



Tratamiento acortado estrictamente supervisado: Estrategia necesaria, pero no suficiente para controlar la tuberculosis en Baja California, México

Elevadas tasas de multidrogorresistencia en el estado

Rafael Laniado-Laborín^{*,‡}
Noemí Cabrales-Vargas[‡]

Palabras clave: Drogorresistencia, micobacterias, antifímicos, Baja California.
Key words: Drug resistance, mycobacteria, antituberculosis drugs, Baja California.

RESUMEN

Objetivo: La resistencia a los antifímicos afecta severamente la eficacia de un programa de tratamiento. Los reportes sobre sus tasas de resistencia en Baja California han arrojado resultados discrepantes. Por este motivo se determinó la tasa de resistencia a los antifímicos en el Laboratorio Estatal de Tuberculosis de Baja California.

Material y métodos: Análisis retrospectivo del archivo del Laboratorio Estatal de Tuberculosis de Baja California, entre el 01 de enero de 1998 y el 30 de junio de 1999.

Resultados: De un total de 572 cultivos sembrados, 151 desarrollaron micobacterias, y en 120 de ellos se realizaron pruebas de sensibilidad a los antifímicos primarios. Treinta y uno (25.8 %) de los 120 cultivos con desarrollo de *M. tuberculosis* presentaron gérmenes resistentes cuando menos a uno de los antifímicos primarios. El 13.3% de los aislados eran multidrogorresistentes. El grupo de sujetos que nunca habían sido tratados con antifímicos, presentaron gérmenes resistentes con una frecuencia significativamente menor (8.4%) que la del grupo de sujetos con historia de tratamiento antifímico previo (49%; $p = 0.00001$). La razón de momios fue de 3.3 (IC_{95%} 1.6, 6.9). Se encontró una correlación entre la existencia de gérmenes resistentes, y el antecedente de haber recibido tratamiento con anterioridad, con un coeficiente $r = 0.45$ ($p = 0.0002$).

Conclusiones: Una cuarta parte de los cultivos aislados en el Laboratorio Estatal de Tuberculosis de Baja California son resistentes al menos a un antifímico, y uno de cada siete desarrolla gérmenes multidrogorresistentes. Estas tasas elevadas de resistencia hacen necesario, que además de que el tratamiento sea directamente observado, se elija la terapia óptima con base en los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antifímicos.

* Laboratorio Estatal de Tuberculosis, Hospital General de Tijuana, ISESALUD de Baja California

‡ Facultad de Medicina-Tijuana, Universidad Autónoma de Baja California

Correspondencia:

Dr. MSP Rafael Laniado-Laborín
Emiliano Zapata 1423, Zona Centro. C.P. 22000
Tijuana, Baja California
Teléfonos 686-56-26/685-2775 Fax: 681-7413 y 686-5626

Trabajo recibido: 28-I-2000; Aceptado: 22-III-2000

ABSTRACT

Objective. Resistance to antituberculosis drugs severely affects the success of a treatment program. Previous reports on rates of resistance to antituberculosis drugs in Baja California show great discrepancies. For this reason, we determined the rates of drug resistance in isolates at the State Tuberculosis Laboratory of Baja California.

Material and methods. Retrospective analysis of laboratory files registered between January 01, 1998 and June 30, 1999.

Results. Out of a total of 572 cultures, 151 grew mycobacteria, and drug susceptibility tests were done on 120 of these. Out of 120 isolates of *M. tuberculosis*, 31 (25.8%) were resistant to at least one of the five first line antituberculosis drugs used in Mexico; 13.3% of the isolates were multidrug-resistant (MDR). The isolates from the group of subjects with no prior antituberculosis treatment grew resistant to mycobacteria in a significantly smaller proportion (8.4%) than those from the group of subjects with previous antituberculosis treatment (49%; $p=0.00001$). The odds ratio was 3.3 (CI_{95%} 1.6, 6.9). A strong correlation was observed between the presence of drug resistant mycobacteria in the isolate from a subject, and positive history of previous antituberculosis treatment ($r=0.45$; $p=0.0002$).

Conclusions. One fourth of the isolates in the State Tuberculosis Laboratory of Baja California grew resistant mycobacteria to at least one of the antituberculosis drugs, and one out of every seven isolates had MDR mycobacterium. Such extremely high rates make it imperative that, in addition to directly observed therapy, treatment must be guided by drug susceptibility tests.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado que en los países en vías de desarrollo económico, con recursos limitados para programas de control de la tuberculosis (TB), el diagnóstico de los casos se lleve a cabo por medio del examen microscópico de la expectoración¹, y no a través de cultivo que se considera tradicionalmente como el método diagnóstico definitivo².

Si bien, esta recomendación por una parte se basa en el principio epidemiológico de que la microscopia detecta los casos más infectantes, y que por otra, quizá represente la única alternativa diagnóstica en regiones con subdesarrollo económico extremo, su aplicación tiene serios inconvenientes en áreas con tasas elevadas de resistencia a los antifímicos, especialmente por el riesgo de generar mayor resistencia al utilizar un régimen empírico con drogas ineficientes³. En México, en 1997 menos del 1% de los casos de tuberculosis se diagnosticaron mediante cultivo⁴.

Se ha demostrado que el sistema de tratamiento directamente observado reduce en forma significativa la frecuencia de drogorresistencia primaria y adquirida a los

antifímicos, al evitar que los pacientes con gérmenes sensibles desarrollen resistencia, lo que a su vez reduce la transmisión de formas resistentes⁵. Sin embargo, el tratamiento primario acortado estrictamente supervisado, conocido en México como estrategia TAES resultará ineficaz en los casos con multidrogorresistencia (MDR, por definición resistencia simultánea a rifampicina e isoniácida)³.

Recientemente se han publicado en Baja California los resultados de dos encuestas sobre resistencia a los antifímicos. Una de ellas, realizada por Peter y cols⁶ durante 1995-96 reportó una tasa de resistencia global de 41%, y de MDR de 17%; la otra encuesta (que incluyó a los estados mexicanos de Baja California, Sinaloa y Oaxaca), se realizó en colaboración con el Sector Salud de México y el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica durante el año de 1997⁷. En ella, la tasa global de resistencia a los antifímicos primarios fue de 21%, y la de MDR de 6%.

A pesar de un diseño similar, existe una importante discrepancia entre los resultados de estos dos estudios, ya que las tasas reportadas por Peter y cols virtualmente doblan a las tasas reportadas en el estudio del CDC. Por esta razón, y con el fin de determinar la frecuencia de drogorresistencia y MDR reportada por el Laboratorio Estatal de Tuberculosis de Baja California, decidimos realizar un análisis retrospectivo de sus archivos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó cabo un análisis retrospectivo de los archivos del Laboratorio Estatal de Tuberculosis de Baja California, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1998 y el 30 de junio de 1999. Se incluyeron en el análisis todos los casos cuyos especímenes clínicos fueron cultivados para micobacterias. Se obtuvo información demográfica (edad, sexo), clínica (localización clínica, historia de tratamiento), y bacteriológica (resultados de baciloscopias, especie de micobacteria aislada, y sensibilidad a los antifímicos).

El Laboratorio Estatal de Tuberculosis recibe referencias de los cinco municipios del estado de Baja California. En él se procesan muestras para examen microscópico (Ziehl-Neelsen y fluorescencia con técnica de Truant) y cultivo en medio de Lowenstein-Jensen, de acuerdo a los lineamientos señalados por el Instituto Nacional de Referencia y Diagnóstico Epidemiológicos (INDRE)⁸. Cuando existe desarrollo, y se corrobora por medio de frotis a partir del cultivo que se trata de bacilos alcohol-ácido resistentes (BAAR), los cultivos son enviados al INDRE para identificación de especie y pruebas de sensibilidad a los antifímicos primarios: Isoniácida (INH), rifampicina (RIF), estreptomina (SM), etambutol (ETA) y pirazinamida (PZA)⁸. Los cultivos se reportan como negativos cuando después de nueve semanas de incubación no se obtiene desarrollo.

Análisis estadístico. Se utilizaron como pruebas de significancia estadística la prueba de t en comparaciones de variables continuas con distribución normal (por ejemplo, la edad); las medias se presentan indicando el error estándar (EEM), y los intervalos de confianza de 95% de la media (IC_{95%}). En la comparación de proporciones (por

ejemplo pacientes con drogoresistencia de acuerdo a su historia de tratamiento) se aplicó la prueba de X^2 . Para determinar la existencia de correlación se aplicó la prueba de correlación lineal (Pearson). Se designó el valor de $p < 0.05$ para indicar significancia estadística. La información fue procesada utilizando el paquete estadístico comercial SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Durante este periodo de 18 meses se procesaron especímenes de 1342 pacientes, solicitándose cultivo para micobacterias en 572 de ellos (42.6%). Se procesaron diferentes tipos de especímenes, siendo la expectoración el tipo de muestra cultivado con mayor frecuencia (260 cultivos; 45.5%). Otros especímenes cultivados con frecuencia fueron la orina (93 cultivos; 16.2%), líquido pleural (83 cultivos; 14.5%) y líquido cefalorraquídeo (33 cultivos; 5.76%).

Los cultivos fueron negativos en 408 casos (71.3%); en 121 cultivos se logró aislar micobacterias; en 120 de ellos el germen aislado fue *Mycobacterium tuberculosis* (99.1%); en un caso se identificó *Mycobacterium kansasii* (0.82%); en 30 casos (5.2% del total; 19.8% de los cultivos positivos), a pesar de haber obtenido desarrollo de micobacterias nunca se obtuvo un reporte final por parte del INDRE; en 13 casos (2.3%) el cultivo se contaminó y no fue posible aislar micobacterias.

Treinta y uno (25.8%) de los 120 cultivos con desarrollo de *M. tuberculosis* presentaban gérmenes resistentes cuando menos a uno de los antifímicos primarios. La resistencia a INH fue la más común reportándose en el 24.1% de los cultivos. El 13.3% (16/120) de los aislados eran MDR. El 51.6% de los pacientes con gérmenes drogoresistentes presentaban MDR, y en el 45.1% de los casos con drogoresistencia el microorganismo era resistente al menos a tres antifímicos. Las tasas de resistencia a los cinco antifímicos primarios se muestra en la Tabla I. En dos de los 14 pacientes en que se aisló *M. Tuberculosis*, en el

líquido pleural, se desarrollaron gérmenes resistentes (uno de ellos MDR).

No se encontró una diferencia significativa entre la edad media del grupo de sujetos con gérmenes sensibles (34.5 ± 1.6 años) y la del grupo con gérmenes resistentes (36.9 ± 3.1 años; $t = -0.69$, $p = 0.49$). Aunque la prevalencia de resistencia fue mayor en el grupo de los varones (38.2%) que en el grupo de las mujeres (24.1%), esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($X^2 = 2.38$; $p = 0.12$).

Cuando se clasifican los sujetos con cultivo positivo para *M. tuberculosis* de acuerdo a la historia de tratamiento, los sujetos que nunca habían sido tratados con antifímicos previamente, presentaron gérmenes resistentes (resistencia primaria) con una frecuencia significativamente menor (8.4%; 5 de 56 casos) que la del grupo de sujetos con historia de tratamiento antifímico previo (49%; 24 de 49 casos; $X^2 = 19.20$, $p = 0.00001$). La razón de momios de que los cultivos de los sujetos con historia de tratamiento antifímico previo desarrollaran gérmenes resistentes, en comparación con los cultivos de los sujetos que nunca habían sido tratados con antifímicos fue de 3.3 (IC_{95%} 1.6, 6.9).

Se encontró una correlación significativa entre la existencia de gérmenes resistentes en el cultivo, y el antecedente de haber recibido tratamiento con anterioridad, con un coeficiente $r = 0.45$ (Pearson; $X^2 = 23.4$; $p = 0.0002$).

Los pacientes con gérmenes sensibles reportan el antecedente de haber sido tratados con antifímicos previamente en el 32.9% de los casos; todos los pacientes con gérmenes resistentes a cuatro y cinco antifímicos habían sido tratados con anterioridad.

DISCUSIÓN

La tasa global de resistencia a los antifímicos (25.8%) reportada en el presente estudio, es similar a la reportada en el estudio del CDC (21%)⁷, y mucho menor que la reportada por Peter y cols (41%)⁶; sin embargo, la tasa de casos MDR (13.3%) se acerca más a la reportada por Peter y cols (17%), que a la reportada por el CDC (6%).

Tabla I. Número y porcentaje de casos con aislamiento de *M. tuberculosis* resistente a los antifímicos.

Fármaco	No. (%) todos los casos (120 casos)	No. (%) con resistencia *		RM § (IC _{95%})	Valor de p
		Primaria	Adquirida ‡		
Isoniacida	29 (24.1)	5 (8.9)	22 (44.8)	3.5 (1.5, 7.9)	0.00003
Rifampicina	16 (13.3)	1 (1.8)	14 (28.6)	9.1 (1.3, 61.3)	0.00009
Estreptomina	14 (11.6)	2 (3.6)	12 (24.4)	4.1 (1.1, 15.1)	0.0016
Etambutol	16 (13.3)	1 (1.8)	15 (30.6)	9.8 (1.4, 66.4)	0.00004
Pirazinamida	10 (8.3)	1 (1.8)	9 (19.6)	5.9 (1.1, 38.6)	0.0026
Cualquier fármaco ^{II}	31 (25.8)	5 (8.4)	24 (48.9)	3.3 (1.6, 6.9)	0.00001
MDR (INH-RIF)	16 (13.3)	1 (1.8)	15 (30.6)	9.2 (1.3, 61.7)	0.00005

* Se incluyen únicamente sujetos con historia completa de tratamiento; 105/120 (87.5%)

‡ Pacientes con historia de tratamiento antituberculoso

§ Razón de momios; el grupo de referencia se define como resistencia primaria

^{II} Los cinco antifímicos primarios en México: INH, RIF, SM, ETA y PZA

Para fines prácticos, la existencia de MDR es siempre consecuencia de tratamiento antituberculoso inadecuado⁹. La tasa de TB-MDR es un indicador fidedigno de la eficiencia con que funciona un programa de control de TB. En un estudio sobre resistencia a los antifímicos conducido por la OMS en 35 países, se encontró una tasa global de MDR primaria de 1.4% (rango 0-14%), y de MDR adquirida de 13% (rango 0-54%). En los países con programas considerados por la OMS como deficientes por su pobre implementación de las estrategias de diagnóstico y tratamiento, las tasas de TB-MDR fueron significativamente mayores que las de los países con programas de control adecuados, sugiriendo una asociación entre la eficiencia de un programa y la tasa de TB-MDR³.

La presencia de gérmenes drogorresistentes al inicio del tratamiento es quizá el predictor más poderoso de fracaso terapéutico, con riesgos relativos de fracaso hasta de 83:1, al compararlos con sujetos con gérmenes totalmente susceptibles a los antifímicos⁹.

Como se ha demostrado en México¹⁰, el antecedente de tratamiento antifímico previo es el factor más frecuente e intensamente asociado a drogorresistencia, y especialmente a MDR. El abandono del tratamiento, y el antecedente de tratamiento en múltiples ocasiones se asocian al desarrollo de resistencia, con una razón de momios de 28.3:1 para este último factor¹⁰.

La supervisión estricta del tratamiento es pues un factor indispensable para el control de la tuberculosis. Sin embargo, en comunidades donde la tuberculosis resistente es ya un problema, el TAES por sí solo será insuficiente para controlar la TB, pues los pacientes con drogorresistencia, y especialmente con MDR no serán curados con un curso corto de drogas primarias y, de hecho, aquellos con MDR probablemente también desarrollen resistencia a ETA, SM y PZA¹¹. Un modelo matemático de situaciones probables, previó que las quimioterapias cortas y los regímenes de tratamiento inadecuado, conducirían a una clara amplificación de la resistencia a medicamentos de primera línea¹². En ningún lugar del mundo con un problema establecido de TB-MDR han disminuido las tasas de dichos casos después de introducir el tratamiento primario acortado directamente observado¹¹.

El efecto deletéreo de la TB-MDR sobre los resultados de los programas de tratamiento en países en vías de desarrollo, constituye un problema grave, ya que conlleva el riesgo de generar mayor drogorresistencia al utilizar un régimen estándar con cuatro drogas en áreas con una prevalencia elevada de resistencia, que carece de la capacidad técnica para realizar pruebas de drogosensibilidad en forma rutinaria³. Además, es de esperar la transmisión de cepas resistentes a los antifímicos si no se dispone de un tratamiento efectivo. El estudio del CDC sobre drogorresistencia en México, mostró que alrededor de 10% de todos los casos vinculados se debían a cepas MDR, lo que sugiere que los pacientes con TB-MDR son transmisores eficientes de su enfermedad⁷. Los dos casos de nuestra serie con pleuresía serofibrinosa TB drogorresistente (uno de ellos MDR), sugieren transmisión de gérmenes

resistentes, pues la pleuresía tuberculosa serofibrinosa es por definición una forma paucibacilar, siendo extraordinariamente improbable el desarrollo de MDR espontánea.

Cuando el 25% de los pacientes de una región presentan resistencia al menos a uno de los antifímicos (y uno de cada siete presenta MDR) como sucede en Baja California, es necesario guiar la terapia con base en los resultados de las pruebas de drogosensibilidad; la administración indiscriminada de tratamiento empírico sólo llevará al desarrollo de mayor drogorresistencia.

La fórmula para prevenir el desarrollo de tasas mayores de TB-MDR es sencilla; consiste en asegurar que todos los pacientes con TB tengan acceso a un programa eficiente de diagnóstico y tratamiento estrictamente supervisado e individualizado¹³; la incidencia de TB-MDR sólo decrecerá si dichos pacientes son tratados eficazmente, es decir, con cursos más largos de medicamentos de segunda línea, seleccionados según los patrones de susceptibilidad¹¹.

Las tasas de resistencia a los antifímicos, reportadas en este estudio no se pueden considerar como representativas de las tasas de resistencia de la población general, pues no todos los casos de tuberculosis de Baja California se estudian en el laboratorio estatal, y de los casos referidos sólo en el 42.6% el médico tratante solicitó un cultivo; no obstante, los estudios del CDC⁷ y el de Peter y cols⁶ también presentan algunas limitaciones metodológicas; ambas encuestas incluyeron únicamente pacientes con baciloscopia positiva (y en el del CDC sólo se cultivó el 74% de las muestras), por lo que tampoco se pueden considerar representativas de la tasa real de drogorresistencia de Baja California. Sin embargo, estas dos encuestas y la del presente estudio, cubren en conjunto el periodo de 1995 a 1999, y constituyen el estimador más cercano de las tasas reales de drogorresistencia en el estado.

CONCLUSIONES

1. Una cuarta parte de los cultivos aislados en el Laboratorio Estatal de Tuberculosis de Baja California, desarrollan gérmenes resistentes al menos a un antifímico, y uno de cada siete, desarrolla gérmenes MDR; un alarmante 30% de los cultivos de pacientes con historia de tratamiento previo desarrollan gérmenes MDR.
2. Es necesario ampliar la cobertura del TAES y aplicarlo de manera adecuada para evitar el desarrollo de mayor drogorresistencia.
3. Es necesario guiar la terapia con base en los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antifímicos, y utilizar un tratamiento con fármacos secundarios en los casos que así lo requieran, para evitar un mayor desarrollo de MDR.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997; Report no. WHO/TB/97, 220.

2. American Thoracic Society. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1990; 142:725-735.
3. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. *Global surveillance for antituberculosis-drugs resistance, 1994-1997*. N Engl J Med 1998; 338:1641-1649.
4. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, 1999.
5. Weiss SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. *The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis*. N Engl J Med 1994; 330:1179-1184.
6. Peter CR, Schultz E, Moser K, Cox M, Freeman R, Ramírez-Zetina M, et al. *Drug-resistant tuberculosis in the Baja California-San Diego County border population*. West J Med 1998; 169: 208-213.
7. United States Centers for Disease Control and Prevention. *Population-based survey for drug resistance of tuberculosis-Mexico 1997*. MMWR 1998; 47:371-375.
8. Escobar-Gutiérrez A. Editor. *Manual de Procedimientos de Laboratorio INDRE/SAGAR*. Tuberculosis 1996.
9. Iseman MD. *Treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. N Engl J Med 1993; 329:784-791.
10. Álvarez-Gordillo GC, Halperin-Frisch D, Blancarte-Melendres L, Vázquez-Castellanos JL. *Factores de riesgo para resistencia a drogas antifímicas en Chiapas, México*. Salud Pública Méx 1995; 37:408-416.
11. Farmer P, Yong Kim J. *Community based approaches to the control of multidrug-resistant tuberculosis: Introducing "DOT-plus"*. BMJ 1998; 317: 671-674.
12. Blowers SM, Small PM, Hopewell PC. *Control strategies for tuberculosis epidemics: New models for old problems*. Science 1996; 273:497-500.
13. Snider DE, Castro KG. *The global threat of drug-resistant tuberculosis* (editorial). N Engl J Med 1998; 338:1689-1690.