

Puentes de Esperanza: Un consorcio binacional para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente en Baja California, México, y en California, Estados Unidos*

RAFAEL LANIADO-LABORÍN[†]

KATHLEEN MOSER[§]

JULIA D. ESTRADA-GUZMÁN[‡]

MARTÍN CASTELLANOS-JOYA^{||}

HÉCTOR PÉREZ[§]

SUNDARI MASE[¶]

* Este proyecto recibe financiamiento de la US Agency for International Development (USAID) y donativos de Rotary International y Fundación Lash.

‡ Comité Estatal de Farmacorresistencia, ISESALUD de Baja California, México.

§ Tuberculosis and Refugee Health Services, County of San Diego Health and Human Services Agency, USA.

|| Director del Programa Nacional de Tuberculosis en México.

¶ Santa Clara County Public Health Department Tuberculosis Prevention and Control Program, USA.

Trabajo recibido: 01- II -2008; aceptado: 03-III-2008

Conflicto de intereses: Ninguno

9

RESUMEN

Palabras clave: Colaboración internacional, tuberculosis, tuberculosis multifarmacorresistente, prevención, telecomunicaciones, tratamiento estrictamente supervisado.

Key words: International alliance, tuberculosis, multi-drug-resistant tuberculosis, prevention, telecommunications, strictly supervised treatment.

Introducción: El proyecto Puentes de Esperanza fue creado como un consorcio binacional entre México y Estados Unidos para diagnosticar, tratar y prevenir la tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MFR). El proyecto complementa las actividades del Programa Nacional de Tuberculosis, incluyendo el diagnóstico de laboratorio de la TB-MFR, el adiestramiento de promotores de salud para el tratamiento directamente observado y la educación continua del personal de salud en todos los niveles.

Métodos: El programa, financiado por la US Agency for International Development, ha creado un consorcio binacional de proveedores y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales que reciben la referencia de casos con TB-MFR provenientes de la comunidad mé-

ABSTRACT

Introduction: Puentes de Esperanza (Bridges of Hope) was created as a binational USA-Mexico program to diagnose, treat and prevent MDR-TB. The program also supports activities already underway in Baja California including laboratory diagnosis, training of outreach workers to support patient adherence and education of community professionals at all practice levels.

Methods: The program funded by USAID has created a binational alliance of government and non-government providers and organizations, including the Mexican National TB Program. It receives referrals of MDR-TB cases from Baja California's medical community; all cases are confirmed by culture and susceptibility testing. Partners confer and monitor patient clinical progress and outcomes regularly through the use of inexpensive telecommunication technology, and in-person case conferences. Individualized regimens with second line drugs are provided under strict directly observed therapy.

dica estatal; todos los casos referidos se confirman por cultivo y pruebas de sensibilidad. Los integrantes del consorcio discuten y monitorizan el progreso de los casos a través de teleconferencias y reuniones periódicas. Los tratamientos con fármacos de segunda línea son individualizados de acuerdo con los resultados de las pruebas de sensibilidad y estrictamente supervisados.

Resultados: Hasta la fecha, 11 pacientes han recibido tratamiento de 2 a 19 meses, con cepas de *M. tuberculosis* resistentes a una media de 5 clases de fármacos (rango 3-8 fármacos); 4 ya se negativizaron de 1 a 6 meses después de iniciado su tratamiento.

Conclusión: Se espera ingresar alrededor de 10-15 pacientes con TB-MFR por año, pero consideramos que el impacto del proyecto será mucho mayor, ya que contribuirá a interrumpir la cadena de transmisión al negativizarlos. Más importante aún, estaremos previniendo la aparición no sólo de nuevos casos de tuberculosis, sino de nuevos casos de TB-MFR, ya que el tratamiento de 15 enfermos puede prevenir la aparición de 150 nuevos casos de TB-MFR.

Outcome data is collected, including time to culture conversion and end of treatment status.

Results: Eleven patients have already started treatment, with *M. tuberculosis* strains resistant to an average of 5 classes of antituberculosis drugs (range 3 to 8 drugs). To date, enrolled patients have been on treatment between 2 and 19 months; and four have become culture negative (range 1-6 months after the beginning of treatment).

Conclusion: We expect to treat 10-15 MDR-TB patients per year, but the overall impact will be broader since transmission of this airborne disease will be curtailed. Treatment of 15 patients can prevent 150 new infections with MDR-TB and partnering with local providers will help reduce future misuse of antituberculosis drugs. A model of ambulatory treatment using individualized therapy and using teleconferencing to share information between providers is yielding promising results.

INTRODUCCIÓN

Recientemente la tuberculosis (TB) multifarmacorresistente (TB-MFR) se ha convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial.¹ Los recursos para tratar la TB-MFR, incluyendo disponibilidad de laboratorio especializado y fármacos de segunda línea de elevado costo, no se encuentran disponibles en la mayor parte de los países en vías de desarrollo, situación que predomina en México, incluyendo al estado de Baja California donde se estima una prevalencia que oscila entre 50 y 100 casos de TB farmacorresistente (TB-FR).

Los recursos actualmente disponibles son insuficientes para asegurar un tratamiento efectivo, incluyendo medicamentos de segunda línea, niveles séricos de fármacos, cultivos y pruebas de sensibilidad, tratamiento directamente observado, etc., en todos los casos existentes. Al no recibir tratamiento efectivo, estos pacientes se deterioran progresivamente a lo largo de varios años, periodo durante el cual transmiten la infección en las comunidades de la franja fronteriza México-Estados Unidos, así como en otras regiones de ambos países como consecuencia del intenso flujo migratorio que caracteriza esta región.

En el 2006 y 2007, el estado de Baja California reportó la tasa de TB pulmonar más alta en México con 47.8 por 100,000 y 52.4 por 100,000, respectivamente, lo que equivale al triple de la tasa reportada para todo el país.² En cuanto a la TB-FR y MFR, tres diferentes encuestas en la entidad han reportado la tasa de TB-MFR entre 6 y 17%.³⁻⁵

Recientemente se describió la experiencia de la Clínica de TB-FR en el Hospital General de Tijuana, Baja California, con 15 pacientes consecutivos, la mayoría de los cuales presentaban patrones complejos de multifarmacorresistencia; sólo uno logró la curación; de hecho, 7 pacientes con cepas resistentes a 4 y 5 fármacos ni siquiera recibieron tratamiento al no contar con fármacos de segunda línea, y se deterioraron o fallecieron durante el seguimiento.⁶

OBJETIVOS Y MÉTODOS

El programa *Puentes de Esperanza*, se creó como una iniciativa binacional de proveedores de salud en TB de México y Estados Unidos para mejorar la capacidad diagnóstica y ofrecer tratamiento efectivo a pacientes con TB-MFR en la región de

Baja California. Otro objetivo prioritario del consorcio binacional es desarrollar la infraestructura necesaria para sustentar los servicios de apoyo ambulatorio indispensables para lograr una adherencia adecuada al tratamiento. Se incluyen también dentro de los objetivos, el adiestramiento y la educación médica continua de los proveedores de salud involucrados en el manejo de pacientes con TB, y el desarrollo de un programa autofinanciable de colaboración binacional. El programa se encuentra actualmente financiado por la US Agency for International Development (USAID) y donativos de Rotary International y la Fundación Lash, por un periodo de tres años; los fondos son administrados por el Instituto de Salud Pública de California, organización no gubernamental con más de 40 años de experiencia en el desarrollo de programas de salud pública.

El Departamento de Control de la TB en la ciudad de San Diego, California, funciona como central para las actividades diarias. Otros socios clave de este consorcio incluyen al Programa Nacional de Tuberculosis en México, ISESALUD de Baja California, la Sociedad de Neumología y Cirugía de Tórax de Baja California, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas de la ciudad de México, el Program Concern International, el Francis J. Curry National Tuberculosis Center en San Francisco, el National Jewish Medical and Research Center en Colorado, Rotary International, el Programa para el Control de la TB del estado de California y la Fundación Lash.

Un componente fundamental del proyecto lo constituyen las teleconferencias que permiten presentar y discutir los casos con expertos en TB del estado de California, Colorado, Baja California y la ciudad de México. La presentación de la información y de los estudios de imagen se hace a través de Internet, estableciendo, además, comunicación simultánea por vía telefónica. Asimismo, periódicamente se programan conferencias con asistencia de los participantes para evaluar la evolución y progreso clínico de los casos y resolver cuestiones administrativas.

El programa *Puentes de Esperanza* apoya principalmente a aquel sector de la población más destituido económicamente; la inmensa mayoría de los pacientes con TB-MFR son extremadamente pobres y carecen de servicios médicos.

Los pacientes con patrones complejos de TB-MFR que no pueden ser tratados con esquemas estandarizados de segunda línea (por no contar con suficientes fármacos útiles en dichos esquemas) son referidos a través del Comité Estatal de Farmacorresistencia (COEFAR) de Baja California una vez que han sido evaluados y dictaminados. El régimen se elige con base en los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos de primera y segunda línea; estas últimas pruebas se realizan en el Laboratorio de Tuberculosis del National Jewish Center de Denver, Colorado; en algunos casos, éstas se han realizado en el Laboratorio de Tuberculosis del Centro de Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta, Georgia.

El tratamiento es estrictamente supervisado en su domicilio por medio de promotoras contratadas por el proyecto. Los formatos de tratamiento directamente observado se revisan cada dos semanas por el coordinador del proyecto; estos formatos incluyen anotaciones diarias indicando la dosis y número de tabletas (o inyectables) de los medicamentos administrados.

En algunos casos, para maximizar los recursos, se incluyen fármacos complementarios al esquema de segunda línea, suministrados por el Programa Nacional de Tuberculosis (principalmente protionamida, amikacina y kanamicina), basándose en los resultados de los cultivos.

RESULTADOS

Hasta el momento, enero de 2008, han ingresado al programa 11 pacientes, 6 de ellos en los últimos 4 meses. En promedio, las cepas de *M. tuberculosis* de estos 11 pacientes son resistentes a 5 clases de fármacos (rango 3 a 8 fármacos). A la fecha, los pacientes han recibido tratamiento entre 2 y 19 meses; 4 de ellos han convertido su cultivo a negativo (rango 1-6 meses después de haber iniciado el tratamiento). Ninguno ha abandonado el tratamiento. Todos son mexicanos, originarios de diversos estados del país (Tabla I).

Además de los pacientes incluidos en el proyecto *Puentes de Esperanza*, actualmente tenemos a 3 pacientes bajo tratamiento con TB-MFR con patrones de resistencia menos complejos (resistencia a isoniácida y rifampicina únicamente o

Tabla I. Historia de tratamiento y patrón de resistencia.

No.	Género	Edad	Tratamientos previos	Resistencia	Régimen actual	Evolución
1	F	28	Ninguno	HRZES	PAS-Cap-Cic-Levo	Cultivo negativo por 15 meses
2	F	62	Uno	HRZES-Eth	PAS-Cap-Cic-Moxi	Cultivo negativo por 6 meses
3	M	48	Uno	HRZ	Eth-Moxi-Cic-Amik	Inicia tratamiento 08/2007
4	M	44	Dos	HRZE	Cic-PAS-Amik-Moxi	Inicia tratamiento 11/2007
5	F	23	Tres	HRZE-Cipro-Oflo	Amik-Moxi-Eth-PAS-Cic-Linez	Se negativiza cultivo al sexto mes
6	M	40	Dos	HRZ-Eth	Cic-PAS-Moxi-Kan-E	Inicia tratamiento 08/2007
7	M	54	Múltiples durante diez años	HRZES-Cap-Amik-Kan	Eth-Cap-Linez-Cic-PAS-Moxi	Inicia tratamiento 09/2007
8	M	49	Dos	HRS	Eth-E-Z-Levo-Cap-Cic	Inicia tratamiento 09/2007
9	F	42	Dos	HRZES	Moxi-Cic-PAS-Cap-Proth	Inicia tratamiento 11/2007
10	M	27	Tres	HRZS	Moxi-Cic-Amik-Proth-E	Inicia tratamiento 11/2007
11	M	42	Dos	HRS	Moxi-Amik-Z-E-Proth	Inicia tratamiento 11/2007

Abreviaturas= H: isoniácida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; PAS: ácido para-aminosalicílico; Cap: capreomicina; Cic: cicloserina; Levo: levofloxacino; Moxi: moxifloxacino; Oflo: ofloxacino; Amik: amikacin; Kan: kanamicina; Eth: etionamida; Proth: protionamida; Linez: linezolid.

polirresistencia) a base de esquemas estandarizados de segunda línea provistos por el Programa Nacional de Tuberculosis. La asignación de los casos a esquemas estandarizados se lleva a cabo una vez que se cuenta con los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos primarios y secundarios. Estos pacientes también se encuentran bajo tratamiento directamente observado en su domicilio a través de promotoras adscritas al programa local de TB.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

A pesar de que el Programa Nacional de TB ha incrementado la cobertura con la estrategia de supervisión estricta del tratamiento (estrategia TAES) a nivel nacional, en general, y en Baja Ca-

lifornia en particular, será imposible lograr la curación de los casos con MFR mediante fármacos primarios aún cuando el tratamiento sea directamente observado.⁷ Estos pacientes, al ser tratados en forma repetida con fármacos primarios, presentan amplificación progresiva de la resistencia; y más grave aún, diseminarán esta infección potencialmente incurable en la comunidad. El programa viene a reforzar las acciones que ya está llevando a cabo el COEFAR estatal para controlar el desarrollo y diseminación de formas resistentes de *M. tuberculosis*.

Durante la fase de planeación del programa esperábamos ingresar alrededor de 10-15 pacientes por año, meta que se ya se ha logrado en los primeros 12 meses de haberlo iniciado; sin embargo, consideramos que el impacto del progra-

ma será mucho mayor, ya que contribuirá a interrumpir la cadena de transmisión al negativizar a estos pacientes. Si cada caso puede infectar a 10-15 sujetos, por cada 10 casos que logremos curar anualmente, estaremos previniendo entre 100 y 150 nuevos casos de TB; más importante aún, estaremos previniendo la aparición no sólo de nuevos casos de TB, sino de nuevos casos de TB-MFR.

REFERENCIAS

1. Bateman C. *Living the TB resistance nightmare*. S Afr Med J 2006;96:1014-1016.
2. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2008/sem52/pdf/cua5.pdf>
3. Peter CR, Schultz E, Moser K, et al. *Drug-resistant tuberculosis in the Baja California-San Diego County border population*. West J Med 1998;169:208-213.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Population-based survey for drug resistance of tuberculosis-Mexico 1997*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998;47:371-375.
5. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N. *High rates of drug resistant tuberculosis in Baja California, Mexico. Effect of previous treatment (abstract)*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:A965.
6. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N. *Evolución clínica de la tuberculosis multifármaco resistente en Tijuana, Baja California*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2003; 16:74-78.
7. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N. *Tratamiento acortado estrictamente supervisado: Estrategia necesaria, pero no suficiente para controlar la tuberculosis en Baja California, México. Elevadas tasas de multidrogorresistencia en el estado*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2000;13:23-27.

Correspondencia:

MSP Rafael Laniado-Laborín FCCP.
Emiliano Zapata 1423,
Zona Centro, Tijuana,
Baja California, México. CP 22000
Teléfono/fax: 01-664-686-5626
Correo electrónico:
rafaellaniado@gmail.com