ISSN 0025-7680

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56: 102-104

¿Es la tuberculosis multirresistente una infección emergente en Buenos Aires?

Una infección o enfermedad emergente es la que aumenta su frecuencia de aparición con relativa rapidez, inesperadamente, y que requiere urgente acción por constituir una emergencia para la salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado sobre la continuada amenaza de enfermedades bien conocidas, como influenza, infecciones meningocóccicas, tuberculosis (TB), cólera y peste, y también sobre la creciente frecuencia de la resistencia bacteriana a antibióticos y quimioterápicos. Esta resistencia puede hacer que algunas enfermedades, como la TB, se tornen virtualmente intratables (incurables) con los antibióticos y quimioterápicos disponibles en la actualidad[1].

El Instituto Nacional de Epidemiología E. Coni ha resumido la evolución de la morbilidad por TB en Argentina en los últimos 15 años[2]. Se observan en esa evolución cuatro puntos de inflexión bien definidos: (a) en el período 1980-83 la tendencia es estable (alrededor de 17000 casos anuales, tasa: 61/100000 habitantes); (b) entre 1983 y 1987 el descenso es importante: 8.4% anual en promedio; (c) la tendencia se estabiliza nuevamente en el período 1987-91 en alrededor de 38/100000; (d) se revierte esa tendencia y la morbilidad asciende hasta alcanzar 41, 2/100000 en 1993. En 1994 se mantiene la situación de 1993.

Estas tasas son las medias nacionales. Ella tienen amplios intervalos de variación, originados en la diversidad de las tasas de las diferentes provincias. Esta diversidad es debida, a su vez, a reales diferencias en la situación epidemiológica y también, en ocasiones, a deficiencias en la detección de casos y en su notificación.

La ciudad de Buenos Aires ha mostrado una variación anual promedio ascendente de 14,6% en su morbilidad, entre 1991 y 1994. En ese lapso la TB también creció en la provincia de Buenos Aires un 4,2%. Ambas, capital y provincia, producen el 50% de los casos notificados en el país[2].

¿Qué ha sucedido —mientras tanto— con la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos?

Se denomina *resistencia inicial* a una o más drogas antituberculosas, a aquélla que presentan los bacilos aislados de un paciente recién ingresado al servicio de salud, quien aparentemente no recibió tratamiento previo. Ello significaría que muy probablemente el paciente se contagió de un caso de TB ya resistente a ese o esos medicamentos. Por otra parte la denominada *resistencia adquirida* engloba a los casos de los que se aíslan bacilos resistentes a una o más drogas antituberculosas, y que poseen antecedentes de tratamiento (fracasos terapéuticos o abandonos de tratamiento que fueron recuperados).

La *multirresistencia* (MR) se define como la resistencia simultánea a isoniacida (H) y rifampicina (R) —que son consideradas las drogas bactericidas más eficaces contra el bacilo— acompañada o no de resistencia a otras drogas antituberculosas[3].

Entre 1987 y 1992 se realizaron en Argentina seis estudios colaborativos para determinar el estado de la resistencia inicial. Se halló que ésta varió entre 7,4 y 9,6% en todo el período, sin seguir una tendencia definida. Se analizaron 4720 casos, y la resistencia promedio fue 8,6%, alcanzando a 0,2% la MR[4]. En 1994 se efectuó una encuesta nacional de resistencia a las drogas antituberculosas, como parte del Programa de Vigilancia coordinado por la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)[5, 6]. Se estudiaron 893 pacientes (605 de ellos sin tratamiento previo informado), y sus aislamientos de *M. tuberculosis*. La muestra estuvo constituida por el 10% de los casos de TB con baciloscopía positiva diagnosticados en un año. Para ello se tomaron los casos bacilíferos diagnosticados e ingresados a los servicios de salud participantes, en la ciudad de Buenos Aires y en 17 provincias, en los seis últimos meses de 1994, sin ningún otro criterio de selección.

En el formulario de entrada al estudio figuraban —entre otros datos relevantes— la existencia o no de tratamiento previo y el estado serológico HIV, informados por el paciente. Una vez determina-

Copyrighted material

da la resistencia a las drogas, esos resultados se analizaron agrupando los pacientes por sexo, grupo de edad, lugar de residencia y de origen, existencia de tratamiento anterior y estado HIV, entre otras variables.

En la población sin tratamiento previo ni infección HIV aparentes (524 casos), el porcentaje de resistencia inicial fue 8,6%, alcanzando la MR a 0,8%. Si se compara con la información del período 1987-92, la tendencia parece estable en este grupo. Sin embargo, existe una diferencia importante: la MR —aunque aún en niveles relativamente bajos— se incrementó cuatro veces.

Por otra parte, un 37,0% de los 81 pacientes sin tratamiento previo pero con infección HIV comprobada (casos SIDA/TB) presentaron *M. tuberculosis* resistente a una o más drogas, y 29.6% de esos aislamientos fueron MR. La diferencia con el grupo «no HIV» es claramente significativa. Esto constituye un problema emergente, ya que no fue observado en los estudios anteriores, y representa una verdadera emergencia para el tratamiento y cura de la enfermedad. La gran mayoría de esos 81 pacientes fueron diagnosticados en grandes hospitales de la ciudad de Buenos Aires, de su conurbano, y Rosario. En esos hospitales se concentran, en la consulta externa y en la internación, casos de TB cronificada y enfermos inmunodeprimidos con infección por HIV.

Se pudo identificar mediante el rastreo epidemiológico y por el *fingerprinting* del ADN —usando la enzima de restricción PvuII y la secuencia *IS* 6110 como marcador genético— que 24 de 33 aislamientos MR analizados eran casos de transmisión intrahospitalaria de cepas MR de *M. tuberculosis*[6].

Entre junio 1994 y marzo 1995 se diagnosticaron en el Hospital F. J. Muñiz de Buenos Aires 32 casos de TB MR asociada a SIDA originados por la transmisión de una misma cepa, según pudo establecerse por *fingerprinting* de ADN. La presencia de esa cepa en el hospital se remontaba a 1992. Ello se comprobó por análisis del ADN de cultivos obtenidos en esa época de cuatro pacientes con SIDA/TB MR, ya fallecidos[7]. Posteriormente se ha comprobado la transmisión de esta misma cepa MR de *M. tuberculosis* en pacientes SIDA en cuatro hospitales del conurbano bonaerense. Por el número total de casos afectados —que llegaría a 60— y por su amplitud y duración, sería ésta la microepidemia o «brote» (*outbreak*) de TB MR de mayor magnitud, hasta ahora documentado.

En este mismo número de MEDICINA se informan otros casos de transmisiones intrahospitalarias de *M. tuberculosis* MR, comprobadas en grandes hospitales del país.

Los llamados brotes de TB MR son quizás el más serio desafío al control de las infecciones nosocomiales[8]. Entre las causas que favorecen la transmisión intrahospitalaria de TB MR, en especial a pacientes inmunodeprimidos por HIV/SIDA, se pueden enumerar: (a) la demora en el diagnóstico de la TB en pacientes inmunodeprimidos o no, internados por otras afecciones; (b) el carácter bacilífero —altamente contagioso— de algunos de estos casos; (c) las internaciones de pacientes HIV/SIDA y enfermos tuberculosos crónicos, no co-infectados por HIV, en las mismas salas; (d) la deambulación de los pacientes en y entre las salas; (e) la insuficiente ventilación de las instalaciones; y (f) el empleo compartido de facilidades y equipos en servicios auxiliares de diagnóstico[7]. Esta transmisión sin duda ocurre tanto para cepas sensibles como para cepas MR de *M. tuberculosis*. La diferencia —que pone de manifiesto a estas últimas— es el fracaso del tratamiento antituberculoso estándar, y la altísima mortalidad asociada.

La TB MR parece ser una infección emergente en Buenos Aires, ya instalada en algunos hospitales. ¿Cómo prevenir y controlar la transmisión de la TB que ocurre en ese medio hospitalario, entre los casos bacilíferos —fuentes de infección— coinfectados o no por HIV, y otros pacientes altamente susceptibles (inmunodeprimidos, HIV/SIDA)?

Este no es un problema aislado. Entre las posibles causas de un crecimiento de la MR tal como el hallado en la encuesta antes citada, se podrían citar: (a) la falta esporádica de algunos medicamentos en los centros de salud donde se asiste al paciente tuberculoso; (b) la insuficiente aplicación del tratamiento supervisado o directamente observado (conocido en EUA como DOT-directly observed treatment), que facilita el cumplimiento completo del mismo; y (c) algunas deficiencias de organización y de recursos en el Programa de Control de Tuberculosis y en los servicios generales de salud.

Cuando a estas condiciones se suma la endemia de HIV/SIDA, que agrega contactos altamente susceptibles a la TB, el problema se potencia. En esta situación se debe considerar, con carácter de emergencia, la aplicación de medidas de prevención y protección contra la transmisión intrahospitalaria de la TB. Estas medidas no sólo deben ser eficaces, sino también sencillas, operativamente aplicables, y de un costo manejable para nuestros hospitales. Ellas deben —además—alcanzar tanto a los pacientes como a los trabajadores de salud.

Copyrighted material

Algunos procedimientos relativamente simples y ya probados en condiciones semejantes[9] pueden contribuir a superar esta emergencia: 1) la pronta identificación de los casos bacilíferos y su inmediato tratamiento supervisado; 2) el aislamiento de aquéllos hospitalizados por otras razones médicas —cuyo número debería limitarse a un mínimo— en habitaciones con presión negativa, lograda por extracción de aire directamente al exterior; y 3) la buena ventilación de todas las instalaciones.

Isabel N. de Kantor, Viviana Ritacco, Lucía Barrera

INPPAZ (OPS/OMS), e Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán,
Avda. Vélez Sarsfield 563, 1281 Buenos Aires

1. WHO. Communicable diseases prevention and control. New, emerging and re-emerging infectious diseases. Resolution of the Executive Board. Document EB96.R12. Geneva, January 28, 1995.
2. Ministerio de Salud y Acción Social, Instituto Nacional de Epidemiologia E. Coni. Análisis de la morbilidad por tuberculosis en la R. Argentina. Documento EP.TB. 29/95, Santa Fe, 1995.
3. Vareldzis BP, Grosset J, de Kantor I et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. *Tubercle and Lung Dis* 1994; 75: 1-7.
4. Amadio G. Initial and acquired drug resistance to antituberculous drugs in Argentina. *Tub and Lung Dis* 1994 (Suppl); 75: 37.
5. WHO Tuberculosis Programme and International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Document WHO/TB/94.178, Geneva, 1994.
6. Argentine Commission on TB Bacteriology (G. Amadio, Chairperson) and TB Laboratory Network. Surveillance of antituberculous drug resistance in Argentina (Summary) *Tub and Lung Dis* 1995; 76 (Suppl): 97.
7. Ambroggi M., Ritacco V., Reniero A. *et al.* Análisis de cepas *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes por *fingerprinting* de ADN: evidencia de transmisión hospitalaria. Comunicación al 25 Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología, Buenos Aires, Oct. 22-25, 1995.
8. Tapper M. I. Where are we in tuberculosis infection control? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 125-127.
9. Fridkin SK, Managan L, Bolyard E et al. SHEA CDC TB Survey. Part I: Status of TB infection control Programs at Member Hospitals, 1989-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 129-134.

- - - -

And in the game of science –or life– the highest goal isn't simply to win, it's to win at something really difficult. Put another way, it's to go somewhere beyond your ability and come out on top.

Y en el juego de la ciencia –o de la vida– el objetivo principal no es simplemente ganar, es ganar en algo realmente dificil. Dicho de otra manera, es ir más alla de sus habilidades y salir ganando.

James D. Watson

Succeeding in science: some rules of thumb. *Science* 1993; 261: 1812

Copyrighted material