



CONTRIBUCIONES DEL INCMNSZ

Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES o DOTS) para tuberculosis en poblaciones con niveles moderados de farmacorresistencia: perspectiva del impacto internacional[†]

José Ignacio Santos-Preciado,* Carlos Franco-Paredes*

* Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

En las últimas décadas la proliferación del uso de agentes antimicrobianos en humanos y animales ha determinado un estado de presión selectiva en diversos microorganismos. En el caso del bacilo que ocasiona la tuberculosis (TB), *Mycobacterium tuberculosis* esta presión se ha expresado con la generación de mecanismos de resistencia a la acción de fármacos antifímicos. La tuberculosis farmacorresistente no es, sin embargo, un fenómeno nuevo, ya que desde la introducción de fármacos antifímicos hace ya varias décadas se identificó la monorresistencia y en ocasiones multirresistencia a estos fármacos.¹

El dramático incremento en la prevalencia global de la TB en las últimas décadas ha provocado una reversión abrupta del optimismo inicial de las autoridades de salud pública mundial engendrada posterior a los éxitos de la revolución antimicrobiana de los años cincuentas. La reemergencia de la TB y su ascenso a los primeros peldaños de las prioridades de la salud pública, surgió del colapso de los sistemas de vigilancia epidemiológica; expansión de poblaciones con niveles elevados de pobreza y desigualdades sociales; la aparición e impacto del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la emergencia de ce-

pas de *M. tuberculosis* multirresistente.² Las cepas de *M. tuberculosis* que desarrollan resistencia a antifímicos ocurren generalmente cuando la terapia para la TB es inadecuada ocasionada la sobrepoblación de bacterias resistentes e inclusive pueden ocurrir fenómenos de amplificación en poblaciones bacterianas.³ La transmisión de cepas pansusceptibles y multirresistentes ocurre por el mismo mecanismo de transmisión, sin embargo, es posible que en general los pacientes con cepas multirresistentes permanezcan contagiosos por periodos prolongados.

En el contexto occidental del control de la TB, la aparición de nuevos brotes de TB multirresistente en Estados Unidos de Norteamérica en los noventas sacó a la luz la ineficiencia de los sistemas de salud para controlar la TB aun en países desarrollados. El establecimiento de estrategias de control incluyendo sistemas reforzados de vigilancia epidemiológica, utilización de Tratamiento Acortado Estrictamente Observado (TAES o DOTS) y el tratamiento individualizado de casos de TB multirresistente ha tenido un importante efecto en la transmisión de la enfermedad y en la curación de casos. En el Sureste Asiático, África Subsahariana, Latinoamérica y muchas otras regiones, la rápida diseminación del VIH amenaza con ocasionar una explosión de nuevos casos de TB en poblaciones con tasas elevadas de infección latente con *M. tuberculosis*. La coinfección por VIH y TB ya ha tenido catastróficas consecuencias demográfi-

[†]Comentario al artículo "Does DOTS work in populations with drug resistant tuberculosis? Por los autores: DeRiemer K, García-García ML, Bobadilla-del-Valle JM, Palacios-Martínez M, Martínez-Gamboa A, Small PM, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Lancet 2005.

cas, sociales y económicas en diversas áreas de África Subsahariana.²

La pieza fundamental de los esfuerzos recientes para controlar la TB ha sido la institución de la TAES o DOTS iniciadas por la Liga Internacional para la Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (IUATLD) y subsiguientemente adoptada por la Organización Mundial de la Salud a principios de los años noventas.⁴ El contenido esencial de la estrategia TAES radica en asegurar el acceso universal a entrenamiento a personal de salud para el adecuado diagnóstico y tratamiento de la TB; diagnóstico pasivo de casos por medio de microscopía de esputo, disponibilidad de fármacos para el tratamiento, apoyo gubernamental y la administración supervisada de fármacos con el esquema acertado estandarizado de fármacos de primera línea. Ciertamente, la institución de TAES no ha demostrado ser una panacea para el control de la TB. La estrategia TAES ha tenido un moderado impacto en disminuir los efectos de la enfermedad y ha resultado ser una solución parcial a la crisis de salud pública multifacética originada por factores sociales, económicos y políticos que se expresa biológicamente por enfermedades sociales como la TB.⁵⁻⁶

La utilización de TAES en poblaciones con niveles elevados de multirresistencia a fármacos antifímicos ha despertado grandes controversias en los últimos años. Eminentemente científicos y activistas han promovido la utilización de TAES-plus o DOTS-plus en la que además de los puntos establecidos en TAES se propone la inclusión de cultivos y determinación de susceptibilidad a antifímicos con individualización de la terapia de acuerdo con patrones de susceptibilidad y respuesta clínica.⁵⁻⁸ No resulta sorprendente pensar que los pacientes infectados con cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* no son curados con tratamientos que incluyan fármacos para los cuales las cepas son resistentes. En un estudio que evaluó las tasas de curación en seis países en pacientes con confirmación laboratorial de multirresistencia demostró que el uso de TAES se asocia con una eficacia menor de 50% en la mayoría de estos países.⁶ Más aún, modelos matemáticos recientemente publicados sugieren que la institución de TAES en zonas con tasas de multirresistencia a antifímicos superiores a 5% podría generar mayores brotes de cepas multirresistentes.³

A pesar de estas observaciones existen muchas preguntas sin contestar en la epidemiología y dinámica de transmisión de la TB en países en desarrollo con el uso de TAES. El impacto de la farmacorresistencia de *M. tuberculosis* en la dinámica de la trans-

misión, tasas de incidencia y de curación secundarias a la utilización de la estrategia TAES en países en desarrollo es desconocido. De la misma forma, se desconoce el impacto de la utilización de TAES en la dinámica de transmisión de cepas resistentes a antifímicos. El estudio de DeRiemer K, García-García ML, Bobadilla-del-Valle JM, Palacios-Martínez M, Martínez-Gamboa A, Small PM, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A, que será próximamente publicado en *Lancet* 2005,⁹ busca contestar varias de estas interrogantes. Orgullosamente, varios de los autores de este estudio son prominentes investigadores mexicanos en el campo de la TB y estudios realizados y publicados previamente por el mismo grupo han contribuido directamente con información para las políticas de salud del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en México.⁹⁻¹⁰

En primer lugar, este estudio evalúa el impacto de la estrategia TAES en la dinámica de transmisión de TB tanto epidemiológicamente como molecularmente en poblaciones con niveles moderados de farmacorresistencia a TB, a diferencia de estudios previos que evalúan únicamente las tasas de curación.⁶⁻⁷ Por medio de la institución de TAES en una jurisdicción sanitaria en el estado de Veracruz entre los años 1995 al 2000, los autores demuestran una importante disminución a nivel poblacional en la dinámica de transmisión de la TB susceptible y resistente. Estudios previos en esta jurisdicción sanitaria demostraron niveles de multirresistencia de 3.3% y de monorresistencia por lo menos a alguno de los agentes antifímicos de 20%. Los parámetros utilizados fueron la tasa de incidencia de TB pulmonar que disminuyó 54.4%; el porcentaje de casos de tuberculosis pulmonar asociado a un foco nuclear de transmisión, el cual disminuyó 63%; y la tasa de monorresistencia primaria en 84%. Interesantemente, la tasa de casos de TB multirresistente disminuyó también en forma significativa con el paso de los años. Al igual que otros estudios la letalidad asociada a casos de TB multirresistente fue inaceptablemente elevada. Los hallazgos más relevantes del estudio son la demostración que la institución de TAES puede reducir la transmisión y la incidencia de TB susceptible y resistente en poblaciones con niveles moderados de farmacorresistencia.⁹

Acertadamente los investigadores concluyen también que la importancia de la terapia individualizada en el tratamiento de pacientes con TB multirresistente, sin descuidar el tratamiento de los pacientes con cepas pansusceptibles por medio de TAES. Los resultados de este estudio son únicamente aplicables a poblaciones con una seroprevalencia baja de infec-

ción por VIH y son difíciles de extrapolar a poblaciones con tasas elevadas de seroprevalencia de VIH. Tristemente, aquellas poblaciones con niveles altos de seroprevalencia de VIH coinciden con tasas elevadas de tuberculosis latente.

Aunque los resultados de este estudio son alentadores en cuanto al impacto de TAES en la dinámica de la transmisión de la TB, no hay que olvidar que en la mayoría de los países subdesarrollados los pacientes reciben tratamiento empírico, estandarizado, asumiendo que las pruebas de susceptibilidad no son posibles por falta de recursos económicos. Desafortunadamente, resulta claro que la tuberculosis multirresistente es una pandemia que afecta a todas las regiones del mundo a diferentes niveles.^{5,11,12} Sorpresivamente, la gran mayoría de los pacientes enfermos con tuberculosis multirresistente en el mundo no reciben tratamiento efectivo. Como los autores del estudio enfatizan en sus conclusiones, se deben dirigir mayores esfuerzos para la realización de pruebas de susceptibilidad y tratamientos individualizados para reducir las tan significativas tasas de mortalidad en pacientes con tuberculosis multirresistente. Los principios de justicia social y derecho a la salud como Derechos Humanos han utilizado como estándar a la tuberculosis multirresistente para iniciar la batalla contra las desigualdades sociales a nivel mundial. Unámonos a ese esfuerzo aplaudiendo a este grupo de investigación por sus contribuciones al estudio de estrategias de control de la TB en países en desarrollo. El impacto internacional de los resultados que arroja este estudio es digno de celebrarse.

REFERENCIAS

1. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995; 345: 1545-8.
2. Franco-Paredes C, Agudelo C. Editorial Response: The Ever Expanding Clinical Spectrum of Tuberculosis. *J Clin Rheumatol* 2002; 8(1): 1-2.
3. Blower SM, Chou T. Modeling the emergence of the 'hot zones': tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. *Nature Med* 2004; 10(10): 1111-16.
4. Kochi A. Tuberculosis control: is DOTS the health breakthrough of the 1990's? *World Health Forum* 1997; 18: 225-32.
5. Farmer P. The major infectious diseases in the world – To treat or not to treat? *N Engl J Med* 2001; 345(3): 208-10.
6. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283: 2537-45.
7. Farmer P, Furin JJ, Shin SS. The clinical management of multidrug-resistant tuberculosis. *J Respir Dis* 2000; 21: 53-6.
8. Kim JY, Furin JJ, Shakow AD, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): new strategies for procuring second and third line drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(Suppl. 1): S81.
9. DeRiemer K, García-García ML, Bobadilla-del-Valle JM, Palacios-Martínez M, Martínez-Gamboa A, Small PM, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Does DOTS work in populations with drug resistant tuberculosis? *Lancet* 2005.
10. García-García ML, Ponce de León A, Jimenez-Corona ME, Palacios-Martínez M, Balandraro-Campos S, Ferreyra-Reyes L, et al. Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in Southern Mexico. *Arch Intern Med* 2000; 160(5): 630-6.
11. Franco-Paredes C. Comment to the return of the white plague: global poverty and the new tuberculosis. *JAMA* 2004; 291(21): 2646-7.
12. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1641-9.

Reimpresos:

Dr. José Ignacio Santos-Preciado
Hospital Infantil de México, Federico Gómez
Doctor Márquez No. 162
Col. Doctores,
06720, México, DF.
Tel.: 57610181 y 57611963.
Fax: 57618974
Correo electrónico: jisantos@himfg.com.mx

Recibido el 8 de abril de 2005.
Aceptado el 14 de abril de 2005.