

“Pacientes con tuberculosis drogorresistente: un reto nacional en los tres niveles de salud”

Iván Renato Zúñiga Carrasco*
Janett Caro Lozano**

*Jefe del Departamento de Epidemiología. Miembro del Comité Local de Investigación y Ética en Salud (CLIES). H.G.Z. # 18 IMSS Playa del Carmen, Quintana Roo.

**Jefa del Departamento de Epidemiología. Miembro del Comité Local de Investigación y Ética en Salud (CLIES) H.G.Z. C/M.F. 1 IMSS Chetumal, Quintana Roo.

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica curable causada por un grupo de bacterias especialmente el *Mycobacterium tuberculosis*, que se adquiere principalmente por la vía aérea, y afecta a todo el organismo, mayoritariamente al sistema respiratorio, ataca al estado general, y si no es tratada oportuna y eficientemente, puede causar la muerte a quien la padece.

El 95% de los enfermos presenta la forma pulmonar bacilífera con severo y extenso compromiso cavitario pulmonar. El 80% de los portadores está consciente de los síntomas, sin embargo muchos no le dan importancia y sólo la mitad consulta por este motivo. En los países desarrollados un 70% de los casos se diagnostica en el primer mes, mientras que en los países en vías de desarrollo, las estadísticas indican que un 40% de los casos portadores acude en el primer mes, y aún después del quinto mes acude un 20% de los casos. Esta demora depende del nivel y calidad de la información, la educación a la población respecto a la salud, la valoración que hace el individuo de su salud, así como la distancia y la calidad de los servicios ofrecidos. Un 12% de los casos debuta en los centros de urgencia, con manifestaciones como la hemoptisis. La mayor probabilidad de detectar casos positivos está entre los consultantes, sobre todo los bacilíferos, que en un 95% tendrán síntomas como tos y expectoración (sintomáticos respiratorios).¹

La resistencia a los antimicrobianos usados en el tratamiento de las enfermedades infecciosas es un mecanismo natural de defensa de los microorganismos que generalmente es desencadenado por el hombre. El uso de monoterapia en el tratamiento de la tuberculosis, la falta de apego del paciente al tratamiento por diversos factores, el empleo de regímenes de tratamiento inadecuados, el abastecimiento incompleto de los medicamentos antituberculosos, así como el empleo de medicamentos de mala calidad, si bien evita el crecimiento del bacilo, permite la multiplicación de cepas resistentes.

A principios de la década de los 90, la OMS lanza la estrategia de TAES/DOTS (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado/Directly Observed Treatment, Short course) con la cual, además de lograr la curación de los pacientes con tuberculosis y la disminución de la prevalencia mundial de la enfermedad, se pudo reducir la aparición de farmacorresistencia; pero ahora, el tratamiento inadecuado y la falta de adherencia terapéutica por parte del paciente han sido los principales causales de que la tuberculosis farmacorresistente se haya convertido en un problema global de Salud Pública. Esto deriva de la ausencia de un programa de vigilancia epidemiológica de la tuberculosis bien organizado, para asegurar el diagnóstico oportuno y un tratamiento efectivo como parte de una estrategia bien

implementada para controlar la tuberculosis. La resistencia a drogas en *M. tuberculosis* se debe principalmente a la acumulación de alteraciones en la secuencia de nucleótidos de los genes que codifican para los sitios de acción de los antibióticos empleados para el tratamiento de la tuberculosis; no se han reportado mecanismos de adquisición de genes de resistencia por plásmidos o transposones.²

Se han hecho estudios en México sobre cepas del linaje Indo-Este-Africano (EAI), el más prevalente en el sureste de Asia identificando el subtipo EAI2-Manila el cual se caracteriza por su alta virulencia y farmacoresistencia a todos los medicamentos de primera línea, detectándose en pacientes de los estados de Guerrero, Jalisco y Tamaulipas. Así mismo se ha detectado el linaje Beijing variedad Manila de alta virulencia en pacientes de los estados de Baja California, Sinaloa y Veracruz (estados de alta incidencia en tuberculosis) Ambos linajes pertenecen a estados de alta migración tanto por el **área** del Pacífico como del Golfo de México a Estados Unidos de América³

Grandes obstáculos

La farmacoresistencia en tuberculosis es en realidad un obstáculo para que los enfermos encuentren la curación y es propiciada por todos: el sector salud, los médicos, los laboratorios, el mismo paciente y sus familiares. Es triste comentar que, la gran mayoría de los pacientes que comienzan con tos que persiste por más de 15 días, deambulan de médico en médico, de una clínica a otra. Los médicos saturan de jarabes antitusivos y antibióticos de amplio espectro a los pacientes, finalmente cuando a alguien se le ocurre mandarle una prueba de BAAR, detecta que el paciente en cuestión no es un paciente con una “bronquitis mal tratada” o “secuelas de una neumonía” o “asma”, sino un paciente bacilífero que diseminó sus gérmenes por diversas partes y nadie pensó que era un paciente portador de tuberculosis pulmonar. En los extremos podemos ver como médicos sin escrúpulos prescriben antifímicos de una manera totalmente arbitraria a todo paciente que no lo estudian ni lo valoran adecuadamente. En algunas ocasiones, médicos con amplia trayectoria profesional, al no estudiar adecuadamente a un paciente lo cataloga como “tuberculoso” iniciándole tratamiento antifímico. Hay algunos que llegan a los extremos prescribiendo medicamentos tales como quinolonas o aminoglucósidos hasta por un año sin que nadie regule

tal situación, generando así una drogo-resistencia bastante severa así como los efectos adversos que le provoca al paciente. Hay médicos que utilizan antifímicos como antibióticos de primera línea en padecimientos como la brucelosis y algunas micosis lo cual debería evitarse de cualquier forma.

Factores de riesgo de farmacoresistencia en tuberculosis Tratamientos incompletos

- Uso de un solo fármaco antituberculoso (monoterapia) o dos.
- Abandono de tratamientos por el paciente.
- Interrupción de medicamentos y reinicio.
- Suspensión de tratamientos por los médicos.
- Falta de disponibilidad de medicamentos.

Tratamientos NO supervisados

- Uso de múltiples antibióticos.
- Agregar un fármaco en casos de fracaso o recaída.
- Asociación a quinolonas ó cefalosporinas de 3ª Generación.

Fármacos de mala calidad

- Fármacos de eficacia no demostrada.
- Medicamentos similares ó genéricos.
- Malas condiciones de almacenamiento.

Factores dependientes del paciente

- Poca adherencia al tratamiento.
- Información incompleta sobre el tratamiento.
- Efectos adversos.
- Falta de recursos económicos para transporte.
- Barreras sociales.
- Mala absorción.
- Presencia de toxicomanías.

Factores socioculturales:

- El paciente se siente avergonzado.
- El paciente se siente culpable.
- Falta de comunicación con el personal de salud.

Malos procedimientos en el manejo de pacientes con tuberculosis

- a) Uso de procedimientos diferentes al oficial en el diagnóstico y en el tratamiento por los médicos, por las Instituciones y hasta por el mismo paciente.

- b) Otros tipos de tratamiento antifímico:
- Contraindicación de antibióticos.
 - Tratamientos prolongados.
 - Tratamientos sin estudios.
 - Ausencia de vigilancia en la toma de medicamentos.
 - Omisión de estudios, tratamientos y seguimiento antifímico a los “contactos” del enfermo y personas que están en riesgo de enfermarse.⁴

Manejo adecuado

- Individualizar la atención directa con el paciente por medio de *un médico tratante*, junto con *una enfermera* por unidad médica con el fin de otorgar un régimen eficaz de quimioterapia, es el *Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado* (TAES) que es la principal estrategia que garantiza la curación en seis meses y en consecuencia previene la aparición de casos de resistencia bacteriana, junto con el resto de *medidas preventivas* de tuberculosis.

Médico tratante: Es quien realiza la atención médica de tuberculosis en la unidad médica donde tiene su domicilio el paciente y es quien lleva a cabo acciones de:

- Vigila que el paciente se tome (pase ó trague) el fármaco antifímico frente al médico o la enfermera (TAES) Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado durante seis meses ó un año.
- Vigila la evolución de la enfermedad.
- Solicita una serie de 3 baciloscopías en muestras de flema, realiza una baciloscopia mensual, un cultivo a los 6 meses y otro al año, investiga, detecta y notifica contactos y casos de farmacorresistencia.
- Solicita fármacos antifímicos con referencia a epidemiología.
- Evita que el paciente se automedique y abandone el tratamiento.
- Realiza el seguimiento de casos hasta la curación del paciente.

Una enfermera: Proporciona la atención complementaria en tuberculosis por medio de apoyar con el trato al paciente, convenciéndole para que se tomen muestras de laboratorio adicionales; baciloscopías, prueba de VIH/SIDA y cultivos, además de:

- Citar al paciente para observar que se tome (pase ó trague) el fármaco antifímico.

- Administra dosis completas, completa fases inicial y de sostén, registra en la “tarjeta de registro y control de tuberculosis”, programa las citas.
- Investiga contactos, los estudia, detecta la cicatriz en hombro derecho de la vacuna BCG, valora los síntomas en la evolución.
- Registra resultados, fechas, pregunta y aplica profilaxis a personas en riesgo de enfermarse, realiza cobertura de tratamientos, citas y visitas domiciliarias, previene deserciones.⁵

Antifímicos y farmacorresistencia.

Isoniazida

Cuando los bacilos tuberculosos se cultivan *in vitro* en concentraciones crecientes de isoniazida, se seleccionan fácilmente los mutantes que son resistentes a la droga, incluso cuando esta última está presente en enormes concentraciones. Sin embargo, no se produce resistencia cruzada entre la isoniazida y otras drogas tuberculostáticas. Las pruebas actuales sugieren que el mecanismo de resistencia se relaciona con la falta de penetración de la droga en los microorganismos o de su capacidad por ellos. Al igual que con los otros agentes descritos, el tratamiento con isoniazida también produce la aparición de cepas resistentes *in vivo*. Los microorganismos pasan de sensibles a insensibles ocasionalmente a las pocas semanas de tratamiento, pero hay considerable variación en el tiempo de aparición de este fenómeno entre un caso y otro. Aproximadamente uno de cada 106 bacilos tuberculosos es genéticamente resistente a la isoniazida; dado que las cavidades tuberculosas pueden contener hasta 107 a 109 microorganismos, es comprensible que el tratamiento con isoniazida sola produzca la selección de estas bacterias resistentes.

Rifampicina

Los microorganismos incluso las micobacterias pueden desarrollar resistencia a la rifampicina rápidamente *in vitro* en un proceso de un solo paso y uno de cada 107 a 108 bacilos tuberculosos es resistente a la droga. Lo mismo parece suceder *in vivo* y por lo tanto el antibiótico no debe usarse solo en quimioterapia de la tuberculosis. Cuando se ha usado rifampicina para eliminar el estado portador del bacilo, los fracasos se han debido a la aparición de bacterias fármaco-resistentes después de solo 2 días de

tratamiento. La resistencia a la rifampicina se debe a una alteración del efector de esta droga, la RNA-polimerasa dependiente del DNA. Ciertas cepas mutantes bacterianas resistentes a la rifampicina, tienen menor virulencia. La tuberculosis causada por micobacterias rifampicina-resistentes, si bien se ha descrito en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa es muy rara.⁶

Pirazinamida

En cepas de *M. tuberculosis* con resistencia adquirida y *M. bovis* con resistencia constitutiva a pirazinamida, se han identificado interrupciones en el gen *pncA*, codificante de la enzima pirazinamidasa/nicotinamidasa. Uno de los mecanismos de resistencia a pirazinamida es la deficiencia en pirazinamidasa, con la subsecuente pérdida de la capacidad de activar el antibiótico.

Estreptomina

En la mayoría de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a estreptomina se han encontrado mutaciones en el gen *rpsL* que codifica la proteína ribosomal S12. Otra mutación identificada, pero de menor frecuencia se localiza en el gen *rrs* que codifica el RNA ribosomal 16S en una región que interactúa con la proteína S12.

Etambutol

Las mutaciones en la región emb se asocian a altos niveles de resistencia y se han identificado en aproximadamente 65% de los aislados clínicos resistentes a este medicamento.⁷

Conclusión

Es vital la capacitación continua principalmente a los médicos de primer contacto ya que ellos son la piedra

fundamental para la detección oportuna de casos de tuberculosis pulmonar y seguir estrictamente el manejo de TAES, valorando cada mes BAAR, tele de tórax sin olvidar enzimas hepáticas para detectar daños colaterales de los medicamentos. Así mismo evitar el uso de quinolonas y aminoglucósidos mientras se están tomando antifímicos, en procesos infecciosos de las vías respiratorias superiores e infecciones de vías urinarias.

Referencias:

1. Senado, DJ. El riesgo de enfermar de tuberculosis. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1999;15(2):168-75.
2. Muñoz, MW; Téllez, MH; Baeza, PB. Tuberculosis farmacorresistente: un problema emergente en México. *Vox Médica*. 2007; 8(3):11-13.
3. Martínez, GJ. Caracterización microbiológica y epidemiológica molecular de cepas farmacorresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en la República Mexicana. Tesis 2010. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencia Biológicas.
4. Guía para la Atención de Personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos. Primera edición, Septiembre 2010. Secretaría de Salud. México.
5. Manual de procedimientos para el Programa México Libre de Tuberculosis 2001-2006, Documento de trabajo.
6. Panta, HS; Ollague, TJ. Antituberculosos. *Revista Científica. Sociedad Ecuatoria de Dermatología*. 2003; 1(2). <http://www.medicosecuador.com/revistadermatologia/vol1num2/antitubera.htm>.
7. Arráiz, N; Bermúdez, V; Urdaneta, B. Resistencia a drogas en *M. tuberculosis*: Bases moleculares. *Arch. Venez. Farmaco y Terap*. 2005; 24 (001).