo la mitad se encuentran en la especie humana, incluyendo la más frecuente, *Staphylococcus epidermidis*. Para muchos Clínicos, el término “coagulasa-negativo” se asocia automáticamente con conceptos más o menos difusos y tópicos como “no patógeno” o “contaminante”, en contraste con el Estafilococo “coagulasa-positivo” clásico, *Staphylococcus aureus*. La evidencia de que los ECN forman parte de la flora normal de la piel y de que lo más sustancial de su actividad patógena se relaciona con su capacidad para formar

“biocapas” sobre el material plástico de catéteres y prótesis endovasculares, justifica en parte su percepción como menos agresivos y contaminantes frecuentes de hemocultivos.

Pero disponemos de una buena ocasión para revisar nuestros conceptos y aceptar que los ECN no constituyen un grupo homogéneo, porque *Staph. lugdunensis* nos ha sorprendido con una agresividad más que notable. Suele ser una causa frecuente de infecciones piógenas e incluso endocarditis, con nada menos que el 75% de los casos descritos sobre válvula nativa, más o menos como *Staph. aureus* y en claro contraste con otros ECN, más activos sobre válvula protésica. Además, su comportamiento frente a los antibióticos le distingue también de otros coagulasa-negativos. Por ejemplo, llama la atención que con frecuencia (aunque no siempre) no



Aspecto inespecífico de las colonias de *Staph. lugdunensis* sobre agar-sangre.

Fotografía: Servicio de Microbiología, Hospital Doce de Octubre

produce Penicilinas, lo que implica sensibilidad incluso a Penicilina G, algo francamente raro –actualmente– entre los Estafilococos. Más aún, suele ser sensible a la Oxacilina (en el 92% de los casos en nuestro Hospital), que no es habitual entre los ECN (un 75%, global, de los ECN son resistentes a Oxacilina-Meticilina, lo que implica resistencia simultánea a Penicilinas, Cefalosporinas y Carbanems).

Claramente, algunos factores de virulencia que están siendo estudiados distinguen a *Staph. lugdunensis* de otros ECN. De momento, merece la pena recordar su nombre para tenerlo muy en cuenta.

OPINIÓN

PCR para virus en LCR “normal”: ¿Debe solicitarse? ¿Debe procesarse?

Entre Octubre 2001 y Diciembre 2005 procesamos para PCR viral (y a menudo también para cultivo) un total de 1.181 muestras de LCR de niños y adultos. Obtuvimos un resultado positivo en 105 casos (8.9 %): 78 para *Enterovirus*, 21 para virus *Herpes simplex*, 4 para virus *Varicela-Zoster* y 2 para virus *Epstein-Barr* (en el mismo período se demostraron por cultivo sólo 21 meningitis bacterianas). Al examinar las características de las muestras, comprobamos que 15 resultados positivos (siempre *Enterovirus*) co-

respondían a niños con LCR aparentemente “normal” (un hecho bien documentado en la literatura médica). Sin embargo, todos los demás resultados positivos de PCR correspondieron a LCRs patológicos. Dicho de otro modo, nunca obtuvimos un resultado positivo en un LCR analíticamente “normal” de un paciente adulto.

De acuerdo con esto, nuestra respuesta a las preguntas planteadas es un cauteloso **SÍ** en el caso de los niños y un rotundo **NO** para los adultos. Un reciente estudio (J. Clin. Microbiol. 2007; 45: 721), referido exclusivamente a virus *Herpes simplex*, avala nuestra posición. Si usted cree que debemos hacer alguna excepción a esta regla, por favor, hablemos antes.