

Evolución de la tuberculosis resistente en la Provincia de Buenos Aires en el período 2006 a 2014

Autoras: Morcillo Nora¹, Di Giulio Beatriz², Imperiale Belén³

Correspondencia:

Nora Morcillo

e-mail: nora_morcillo@yahoo.com.ar

Recibido: 04.05.2016

Aceptado: 21.06.2016

¹Laboratorio de Referencia del Programa de Control de la Tuberculosis de la Provincia de Buenos Aires, Hospital Dr. Antonio A. Cetrángolo, Florida, Vicente López, Buenos Aires

²Laboratorio de Micobacterias, Hospital P. V. de Cordero, San Fernando, Buenos Aires

³Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, INTA/CICV, Instituto de Biotecnología. Hurlingham, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: En la Argentina la notificación de tuberculosis (TB) mantiene una tendencia descendente, lenta pero sostenida, siendo las formas resistentes las que complican el panorama epidemiológico actual.

Objetivo: Describir la incidencia de TB multi y extensivamente resistente (TB M/XDR) en niños y adultos, analizar su transmisión y la relación con los re-tratamientos.

Materiales y métodos: En el período 2006-2014 fue notificado un total 41.782 casos totales de TB de los cuales 35.862 (85,8%) eran pulmonares, 24.913 (69,5%) confirmados por bacteriología y, de éstos, 21.842 (87,7%) por examen directo. Un total de 5.712 (13,7%) casos correspondió a menores de 15 años y 35.843 (85,8%) a adultos.

Resultados: Fueron registrados 636 casos de TB resistente a los fármacos: 445 (70,0%) con TB MDR, de los cuales 13 (2,9%) fueron niños; 18 (2,6%) casos presentaron TB XDR (2 niños) y 109 (24,5%) eran MDR con resistencia extendida a una fluoroquinolona o un agente inyectable (amicacina, kanamicina, capreomicina, Pre-XDR). Además, 64 casos presentaban mono o poli resistencia. En total 82 (18,4%) pacientes con TB M/XDR cursaban su primer episodio de TB siendo 20 de ellos contactos confirmados de un caso previo de TB. Un total de 19 adultos MDR fueron considerados casos índices de 31 contactos, 13 niños, que desarrollaron la misma forma de TB.

Discusión: El contagio desde los casos índices a niños y adultos fue demostrado por epidemiología molecular y clásica. Los genotipos de los aislamientos y la fecha de diagnóstico de la enfermedad permitieron trazar la cadena epidemiológica del contagio.

Palabras clave: tuberculosis, resistencia, transmisión activa

Abstract

Drug-Resistant Tuberculosis Evolution in Buenos Aires Province During the Period 2006 to 2014

Introduction: During the last years, Argentina has been maintaining slow but progressive decreasing trends of tuberculosis (TB) incidence rates. In sanitary terms, the drug-resistant forms of the disease are complicating the global control of the disease.

Objective: The main objectives of this study were to describe the incidence of multi and extensive drug-resistant TB (M/XDR) in children and adults, to analyze its transmission within contacts and the relationship with previous treatments.

Materials and methods: During 2006-2014 it was notified to the Control Program of Buenos Aires Province 41,782 TB cases, 5,712 (13.7%) children <15 years old, 35,843 (85.8%) adults; 35,862 (85.8%) patients presented a respiratory form of the disease, 24,913 (69.5%) confirmed by bacteriology, 21,842 (87.7%) by microscopy examination.

Results: They were diagnosed 636 cases of drug-resistant TB: 445 (70.0%) MDR TB, 13 (2.9%) children; 18 (2.6%) had a XDR pattern; from 109 (24.5%) individuals the

bacteria showed a MDR pattern also resistant to fluoroquinolones or an injectable agent (amikacin, kanamicin or capreomicin). Besides, 64 cases suspected of being MDR were resistant to one or more drugs not accomplishing the MDR criterion. Eighty two (18.4%) patients with M/XDR had their first TB episode being 20 of them, 9 children, contacts of previous TB cases; 19 individuals were considered index cases of another 31 contacts that developed also M/XDR TB.

Discussion: Transmission from index cases to contacts was demonstrated by molecular and classical epidemiology. The isolates fingerprinting and the diagnosis of TB dates were useful tools to trace the epidemiologic infection route.

Key words: tuberculosis - resistance - active transmission

Introducción

La incidencia mundial de tuberculosis (TB) se presenta con una tendencia hacia el descenso a partir del año 2002 en que se viene produciendo una disminución del 1,3% anual. Aunque este hecho es auspicioso, todavía es débil la posibilidad de alcanzar la eliminación para el año 2050, según la meta de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹.

En la Argentina la notificación de TB también mantiene una tendencia descendente, lenta pero sostenida en el tiempo. La velocidad de descenso de la notificación del total de casos nuevos aumentó en la última década, principalmente por el descenso de los casos en niños y en mayores de 65 años, tanto a nivel nacional como provincial^{2,3}. Sin embargo, el panorama epidemiológico actual se ve complicado por distintos factores como ser la permanencia de los casos infecciosos en la comunidad especialmente en los grupos etarios jóvenes que no descienden al mismo tiempo que el total de casos, la co-infección con el HIV y las formas de TB resistentes a los fármacos^{2,4-6}.

En el año 2013 fueron notificados 9.814 casos totales de TB con una tasa global de 24,0% habitantes (intervalo: 22,0 a 28,0%)⁴.

La Provincia de Buenos Aires presentó en el mismo año un total de 4.793 casos notificados totales con una tasa de 32,0%000 habitantes, superior en 30% a la tasa de notificación nacional^{2,4}. Casi la mitad (48,8%) de los casos nacionales radican en la Provincia de Buenos Aires. Así, aunque las tasas no sean las mayores del país en esta provincia, si lo es el número bruto de casos los cuales se concentran especialmente en el Gran Buenos Aires y dentro de éste, en las Regiones Sanitarias V (partidos del norte), VI (del sur), VII (del oeste) y XII (La Matanza)².

La TB resistente a las drogas (TB DR) es una forma de la enfermedad causada por el bacilo tuberculoso resistente a uno o más de los fármacos habitualmente empleados en el tratamiento de la enfermedad. Puede ser clasificada como mono, poli, multi (MDR) o extensivamente resistente (XDR) (6). La OMS define la TB MDR como la causada por bacilos que *in vitro* demuestran resistencia simultánea a isoniacida (INH) y rifampicina (RIF) con o sin resistencia agregada a otras drogas de primera línea (DPL), mientras que la TB XDR es causada por bacilos MDR que presentan además resistencia simultánea a una fluoroquinolona y un agente inyectable kanamicina, amicacina o capreomicina, todas drogas de segunda línea (DSL)^{6,7}.

Estas dos formas constituyen la mayor causa de falla del tratamiento anti-TB ya que amenazan el control efectivo de la enfermedad, generando la persistencia de fuentes infecciosas con la posibilidad de generar nuevos casos resistentes y causando, además, un grave daño económico-productivo en la comunidad^{6,8,9}.

El desafío para controlar la TB es entonces muy complicado particularmente por el incremento en la incidencia de los casos resistentes.

Una medida confiable de monitoreo sobre los programas de control es la vigilancia epidemiológica continua de los casos resistentes la cual es, además, una herramienta imprescindible y esencial a la hora de diseñar y aplicar las medidas de control a través de los programas.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los casos se producen en la Provincia de Buenos Aires y considerando que es allí donde también se concentran los casos de TB M/XDR, el objetivo de este estudio fue describir la incidencia de ambas formas de TB en niños y adultos; analizar la transmisión entre contactos y la relación existente con los tratamientos, en un período acotado de 9 años.

Materiales y métodos

Pacientes y aislamientos clínicos. El período de recolección de casos y datos se extendió desde enero de 2006 a diciembre de 2014. Los datos clínicos, demográficos, epidemiológicos y bacteriológicos fueron: edad, género, localización de la enfermedad, año en que se produjo la detección y el tratamiento de la forma de TB M/XDR, residencia en comunidades cerradas (cárceles, instituciones para mayores, etc.), antecedentes de tratamiento previo, contacto identificado con un caso de TB sensible o resistente a los fármacos, co-infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV+), resultado del examen directo y de la sensibilidad bacteriana a drogas de primera y segunda línea para el tratamiento de TB.

Los casos fueron notificados oportunamente al Programa de Control de la Tuberculosis de la Provincia de Buenos Aires (PCTBBA) donde fueron introducidos en una base de datos confeccionada para tal fin, que permitió mostrarlos en forma homogénea y sin diferencias en la carga y cuyo objetivo fue habilitar el cruzamiento de las variables introducidas y su posterior análisis.

Métodos. Los pacientes fueron diagnosticados siguiendo las normas establecidas por el PCTBBA empleando la radiografía de tórax, el examen clínico, la búsqueda microbiológica de las micobacterias por examen directo y cultivo en los sintomáticos respiratorios y por el cultivo de materiales no respiratorios en las formas extrapulmonares de TB¹⁰.

El diagnóstico microbiológico varió según la disponibilidad de herramientas técnicas de cada institución donde los pacientes fueron atendidos clínicamente. En general se utilizaron técnicas convencionales como la microscopía mediante la coloración de Ziehl-Neelsen de los especímenes clínicos tanto pulmonares como extrapulmonares y los cultivos efectuados en los medios sólidos de Lowenstein-Jensen y Stonebrink¹⁰. Algunas instituciones contaban con herramientas más sofisticadas de cultivo como son los sistemas automatizados BACTEC MGIT 960TM y el BACTEC 9050TM este último sólo para cultivos de sangre o médula ósea (BD Argentina)^{11, 12}.

La identificación bacteriana del complejo *Mycobacterium tuberculosis* también fue realizada empleando distintas técnicas según las posibilidades de los laboratorios donde los microorganismos

fueran aislados o bien donde fuesen derivados para completar su estudio. Así se utilizaron pruebas bioquímicas y moleculares^{11, 14}. La identificación molecular contó con una técnica manual, el PRA, o análisis de la longitud de los fragmentos de PCR del gen *hsp65* obtenidos mediante enzimas de restricción^{14, 15}.

En el laboratorio del Hospital Cetrángolo en el año 2012 se implementó el sistema comercial GenoType MTBDR^{plus}TM (Hain Lifescience, Alemania) con el que se efectuaron la identificación del germen y la detección simultánea de resistencia a INH y RIF, tanto a partir de cultivos como de materiales respiratorios con carga bacilar demostrable en el examen microscópico^{16, 17}.

La determinación de la sensibilidad bacteriana a DPL y DSL también varió de acuerdo con las posibilidades técnicas de cada laboratorio. En la Provincia de Buenos Aires un total de 13 laboratorios realizaban pruebas de sensibilidad durante el período del estudio. Las pruebas a DSL fueron efectuadas solamente por el Laboratorio de Micobacterias del Hospital Cetrángolo (Provincia de Buenos Aires) empleando el sistema MGIT 960 y el Microsoft EpiCenter (BD Argentina), y el Laboratorio de Micobacterias del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS, C. G. Malbrán empleando técnicas manuales recomendadas por la OMS^{18, 19}.

La relación filogenética entre los aislamientos fue estudiada mediante la aplicación de dos técnicas moleculares: RFLP de la secuencia de inserción de *Mycobacterium tuberculosis* 6110 (IS 6110 restriction fragment length polymorphism), y la técnica denominada spoligotyping (spacer oligonucleotide typing)^{15, 20, 21}. Ambas técnicas se basan en la determinación de patrones genéticos que luego pueden ser analizados por medio del Microsoft BioNumerics (Applied Math, Mariakerke, Belgium) para la búsqueda de las distancias existentes entre los elementos de cada patrón encontrado lo que permitirá establecer distintos grados de similitudes o diferencias entre los aislamientos estudiados²⁰.

El Microsoft MedCalc[®] V12.4.0 fue utilizado para el análisis de los resultados por medio de la estadística descriptiva y realizando el análisis de las diferencias por ANOVA o el test exacto de Fischer. Análisis multivariados fueron realizados para explorar asociaciones entre las variables relevadas²².

Resultados

En el período comprendido entre los años 2006-2014, fue notificado un total 41.782 casos totales de TB de los cuales 35.862 (85,8%) eran pulmonares, 24.913 (69,5%) pulmonares confirmados por bacteriología, y de estos 21.842 (87,7%) por examen directo. Un total de 5.712 (13,7%) casos correspondió a menores de 16 años y 35.843 (85,8%) a adultos.

Fueron recolectados y volcados a la base de datos todos los casos que habían sido notificados como M/XDR, en total 636 casos de TB resistente a los fármacos distribuidos de la siguiente forma: 445 (70,0%) de TB MDR de los cuales 13 (2,9%) fueron niños; 18 (2,6%) casos presentaron TB XDR y 109 (24,5%) tenían MDR con resistencia extendida a una fluoroquinolona o un inyectable (amicacina, kanamicina, capreomicina). Pudo comprobarse que 64 casos inicialmente sospechosos de ser MDR resultaron mono o poli resistentes y, si bien no eran el total de los casos con mono o polirresistencia detectados en el período, fueron igualmente incluidos.

La Tabla 1 muestra las variables recolectadas de los casos incluidos en el estudio en relación con el grupo etario y el género al que los mismos pertenecieron. Como puede observarse, el valor medio de edad global fue de casi 34 años comprendiendo niños pequeños y adultos mayores (3 y 81 años respectivamente) de ambos sexos. La localización predominante fue la pulmonar con el 85,4% de los casos. En todos los grupos se observaron formas pulmonares y extrapulmonares pero, aunque con pequeñas cifras, en el grupo de varones <16 años

las formas extrapulmonares fueron más del doble de las pulmonares.

La localización predominante fue la bilateral con cavidad, 233 casos (43,0%), la unilateral cavitada presentó 88 casos (16,2%), mientras que las unilaterales y bilaterales sin cavidad tuvieron 100 (18,4%) y 59 (10,9%) casos respectivamente. En 63 (11,2%) pacientes no fue posible obtener esta información. Del total de las formas cavitadas 288 (53%) fueron positivas al examen microscópico directo.

Las formas extrapulmonares fueron 93, 14,6% de los casos totales. Las localizaciones meníngea, diseminada y miliar se dieron en 21 casos (22,6%): 4 niños HIV+, 9 mujeres y 6 hombres HIV+, y 2 hombres sin co-infección por el HIV. Los otros casos presentaron localización osteoarticular 8 casos, pleural 17 casos (18,3%) 8 de ellos en mujeres HIV+, ganglionar 25 casos (26,9%), 4 en <16 años, y 13 tuvieron localizaciones gastrointestinales y laríngeas. Nueve (9,7%) casos restantes fueron notificados como formas mixtas pulmonares y extrapulmonares.

Las diferencias en los valores medios de edad hallados para los grupos pediátricos entre sí y los grupos de adultos no fueron respectivamente significativas ($p > 1,000$).

Del total de niños diagnosticados solamente 479 (8,4%) tuvieron una prueba de sensibilidad efectuada a DPL y de estos, 13 (2,7%) presentaban TB M/XDR.

Antecedentes de tratamiento previo para TB pudo comprobarse en 358 (56,3%) casos de los cuales 57 (16,0%) refería haber abandonado el

TABLA 1. Variables recolectadas de los pacientes incluidos en el estudio según el grupo etario al que pertenecieran

Pacientes	Femeninos (n: 257)		Masculinos (n: 370)		Total n: 636 (%)
	< 16 años (n: 9)	≥ 16 años (n: 248)	< 16 años (n: 10)	≥ 16 años (n: 360)	
Edad (años)	9,00 (3-14)* (3,54-15,26)	30,00 (16-81)* (27,00-34,00)	13,00 (11-15)* 6,35-13,93	35,00 (17-80)* (30,77-37,23)	33,97 (3-81)* (31,74-36,21)
Pulm	6	138	3	201	543 (85,4)
Exp	2	26	7	58	93 (14,6)
HIV+	2	32	2	53	89 (14,0)
TTO	4	142	6	206	358 (56,3)
Cont.	7	38	6	31	82 (12,9)
Inst.	—	—	—	27	23 (4,2)
Si			9		

Pulm y Exp: formas pulmonar y extrapulmonar de la enfermedad; TTO: antecedentes de tratamiento previo para TB; Cont.: contacto con otro caso confirmado de TB; Inst.: pacientes institucionalizados; Si: sin información; < y >: casos menores de 16 años y mayores de 15 años respectivamente; n: número de casos; *: muestra el intervalo de edades hallado en cada grupo etáreo

tratamiento para TB sensible a DPL 3 ó más veces, mientras que 16 (4,6%) pacientes ya habían recibido tratamiento con DSL en años anteriores.

Además, 82 (18,4%) pacientes con TB M/XDR entre ellos 18 niños, cursaban su primer episodio siendo a su vez contactos de un caso confirmado de TB previa o actual.

La Tabla 2 muestra la distribución de los casos según la edad y el género de los pacientes y la resistencia hallada en los microorganismos causantes de la enfermedad en cada caso. Como puede observarse, 2 de los niños presentaron TB XDR y otros dos TB Pre-XDR. De los casos incluidos, 248 (40,8%) mujeres y 360 (59,2%) hombres adultos tuvieron TB resistente a los fármacos. El 65,0% (n: 234) y el 2,5% (n: 9) de los hombres presentaron TB MDR y XDR respectivamente. En el grupo femenino los valores hallados fueron: 77,4% (n: 192) y 3,6% (n: 6) respectivamente.

El PCTBBA provee a los centros de atención de casos de TB la medicación para el tratamiento de las formas resistentes para el diseño de esquemas fijos y/o personalizados según el caso del que se trate y la información sobre la sensibilidad bacteriana que se encuentre disponible al momento de iniciar la terapia. Las DSL de compra y provisión habitual que ha variado muy poco a lo largo del tiempo son: cicloserina, etionamida, ácido para-amino salicílico, kanamicina, amicacina, ofloxacina o levofloxacina o moxifloxacina. De ser necesario se recurre a la compra de linezolid.

Según la información disponible, los 572 casos de TB M/XDR y Pre-XDR recibieron tratamiento con DSL adecuado a las pruebas de sensibilidad

disponibles en cada caso (ver Tabla 3). Se registraron 123 (21,5%) recaídas y 16 (4,6%) fracasos terapéuticos, mientras que 57 (10,0%) pacientes que abandonaron el tratamiento con DSL reingresaron al mismo para completarlo. Lo contrario ocurrió con 101 (17,7%) casos de los que no se registró un pedido completo de medicación por la duración total del tratamiento prescrito.

La Figura 1 muestra la distribución de los casos a lo largo del período de 9 años analizado en relación con el resultado registrado del tratamiento. La línea de la tendencia de la notificación de casos muestra que la misma se mantiene prácticamente estable a lo largo del tiempo. En el período estudiado y de los 572 casos con TB M/XDR, se registraron 107 (18,7%) fracasos terapéuticos y 34 (5,9%) recaídas; 288 (50,3%) pacientes curaron o bien completaron el tratamiento. De 158 (27,6%) casos la información era que permanecían en tratamiento al momento de la incorporación al estudio pero 94 de ellos lo habían comenzado entre los años 2006 a 2012. De 101 (17,7%) pacientes sólo se contaba con pedidos incompletos de medicación y ninguna otra información por lo que se consideraron perdidos sin datos (ver Figura 1).

Un total de 3 (11,1%) de los 27 pacientes que habían sufrido confinamiento carcelario, recibieron tratamiento para TB sensible a DPL en los establecimientos de Sierra Chica y Olmos.

Por otra parte, 19 pacientes MDR fueron considerados casos índices de 31 contactos, entre ellos 9 niños, que desarrollaron la misma forma de TB. El contagio desde los casos índices fue demostrado por epidemiología molecular (*spoligotyping*, IS6110 RFLP) y clásica (ver Tabla 4).

TABLA 2. Distribución de los casos según la edad y el género de los pacientes y la resistencia hallada en los microorganismos causantes de la enfermedad en cada caso

Drogo resistencia	< 16 años		> 15 años		Sí N° (%)	Total N° (%)
	Varones N° (%)	Mujeres N° (%)	Varones N° (%)	Mujeres N° (%)		
MDR	6	5	234	192	8	445
XDR	2	–	9	6	1	18
Pre-XDR	–	–	–	–	–	–
FQ	–	–	27	11	–	38
AG	–	2	54	15	–	71
Mono-R	1	1	22	16	–	40
Poli-R	1	1	14	8	–	24
Total	10	9	360	248	9	636

M: Tb multidrogo resistente; XDR: aislamientos extremadamente resistentes; Res-ext: multiresistencia extendida a FQ o fluoroquinolonas o a AG aminoglucósidos; Mono-R y Poli-R: mono y polirresistencia respectivamente; SI: sin datos de edad y sexo.

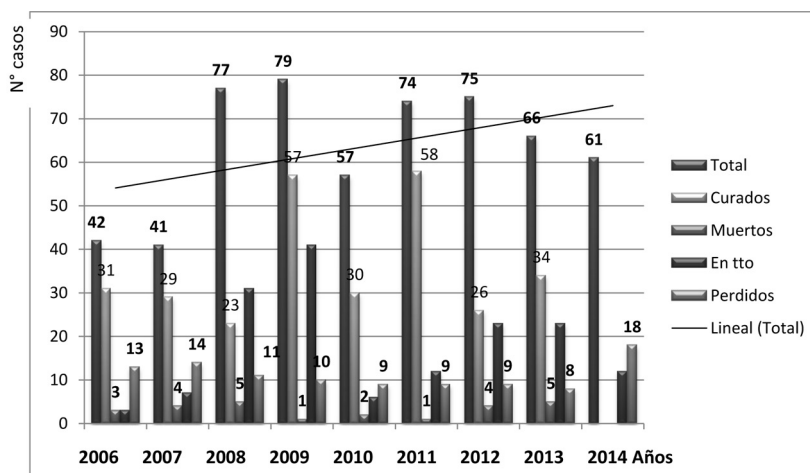


Figura 1. Casos de TB M/XDR ocurridos en cada año del período de 9 años estudiado.

Discusión

En el año 2006 fueron aislados *M. tuberculosis* catalogados en principio como MDR pero con resistencia extendida a una fluoroquinolona y uno de los agentes inyectables empleados como agentes de segunda línea para el tratamiento de las formas resistentes de TB. Posteriormente se denominó a esta cepa causante de un brote en Sudáfrica como TB XDR²³. Desde entonces han sido aislados e informada su detección en varios países, modificándose de este modo la epidemiología de la TB muy velozmente. Esta situación ha provocado que fueran emitidas una serie de recomendaciones tendientes a implementar mejoras en el diagnóstico y tratamiento de los casos de TB con y sin resistencia. Una de las recomendaciones más importantes ha sido precisamente la de realizar pruebas de sensibilidad, al menos a INH y RIF, a todos los casos de TB diagnosticados, a fin de detectar rápidamente no sólo la MDR sino también la resistencia a una de estas drogas individualmente para prevenir oportunamente la amplificación de la resistencia y su posible evolución hacia Pre y XDR^{19, 23}.

En este estudio, 19 pacientes MDR considerados casos índices de 31 contactos, entre ellos 9 niños, desarrollaron la misma forma de TB MDR. Los patrones genéticos de los aislamientos, la relación del contacto y la fecha de diagnóstico de la TB M/XDR permitieron trazar la cadena epidemiológica del contagio. De acuerdo con un trabajo realizado previamente por este mismo grupo, pudo observarse que la transmisión activa estimada entre

contactos convivientes y/o cercanos de TB M/XDR a otra persona sin antecedentes de tratamiento, fue similar a la ocurrida con aislamientos sensibles a DPL (datos no mostrados)²⁴. Se demostró que pueden ser generados entre 1 y 2 casos nuevos de TB M/XDR por cada caso índice con igual resistencia. Esta observación permitió confirmar a su vez que los microorganismos M/XDR mantuvieron su virulencia para producir casos secundarios con la misma droga-resistencia.

Los patrones genéticos de las micobacterias halladas coincidieron en frecuencia y en general, con los publicados como predominantemente circulantes en Argentina y en otros países del mundo²⁵⁻²⁹.

La tasa de curación de los pacientes con TB M/XDR apenas superó la mitad de los casos que iniciaron tratamiento, mientras que más de la cuarta parte no lo completó por fallecimiento, por abandono, o bien no constaba lo sucedido con ese caso en los registros. Esta situación es grave por varios motivos, como ya fuera comentado, persisten las formas infecciosas de TB M/XDR en la comunidad originando nuevos contagios; se resiente la salud del individuo peligrando sus capacidades o su vida. Por otra parte, se ocasiona un gasto al sistema sanitario en dos diferentes momentos, al haber recibido medicación sin continuar el tratamiento, y ante futuras internaciones, procedimientos y/o tratamientos si volviera a ser admitido nuevamente.

Recientemente, la OMS en su guía para el manejo de los casos resistentes de TB ha efectuado una propuesta importante sobre la duración y la composición de los esquemas terapéuticos para pacientes adultos y niños con M/XDR o aislamientos

TABLA 3. Proporción de pacientes que recibieron cada una de las DPL y DSL en los tratamientos de las formas de TB MDR, Pre y XDR

Droga	Familia	Clasificación	Pacientes	
			Nº	%
AMK/KM	AG	DSL	42	8,1
CS		DSL	181	35,0
EMB	FQ	DPL	272	52,5
ETH		DSL	83	16,0
LX/OFX/MOX		DSL	239	46,1
LZ		Alternativa	91	17,6
PAS		DSL	109	21,0
Z		DPL	181	35,0

AMK y KM: amicacina y kanamicina; CS: cicloserina; EMB: etambutol; ETH: etionamida; LX, OFX y MOX: levofloxacina, ofloxacina y moxifloxacina respectivamente; LZ: linezolid; PAS: ácido para-aminosalicílico; Z: pirazinamida; FQ: fluoroquinolonas; AG: aminoglicosidos; DPL: drogas de primera línea; DSL: drogas de segunda línea

TABLA 4. Casos secundarios y terciarios generados por transmisión activa a partir de los casos índices con TB MDR

Caso índice/HIV	Nº	Caso secundario Relación/destino	C. Terciario Relación/HIV	Nº total de casos
A/N	1	Hermano/SD		2
B/P	1	Penal (HSH)/fallecido		2
C/N	1	Prima/fallecida		2
D/P3	3	2 Hermanos ³ /curado /1 fallecido	Madre ⁴ /curada	4
E/N	1	Hija/curada		2
F/P3	1	I. hospitalaria /fallecido		2
G/N	4	Hermano ¹ /curado Cuñada/fallecida Esposo/SD	Hijo ² /curado	5
H	1	Hermana HIV+ /fallecida		2
I	4	3 Hermanas/curadas	Padre/curado	5
J	2	2 Hijas/SD		3
K	1	1 TS/fallecida		2
L/P3	2	2 Hermanos/fallecidos		4
M	1	Esposa HIV+/fallecida		2
N/P3	3	2 T. sexuales/en tratamiento	T. sexual/en tratamiento	4
Ñ	1	Esposa/SD		2
O	1	Hija/SD		2
P	1	Hermana/SD		2
Q	1	Penal (HSH)/fallecido		2
R	1	Hermano/fallecido		2
Total: 19	31	27	4	50

1 y 2: un adulto y un niño con TB XDR; TS: trabajador de la salud; HSH: hombres teniendo sexo con hombres; N y P: HIV positivo y negativo o no investigado respectivamente; superíndices 3 y 4: pacientes HIV+ y HIV(-); SD: sin datos

monorresistentes a isoniazida o rifampicina, así como también casos de TB causados por *M. bovis*³⁰. La guía plantea comparar la eficacia y la seguridad de regímenes estandarizados acortados, de hasta doce meses de duración, o *shorter regimens* para TB M/XDR, con los tratamientos convencionales mas largos; relacionar el resultado final del tratamiento adecuado con respecto al momento de

inicio del mismo (*delay of starting*); y evaluar el efecto de la intervención quirúrgica cuando estuviera indicada. Las recomendaciones enumeradas tienen el objetivo de mejorar la adherencia y el resultado final del tratamiento para estas formas de TB resistentes.

Por otra parte, han sido ideados algunos ensayos clínicos y programáticos de fase III actualmente en

curso, y otros planificados para los años venideros, que incluyen drogas de reciente síntesis y otras más antiguas de nueva proposición, para ser evaluadas en diferentes combinaciones terapéuticas. Clofazimina, delamanid, bedaquilina, etambutol, ethionamida, kanamicina, levofloxacina, linezolid, moxifloxacina, pretomanid, protionamide, pirazinamida, son las drogas propuestas con mayor énfasis y esperanza de utilidad clínica. Estos proyectos han sido avalados por agencias regulatorias como la *Food and Drug Administration* (FDA, USA) y fueron adaptados por organizaciones como Médicos sin Fronteras, la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) entre otras, para diferentes ensayos clínicos, algunos de los cuales apuntan hacia un "régimen universal" que pudiera ser usado indistintamente para todas las formas sensibles y resistentes de TB³¹.

El concepto actual de la lucha contra la TB y sus formas resistentes debe, por lo tanto, incluir una prescripción del esquema terapéutico acorde con las características clínicas del paciente (considerando factores orgánicos como co-morbilidades, problemas metabólicos de absorción y eliminación de fármacos, por ejemplo) y las condiciones biológicas del microorganismo (actividad bactericida de los fármacos, sensibilidad bacteriana, etc.); la provisión constante de la medicación necesaria para diseñar esquemas terapéuticos adecuados, y los mecanismos de monitoreo y control constantes del resultado final del tratamiento^{2, 8, 27}.

El PCTBBA provee desde el año 1999 a los centros provinciales y municipales donde residen y se deberían atender los casos con TB M/XDR, la medicación para el diseño de esquemas estandarizados o personalizados, según el caso de TB M/XDR del que se trate y la información sobre la sensibilidad bacteriana que se encuentre disponible al momento de iniciar la terapia. Las DSL disponibles en nuestro país actualmente, son las mismas que se incluyen en los antibiogramas de segunda línea^{18, 32}. Por otra parte, existe también un comité de expertos que orienta a los médicos tratantes sobre los esquemas terapéuticos más apropiados para cada caso en particular.

Los resultados sobre infecciosidad y transmisibilidad de los aislamientos M/XDR demostrados en este estudio, podrían contribuir con el diseño de actividades programáticas como el abordaje del

tratamiento de la TB latente entre los contactos convivientes y/o cercanos^{24, 26}.

Otro punto importante sería revisar el concepto médico que considera caso de TB MDR a los enfermos contactos de un caso índice MDR. Esto puede llevar a un error terapéutico muy grande ya que el esquema incorporando medicamentos de segunda línea resulta más prolongado, caro y tóxico y es menos eficaz que el que incluye INH y RIF³². Por lo tanto la resistencia a estas dos drogas debería ser siempre detectada *in vitro* como elemento fundamental del diagnóstico de TB M/XDR³².

Desde la aparición de la TB MDR las cifras han ido incrementándose lentamente pero el interrogante sobre si el éxito de su diseminación dependerá sólo de las características del huésped o de la micobacteria o de ambos, permanece y es difícil de predecir.

Conflictos de interés: Las autoras declaran no tener conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Agradecimientos. Deseamos agradecer a Marcelo Mazza y Guillermo Alonso por su asistencia técnica. BI es investigadora asistente de CONICET.

Referencias

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Argentina. Perfil de Tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.08. WHO Press, 2014. Francia.
2. Glaziou P, Sismanidis Ch, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Cold Spring Harbor Perspect Med. 2014; doi 10.1101/cshperspect.a17798.
3. Fernández HR, Arias SJ, Garcilazo DA. Situación de la tuberculosis. Argentina 2011-2012. Ministerio de Salud de la Nación, ANLIS Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni. 2012; PRO.TB.Doc.Téc.01/14.
4. Bossio JC, Veronesi I. Notificación de tuberculosis en la República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, ANLIS Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni. 2013; PRO.TB.Doc.Téc.01/14.
5. Straetemans M, Bierrenbach AL, Nagelkerke N, Gloziou P, van der Werf MJ. The effect of tuberculosis on mortality in HIV positive people. A Meta-analysis. 2010; Plos One 5:e15241.
6. Palmero DJ, Ritacco V. Clinical management of drug-resistant tuberculosis in resource constrained settings. Clinical Medical Insights: Therapeutics. 2013; 5:117-135.
7. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Accessed Feb 20, 2013. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf.
8. Dirección de Sida y enfermedades de transmisión sexual (diciembre de 2014). Boletín sobre el VIH-sida en la Argentina N° 31. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.

- Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2014.
9. Van Deun A, Jain A, Mondal R. Extensively drug-resistant tuberculosis: current challenges and threats. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008; 53:145-150.
 10. Ministerio e Salud, ANLIS INER E. Coni, INEI C.G. Malbrán, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Tuberculosis. Normas Técnicas 2013; pp:20-30.
 11. Ministerio de Salud, ANLIS INER E. Coni, INEI C.G. Malbrán, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Tuberculosis. Normas Técnicas 2013; pp:31-35.
 12. Hanna B, Ebrahimzadeh A, Elliott B, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for the recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 1999; 37: 748-752.
 13. Abbate E, Ballester D, Barrera L, et al. Capítulo 3. Diagnóstico de tuberculosis en adultos y niños. Editores: González C, Nahabedian S. *Rev Arg Med Respir*. 2009; 9:78-82.
 14. Van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of *M. tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol*. 1993; 31:406-409.
 15. Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, et al. Comparison of methods based on different epidemiological markers for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Microbiol*. 1999; 37:2607-2618.
 16. Richter E, Rüsche-Gerdes S, Hillemann D. Evaluation of the GenoType *Mycobacterium* Assay for Identification of *Mycobacterial* Species from cultures. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:1769-1775.
 17. Imperiale BR, Zumárraga MJ, Weltman G, Zudiker R, Cataldi AA, Morcillo NS. First evaluation in Argentina of the GenoType® MTBDRplus for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* detection from clinical isolates and specimens. *RAM* 2012; 44:283-289.
 18. Rüsche-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M, Chadwick M, Siddiqi, S. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of the BACTEC MGIT 960 technology for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 688-692.
 19. World Health Organization. Noncommercial Culture and Drug-Susceptibility Testing Methods for Screening Patients at Risk for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Policy Statement. Geneva: WHO; 2011.
 20. Imperiale B, Zumárraga M, Di Giulio B, Cataldi A, Morcillo N. Molecular and Phenotypic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to anti-tuberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17:1088-1093.
 21. Dale JW, Brittain D, Cataldi AA, et al. Spacer oligonucleotide typing of bacteria of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: recommendations for standardized nomenclature. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2001; 5:216-219.
 22. Schojans F, Zalata A, Depuydt CE, Comhaire FH. MedCalc: a new computer program for medical statistics. *Comput Methods Programs Biomed*. 1995; 48:257-262.
 23. Emerging & Re-emerging infectious Diseases. National Institutes of Health. Glossary. <http://science.education.nih.gov/supplements/nih1/diseases/other/glossary/act1-gloss3.htm>. Consultado: 05/04/2014.
 24. Morcillo N, Imperiale B, Corral J. Tuberculosis pediátrica, MDR TB y XDR TB en La Provincia de Buenos Aires durante el período 2002-2007. *Rer Am Med Respir*. 2009; 9:5-13.
 25. Morcillo N, Imperiale B, Di Giulio A, Zumárraga M, Takiff H, Cataldi A. Fitness of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and the impact on the transmission among household contacts. *Tuberculosis (Elsevier)*. 2014; 94:672-677.
 26. Ritacco V, Cebollada A, Ferrazoli L, et al. Conspicuous multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clusters in Latin America and Spain do not trespass country borders. *Infect Genet Evol*. 2012; 12:711-717.
 27. Durmaz R, Zozio T, Gunal S et al. Genetic diversity and major spoligotype families of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from different regions in Turkey. *Infect Genet Evol*. 2007; 7:513-519.
 28. Gonzalo X, Ambroggi M, Cordova E, Brown T, Poggi S, Drobniewski F. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2011; <http://www.cdc.gov/EID/content/17/3/528.htm> RFLP en Argentina.
 29. Brudey K, Filliol I, Ferdinand S, et al. Long-term population-based genotyping study of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates in the French Departments of the Americas. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:183-191.
 30. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/MDR-TB-guidelines2016.pdf?ua=1>. ISBN 978 92 4 154963 9. Ginebra, Suiza. 2016.
 31. Kurz SG, Furin JJ, Bark ChM. Drug-Resistant Tuberculosis. Challenges and Progress. *Infect Dis Clin N Am*. 2016; 30: 509-522.
 32. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis: líneas directrices relativas a la vigilancia de la farmacoresistencia. Ginebra, Suiza. 2015. WHO/HTM/TB/2015.13