

**Correspondencia:**

Pablo Fescina  
Domicilio postal: Francisco Seguí 2534  
2° E - CABA (1425)  
Tel.: (011)1550639967  
E-mail: fescinapm@hotmail.com

Recibido: 18.03.2013

Aceptado: 10.05.2013

# Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su asociación a comorbilidades en pacientes tratados en un hospital universitario

**Autores:** Pablo Martín Fescina, Evangelina Membriani, Leticia Limongi, Ana Putruele

División Neumonología Hospital de Clínicas "José de San Martín"

## Resumen

La tuberculosis constituye un problema de salud pública con mayor incidencia en países pobres y presenta dos aspectos a considerar.

Las comorbilidades que se comportan como factores de riesgo predisponentes de enfermedad tuberculosa, que pueden complicar su evolución y tratamiento.

Por otra parte la resistencia a drogas antituberculosas de primera línea constituye una amenaza para el control de la TB.

Con el objetivo de determinar la incidencia de las entidades comórbidas en pacientes con diagnóstico de tuberculosis y la frecuencia de casos con resistencia a drogas se incluyeron en el estudio los pacientes mayores de 16 años con tuberculosis confirmada en el Hospital de Clínicas "San José de San Martín". Se utilizó el programa SSPS 15 para el análisis estadístico.

Entre abril de 1997 y marzo del 2010, 687 pacientes fueron tratados por TB confirmada. Las comorbilidades más frecuentes fueron: tabaquismo 14%; enolismo 4.8%; neoplasias 3.3%; EPOC y asma 5.6%; enfermedades hematológicas 2%; enfermedades autoinmunes 3.3%; diabetes 3%; VIH 6.5%; IRC 1.2%. El tabaquismo se presentó más frecuentemente asociado a la forma pulmonar estricta ( $p = 0.079$ ), a diferencia de las enfermedades autoinmunes y hematológicas que se presentaron como formas miliares ( $p = 0.001$ ) y VIH como formas mixtas ( $p = 0.002$ ). La resistencia se presentó más frecuentemente en enfermedades autoinmunes (4%) y HIV (2%), sin valor significativo ( $p = 0.779$ ). Del total de los pacientes, se detectó un  $n = 47$  (6.8%) con algún tipo de resistencia a las drogas. En los últimos 4 años se detectaron 2 casos de XDR. No se encontró asociación significativa entre los diferentes tipos de resistencias con la presencia de comorbilidades. Sólo se registró un óbito en un paciente con XDR. La presencia de tratamiento previo ( $p = 0.001$ ) y las formas bacilíferas ( $p = 0.016$ ) fueron los factores asociados a un incremento de la resistencia.

**Palabras clave:** tuberculosis, comorbilidades, resistencia

## Abstract

**Incidence of tuberculosis drug resistance and its association with other diseases in patients treated in a University Hospital.** Tuberculosis is a public health problem with a higher incidence in poor countries. There are two aspects to consider: co-morbidities which are risk factors for tuberculosis, complicating its evolution and treatment, and resistance to first line drugs which is a threat to tuberculosis control. The objective of the paper was to identify the co-morbidities and the frequency of drug resistance in tuberculosis patients. The study included patients older than 16 years of age with diagnosis of tuberculosis at the Hospital de Clínicas San Jose de San Martin in Buenos Aires. The SSPS 15 program was used for the statistical analysis.

From April 1997 to March 2010, 687 patients were treated for confirmed tuberculosis. The most frequent co-morbidities were: tobacco smoking habit 14%; alcoholism 4.8%;

cancer 3.3%; COPD and asthma 5.6%; blood diseases 2%; autoimmune diseases 3.3%; diabetes 3%; HIV infection 6.5%; IRC 1.2%. The tobacco smoking habit was more frequently associated to pulmonary tuberculosis ( $p = 0.079$ ), instead the autoimmune and blood diseases were mostly associated to miliary tuberculosis ( $p = 0.001$ ) and the HIV infection to tuberculosis in several organs ( $p = 0.002$ ). Drug resistance was more frequent when autoimmune diseases (4%) and HIV infection (2%) were present, but without reaching statistical significance ( $p = 0.779$ ). Resistance to at least one drug was present in 47 patients (6.8%). In the last 4 years, 2 cases of extremely drug resistant tuberculosis were detected. There was no significant association between the type of drug resistance and the co-morbidities. Only one death was registered in a patient with extremely drug resistant tuberculosis. Previous treatment ( $p = 0.001$ ) and sputum positive tuberculosis ( $p = 0.016$ ) were factors associated to increased drug resistance.

**Key words:** Tuberculosis, Co-morbidities, Resistance

## Introducción

La TB constituye un problema para la salud pública que afecta a un tercio de la población mundial con una mayor incidencia en países pobres.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen 8.7 millones de incidentes (nuevos) casos de tuberculosis (TB) en el año 2011. La mayoría de los casos ocurren en Asia Sudoriental 55% y en la región de las Américas el 3%. Se estima que 1,4 millones (15%) eran VIH positivos. Según la OMS en el 2009 se notificaron en Argentina 7363 nuevos casos de TB, un 13% de formas extrapulmonares y un 55% de formas pulmonares, con 89 casos de TB-MDR<sup>1</sup>.

Según el informe del Instituto Nacional de Epidemiología y Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Conti" se notificaron en Argentina en el 2008, 11.068 casos de tuberculosis, lo que representó una tasa de 28.4 casos por cada 100.000 habitantes<sup>2</sup>.

Se conoce que algunas comorbilidades se comportan como factores de riesgo predisponentes de enfermedad tuberculosa, que pueden complicar su evolución y tratamiento, como las inmunodeficiencias adquiridas, los tratamientos inmunosupresores, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tabaquismo, el etilismo y la diabetes insulino-dependiente.

La resistencia a drogas antituberculosas de primera línea está ampliamente aceptada como una amenaza para el control de la TB. Esto se ve favorecido por la pobre adherencia al tratamiento, regímenes inadecuados o suministro errático, o por ausencia de medidas de control de la infección.

## Objetivos

- Determinar la incidencia de las entidades comórbidas en pacientes con diagnóstico de tuberculosis.
- Determinar la frecuencia de casos con resistencia a drogas antituberculosas.

## Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de tuberculosis confirmado por cultivo del *Micobacterium Tuberculosis*, y pruebas de sensibilidad a drogas antituberculosas en el Hospital de Clínicas "San José de San Martín" en seguimiento por el servicio de neumonología.

## Materiales y métodos

El estudio es de tipo observacional, retrospectivo.

Se analizó la base de datos realizada en Excel (Microsoft Office versión 2007) de sujetos con diagnóstico de TB confirmada por cultivo de *Micobacterium Tuberculosis* entre abril de 1997 y marzo del 2010.

Se utilizó el programa SSPS 15 para el análisis estadístico. Se consideró como valor estadístico significativo una  $p < 0.05$ .

Se tomaron como variables a analizar el género, diabetes, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas), enfermedades neurológicas, tabaquismo (TBQ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, enolismo, neoplasias, enfermedades autoinmunes, coinfección con hongos.

A todos los sujetos con sintomatología respiratoria se les tomaron 3 muestras de esputo seriado, baciloscopia por técnica de Ziehl-Neelsen y cultivo realizado en un medio sólido.

Se realizaron tests de sensibilidad a las 4 drogas: isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y estreptomycin (S) por el método de Canetti Risst y Groset.

Se clasificaron las formas de presentación en TB pulmonar (TBP), TB extrapulmonar (TBE), TB mixta (TBMix) definida por localización pulmonar (TBP) y extrapulmonar, y TB miliares (TBM).

Se definió como monoresistencia (MO) a la resistencia a un solo fármaco; poliresistencia (POLI) involucra dos fármacos que no comprendan H y R; multiresistencia (MDR) comprende H y R y otros fármacos; TB extensivamente resistente (XDR): MDR más resistencia a quinolonas y a una droga inyectable de segunda línea.

## Resultados

Durante este período, 687 pacientes fueron tratados por TB confirmada. 51.1% eran mujeres con una edad media al momento del diagnóstico de 41.1.

Las comorbilidades más frecuentes fueron: tabaquismo 14%; enolismo 4.8%; neoplasias 3.3%; EPOC y asma 5.6%; enfermedades hematológicas 2%; enfermedades autoinmunes 3.3%; diabetes 3%; VIH 6.5%; IRC 1.2%. El tabaquismo se presentó más frecuentemente asociado a la forma pulmonar estricta ( $p = 0.079$ ), a diferencia de las

enfermedades autoinmunes y hematológicas que se presentaron como formas miliares ( $p = 0.001$ ) y VIH como formas mixtas ( $p = 0.002$ ) (cuadro 1). La resistencia se presentó más frecuentemente en enfermedades autoinmunes (4%) y HIV (2%), sin valor significativo ( $p = 0.779$ ).

La mayoría de los pacientes con comorbilidades recibió tratamiento original como el resto de la población ( $p = 0.989$ ). Las enfermedades autoinmunes recibieron retratamiento en 22% de los casos ( $p = 0.049$ ). Se otorgó el alta en el 80% de los casos. La mayor cantidad de óbitos se observó en aquellos con enfermedades hematológicas asociadas (23%) y coinfección con histoplasmosis (25%) ( $p = 0.008$ ).

Del total de los pacientes, se detectó un  $n = 47$  (6.8%) con algún tipo resistencias a las drogas. 53% eran hombres con edad media  $34.5 \pm 15$  (gráfico 1).

Fueron MO 2.9% (más frecuente a H y S), MDR 2.6%; POLI 1%; XDR 0.3% (cuadro 2). En cuanto a las formas de presentación TBP  $n = 36$  (76%), TBE  $n = 5$  (10.6%) TB mix TBE  $n = 5$  (10.6%) TBM  $n = 1$  (2.1), no hubo diferencias significativas con respecto a la población general de TB.

No se observó aumento del número de casos a lo largo de 12 años ( $p = 0.535$ ). En los últimos 4 años se detectaron 2 casos de XDR (gráfico 2). En cuanto a la forma diagnóstica  $n = 27$  (57%) tuvieron esputo directo positivo para bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) y  $n = 15$  (32%) negativos. Todos con cultivos positivos para Mycobacterium Tuberculosis. A los 5 pacientes restantes

Cuadro 1. Formas de presentación en el total de pacientes con TB

	TB pulmonar	%	TB extrapulmonar	%	TB mixta	%	TB miliar	%	Total casos	%	Valor p
N° casos	460	66.90%	154	22.4	62	9	11	1.6	687	100%	-
Asma	7	1.5	3	1.9	1	1.6	0	0	11	1.6	0.957
Tabaquismo	48	10.4	11	7.1	4	6.5	2	18.2	65	9.5	0.375
Enolista	24	5.2	5	3.2	3	4.8	1	9.1	33	4.8	0.698
Neoplasia	13	2.8	8	5.2	2	3.2	0	0	23	3.3	0.495
EPOC	21	4.6	5	3.2	2	3.2	0	0	27	3.9	0.52
Enf. hematológica	6	1.3	3	1.9	2	3.2	2	18.2	13	1.9	0.001
DBT	15	3.3	5	3.2	0	0	0	0	20	2.9	0.485
IRC	3	0.7	4	2.6	0	0	1	9.1	8	1.2	0.015
Autoinmunes	10	2.2	6	3.9	4	6.5	3	27.3	23	3.3	0.0001
Enf. neurológica	3	0.7	0	0	0	0	1	9.1	4	0.6	0.002
Coinfección hongos	2	0.4	0	0	2	3.2	0	0	4	0.6	0.035
VIH	22	4.8	11	7.1	11	17.7	1	9.1	45	6.6	0.002

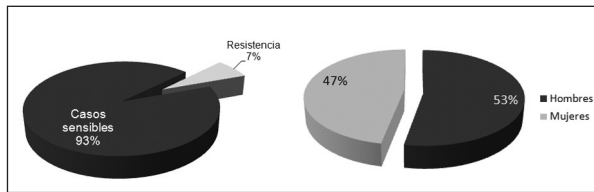


Gráfico 1. Porcentaje total de pacientes con resistencia

Cuadro 2. Porcentaje de las diferentes formas de resistencia a drogas antituberculosas

	n	%
Casos sensibles	640	93.2
Resistencia	47	6.8
Monoresistencia	20	2.9
Poli-resistencia	7	1
Multiresistencia	18	2.6
XDR	2	0.3
Resistencia global a H	33	4.8
Resistencia global a R	20	2.9
Resistencia global a E	7	1
Resistencia global a S	18	2.6
Resistencia global a Z	8	1.2

que no expectoraban se les realizó BAL con n = 3 directo positivo BAAR y n = 2 negativo, todos con cultivos positivos. No se encontró asociación significativa entre los diferentes tipos de resistencias con la presencia de comorbilidades (cuadro 3) y/o el antecedentes de inmigración de países de alta endemia (gráfico 3).

El 75% de estos pacientes recibió tratamiento original n = 35 (p = 0.735), y el n = 12 (25%) retratamiento, sin diferencias estadísticas según el tipo de resistencia. Los pacientes fueron dados de alta en su mayoría (65%) o derivados. Sólo se registró un óbito en un paciente con XDR. La presencia de tratamiento previo (p = 0.001) y las formas bacilíferas (p = 0.016) fueron los factores asociados a un incremento de la resistencia (gráfico 4).

## Discusión

La TB continúa siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad en el mundo y causa de mortalidad en países con elevada incidencia.

Según la literatura el riesgo relativo respecto a la población general para desarrollar TB activa es diferente según las comorbilidades VIH/sida RR 100-500, silicosis RR 30; diabetes RR 2.0-4.1; IRC, hemodiálisis RR 10-25.3, gastrectomía RR

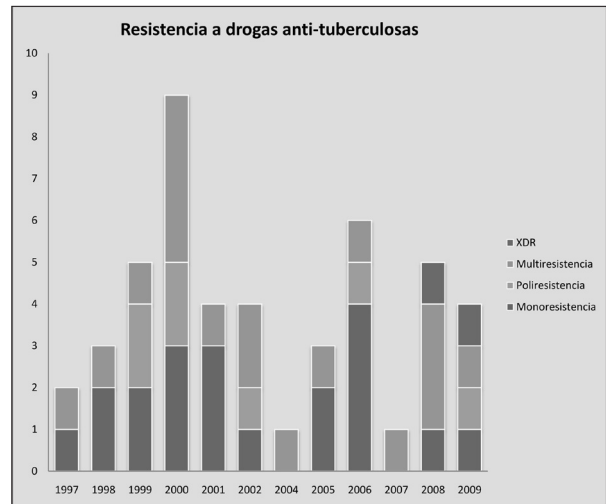


Gráfico 2. Evolución temporal de las diferentes formas de resistencia

2-5; cortocircuito yeyunoileal RR 27-63, trasplante de órgano sólido RR 20-74; carcinoma de cabeza o cuello RR 16<sup>3</sup>. En nuestro trabajo encontramos que la asociación TB con las diferentes comorbilidades se evidenció con mayor frecuencia en pacientes con compromiso de su inmunidad como el VIH, enfermedades hematológicas y autoinmunes.

A pesar de que la infección por VIH es investigada en menos de un tercio de los casos de TB detectados, según las diferentes publicaciones 13% de los pacientes están coinfectados<sup>4</sup>. En nuestro trabajo tuvimos un 6.5% que se asoció de manera significativa a formas mixtas (p = 0.002).

Varios estudios han demostrado que la prevalencia de TB en diabéticos es de casi 2 a 5 veces más que la población no diabética<sup>5,6</sup>. La incidencia según diferentes trabajos entre DBT y TB es de 12-13%<sup>7,8</sup>. Del mismo modo que la TB en general, la forma MDR es más frecuente en pacientes diabéticos<sup>9</sup>. La discordancia con las cifras de nuestro análisis, del 3%, se puede adjudicar al bajo número de pacientes DBT en la muestra.

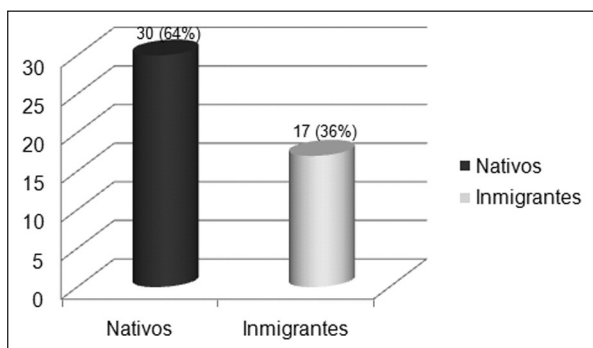
El tabaquismo se asoció a formas pulmonares aunque no fue estadísticamente significativo (p = 0.079).

La tuberculosis extrapulmonar (TBE) supone el 10-20% del total de TB que padecen los enfermos inmunocompetentes (IC), esta presentación se incrementa en inmunodeficiencia. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo fueron 22.4% de TBE en el total de los pacientes siendo más frecuente en pacientes HIV (p = 0.002).

En el trabajo los pacientes bacilíferos se asociaron de manera significativa a formas resistentes de TB.

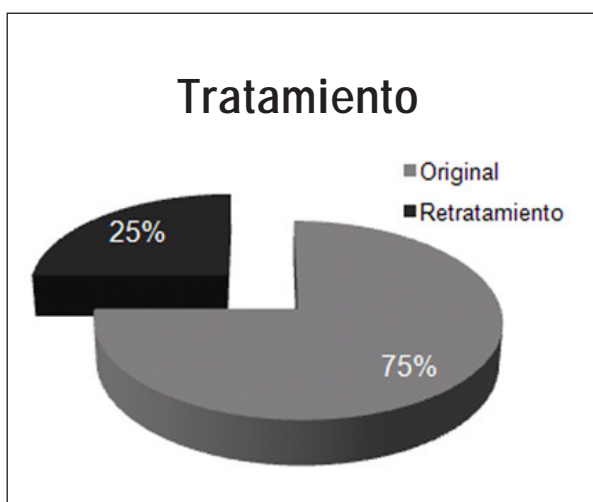
	Comorbilidades				p
	Casos totales (n = 687)	%	Casos resistentes (n = 47)	%	
VIH	45	6.5	5	11	0.241
Asma	19	2.8	1	9.1	0.766
Tabaquismo	96	14	5	7.7	0.775
Enolismo	33	4.8	4	12.1	0.218
Neoplasias	23	3.3	0	0	0.186
EPOC	19	2.8	2	7.4	0.957
Trast. hematológicos	14	2	0	0	0.324
Diabetes	21	3	3	15	0.142
IRC	8	1.2	0	0	0.441
Enf. autoinmunes	23	3.3	3	13	0.231
Trast. neurológicos	4	0.6	0	0	0.587
Coinfección con hongos	4	0.6	1	9.1	0.766

**Cuadro 3.** Comorbilidades en pacientes con algún tipo de resistencia a drogas antituberculosas comparado con la población general de TB



**Gráfico 3.** Porcentaje de TB en nativos e inmigrantes

	n	%	Valor de p
Espustos positivos	27	57	0.016
Pulmonar	36	77	0.254
Formas de presentación			
Extrapulmonar	10	21	
Miliar	1	2	
Cavitación en Rx	20	42	0.301
Tratamiento previamente	12	25	0.001



**Gráfico 4.** Evolución del tratamiento en pacientes con resistencia a drogas antituberculosas

Nuestros resultados no arrojaron diferencias significativas entre las diferentes comorbilidades y formas de resistencia.

La rápida identificación de la TB MDR es crítica para poder instalar un régimen terapéutico efectivo que maximice la probabilidad de curación y minimize el riesgo de desarrollar farmacoresistencia<sup>10</sup>.

Un estudio español, en el que participaron 120 laboratorios de 16 comunidades autónomas y en el que se analizaron 1.083 casos de TB recogidos durante un mes de 2006, reveló una tasa de resistencia primaria del 8.3% (4.9% a H) y de MDR-TB del 1.3%<sup>11</sup>. El 33.6% de los casos resistentes extranjeros. En nuestro estudio no se encontró correlación significativa entre extranjeros y nativos.

Nosotros encontramos que haber recibido tratamiento previo se asoció a formas resistentes aunque no hubo diferencias significativas entre los distintos tipo de resistencia. Sin embargo el 65% de los pacientes recibió tratamiento original. Si comparamos los resultados obtenidos con los porcentajes de estu-

dios nacionales de tipo epidemiológicos se observa que las cifras son similares (cuadro 4).

En 2006 la OMS definió la TB extremadamente resistente (XDR-TB) como la MDR-TB que es, además, resistente al menos a uno de los fármacos de segunda línea administrados por vía parenteral (amikacina, kanamicina o capreomicina) y a alguna de las fluoroquinolonas<sup>12</sup>. Hasta junio de 2011, la OMS ha recibido notificaciones de XDR-TB procedentes de 84 países diferentes. Según estudios epidemiológicos nacionales el número de casos por año de XDR se mantiene en la franja de 5 a 11<sup>13</sup>. En nuestro estudio se registraron 2 casos XDR a partir del 2006. El único óbito que ocurrió en nuestro trabajo dentro del grupo de resistencia fue un XDR.

### Limitaciones

Por ser un trabajo retrospectivo presenta sesgos de investigación, mide solo de manera indirecta el riesgo de la enfermedad. No se evaluaron varia-

**Cuadro 4.** Comparación de perfiles de sensibilidad a drogas antituberculosas con estadísticas nacionales (20)

	Total			HIV positivos			Sin evidencia de infección por HIV		
	n	%	% Estadísticas Nac	n	%	% Estadísticas Nac	n	%	% Estadísticas Nac
Casos nuevos									
Total	641	100	100	41	100	100	600	100	100
Sensibles a las 4 drogas	606	94.5	90	39	95.1	86.8	567	94.5	90.2
Con alguna resistencia	35	5.5	10	2	4.9	13.2	33	5.5	9.8
Monoresistencia	17	2.7	6.3	1	2.45	5.3	16	2.7	6.4
Poli-resistencia	4	0.6	1.5	0	0	2.6	4	0.6	1.4
Multiresistencia	12	2	2.2	1	2.45	5.3	11	1.9	2
XDR	2	0.3	x	0	0	x	2	0.3	x
Casos previamente tratados									
Total	46	100	100	5	100	100	41	100	100
Sensibles a las 4 drogas	34	74	75	3	60	68.4	31	75.6	76.1
Con alguna resistencia	12	26	25	2	40	31.6	10	24.4	23.9
Monoresistencia	3	6.5	8.1	1	20	10.5	2	4.9	7.7
Poli-resistencia	3	6.5	1.5	0	0	0	3	7.3	1.7
Multiresistencia	6	13	15.4	1	20	21.1	5	12.2	14.5

bles económicas ni sociales. Hay una pérdida de datos en aquellos pacientes que fueron derivados a otros centros.

## Conclusión

La asociación de TB con comorbilidades se evidenció con mayor frecuencia en pacientes con compromiso de su inmunidad, como HIV, enfermedades hematológicas y autoinmunes. Esto se vio asociado a formas severas en la presentación y una evolución más tórpida de la enfermedad.

Los resultados coinciden con los reportes epidemiológicos de los últimos años en la Argentina en cuanto a la resistencia a drogas. Se destaca la aparición reciente de casos XDR. Los pacientes que presentaron mayor resistencia fueron aquellos con formas bacilíferas y con antecedentes de tratamiento previo.

En relación a los hallazgos obtenidos deberíamos aumentar los esfuerzos para prevenir la resistencia a las drogas y tratar efectivamente a los pacientes para la protección de la salud pública y del control de la TB.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing. WHO/HTM/TB/2009.411.
2. Abbate E, Ballester D, Barrera L, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis - Rev Arg Med Resp 2009; 9: 61-99.
3. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S221-47.
4. Estudio Nacional de Resistencia a Drogas Antituberculosas. Argentina 2005-2006-Ministerio de Salud-2007.
5. Turner Warwick M. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. Q J Med 1957; 26: 31.
6. Opsald R, Riddervald HO, Aas TW. Pulmonary Tuberculosis in mitral stenosis and diabetes. Acta Tuberc Scand 1961; 4: 290.
7. Bacakoglu F, Basoglu O, Cok G, et al. Pulmonary Tuberculosis in patients with Diabetes mellitus. Respiration 2001; 68: 595-600.
8. Yamagishi F, Suzuki K, Sasaki Y, et al. Prevalence of coexisting diabetes mellitus among patients with active pulmonary tuberculosis. Kekkaku 1996; 71: 569-572.
9. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, et al. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. Chest 2001; 120: 1514-9.
10. Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente. Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). En <http://www.scribd.com/doc/6011448>.
11. Jiménez MS, Casa IM. Situación de las resistencias a fármacos de Mycobacterium tuberculosis en España. Rev Esp Quimioter 2008; 21: 22-5.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Extensively drug-resistant tuberculosis. United States, 1993-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56: 250-253.
13. Seis Años de vigilancia de tuberculosis multiresistente y con resistencia extendida en Argentina 2003-2008- Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis-Ministerio de Salud-2009.