

INFECCIOSIDAD Y VIRULENCIA DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE O SENSIBLE A DROGAS ANTITUBERCULOSAS EN CONTACTOS ADULTOS

DOMINGO PALMERO¹, LILIANA CUSMANO², ZULEMA BUCCI², MONICA ROMANO², STELLA RUANO², JAIME WAISMAN¹¹ Consultorio Externo de Sala 19, ² División Promoción y Protección de la Salud, Hospital F.J. Muñiz, Buenos Aires

Resumen Los pacientes portadores de cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* han sido considerados tradicionalmente y de acuerdo a los hallazgos de la experimentación animal como de bajo riesgo epidemiológico. La experiencia extraída de las epidemias de tuberculosis multirresistente (TBMR) asociada al SIDA ha mostrado la transmisión a contactos adultos y personal de salud inmunocompetentes. En este estudio retrospectivo se investiga la infecciosidad (medida como la frecuencia de intradermo reacción al PPD 2 UT mayor de 10 mm) y virulencia (aparición de casos bacteriológicamente confirmados) en contactos estrechos de pacientes con TBMR y de pacientes con TB sensible a medicamentos antituberculosos (TBS). Fueron estudiados en el Hospital F. J. Muñiz 97 contactos de 37 pacientes con TBMR vs. 356 contactos de 100 pacientes con TBS. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el hallazgo de positividad tuberculínica y de casos de tuberculosis detectados en ambos grupos de contactos, tampoco se las observó en relación con la seropositividad al HIV de los casos índices. De acuerdo a nuestras observaciones, en los contactos estrechos adultos de estos grupos de pacientes las cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* tienen una infecciosidad y virulencia similar a las sensibles.

Palabras clave: tuberculosis multirresistente, infecciosidad, virulencia

Abstract *Infectiousness and virulence of multidrug-resistant and drug susceptible tuberculosis in adult contacts.* Patients carrying multidrug-resistant (MDR) strains of *Mycobacterium tuberculosis* have been considered traditionally as presenting a diminished epidemiological risk according to animal experimentation results. The experience obtained from the MDRTB/AIDS related epidemics showed MDRTB transmission to immunocompetent health care workers and adults close contacts. In this retrospective study, the infectiousness (measured as the frequency of intradermal test with PPD 2TU over 10 mm) and virulence (cases bacteriologically confirmed) among close contacts of patients with MDR and susceptible TB were evaluated. A total of 97 contacts of 37 MDRTB patients vs. 356 contacts of 100 patients with susceptible TB were studied. No statistical differences were found in PPD 2 UT positivity and TB cases between both contact groups, nor in relation to HIV seropositivity of index cases. According to these observations, MDR strains of *M. tuberculosis* present similar infectiousness and virulence compared with susceptible strains.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, infectiousness, virulence

La tuberculosis multirresistente (TBMR), definida como aquella debida a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes como mínimo a isoniacida y rifampicina, se halla diseminada en el mundo, afectando principalmente a países como Rusia, Argentina y la República Dominicana¹. La OMS estimó que en el año 2000, el 3.2% del total de los casos nuevos de tuberculosis (TB), todas las formas, es causado por bacilos multirresistentes. Esta proporción representó una incidencia de

273 000 casos. A ellos hay que sumarle los casos de multirresistencia en pacientes que han tenido tratamiento previo y sobre los cuales no existen todavía datos globales completos².

Las dificultades diagnósticas y terapéuticas de la multirresistencia hacen que los pacientes permanezcan bacilíferos durante más tiempo, no obstante lo cual han sido considerados tradicionalmente como de escaso peligro epidemiológico, extrapolando el hallazgo experimental de la escasa virulencia de las cepas resistentes a isoniacida -que han perdido su actividad catalásica- para el cobayo³.

A través de las epidemias institucionales (hospitales, cárceles, asilos) de TBMR asociada al SIDA se ha demostrado la amplia diseminación de cepas multirre-

Recibido: 5-III-2002

Aceptado: 13-III-2002

Dirección postal: Dr. Domingo Palermo. N.E.Videla 559, 1424 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11)4432-6569

e-mail: djpalmero@intramed.net.ar

sistentes no sólo entre inmunodeprimidos sino también entre el personal asistencial y convivientes inmunocompetentes, cuestionando la hipótesis extraída de la experimentación animal sobre la escasa virulencia para el hombre de la TBMR⁴.

El objetivo de este trabajo es la investigación comparativa de la infecciosidad y virulencia en adultos de cepas de *M. tuberculosis* multirresistente y de aquellas sensibles a medicamentos antituberculosos, a través de un estudio retrospectivo sobre contactos estrechos de pacientes con uno u otro tipo de tuberculosis.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo realizado a través de la División Promoción y Protección de la Salud (que efectúa el catastro de los contactos mayores de 18 años de los casos de TB asistidos en el hospital) y el Consultorio Externo de la Sala 19-multirresistentes, del Hospital F. J. Muñiz, en el cual se comparan 97 contactos estrechos (definidos como las personas convivientes en un mismo domicilio o aquellas que comparten una jornada laboral superior a 6 horas diarias con el caso índice) de 37 casos de TBMR en los que se completó el control de foco, con 356 contactos de 100 casos de TB sensible (TBS) incorporados al estudio aleatoriamente entre los 1571 enfermos de TB cuyos contactos fueron controlados en el mismo Servicio. El estudio fue realizado sobre los pacientes y contactos asistidos durante el trienio 1998-2000. Fue efectuada en cada contacto: 1) la reacción tuberculínica mediante la técnica de Mantoux con PPD 194, a la dosis de 2 UT provista por el ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, considerándose positivas las pruebas que presentaron nódulos superiores a 10 mm en su diámetro transversal, 2) radiografía de tórax y 3) en los sintomáticos respiratorios, baciloscopia y cultivo de esputo en

el medio de Lowenstein-Jensen, con determinación de la sensibilidad a las drogas antituberculosas por el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset⁵ realizados en el Laboratorio Dr. Abel Cetrángolo del Hospital Muñiz. Se registró la presencia de cicatriz por vacunación BCG en los casos índice y en ambos grupos de contactos estudiados. La serología para HIV (ELISA, confirmada por Western Blott) fue realizada en los casos de TBMR y TBS, no así en los contactos sin enfermedad. Se consideró *infectada* toda persona con una PPD 2 UT positiva y *enferma* aquella que presentó radiología patológica, baciloscopia y cultivo positivos para *M. tuberculosis*.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Instat, GraphPad, USA, 1993, se calculó la diferencia entre las medias mediante el test de t y la significación estadística de las proporciones por el test exacto de Fisher, determinándose el valor de p a dos colas. Fueron considerados estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Las características de los casos y contactos de TBMR y TBS se resumen en la Tabla 1. El patrón de resistencia de los casos índice multirresistentes (21 pacientes HIV positivos y 16 HIV negativos) puede observarse en la Tabla 2.

Dentro de los contactos de TBMR se hallaron 17 personas con PPD 2 UT > 10 mm (17.5%), y dos enfermos confirmados bacteriológicamente, con cepas multirresistentes (2.1%), uno de ellos HIV positivo; ambos casos presentaron el mismo patrón de resistencia que el caso índice. Entre los contactos de TBS fueron detectadas 43 personas con PPD 2 UT > 10 mm (12.1%) y 8 enfermos confirmados bacteriológicamente, con cepas sensibles (2.24%), dos de ellos HIV positivos.

TABLA 1.— Características comparadas de los casos índice y contactos de tuberculosis multirresistente y sensible a medicamentos antituberculosos

Características	Tuberculosis multirresistente	Tuberculosis sensible	p
Casos Índice:	37	100	
Edad ($\bar{X} \pm DS$)	31.3 \pm 9.3 años	29.6 \pm 8.6 años	0.31
Sexo masculino	67.5%	76%	0.58
Residencia en ciudad de Bs. As.	40.5%	31%	0.40
Escolaridad primaria completa	54.0%	43%	0.38
Escolaridad secundaria completa	24.3%	18%	0.49
Estudios terciarios completos	2.7%	4%	0.20
Cicatriz de BCG*	57.1%	52.3%	0.90
Seropositividad HIV	56.7%	38%	0.054
Número de contactos/caso	2.6	3.5	
Contactos:	97	356	
Edad ($\bar{X} \pm DS$)	37.3 \pm 10.9 años	35.2 \pm 11.5 años	0.26
Sexo masculino	34.1%	38.2%	0.78
Cicatriz de BCG*	55.5%	59.3%	0.81

*Dato obtenido en 35 casos multirresistentes y 86 sensibles, en 81 contactos de los primeros y en 263 de los segundos.

TABLA 2.– Patrón de resistencia de los casos índice desglosados según serología HIV

Resistencia a:	HIV + (n=21)	HIV - (n= 16)
6 drogas o más	16 (76.2%)	9 (56.2%)
5 drogas	2 (9.5%)	4 (25 %)
4 drogas	1 (3.7%)	2 (12.5%)
3 drogas	1 (3.7%)	0
2 drogas*	2 (9.5%)	1 (6.2%)

*Isoniacida + rifampicina

La significación estadística de ambas determinaciones se muestra en la Tabla 3.

Al comparar la proporción de personas con PPD 2 UT > 10 mm entre los contactos de TBMR y TBS, no se halló diferencia estadísticamente significativa. A su vez, la proporción de casos de tuberculosis hallados entre los contactos de los casos de TBMR y TBS, tampoco mostró diferencia estadísticamente significativa. En los casos y contactos en que fue registrada la presencia de cicatriz se halló una proporción de alrededor del 60% de cicatrices de BCG, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos

Fueron analizados por separado, como muestra la Tabla 4, los contactos con PPD 2 UT>10mm y los casos de TB en relación con la seropositividad al HIV de los casos índice, no hallándose significación estadística en las diferencias, es decir una infecciosidad y virulencia similar en los casos índices –ya sean sensibles o multirresistentes– en relación a su seropositividad al HIV.

Discusión

Un concepto tradicional de la fisiología, sustentado en la evidencia obtenida del animal de experimentación, es que las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la isoniacida tienen un grado mínimo de virulencia para el cobayo³. Por analogía se amplió esta idea a las cepas multirresistentes. Las epidemias institucionales (hospitales, cárceles, asilos) de TBMR han mostrado que ciertas cepas de *M. tuberculosis*, como la W de Nueva York⁶ y la M de Buenos Aires^{4, 7, 8} se diseminaron horizontalmente entre pacientes inmunodeprimidos afectando también al personal de salud y los contactos domiciliarios o laborales.

Snider y col. compararon en un estudio retrospectivo los contactos de casos de TB resistentes a isoniacida o estreptomycinina no tratados previamente, con los de enfermos de TBS, sin hallar diferencias en la reactividad cutánea al PPD en ambos grupos⁹. Dos estudios brasileños, el de Kritski y col en Río de Janeiro¹⁰ y de Teixeira en Vitória¹¹ aportaron más evidencia sobre la transmisibilidad de las cepas multirresistentes. Kritski estudió 218 contactos sanos de 64 pacientes con TBMR, de los cuales el 8% desarrolló TB. De los 17 casos entre los contactos, se estudió el patrón de resistencia en 13, de los cuales 6 tuvieron el mismo patrón que el caso índice. Teixeira comparó 133 contactos de casos de TBMR con 231 contactos de casos de TBS con respecto a la positividad tuberculínica y aparición de TB activa, no hallando diferencias entre ambos grupos. En los estudios mencionados se incorporaron niños y adultos.

En nuestro estudio comparamos los contactos adultos estrechos de 37 casos de TBMR pulmonar bacilífera,

TABLA 3.– Comparación de frecuencia de PPD 2UT>10mm y detección de casos de tuberculosis entre contactos de casos índice de TBMR y TBS

	TBMR (n=97)	TBS (n=356)	Significación estadística (Test de Fisher)
PPD 2 UT>10mm	17 (17.5%)	43 (12.1%)	p=0.17 OR=1.54 (IC 95%= 0.83-2.95)
Casos de tuberculosis	2 (2.1%)	8 (2.2%)	p=1.00 OR=0.91 (IC 95%= 0.19-4.38)

TABLA 4.– Comparación de la frecuencia de PPD 2UT>10 mm y aparición de casos de tuberculosis según la seropositividad al HIV de los casos índice

Casos Índice	Contactos (n)	PPD 2 UT>10mm	Casos de TB
TBMR HIV + (n=21)	41	5 (12.2%)	1 (2.4%)
TBMR HIV - (n=16)	56	12 (21.4%) [p=0.28]	1 (1.8%) [p=1.00]
TBS HIV + (n= 38)	129	14 (10.8%)	2 (1.5%)
TBS HIV - (n=62)	227	29 (12.8%) [p=0.73]	6 (2.6%) [p=1.00]

HIV positivos y negativos, controlados en el Servicio de Promoción y Protección de la Salud del Hospital en un período de tres años (1998-2000) con los contactos adultos estrechos de 100 casos de TBS elegidos al azar durante el mismo período, como grupo control. Los casos índices de ambos tipos de TB no arrojaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, lugar de residencia, nivel de instrucción, presencia de cicatriz de BCG o seropositividad al HIV.

Llama la atención el promedio de edades de ambos grupos de pacientes, algo inferior el de las TBS, y ambos comprometiendo a adultos jóvenes, lo cual indica transmisión activa de la TB y, por consiguiente un bajo efecto de las acciones de control (además de la interacción entre las epidemias de SIDA y TB) sobre la población asistida en un hospital público de referencia para enfermedades infecciosas. Globalmente, menos de la mitad de los casos de TB refirieron haber cumplido con la escolaridad primaria, un indicador del bajo nivel de instrucción en esta población.

Existió una mayor proporción, aunque no estadísticamente significativa, de serología positiva para el HIV en los casos de TBMR, relacionada con la epidemia nosocomial que afecta al Hospital desde 1992.

El patrón de resistencia es más homogéneo en los pacientes HIV positivos, dada la amplia diseminación en ellos de la denominada cepa "M", habitualmente resistente a 6 drogas⁷.

La variación de la infecciosidad de la TB en relación a la seropositividad al HIV es un tema de discusión. Un meta-análisis publicado recientemente por Cruciani y col. analiza el impacto de la enfermedad HIV/SIDA en la infecciosidad de la TB no hallando diferencias en la reactividad tuberculínica de más de 1200 trabajadores de la salud y en 10700 contactos domiciliarios expuestos a pacientes HIV positivos y negativos¹².

En nuestro estudio fueron analizados 97 contactos de casos de TBMR y 356 contactos de TBS en cuanto a presencia de PPD 2 UT >10mm, tomada –con las salvedades que son expresadas más abajo– como indicador de infección, y aparición de casos de TB activa, no hallándose diferencias significativas en los parámetros medidos en ambos grupos de contactos; tampoco influyó en ellos la seropositividad al HIV.

Los estudios de infecciosidad en TB han sido realizados habitualmente sobre poblaciones pediátricas, consideradas de mayor susceptibilidad. En la medida en que el devenir de la epidemia de TBMR asociada al SIDA en nuestro Hospital y otros centros de salud e instituciones de Buenos Aires y alrededores, fue mostrando la aparición de casos entre el personal de salud y convivientes adultos^{13, 14}, surgió entre nosotros el interés en estudiar

comparativamente en ese tipo de población la infecciosidad y virulencia de las cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes con las sensibles.

La investigación de la virulencia a través de la aparición de casos de TB, pese a basarnos en el antibiograma para correlacionar cepas multirresistentes y no poder utilizar rutinariamente el *fingerprinting* por RFLP, resulta más contundente que la determinación de la reactividad tuberculínica, influida por la amplia cobertura con BCG en nuestro país y la posible existencia de infección a partir de fuentes distintas del caso índice. En Argentina se aplica actualmente el BCG en forma normatizada al recién nacido y a los 6 años¹⁵. La positividad tuberculínica luego de vacunar al recién nacido se desvanece con el tiempo, negatizando dentro de los 5 años¹⁶. Lockman y col, en Botswana, país con alta incidencia de TB y una cobertura BCG superior al 90%, investigaron recientemente la prevalencia y factores de riesgo para la positividad tuberculínica en niños de 3 a 60 meses, hallando una escasa prevalencia de test tuberculínico positivo (7% de niños con una induración superior a los 10 mm) y fuertemente relacionado al contacto con alguna persona con TB pulmonar bacilífera¹⁷. En una investigación del Instituto de Epidemiología E. Coni de Santa Fe se halló que, transcurridos 6 meses de la vacunación BCG del recién nacido, el 12% de los niños presentaba PPD mayor o igual a 10mm¹⁸.

Posiblemente, al estudiar adultos, la lejanía en el tiempo respecto de las aplicaciones del BCG elimine en parte la positividad tuberculínica relacionada con éste, lo cual volvería más fidedigna la medición de la infección tuberculosa por este medio que en poblaciones pediátricas.

Podría argumentarse a favor de una menor infecciosidad y virulencia de las cepas multirresistentes, que es probable que los pacientes afectados permanezcan mayor tiempo bacilíferos, especialmente los casos de resistencia en pacientes con antecedentes de tratamiento previo (llamada también resistencia adquirida), generando una mayor exposición de los contactos a lo largo del tiempo¹¹. De todos modos, nuestros hallazgos muestran una infecciosidad y virulencia similares para los casos de TB provocada por *M. tuberculosis* sensible y multirresistente en los contactos mayores de 18 años estudiados, lo cual representaría diferencias entre la patología tuberculosa en humanos y el modelo del cobayo. Ello subraya la peligrosidad de las cepas multirresistentes, ya sean éstas albergadas en pacientes HIV seropositivos o negativos.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Dr. Antonio Pío por su gentil revisión del manuscrito original.

Bibliografía

1. Pablos Méndez A, Raviglione M, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Eng J Med* 1998; 338: 1641-9.
2. World Health Organization. WHO report on the tuberculosis epidemic. Geneva: *WHO*, 2002.
3. Cohn M, Davis C I. Infectivity and pathogenicity of drug resistant strains of tubercle bacilli studied by aerogenic infection of guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102: 97-100.
4. Corti M, Metta H. Las epidemias nosocomiales de tuberculosis multirresistente en pacientes con enfermedad por HIV/SIDA. En: González Montaner LJ, Palmero DJ y col. *Tuberculosis Multirresistente*. Ed. Hoechst-Marion-Roussel, Buenos Aires, 1998, p 67-76.
5. Canetti G, Rist J, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux antibacillaires par la méthode de proportions: méthodologies, critères de résistance, résultats, interprétation. *Revue de Tuberc Neumol* 1963; 27: 217-72.
6. Frieden TR, Fine Sherman L, Khin Lay M, Fujiwara P, Crawford J, Nivin B et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. *JAMA* 1996; 276: 1229-35.
7. Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, et al. Nosocomial spread of HIV-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 1997; 176: 637-42.
8. González Montaner LJ, Palmero DJ, Alberti FA, Ambroggi M, González Montaner PJ, Abbate EH. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among AIDS patients in Buenos Aires, Argentina. XI International Conference on AIDS. 1996, Vancouver, Canadá. Abstract We. B. 304.
9. Snider DE, Kelly GD, Gauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132: 125-32.
10. Kritski AI, Marques MJ, Rabahi MF. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 331-5.
11. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 321-8.
12. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Gatti G, Serpelloni G. The impact of human immunodeficiency virus type 1 on infectiousness of tuberculosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1922-30.
13. Palmero DJ, Ritacco V, Cusmano L, Romano M, Bucci Z, Ruano S. Tuberculosis among health care workers at a referral treatment center for infectious diseases in Buenos Aires, Argentina (abstract). 98th. International Conference, American Thoracic Society, Atlanta May17-22, 2002. *Am J Resp Crit Care Med*, in press.
14. Palmero DJ, Ritacco V, Ambroggi M, et al. Emergence of initial multidrug-resistant tuberculosis among HIV-negative patients at a referral hospital in Buenos Aires, Argentina (Abstract). 98th. International Conference, American Thoracic Society, Atlanta May 17-22, 2002. *Am J Resp Crit Care Med*, in press.
15. Ministerio de Salud y Acción Social, Departamento de Inmunizaciones. Normas Nacionales de Vacunación: Vacuna BCG. 1997: p 19-22.
16. Menzies RI. Tuberculin Skin Testing. In: Reichman LB, Hershfield ES. *Tuberculosis. A comprehensive international approach*, 2nd. Edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2000. Pag: 279-322.
17. Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA, Rumisha D, Huebner RE, Binkin N. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 23-30.
18. Instituto Nacional de Epidemiología E. Coni. Prueba tuberculínica y lesión local posterior a vacunación BCG en recién nacidos. Santa Fe, Argentina. *Arch Arg Pediatr* 1988; 86: 65-7.

*Time past and time future
 What might have been and what has been
 Point to one end, which is always present.*

Tiempo pasado y tiempo futuro
 Lo que pudo ser y lo que fue
 Apuntan a un solo fin, el presente.

T.S. Eliott (1888-1965)