

LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE A DROGAS Situación en la Provincia de Salta. Evolución entre 2006 y 2011

*Adamo, J.O.; **Canteros, M.; **Franco, R.; ***Gutiérrez, S.; ****López, C.
* *Docente investigador UNSa **Bioquímica Lab. Tuberculosis y Micobacteriosis Hospital Señor del Milagro ***Médico Jefe Programa Tuberculosis Hospital Señor del Milagro ****Médico Programa Tuberculosis Hospital Señor del Milagro*

RESUMEN

La tuberculosis multirresistente a drogas (TB-MDR), es una modalidad de presentación de la enfermedad, consecuencia de tratamientos efectuados fuera de lo normado (resistencia secundaria del agente etiológico) o bien de haber adquirido el huésped susceptible un contagio con bacilos ya resistentes (resistencia primaria) provenientes de pacientes portadores de bacilos con resistencia secundaria. Lo cierto es que cualquiera de las dos modalidades se ha convertido en una amenaza mundial capaz de desencadenar una grave epidemia en función a la presencia creciente de un mayor número de susceptibles de contraer la enfermedad por el aumento de los inmunodeprimidos y la inexistencia de drogas efectivas capaces de eliminar el proceso infeccioso multirresistente.

El presente trabajo, muestra la situación actual en la Provincia de Salta y de acuerdo con los indicadores obtenidos (superiores a la media nacional) sugiere adoptar urgentes medidas como las propuestas por OPS en el "Plan de Expansión del Manejo Programático de la Tuberculosis Resistente a Medicamentos"

Palabras clave: tuberculosis, retratamiento, multirresistencia.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada por un microorganismo (*Mycobacterium tuberculosis*), que se trasmite a otros individuos susceptibles de enfermar, mediante la cadena de transmisión, constituida por el reservorio/fuente de infección (en este caso el hombre enfermo) y un mecanismo de transmisión.

La susceptibilidad del huésped está condicionada por el estado de sus mecanismos de resistencia inespecíficos y específicos (inmunidad).

La edad más vulnerable para enfermar se da en los niños menores de 5 años y en los adultos mayores de 65-70 años. Entre los 6 y los 14 años hay menor predisposición a enfermar.

Una vez adquirida la infección tuberculosa existe una serie de circunstancias que facilitan el desarrollo de la enfermedad y que se denominan factores de riesgo, los que guardan relación con el estado de inmunidad del huésped. Entre estos factores, los siguientes en orden de importancia se mencionan como los mayores condicionantes de la resistencia del individuo: infección por VIH, adicciones a drogas y alcohol, cortocircuito yeyunoileal, neoplasias sólidas, silicosis, neoplasias de cabeza y cuello, hemodiálisis, neoplasias hematológicas, fármacos inmunosupresores, hemofilia, gastrectomía, diabetes mellitus.

El VIH es el gran aliado del bacilo de la tuberculosis, ya que tiene la capacidad de inutilizar y destruir a las células encargadas de la defensa antituberculosa.

La infección por VIH en las distintas regiones del mundo es muy desigual. El 95% de los casos se da en los países más pobres, algo similar a lo que acontece con la tuberculosis. Estas infecciones simultáneas en grupo etáreo y condiciones económicas como la que ocurre en Argentina, explica porqué la primera causa de muerte entre los enfermos de SIDA es la TB. En cambio, en los países desarrollados la infección por el VIH se da en poblaciones jóvenes (menores de 50 años) mientras que la enfermedad tuberculosa es más frecuente en personas de más edad. Al superponerse ambas infecciones en los mismos grupos etarios, el impacto multiplicador de ambos

va a ser mayor en los países en vías de desarrollo donde coinciden las poblaciones infectadas por ambos microorganismos.

Al igual de lo que ocurre con otras bacterias, *M. tuberculosis* tiene la capacidad de desarrollar resistencia a los efectos de los fármacos. La TB resistente fue reconocida tras la introducción del primer fármaco antituberculoso, la estreptomycin, al final de los años 40. El rápido desarrollo de resistencias a la monoterapia condujo, con la finalidad de combatirlas, a la aparición de múltiples fármacos cuya combinación constituye en la actualidad la piedra angular del tratamiento frente a la tuberculosis.

La resistencia puede ser primaria (es decir se desarrolla en individuos que no han recibido previamente fármacos antituberculosos) o secundaria (adquirida cuando se desarrolla durante o tras haber recibido fármacos a los que previamente eran sensibles) y surge por un tratamiento previo incorrecto o mal cumplimentado.

La TB resistente a fármacos es un importante problema para la salud pública del mundo, con clara tendencia a aumentar, sobre todo en países en vías de desarrollo en los cuales la disponibilidad de medicación y los programas de salud pública, cuando existen, no llegan a toda la población. Los inmigrantes provenientes de estos países pueden traer consigo microorganismos resistentes, lo que puede contribuir al aumento de la incidencia de casos de resistencia primaria en el país que los recibe.

“Se habla de tuberculosis resistente cuando se trata de casos causados por *M. tuberculosis* resistente a uno de los medicamentos antituberculosos de primera línea (rifampicina, isoniacida, pirazinamida, estreptomycin o etambutol). Hablamos de tuberculosis multirresistente (TB-MDR) cuando los casos son causados por *M. tuberculosis* resistente a isoniacida y rifampicina como mínimo. En octubre de 2006 la OMS definió a la tuberculosis extensivamente resistente (TB-XDR) como aquella que es resistente al menos a isoniacida y rifampicina entre los fármacos de primera línea, resistente además a fluorquinolonas y al menos a uno de segunda línea inyectable (capreomicina, amikacina o kanamicina). La TB-XDR ha emergido con amplia distribución geográfica y se asocia a peor respuesta al tratamiento y más probabilidad de morir durante el tratamiento que la multirresistente con un riesgo relativo 1,6 (CI 95% 1,2-2,2). Su aumento es un serio problema para el control de la TB.” (1)

“El problema de la resistencia en la tuberculosis está ligada a la elevada concentración bacteriana presente en las lesiones. En la tuberculosis pulmonar, la mayor concentración bacteriana se da en las lesiones cavitadas que pueden contener hasta 10^7 - 10^9 organismos, mientras que la concentración en los focos caseosos, no suele exceder los 10^2 - 10^4 . Desde 1949, era un hecho conocido, que la aparición de resistencias, se daba con mucha más frecuencia en el tratamiento de lesiones cavitadas. David (1970), estimó la probabilidad de distribución de mutantes resistentes, mediante un test de fluctuación, con el que puso en evidencia que, *M. tuberculosis* adquiría espontáneamente una mutación que le hacía resistente a isoniacida, estreptomycin, etambutol y rifampicina con una frecuencia media de 3×10^{-8} , 3×10^{-8} , 1×10^{-7} , y 2×10^{-10} respectivamente. De este modo, la probabilidad teórica de adquirir una mutación que confiera resistencia a dos drogas es menor a 10^{-15} . De ahí que la base del tratamiento de la tuberculosis sea el empleo de varias drogas efectivas simultáneamente.” (2)

“El número de casos de tuberculosis en el mundo aumenta cada año en 3% debido principalmente a la aparición y circulación de cepas resistentes a múltiples fármacos (RMF). Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 50 millones de personas están infectadas por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* RMF y cada año se registran 300 000 nuevos casos de tuberculosis RMF. Esta situación se considera solo el comienzo de un problema de consecuencias imprevisibles, ya que la población portadora de esta infección puede ser la fuente de una epidemia de tuberculosis incontrolable”. (3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado que algunas de las siguientes medidas pueden servir para mejorar esta situación.

- Aplicar estrategias de control de la tuberculosis, como por ejemplo la *Estrategia Alto a la Tuberculosis* que entre otras acciones incluye:

1. Expansión de la estrategia DOTS de calidad.
2. Enfrentar la asociación TB/VIH y a la TB multirresistente.

3. Contribuir al fortalecimiento de los sistemas de salud.
4. Facilitar y promover la investigación.

- Lucha contra la pobreza.
- Lucha contra el VIH.

Debido al grave riesgo que enfrenta la humanidad con el incremento de la TB-MDR, la OMS sostiene que la estrategia DOTS acompañada de pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) no debe faltar en los programas de salud pública cuyo objetivo sea el control y/o erradicación de la TB. (4)

La finalidad de las PSD es poder predecir, si la cepa aislada responderá al tratamiento tuberculostático convencional o bien si presenta alguna resistencia que señale que una determinada droga no será efectiva.

El aumento del número de cepas resistentes registrado a partir de la coinfección VIH-TB, hace que los estudios de sensibilidad sean recomendables en la actualidad frente a todas las cepas de *M. tuberculosis* que se aíslan inicialmente a cualquier paciente.

En las Américas, donde la situación de la TB-MDR se conoce mejor, la población que presenta infección con bacilos MDR no alcanza las proporciones encontradas en otras partes del mundo. Según estudios internacionales, los países de la Región con las mayores prevalencias de TB-MDR son, Argentina (4,6%), República Dominicana (6,6%) y Ecuador (6,6%). (5)

En la provincia de Salta, el Hospital Señor del Milagro, es el centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de casos de TB-MDR, en función a los antecedentes, recurso humano capacitado y laboratorio de bacteriología especializado, cuyos resultados son corroborados por el laboratorio de bacteriología del Instituto Dr. Carlos Malbrán.

En el marco de lo descripto, el propósito de la presente comunicación es informar sobre la situación en la Provincia de Salta, aspecto que adquiere relevancia si tenemos en cuenta que ésta, conjuntamente con la provincia de Jujuy, ostentan los indicadores más elevados de morbimortalidad a nivel país.

METODOLOGÍA

La investigación se llevó a cabo observando los registros del Laboratorio de Tuberculosis y Micobacteriosis del Hospital Señor del Milagro, datos que se complementaron con el análisis de Historias Clínicas.

RESULTADOS

Los datos presentados corresponden al total provincial, en virtud que el laboratorio de bacteriología de la tuberculosis del Hospital Señor del Milagro (como centro de referencia provincial) concentra la totalidad de las solicitudes sobre tipificación y PSD.

El estudio abarca el período de seis años consignados, en consideración a que desde 2006 el laboratorio depuró su archivo y estandarizó el registro de datos, en consonancia a su calidad de miembro de la red nacional de laboratorios de tuberculosis.

En ese período, se detectaron un total de 25 casos de TB-MDR cuya distribución por edad y sexo se observan en tabla 1.

Tabla N° 1

CASOS DE TB-MDR SEGÚN EDAD Y SEXO. HOSPITAL SEÑOR DEL MILAGRO. SALTA, 2006-2011				
GRUPO ETARIO (años)	MUJER	VARON	TOTAL	%
20 - 29	4	4	8	32.0
30 - 39	4	8	12	48.0
40 y más	1	4	5	20.0
TOTAL	9	16	25	100.0

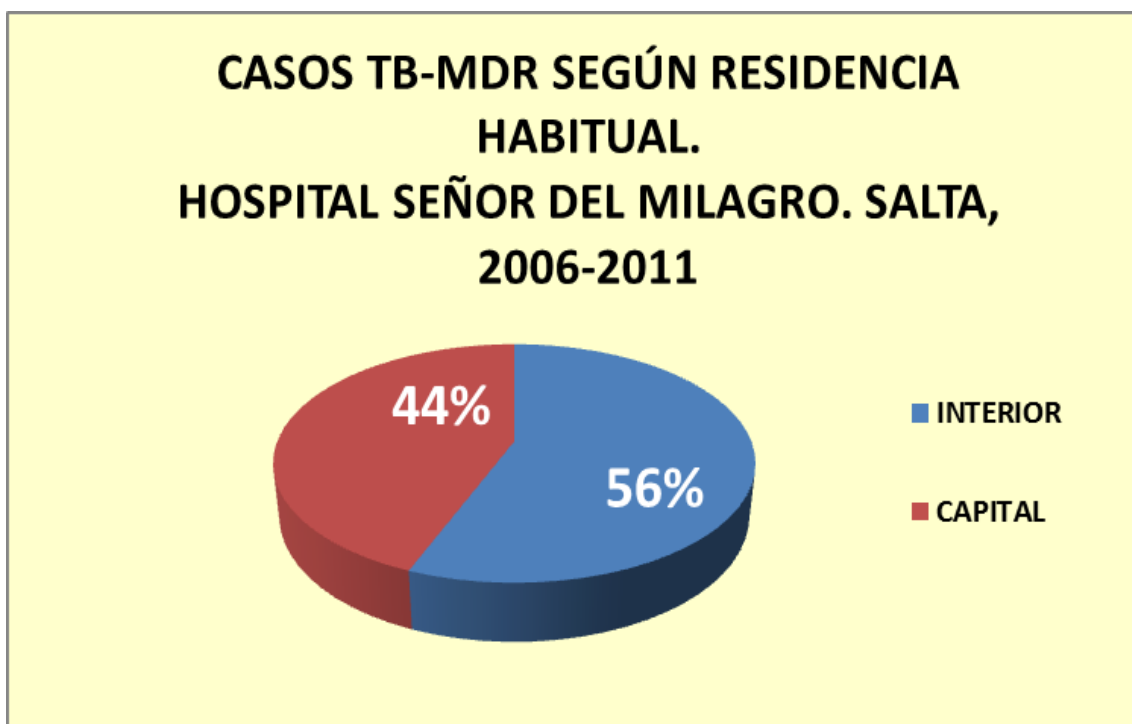
Fuente: registros del propio laboratorio

Se trata de un grupo donde el 80% tiene menos de 40 años y con predominio de varones (64%). También es factible observar que, por encima de los 29 años y a medida que aumenta la edad hay un predominio gradual de varones.

La siguiente variable considerada en el estudio, es la residencia habitual de los pacientes, la que se visualiza en figura 1.

En este caso, observamos que una ligera mayoría (56%) corresponde a departamentos del interior de la provincia.

Figura 1



Fuente: registros del propio laboratorio

La variable más importante sin dudas, tiene que ver con los antecedentes registrados en cada una de las historias clínicas analizadas. En consonancia con lo que se observa en los países en vías de desarrollo, casi la mitad de los casos corresponde a coinfectados con VIH y un 12% debe ser considerado como caso TB-MDR de características primarias por la ausencia de antecedentes de tratamientos irregulares o fuera de norma y presencia entre los contactos de algún caso de TB-MDR.

Tabla N° 2

CASOS DE TB-MDR SEGÚN ANTECEDENTES. HOSPITAL SEÑOR DEL MILAGRO. SALTA, 2006-2011				
ANTECEDENTE	TOTAL	MUJER	VARON	%
VIH	12	3	9	48.0
TRATAMIENTO PREVIO IRREGULAR	10	4	6	40.0
CONTACTO DE CASO MDR	3	2	1	12.0

Fuente: registros del propio laboratorio

Otro dato altamente significativo lo constituye la proporción de TB-XDR (44%) sobre el total de casos con MDR, lo que pone de manifiesto el fracaso del retratamiento para casi la mitad de los pacientes y el riesgo elevado de transmitir una enfermedad que puede manifestarse con características epidémicas, que hasta el momento tiene escasa o nula posibilidad de solución.

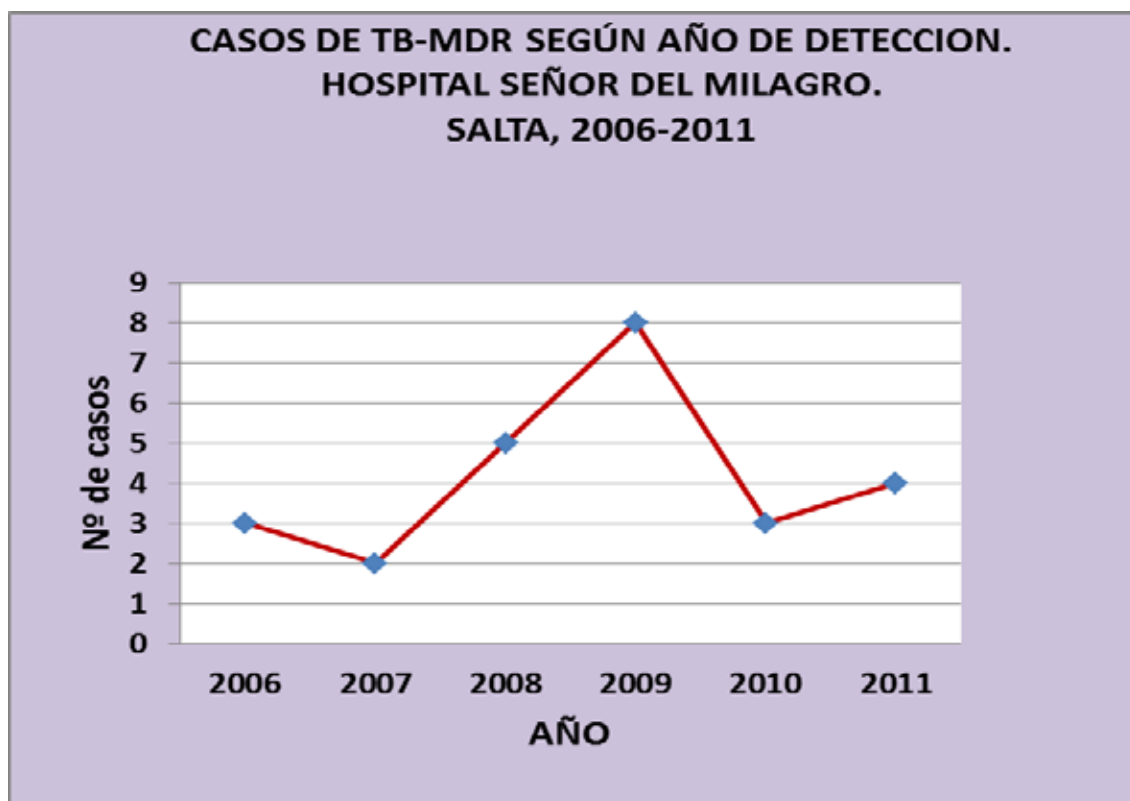
Tabla N° 3

TB-MDR Y TB-XDR SEGUN SEXO. HOSPITAL SEÑOR DEL MILAGRO SALTA, 2006-2011.				
TIPO TBR	MUJER	VARON	TOTAL	%
MDR	7	7	14	56.0
X-MDR	2	9	11	44.0
TOTAL	9	16	25	100.0

Fuente: registros del propio laboratorio

Asimismo, se observa que la MDR se encuentra en valores idénticos en ambos sexos, mientras que la X-MDR predomina francamente en los varones. La evolución de los casos en los seis años del estudio se puede analizar en la figura 2.

Figura 2



Fuente: registros del propio laboratorio

En ella es posible observar un incremento de casos de TB-MDR entre 2008 y 2009, hecho que coincidió con el aumento de casos de coinfección TB-VIH. Sobre el total de 13 casos en los dos años consignados, 6 presentaban esta condición.

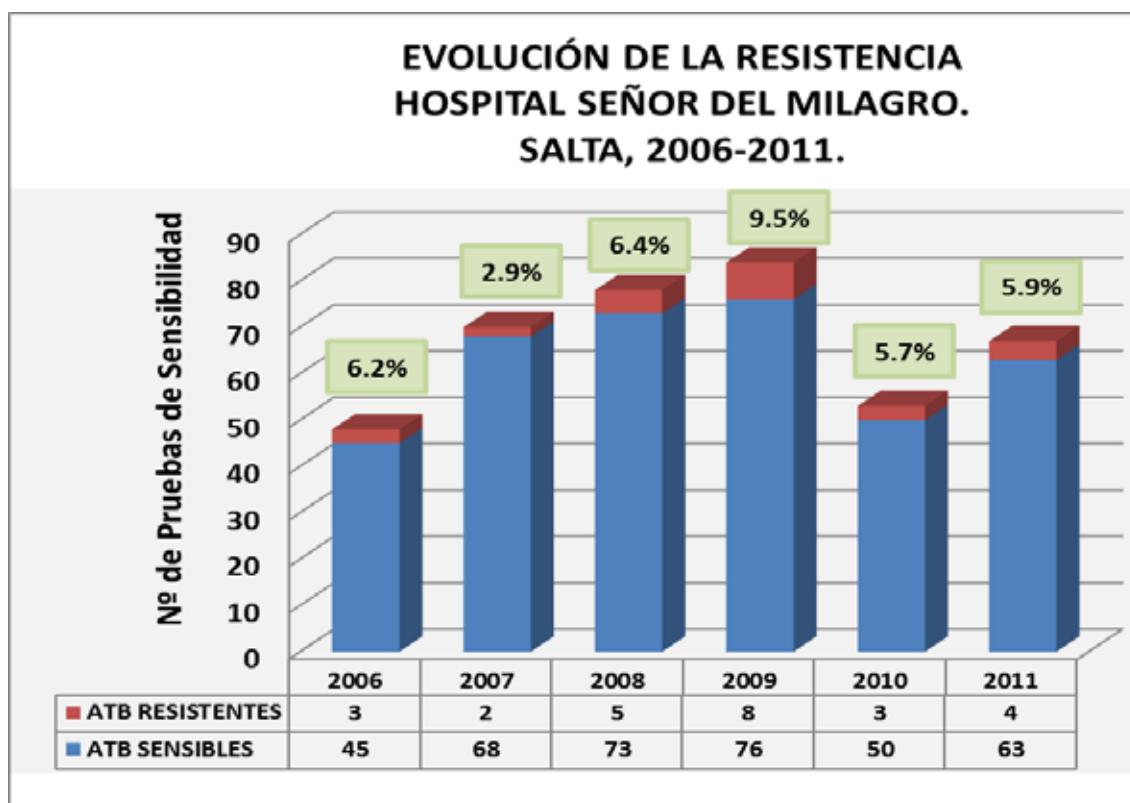
Finalmente en la tabla 4 y la figura 3 correspondiente, se observa claramente cómo la prevalencia de TB-MDR (6.3%) se encuentra en valores superiores a la media de Argentina (4.6%), de acuerdo con la información obtenida en bibliografía internacional. (5)

Tabla Nº 4

EVOLUCIÓN DE LAS PSD Y PREVALENCIA DE MDR Y XDR EN PSD, SEGÚN AÑO. HOSPITAL SEÑOR DEL MILAGRO, 2006-2011				
AÑO	TOTAL PSD	PSD SENSIBLES	PSD MDR-XMDR	% DR
2006	48	45	3	6.2
2007	70	68	2	2.9
2008	78	73	5	6.4
2009	84	76	8	9.5
2010	53	50	3	5.7
2011	67	63	4	5.9
MEDIA				6.3
TOTAL	400	375	25	

Fuente: registros del propio laboratorio

Figura 3



Fuente: registros del propio laboratorio

CONCLUSIONES

En coincidencia con lo que advierten organismos internacionales y publicaciones científicas de la especialidad, la TB-MDR, constituye un serio problema de salud pública para la provincia de Salta.

La inexistencia de medicamentos efectivos para eliminar los bacilos resistentes a los esquemas de primera línea y drogas de segunda línea, junto al incremento de los casos TB-VIH, puede convertir en realidad la amenaza de una nueva epidemia de alcances impredecibles.

A pesar de los esfuerzos realizados, será necesario implementar el tratamiento directamente observado (DOT) al 100% de los casos en retratamiento. (6)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bermejo, M.C.; Clavera, I.; Michel de la Rosa, F.J.; Marín, B. "Epidemiología de la tuberculosis" Anales del Sistema Sanitario de Navarra v.30 supl.2 Pamplona 2007
2. Dorronsoro, I.; Torroba, L. "Microbiología de la tuberculosis" Anales del Sistema Sanitario de Navarra v.30 supl.2 Pamplona 2007
3. Montoro Cardoso, E. "La resistencia a múltiples fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis" Revista Panamericana de Salud Pública/Pan Am J Public Health 16(1), 2004
4. OMS. "Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR), Indicadores" WHO/HTM/TB/2010.11
5. Organización Panamericana de la Salud. Avances sobre los estudios de resistencia a fármacos antituberculosos en países de la región. Boletín de Tuberculosis. 2003; 6:5-6. (OPS/OMS/DPC/CD/TUB 2003).
6. OPS/OMS. "Plan de Expansión del Manejo Programático de la Tuberculosis Resistente a Medicamentos" Washington D.C. OPS, 2011