

Tuberculosis: un problema de actualidad*

I. Introducción

Jaime Villalba-Caloca**

Recepción versión modificada 07 de agosto del 2002; aceptación 12 de agosto del 2002

Resumen

La tuberculosis es un problema de salud pública. Si las tendencias actuales continúan se podría llegar a 10.2 millones de nuevos casos en el 2005. Se comparan tres estudios realizados en 1995 con pacientes mexicanos. Los resultados muestran dificultad importante en la aplicación y el seguimiento del programa de control de la tuberculosis, lo que ha ocasionado una acumulación de casos crónicos, tasas moderadas de resistencia primaria y preocupantes de multirresistencia primaria y secundaria (23%).

La respuesta inmune protectora en tuberculosis incluye una serie de mecanismos complejos, que involucran a macrófagos alveolares, monocitos, diferentes poblaciones de linfocitos CD4, CD8 y otras subpoblaciones.

La tuberculosis multifármaco resistente (TBMFR) está definida como una tuberculosis con resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina debido a que estos dos fármacos son la piedra angular en el tratamiento acortado. En países industrializados, el manejo de la TBMFR está basado en el uso de tratamientos individualizados, con fármacos de segunda línea acordes al patrón de susceptibilidad del paciente. Sin embargo, no ha sido posible aplicar lo anterior en países de medianos o bajos recursos. La iniciativa "DOTS plus" consiste en la administración de un régimen estandarizado sobre la base de epidemiología de resistencia en el país o región.

Palabras clave: *Tuberculosis, fármacorresistencia, epidemiología, mortalidad*

Summary

Tuberculosis is a public health problem. If the current trends continue, is expected to arrive to 10.2 million of new cases in 2005. There are three studies accomplished in 1995 in Mexican patients. The results show important difficulty in the application and the follow-up of the program of control of the tuberculosis, what has caused accumulation of chronic cases, moderate rate of primary resistance and alarming levels of primary and secondary multiresistance (23%).

Mechanism of protective immunity against mycobacterium tuberculosis (MTB) in humans have not been clarified. Different subpopulations of lymphocytes CD4, CD8 and other populations as well as macrophages, and monocytes, have an important role.

In industrialized countries, the managing of the MDRTB is based on the use of individualized treatments with second line drugs according to susceptibility test, however the foregoing has not been possible to apply it middle or low income countries. WHO has launches the initiative "DOTS plus" that consist in the administration of a standarized regimen on the basis of epidemiology of resistance in the country or region.

Key words: *Tuberculosis, drug resistance, epidemiology, mortality trends*

* Simposio presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el 9 de mayo del 2001.

**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Jaime Villalba Caloca. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502. Colonia Sección XVI. Tlalpan, D.F. México. Teléfono (5)665-0232. Fax (5)665-4748.

Introducción

La tuberculosis ha sido y es un problema de salud pública en la República Mexicana. A nivel mundial también es un serio problema. Se calcula que en 1999 se informó de 8.4 millones de casos de tuberculosis superando los 8 millones registrados en 1997. Si las tendencias actuales continúan, se espera llegar a 10.2 millones de nuevos casos en el año 2005.

La OMS, OPS y la UICTER, han dado la alarma de la emergencia de este padecimiento, el cual es producto de varios factores, entre ellos las crisis económicas, la presencia del virus de inmunodeficiencia humana y la aparición de cepas multifármacorresistentes que han originado que en la actualidad la tuberculosis sea un grave problema de salud.

El conocimiento de la secuencia del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* mejorará, sin duda, la interpretación de la biología de este patógeno y abrirá nuevas opciones profilácticas y terapéuticas.

El simposio que presentaremos ante ustedes tratará

sobre epidemiología molecular de la tuberculosis, tema que será presentado por la Dra. María de Lourdes García García, miembro del Sistema Nacional de Investigadores y Directora de la Unidad de Tuberculosis del Instituto Nacional de Salud Pública. A continuación el Dr. Eduardo Sada Díaz, miembro del Sistema Nacional de Investigadores y Jefe del Departamento de Investigación en Microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, hablará sobre la inmunología de la tuberculosis. La epidemiología de la fármaco-resistencia será expuesta por el Dr. José Sifuentes Osornio, miembro del Sistema Nacional de Investigadores y Jefe del Laboratorio de Microbiología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán. El tratamiento de la tuberculosis fármaco-resistente, será expuesto por el Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama, miembro del Sistema de Investigadores, Coordinador de la Clínica de Tuberculosis y Jefe del Servicio Clínico No. 2 del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Y por último, el que habla, comentará sobre el tema ¿Por qué no se ha controlado la tuberculosis en México?.

II. Epidemiología molecular en México

María de Lourdes García-García*

La epidemiología molecular aplicada al estudio de las enfermedades infecciosas combina los métodos moleculares utilizados para la identificación de agentes patógenos con las herramientas de la epidemiología convencional para el estudio de la distribución de las enfermedades y sus factores de riesgo. Esta disciplina ha dado otra dimensión al estudio de las enfermedades al proporcionar información que no ofrece la epidemiología clásica. Los resultados obtenidos fortalecen, pero no sustituyen, el planteamiento de hipótesis basadas en principios epidemiológicos sólidos.

La tuberculosis continúa siendo un grave problema de salud pública en el mundo y México no es la excepción. Esta enfermedad fue declarada emergencia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993, es la segunda causa de muerte producida por un solo agente patógeno, en todo el mundo. En México, la tasa de incidencia de tuberculosis disminuyó hasta la década de los ochenta. A partir de entonces las tasas de incidencia se han mantenido estables.^{1,2} Sin embargo, existe subestimación del número real de casos de tuberculosis que ocurren en México, de acuerdo con diferentes fuentes el número real triplica^{1,2} el número de casos que se

notifican. Resulta relevante entonces, aplicar técnicas de epidemiología molecular para describir la transmisión de la tuberculosis. En este trabajo se describen, en primer término, las herramientas moleculares usadas para el estudio de la epidemiología molecular haciendo énfasis en la técnica de análisis de fragmentos de longitud restringida, la cual es estandarizada internacionalmente. A continuación se describen brevemente algunos de los resultados relevantes obtenidos en este campo a nivel internacional. Finalmente, se describen los hallazgos principales obtenidos por nuestro grupo mediante el uso de herramientas de epidemiología convencional y molecular en una región de Orizaba, Veracruz.

Herramientas moleculares de la epidemiología molecular en tuberculosis

La técnica que se ha estandarizado internacionalmente es el análisis de fragmentos de longitud restringida. Se basa en la utilización de endonucleasas de restricción (PVUII) que cortan el DNA en sitios específicos de reconocimiento que determinan el número y tamaño de

* Instituto Nacional de Salud Pública.

los fragmentos que se generan. Estos fragmentos se separan en base a su tamaño mediante electroforesis en gel de agarosa. A continuación los fragmentos de DNA se desnaturalizan para formar fragmentos de una sola cadena y se transfieren a una matriz sólida de nitrocelulosa. Una vez que se han inmovilizado los fragmentos de DNA se pueden "señalar" con una cadena de ácido nucleico marcada, con digoxigenina. Mediante Southern blot se hibridizan los fragmentos de restricción que se encuentran contenidos en las secuencias nucleotídicas complementarias con una sonda marcada (IS6110). Estos fragmentos forman un perfil que se compara con el de otros aislados. Una limitante de esta técnica es que requiere contar con cultivos vivos de *Mycobacterium tuberculosis*.

Epidemiología molecular de la tuberculosis a nivel internacional

La epidemiología molecular se ha empleado en el campo de la tuberculosis extensamente durante los últimos años. Se ha descrito progresión acelerada de la tuberculosis en personas infectadas con VIH,³ personas sin hogar,⁴ pacientes inmunodeprimidos,⁵ reinfección exógena con cepas resistentes a antimicrobianos,⁶ transmisión activa en poblaciones en países desarrollados^{7,8} y en desarrollo,^{9,10} incremento de tasas de resistencia adquirida,¹¹ evaluación de programas de control,¹² contaminación en el laboratorio¹³ y transmisión a partir de enfermos con baciloscopías negativas en expectoración.¹⁴

Epidemiología molecular de la tuberculosis a nivel nacional

Métodos

En marzo de 1995 iniciamos el proyecto Epidemiología Molecular de la Tuberculosis en la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba, Veracruz, el cual tiene un diseño de estudio de cohorte, de base poblacional que se lleva a cabo en cinco municipios de la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba. Se trata de un esfuerzo de colaboración interinstitucional en el que participan investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), de la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba y de la Universidad de Stanford.

El objetivo de este estudio es describir la transmisión de la tuberculosis en el área utilizando técnicas de epidemiología convencional y de epidemiología molecular.

Se detectan todas las personas que tienen más de dos semanas de tos, que residen en alguno de los cinco municipios de estudio. Esto se logra con la colaboración del personal de los centros de salud, clínicas y hospitales de todas las instituciones de salud. A los tosedores que resultan con BAAR positivo o cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* se les invita a participar. A los que aceptan, se les practica historia clínica, radiografía de tórax y prueba de VIH. A todos los participantes se les refiere a las instituciones de salud para que reciban el tratamiento apropiado. Como parte del estudio epidemiológico se visitan sus domicilios para búsqueda de contactos.

La muestra de expectoración es cultivada en medio de Lowenstein-Jensen en el Hospital General de Río Blanco y cuando se observa crecimiento de colonias sospechosas se envía la muestra al INCMNSZ, donde se verifica si corresponde a *Mycobacterium tuberculosis* y se le practican pruebas para conocer su susceptibilidad a medicamentos. Esta información se proporciona a las instituciones y a los médicos tratantes. En las muestras identificadas con la micobacteria, se practican pruebas de biología molecular (análisis de la longitud de fragmentos de restricción, RFLP) que permiten identificar aislados clínicos que pudieran estar relacionados.

Esta información es transmitida a los epidemiólogos del equipo quienes vuelven a visitar al paciente para corroborar que exista interrelación entre los pacientes. Todos los pacientes reclutados se siguen para conocer su respuesta a tratamiento y su evolución a lo largo de los siguientes meses y años. Se investiga particularmente si desarrollan episodios de tuberculosis subsecuentes y si fallecen. En caso de fallecer se investiga la causa de la muerte para establecer si hubo relación con la tuberculosis.

Resultados

Hasta octubre de 2000 se habían reclutado en el estudio 4,411 tosedores, de ellos, 457 (10.4%) habían resultado con baciloscopía positiva; se identificaron 422 aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*. En 417 se practicó prueba de susceptibilidad a medicamentos, de los cuales 106 (25.4%) fueron resistentes a uno o más de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis; y de ellos, 43 (10.1%) fueron resistentes a isoniacida y rifampicina. De los 417 pacientes, 312 eran pacientes nuevos. La prevalencia de resistencia en este grupo fue de 16.6% (n=52), de los cuales 6 (1.9%) fueron resistentes a isoniacida y rifampicina. En los 105 pacientes retratados, las prevalencias para resistencia a cualquier antibiótico y para isoniacida y rifampicina fueron 51.4% (n=54) y 35.2% (n=37), respectivamente. Se practicaron estudios de biología molecular en 310 (72.9%) aislados y se demostró que 100 (32.2%) pacientes compartían el mismo patrón genético.

Al analizar el comportamiento de la tuberculosis entre 1991 y 1995 observamos que a pesar de que existe un adecuado programa de control de la tuberculosis, en el cual el 84% de los pacientes reciben tratamiento acertado estrictamente supervisado y de ellos, se cura el 79%; las tasas de tuberculosis permanecen altas.¹⁵ Nos enfocamos entonces a dilucidar cuáles podrían ser las causas por las causas por las que el problema no se controló.

Transmisión y progresión acelerada a partir de grupos nucleares

Al estudiar la diversidad genética del DNA de *Mycobacterium tuberculosis* demostramos que el 35% de la tuberculosis que ocurre en el área corresponde a transmisión reciente. Describimos microepidemias de tuberculosis en el área, en particular la asociada a una red de bares clandestinos en la cual el caso índice correspondió a una anciana limosnera, bacilífera desde 1984.¹⁶ De 95 pacientes a los que se realizó RFLP, 57 (60.0%) estaban infectados con bacterias con genotipos únicos y 38 estaban involucrados en 10 conglomerados. El conglomerado mayor, caracterizado por un patrón con 11 bandas de IS6110 fue corroborado mediante PGRS. La investigación a profundidad de este conglomerado demostró que estos pacientes compartían una red social alrededor de bares clandestinos o piqueras, agrupadas en una zona de nueve manzanas. Estos bares son sitios pequeños, oscuros, mal ventilados donde las personas pasan muchas horas. Todos los miembros de este conglomerado estaban relacionados con este tipo de bares, eran clientes, meseros, dueños o incluso la esposa de un dueño. La relación de este conglomerado con las piqueras resultó estadísticamente significativa: tres (9.7%) de 31 pacientes pertenecientes a otros conglomerados habían estado expuestos a piqueras, 12 (21.0%) de 57 pacientes portadores de bacterias con genotipos únicos tenían este antecedente en comparación con 7 (100%) de los 7 pacientes pertenecientes al conglomerado descrito ($p < 0.0001$).

Consecuencias clínicas y transmisión reciente de aislados de Mycobacterium tuberculosis resistente a antimicrobianos

Por otro lado, encontramos tasas muy altas de resistencia a fármacos y en particular de resistencia a isoniacida y rifampicina. Mediante el seguimiento de estos pacientes durante dos años encontramos que el ser portador de *Mycobacterium tuberculosis* resistente aumentó dramáticamente la probabilidad de falla al tratamiento y muerte.

Suponemos que la tuberculosis resistente a isoniacida y rifampicina pudiera tener disminuida su capacidad de diseminación¹⁷ ya que mediante análisis multivariado encontramos que los pacientes portadores de aislados resistentes a isoniacida y rifampicina tuvieron una probabilidad de 0.16 (IC95 0.04-0.6, $p = .008$) de compartir su genotipo con algún otro aislado, controlando por aspecto radiológico y escolaridad. Sin embargo, este hallazgo es preliminar y requiere de mayores estudios.

Epidemiología molecular de la tuberculosis de acuerdo a sexo

Encontramos que los pacientes de sexo masculino tuvieron tasas más altas de incidencia en comparación con las pacientes mujeres [53.7 casos por 100,000 habitantes (tasa de incidencia promedio en hombres) vs. 33.8 casos por 100,000 habitantes (tasa de incidencia promedio en mujeres)] y mayor probabilidad de participar en cadenas de transmisión (3.9 razón de incidencias hombre/mujer en el grupo de edad de 45 a 64 años para casos de transmisión reciente vs. 1.9 razón de incidencias hombre: mujer para casos con genotipo único en el mismo grupo de edad).¹⁸ Asimismo los hombres presentaron peor pronóstico. La probabilidad de abandonar tratamiento fue menor en las mujeres [Razón de momios de 0.3 (IC95% 0.01-0.87, $p = .02$)] así como la de padecer un episodio subsiguiente [Razón de momios de 0.4 (IC95% 0.15-0.92, $p = .02$)].^{19,20}

Epidemiología molecular de la tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus

La prevalencia de diabetes mellitus en la población de pacientes con tuberculosis fue alta (27%). Los pacientes diabéticos no participaron en cadenas de transmisión y la tuberculosis que presentaron correspondió a tuberculosis de reactivación.²¹ Los pacientes con diabetes tuvieron mayor probabilidad de tener un aislado cuyo patrón de genotipificación fuera único [56 de 65 (86.2%) versus 125 de 166 (75.3%), $p = .07$]. Mediante análisis multivariado se encontró asociación significativa entre tener un aislado de *M. tuberculosis* con genotipo único y el diagnóstico de diabetes controlando por escolaridad, fiebre y grupo étnico.

Impacto de la vacunación con BCG en la transmisión e impacto de la tuberculosis

Finalmente, encontramos que los pacientes con cicatriz de BCG tienen mayor probabilidad de participar en cadenas

localizaciones geográficas 4. Los pacientes con baciloscopia negativa y cultivo positivo a *Mycobacterium tuberculosis* pueden transmitir la infección a otras personas aunque en menor grado que los pacientes con baciloscopías positivas 5. Se requiere instalar medidas de vigilancia continua para prevenir e identificar la presentación de cultivos falsos positivos debidos a contaminación cruzada en el laboratorio 6, Las características clínicas de la tuberculosis debida a reinfección exógena por *Mycobacterium tuberculosis* son similares a las que se observan en la tuberculosis por reactivación 7. Las estrategias de control realizadas de manera intensiva pueden reducir la frecuencia de transmisión de la tuberculosis de manera significativa.

En el futuro, las técnicas de epidemiología molecular aplicadas a la tuberculosis deberán identificar los determinantes de la infección y progresión de la enfermedad y predecir su ocurrencia en el futuro. La identificación de factores genéticos de virulencia en los microorganismos y de susceptibilidad en el huésped apoyarán el desarrollo de mejores medicamentos y vacunas que contribuirán al control de esta enfermedad.

Referencias

1. **Tapia R, Ruiz C, Ferreira E.** Epidemiología de la tuberculosis en México. En: Sada E, Sifuentes J eds. Tuberculosis. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, México, 1995:761-788. (Ramiro HM, Saita OK, eds. Temas de Medicina Interna; vol. 3.
2. **García-García ML, Valdespino JL.** Tuberculosis en Valdespino JL, Velasco O, Escobar A, eds Enfermedades tropicales en México. Diagnóstico, tratamiento y distribución geográfica: Secretaría de Salud, 1994:215-225.
3. **Daley CD, Small PM, Schecter GS, Schoolnik GK, McAdam R, Jacobs R, Hopewell P.** An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction fragment-length polymorphisms N Engl J Med 1992;326:231-235.
4. **Barnes PF, El-Hajj H, Preston Martin S, Cave MD, Jones BE, Otaya M, Pogoda J, Eisenach DK.** Transmission of tuberculosis among the urban homeless. JAMA 1996;275:305-307.
5. **Ikeda RM, Birkhead GS, DiFerdinando GT Jr, Bornestein DL, Dooley SW, Kubica GP, Morese DL.** Nosocomial tuberculosis: an outbreak of a strain resistant to seven drugs. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:152-159.
6. **Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy M, Desmond E, Sierra M, Schoolnik GK.** Exogenous reinfection with Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. N Engl J Med 1993;328:1136-1144.
7. **Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, Schecter GF, Daley CL, Schoolnik GK.** The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. N Engl J Med 1994;330:1703-1709.
8. **Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahn JA, Bosworth W, Drucker E, Bloom BR.** Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. N Engl J Med 1994;330:1710-1716.
9. **Yang ZH, Mtoni I, Chonde M, et al.** DNA fingerprinting and phenotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative patients in Tanzania. J Clin Microbiol 1995;33:1064-1069.
10. **Sola C, Horgen L, Goh KS, Rastogi N.** Molecular Fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* on a Caribbean island with IS6110 and DFR probes. J Clin Microbiol 1997;35:843-846.
11. **Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, Schecter GF, Hopewell PC, Small PM.** The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis during the AIDS era. Lancet 1996;348:928-931.
12. **Jasmer RM, Hahan JA, Small PM et al.** A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 19912-1997. Ann Intern Med 1999;130:971-978.
13. **Small PM, Schecter GF, McClenny NB, Singh SP, et al.** Molecular strain typing of *Mycobacterium tuberculosis* to confirm cross-contamination in themycobacteriology laboratory and modification of procedures to minimize occurrence of false-positive cultures. J Clin Microbiol 1993;31:1677-1682.
14. **Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, Small PM.** Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from AFB smear-negative patients. Lancet 1999;353:444-449.
15. **García-García ML, Small PM, García-Sancho C, Mayar-Maya ME, Ferreyra Reyes L, Palacios-Martínez M, Jiménez S, Canales G, Quiroz G, Yáñez L, Valdespino-Gómez JL.** Tuberculosis epidemiology and control in Veracruz, Mexico. Int J Epidemiol 1999;28:135-140.
16. **García-García ML, Palacios Martínez M, Ponce de León A, Jiménez Corona ME, Jiménez Corona A, Balandrano Campos S, Olivera Díaz H, Valdespino Gómez JL, Small PM.** The role of core groups in transmitting *M tuberculosis* in a high prevalence community in Southern Mexico. Int J Tub Lung Dis. 2000;4:12-17.
17. **García-García ML, Ponce de León A, Jiménez Corona ME, Jiménez Corona A, Palacios Martínez M, Balandrano Campos S, Ferreyra Reyes L, Juárez Sandino L, Sifuentes-Osornio J, Olivera-Díaz H, Valdespino Gómez JL, Small Peter M.** Clinical consequences and transmissibility of drug resistant tuberculosis in Southern Mexico. Arch Intern Med 2000;160:630-636.
18. **García-García ML, Jiménez-Corona A, Ponce de León A, et al.** Tuberculosis de reactivación y tuberculosis de transmisión reciente de acuerdo a sexo en la región de Orizaba, Veracruz. (No. C13) Libro de resúmenes IX Congreso Nacional de Investigación en Salud Pública, 5-7 marzo, 2001, Cuernavaca, Morelos, México.
19. **García-García ML, Jiménez-Corona A, Ponce de León A, et al.** Tasas de incidencia y mortalidad por tuberculosis de acuerdo a género en Orizaba, Veracruz. (No. C14) Libro de resúmenes IX Congreso Nacional de Investigación en Salud Pública, 5-7 marzo, 2001, Cuernavaca, Morelos, México.
20. **García-García ML, Jiménez-Corona A, Ponce de León A, et al.** Evolución clínica de la tuberculosis de acuerdo a género en Orizaba, Veracruz (No. C160) Libro de resúmenes IX Congreso Nacional de Investigación en Salud Pública, 5-7 marzo, 2001, Cuernavaca, Morelos, México.
21. **García-García ML, Ponce-de-León A, García-Sancho MC, Sifuentes-Osornio J, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Small PM.** Epidemiología molecular la tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus en el sureste de México. Enviado a publicación.
22. **García-García ML, Ponce-de-León A, García-Sancho MC et al.** Impact of Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) vaccine on tuberculosis transmission and mortality. Tenth Annual Meeting of the NIAID International Centers for Tropical Disease Research (ICTDR), Bethesda, May 7-9, 2001.
24. **Granich RM, Balandrano S, Santaella AJ, et al.** Survey of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in 3 Mexican states, 1997. Arch Intern Med. 2000 Mar 13;160:639-644.
24. **Kato-Maeda M, Small PM.** How molecular epidemiology has changed what we know about tuberculosis. West J Med 2000;172:256-259.

III. Epidemiología de la resistencia antimicrobiana en *Mycobacterium tuberculosis* en México

José Sifuentes-Osornio*, María de Lourdes García-García**, Peter M. Small***, Miriam Bobadilla-del-Valle*, Midori Kato-Maeda*, María Guadalupe Matus-Ruiz*, Areli Martínez-Gamboa*, Susana Maldonado*, Pablo Méndez*, Manuel Palacios-Martínez**, Barbara Chávez-Mazari*, Alfredo Ponce-de-León*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a la tuberculosis como una emergencia mundial desde 1993, dado que un tercio de la humanidad está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. Además, se ha estimado que esta enfermedad ocasiona la muerte de más de diez millones de personas en todo el mundo cada año, lo que es peor, más del 95% de estas muertes ocurren en los países en vías de desarrollo, donde estos pacientes viven en condiciones de pobreza y con frecuencia padecen enfermedades concomitantes como SIDA, diabetes mellitus o alcoholismo.¹

Desde la aparición de los primeros fármacos antituberculosos se observó la emergencia de resistencia a los mismos y durante los últimos años se ha observado un incremento notable y alarmante en las tasas de resistencia de *M. tuberculosis* en todos los países en vías de desarrollo.² En contraste, en las regiones más desarrolladas se ha observado estabilidad en este fenómeno, aun cuando en estas regiones geográficas existen nichos de riesgo como son: los pacientes con SIDA, los menesterosos, los alcohólicos, los inmigrantes de naciones menos desarrolladas y la falla en el apego terapéutico.^{3,4}

Se ha observado que las infecciones por *M. tuberculosis* resistente se asocian con mayor riesgo de falla terapéutica y lo que es más grave, con tasas de mortalidad más elevadas tanto en pacientes co-infectados por VIH,⁵ como en población no infectada por VIH.⁶ De hecho, se ha notado que los pacientes con enfermedad por *M. tuberculosis* multirresistente (resistente a isoniacida y rifampicina) tienen un curso impredecible y con frecuencia desesperado. El objetivo de este estudio es describir las tasas de resistencia antimicrobiana en tres diferentes regiones del país y comparar los resultados con el estudio multicéntrico realizado por la Secretaría de Salud y el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos en 1997.

Material y métodos

Incluimos datos de tres estudios prospectivos que realizamos desde hace 5 años (estudio multi-institucional), dos son de base poblacional que se llevan a cabo, en Huachuquingo

(población eminentemente rural) Puebla⁷ y en Orizaba (población eminentemente suburbana) Veracruz,⁸ con características que han sido descritas previamente. Además incluimos los datos del estudio de vigilancia epidemiológica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (población eminentemente urbana), centro de atención médica de tercer nivel, cuyos resultados recientemente han sido enviados para publicación.⁹ Los resultados de este estudio multi-institucional son comparados con los datos del estudio colaborativo realizado por la Secretaría de Salud y el Centro para Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) en forma prospectiva en tres estados de la costa del Pacífico, Baja California, Sinaloa y Oaxaca, durante 1997.¹⁰

Resultados

En el cuadro I describimos los resultados de ambos estudios mexicanos, combinados suman 1408 casos de tuberculosis pulmonar, los hallazgos más relevantes fueron: 1) Una cuarta parte de los casos incluidos eran pacientes en fase de re-tratamiento en ambos estudios, lo que indica la existencia de problemas en la eficiencia del programa nacional de tratamiento y control de la tuberculosis. 2) Las tasas de resistencia primaria entre los casos nuevos, a cualquier antibiótico, a isoniacida, a rifampicina, o el patrón de multirresistencia fueron semejantes. 3) En la población de la costa del Pacífico se observó una tasa mayor de resistencia primaria a etambutol con diferencia estadística significativa (Chi cuadrada de 17.93, RM 2.85, IC95% 1.68-4.86, $p < 0.00003$). 4) Las tasas de resistencia secundaria fueron muy parecidas, mayores de 10%; sin embargo, a etambutol (Chi cuadrada de 17.75, RM 5.87, IC95% 2.21-16.1, $p < 0.00003$) y a estreptomocina (Chi cuadrada de 25.59, RM 4.95, IC95% 2.45-10.09, $p < 0.000005$) fueron mayores, de nueva cuenta, entre la población de la costa del Pacífico.

Comentarios

Nuestros resultados muestran que la resistencia a fármacos antituberculosos es un problema importante en México,

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F., México.

** Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

*** Universidad de Stanford, Stanford, California, E.U.A.

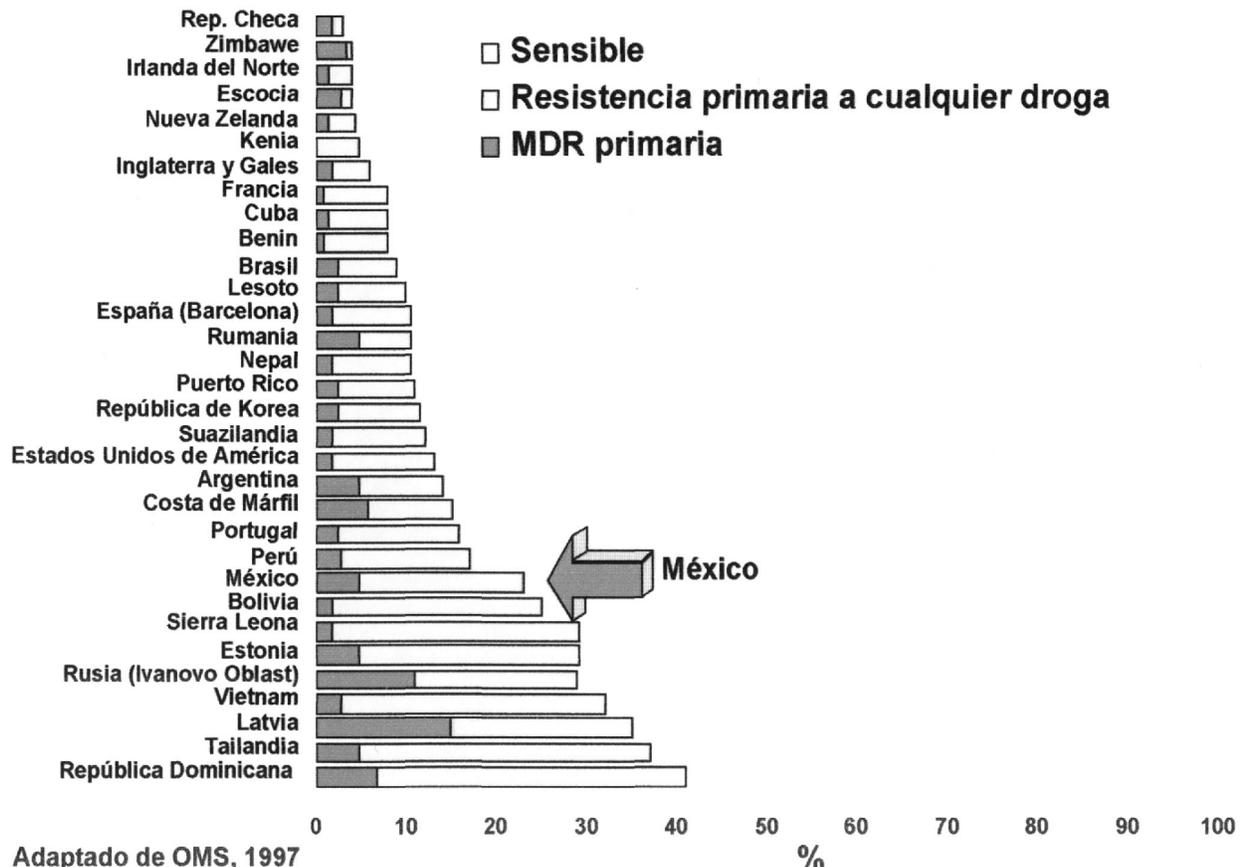
Cuadro I. Comparación de los resultados de los estudios de vigilancia de la resistencia antimicrobiana en *Mycobacterium tuberculosis* aislados de pacientes mexicanos

Tipo de Resistencia	Estudio SS/CDC (n= 460)		Estudio multi-institucional (n= 948)	
	Primaria (n=334)	Secundaria (n= 107)	Primaria (n= 615)	Secundaria (n= 210)
A cualquier antimicrobiano	43 (12.9%)	54 (50.4%)	95 (15.4%)	87 (41.4%)
Isoniacida	40 (12%)	46 (43%)	74 (12%)	73 (34.3%)
Rifampicina	10 (3%)	31 (29%)	21 (3.4%)	56 (26.7%)
Etambutol	10 (3%)	18 (16.8%)	11 (1.8%)	7 (3.3%)
Estreptomicina	40 (12%)	31 (29%)	28 (4.5%)	16 (7.6%)
Multirresistencia	8 (2.4%)	24 (22.4%)	18 (2.9%)	48 (22.9%)

tanto en poblaciones rurales y suburbanas, como urbanas. Lo que demanda una mayor atención por parte de las autoridades sanitarias. Después de comparar los resultados de nuestro estudio con los datos del estudio de la costa del Pacífico, observamos que la resistencia primaria a

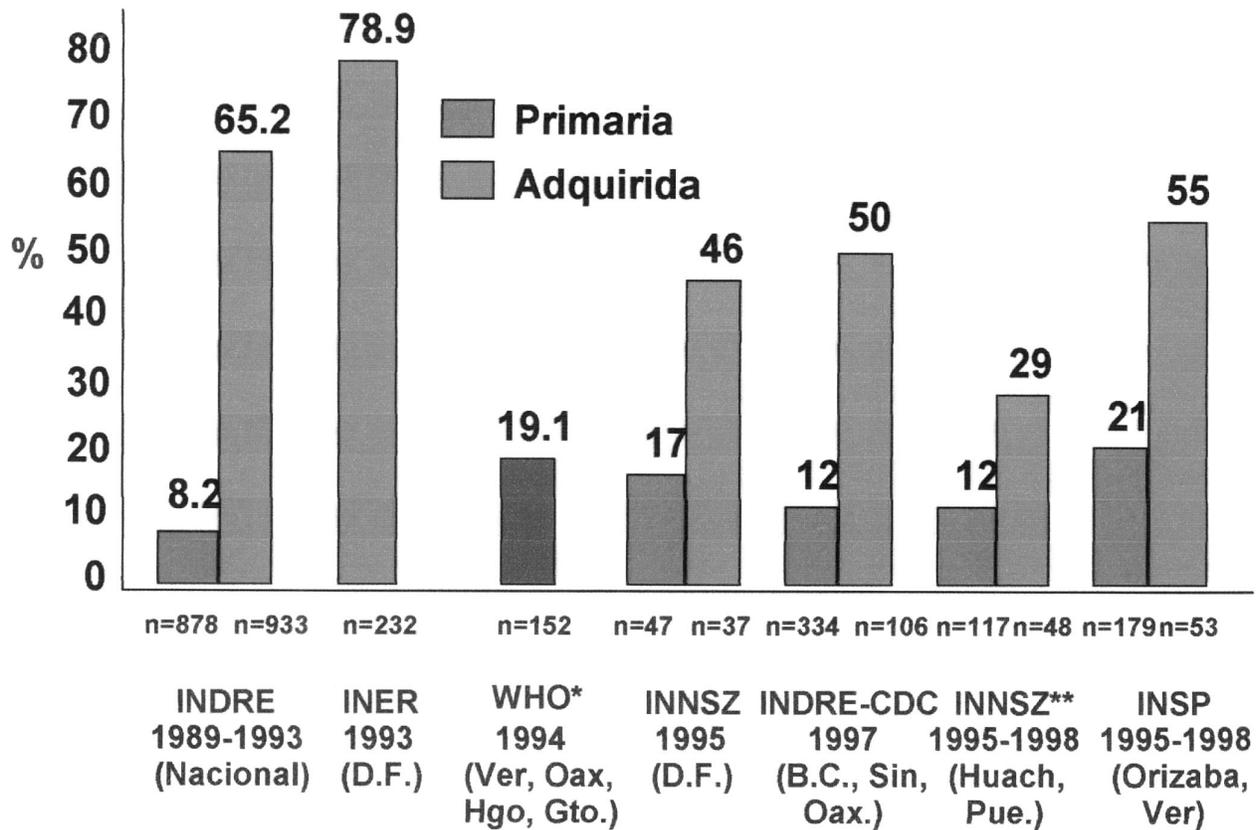
isoniacida en ambos estudios mexicanos fue superior a la mediana de ambos estudios multicéntricos de la OMS/UIATLD. Además, de manera preocupante, se aprecia una tasa primaria de multirresistencia en México superior a la que se observa en países con nivel semejante de desarrollo

Resistencia en *Mycobacterium tuberculosis* de 35 países



Adaptado de OMS, 1997
 Figura 1. Tasa de resistencia primaria a cualquier medicamento antimicrobiano o de multirresistencia (resistencia combinada a isoniacida y rifampicina) en *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes de treinta y cinco países.

Magnitud de la Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en México



* Resistencia inicial

** Solo a isoniacida

Figura 2. Descripción de las tasas de resistencia primaria y secundaria de tuberculosis en México

económico y social, al menos en el continente americano.

La tasa de multiresistencia en los casos de retratamiento se ha incrementado progresivamente en todo el mundo hasta alcanzar proporciones de verdadera alarma en varias regiones del mundo, especialmente en algunos países donde pareciera que han olvidado o abandonado los programas de control de la tuberculosis. En ambos estudios mexicanos se observó que una cuarta parte de los pacientes incluidos fueron casos de re-tratamiento lo cual pone en evidencia el debilitamiento del programa de control de la tuberculosis en México. En el estudio conducido por SS/CDC se reportó la tasa señalada anteriormente (22.4%) y en el estudio multi-institucional se reportó una tasa de 23%, con una cifra hasta del 29.1% en la zona de Orizaba. En ambos

estudios mexicanos las tasas de MDRTB fueron muy superiores a las medianas de los estudios multicéntricos de la OMS/UIATLD. Estos datos indican fallas preocupantes en el seguimiento del programa de control de la tuberculosis en México, como ha sido señalado recientemente por Enarson.¹¹ Es por ello, indispensable y urgente aplicar de manera ordenada y constante el programa TAES (DOTS) en todo el país con el propósito de evitar la transmisión al curar a la mayoría de los enfermos con tuberculosis pulmonar e impedir la generación de organismos resistentes al aplicar el tratamiento de manera correcta y supervisada.

La OMS ha reportado recientemente información referente a la resistencia antimicrobiana en tuberculosis, en la página web¹² de la misma organización han

presentado los datos de vigilancia de 35 países donde se coloca a México en el grupo de países con problemas de resistencia semejantes a Bolivia, Perú, Sierra Leona, entre otros, con una tasa de multiresistencia primaria del 6%, (Figura 1). La resistencia antimicrobiana de la tuberculosis en México ha mostrado incremento en las tasas de resistencia tanto primaria como secundaria.¹³⁻¹⁹ En la figura 2 se aprecia que la resistencia primaria, cuando menos a un antibiótico, ha tenido un comportamiento creciente en los diversos estudios realizados en México, hasta alcanzar el 21% en el estudio que realizamos en la región de Orizaba, Veracruz. Además, la resistencia secundaria se ha elevado hasta el 79% en el reporte del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias⁸ (centro de referencia) en 1993 y por encima del 50% en los diversos estudios de vigilancia realizados recientemente.²⁰⁻²¹

Como consecuencia del mejor conocimiento de la tuberculosis en México, recientemente se hizo una revisión exhaustiva de los tratamientos de la tuberculosis vigentes en México hasta el año 2000, ésta concluyó en la modificación de la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis²² en tres ángulos muy importantes: la implementación de la estrategia DOTS para el manejo de todos los pacientes con tuberculosis pulmonar, la administración de cuatro fármacos en el tratamiento primario con el objeto de disminuir el riesgo de falla terapéutica y la estructuración de los comités estatales para el tratamiento de los casos con sospecha o comprobación de resistencia antimicrobiana. **Agradecimientos:** Este estudio fue financiado parcialmente por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos proyecto AI34969, por la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos (USAID) convenio de colaboración HRN-A-00-96 90006-00 otorgado a la Universidad de Johns Hopkins, Escuela de Higiene y Salud Pública, Departamento de Salud Internacional y al Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, y por el CONACYT proyectos: G26264M y 30987-M.

Referencias

1. Jereb JA, Cauthen GM, Kelly GD, Geiter LJ. The epidemiology of tuberculosis. En: Friedman LN, ed. Tuberculosis: current concepts and treatment Boca Ratón, CRC Press, 1994:1-26.
2. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambregts-van Weezenbeek CS, Kim SJ, Chaulet P, Nunn P. Global surveillance for antituberculosis-drugs resistance, 1994-1997. N Eng J Med 1998;338:1645-1649.

3. Frieden TR, Sherman LF, Pablos-Mendez A, Kilburn J, Cauthen G, Dooley SW. The emergence of drug-resistance tuberculosis in New York City. New Eng J Med 1993;328:521-526.
4. Neville K, Bromberg A, Bromberg R, Bonk S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic: multidrug-resistant tuberculosis. Chest 1994;105:45-48.
5. Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. JAMA 1996;276:1229-1235.
6. García-García ML, Ponce-de-León A, Jiménez-Corona ME, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Balandrano-Campos S, Ferreyra-Reyes L, Juárez-Sandino L, Sifuentes-Osornio J, Olivera-Díaz H, Valdespino-Gómez JL, Small PM. Clinical consequences and transmissibility of drug resistant tuberculosis in Southern Mexico. Arch Intern Med 2000;160:630-636.
7. Kato-Maeda M, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del-Valle M, Ruiz-Palacios GM, Ponce-de-León A. Drug resistance among acid-fast bacilli smear negative tuberculosis patients in the Sierra Madre de México. Lancet 1999;353:1709.
8. García-García ML, Small PM, García-Sancho C, Mayor-Maya ME, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martínez M, Jiménez S, Canales G, Quiroz G, Yanez L, Valdespino-Gomez JL. Tuberculosis epidemiology and control in Veracruz, Mexico. Int J Epidemiol 1999;28:135-140.
9. Sifuentes-Osornio J, García-García ML, Small PM, Bobadilla-del-Valle JM, Kato-Maeda M, Matus-Ruiz MG, Martínez M, Martínez-Gamboa A, Maldonado S, Méndez P, Palacios-Martínez M, Chávez-Mazari B, Ponce-de-León A. Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* antimicrobial drug-resistance in three Mexican populations. Bull World Health Organ. Enviado a publicación.
10. Granich RM, Balandrano S, Santaella AJ, Binkin NJ, Castro KG, Márquez-Fiol A, Anzaldo G, Zárate M, Jaimes ML, Velázquez-Monroy O, Salazar L, Alvarez-Lucas C, Kuri P, Flisser A, Santos-Preciado J, Ruiz-Matus C, Tapia-Conyer R, Tappero JW. Survey of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in 3 Mexican states, 1997. Arch Intern Med 2000;160:639-644.
11. Enarson DA. Resistance to antituberculosis medications: Hard lessons to learn. Arch Intern Med. 2000;160:581-582.
12. <http://www.who.int/gtb/publications/globrep00/>
13. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Informe anual del departamento de micobacterias. Secretaría de Salud, Ciudad de México. 1993.
14. Olvera-Castillo R, Pérez-González LE. Resistencia secundaria en tuberculosis. Rev. Inst. Nac Enf Resp Mex 1993;6:185-190.
15. Laszlo A, de Kantor IN. A random sample survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America. Bull World Health Organ 1994;72:603-610.
16. Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León LA, Camacho-Mezquita FE, Bobadilla-del-Valle JM, Infante-Suárez ML, Ramírez Fernández N, Hernández-Gómez L, Nelson AM. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis* from Mexican patients: I clinical characteristics and risk factors. [Resistencia antimicrobiana en *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes mexicanos: I. Características clínicas y factores de riesgo]. Rev. Invest. Clín. (Mex.) 1995;47:273-281.
17. Centers for Disease Control. Population-based survey for drug resistance of tuberculosis, Mexico, 1997. MMWR. 1998;47:371-375.
18. Kato-Maeda M, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del-Valle M, Ruiz-Palacios GM, Ponce-de-León A. Drug resistance among acid-fast bacilli smear negative tuberculosis patients in the Sierra Madre de México. Lancet 1999 May 15;353(9165):1709.
19. García-García ML, Jiménez-Corona ME, Ponce-de-León A, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Balandrano-Campos S, Ferreyra-Reyes L, Juárez-Sandino L, Sifuentes-Osornio J, Olivera-Díaz H, Valdespino-Gómez JL, Small PM. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in a suburban community in southern Mexico. Int J Tuberc Lung Dis 2000 Dec;4(12 Suppl 2):S168-S170.
20. Amaya-Tapia G, Martín-Del Campo L, Aguirre-Avalos G, Portillo-Gomez L, Covarrubias-Pinedo A, Aguilar-Benavides S. Primary and acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Mexico. Microb Drug Resist 2000;6:143-145.
21. Yang ZH, Rendón A, Flores A, Medina R, Ijaz K, Llaca J, Eisenbach KD, Bates JH, Villarreal A, Cave MD. A clinic based molecular epidemiologic study of tuberculosis in Monterrey, Mexico. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:313-320.
22. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2. Diario Oficial de la Federación, 31 de octubre de 2000.1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

IV. La respuesta inmune en la tuberculosis

Eduardo Sada-Díaz*

A pesar de que se han realizado grandes esfuerzos para su control, la tuberculosis continua siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. La Organización Mundial de Salud estima que alrededor de un tercio de la población está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* y que si no hay cambio en su prevalencia, cerca de 30 millones de personas morirán en los próximos diez años.¹

Un grupo de trabajo de la OMS, señaló que en términos globales, América Latina tenía una incidencia de casos activos de 80 por 100,000 habitantes y que la tendencia a la reducción era menor de 5% anual en algunos países y nula en otros. Estas tasas varían substancialmente de un país a otro y se estima que, por ejemplo en el decenio de 1980 la incidencia fue menor de 10 en Canadá, Cuba y EUA; alrededor de 20 en Bahamas y Venezuela; 30 en Argentina y Uruguay; entre 40 y 50 en Brasil, Chile y México; más de 70 en El Salvador, Guatemala, Honduras y Nicaragua, y más de 100 o 200 en Bolivia y Haití.²

Debido a la asociación existente con pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana la tuberculosis se ha incrementado de manera dramática, predominantemente en países en vías de desarrollo, pero también se ha demostrado un incremento importante en países desarrollados.

En México, la tuberculosis es la tercera causa de muerte después de neumonías y de las infecciones intestinales. Sin embargo, tiene el primer lugar en mortalidad causada por un sólo agente infeccioso y representa una pérdida anual de aproximadamente 96,000 años potenciales de vida.³

A pesar de que se cuenta con tratamiento antibacteriano relativamente barato y eficaz, el control de esta enfermedad enfrenta retos como la emergencia de cepas resistentes y la pobre adherencia de los pacientes infectados para cumplir con esquemas de tratamiento prolongado. Es por ello que la investigación en tuberculosis se enfoca hacia áreas de control de la enfermedad basada en intervenciones preventivas. Por otra parte, un mejor conocimiento de la respuesta inmune del huésped frente a *M. tuberculosis*, permitirá la manipulación de la misma a favor del huésped con un control adecuado de la infección.

Esta revisión tiene como propósito presentar en forma breve el conocimiento actual de la respuesta inmune a *M. tuberculosis* y su aplicación en el desarrollo de intervenciones para la prevención y el control clínico de esta enfermedad.

Inmunopatología de la tuberculosis

La respuesta inmune en TB tiene características similares a las observadas en enfermedades causadas por otras micobacterias como la lepra. La lepra como la tuberculosis es una infección granulomatosa crónica causada por *M. leprae* que afecta principalmente a la piel, nervios periféricos y mucosa nasal. La tuberculosis también comparte características con infecciones causadas por *M. avium* y *M. intracelular*, micobacterias genotípicamente distintas pero fenotípicamente indistinguibles y que constituyen el complejo denominado *M. avium* que afecta principalmente a personas inmunocomprometidas.

La respuesta que presentan la mayoría de los individuos PPD positivos sanos, sugiere una respuesta inmune eficiente y protectora. Estas personas, aun estando infectadas, no tienen evidencia de enfermedad ya que una respuesta inmune apropiada fue capaz de controlar la infección. El desarrollo de enfermedad clínica está en relación con una proliferación desordenada de la bacteria asociada a un daño tisular excesivo y sólo se presenta en una minoría de los individuos infectados. Este daño es el responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por ello es posible pensar que la regulación de la respuesta inmune que en casos de enfermedad puede, inicialmente ser deficiente y posteriormente, en relación con el avance de la enfermedad, ser excesiva podría prevenir significativamente la destrucción tisular de los pacientes que sufren tuberculosis clínica.

Papel de macrófagos y monocitos.

El fagocito mononuclear constituye un componente muy importante de la inmunidad mediada por células. Los mecanismos por los cuales estas células producen la muerte de patógenos bacterianos aún no están completamente esclarecidos. Las funciones efectoras antimicrobianas mejor caracterizadas son fusión del fagosoma-lisosoma, generación de reactivos intermediarios de oxígeno (RIO) por el estallido respiratorio y producción de reactivos intermediarios de nitrógeno (RIN).

El lisosoma es un organelo altamente complejo que contiene numerosas enzimas capaces de degradar un

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

rango muy amplio de macromoléculas. Para proveer condiciones óptimas para el funcionamiento de estas enzimas de degradación, el medio intralisosomal es mantenido a un pH cercano a 5 por una bomba de protones dependiente de ATP. Algunos microorganismos secuestrados dentro del fagosoma, al ser ingeridos por macrófagos, son sujetos a degradación por enzimas digestivas lisosomales transferidas a este compartimiento subcelular como resultado de la formación del fagolisosoma. *Mycobacterium tuberculosis* tiene la capacidad de inhibir la fusión de fagosoma/lisosoma impidiendo así su destrucción.²⁵

Las infecciones por microorganismos que producen una reacción granulomatosa crónica son el mejor ejemplo de la falta de eficiencia de los RIO en la defensa del huésped. Las razones son múltiples e incluyen un defecto en la activación que es secundario a fagocitosis mediada por receptores que no activan el mecanismo productor de RIO. También existe una resistencia intrínseca de la micobacteria a ellos y es necesario que se combinen con los RIN para aumentar significativamente la capacidad micobactericida.⁴

En el caso de bacterias intracelulares la vía citotóxica, dependiente de L-arginina, de macrófagos activados constituye un mecanismo antimicrobiano importante. El efecto bactericida de esta vía es mediado por óxido nítrico y se relaciona con los RIN generados a partir del sustrato de L-arginina por la acción de una forma inducible de la enzima óxido nítrico sintetasa. Estudios recientes demuestran una asociación entre el efecto antimicobacteriano de macrófagos murinos activados por citocinas y la activación citotóxica dependiente de L-arginina.⁵ Nuestro grupo recientemente ha obtenido datos interesantes sobre la producción de RIN en macrófagos alveolares aislados de pacientes con tuberculosis pulmonar y sujetos controles sanos. Nuestros resultados demuestran que después de la fagocitosis de *M. tuberculosis*, *in vitro* la producción de RIN es inocuo dependiente y que se requieren altas concentraciones de bacteria para inducir su producción. Concentraciones bajas y probablemente las que se encuentran durante enfermedad activa no inducen producción importante de RIN lo que nos hace dudar de la importancia de estos mediadores en la actividad bactericida en macrófagos alveolares humanos contra *M. tuberculosis*.⁶

Respuestas mediadas por linfocitos T y citocinas

Paradójicamente los macrófagos pueden servir como células huésped para la multiplicación de *Mycobacterium tuberculosis*. La activación de los macrófagos permite la erradicación de estas bacterias y ocurre cuando diversos mediadores solubles (citocinas) producidas por linfocitos

T activan los mecanismos bactericidas de los macrófagos (Figura 1). El interferón-gamma (IFN γ) y otras citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina-1 (IL-1), y la interleucina-6 (IL-6) son producidas por macrófagos infectados con *M. tuberculosis* y por linfocitos expuestos a productos micobacterianos.⁷ Estas citocinas además de ejercer efectos inmunorregulatorios median muchas de las manifestaciones clínicas de la tuberculosis. Son bien conocidos los efectos inmunopatológicos del TNF caracterizados por fiebre, pérdida de peso y necrosis tisular, todos ellos son también típicos de la tuberculosis.⁸ La IL-1, un pirógeno endógeno, puede contribuir a la presencia de fiebre tan característica de la tuberculosis.⁹ La IL-6, que aumenta la producción de inmunoglobulina por células B activadas,¹⁰ podría ser responsable de la hiperglobulinemia que se observa comúnmente en pacientes tuberculosos. A nivel tisular TNF sinergiza con IFN γ para aumentar la producción de metabolitos de óxido nítrico,¹¹ en teoría incrementando la muerte micobacteriana.¹² Por otra parte, estas citocinas son esenciales para la formación de granulomas y para poder contener la infección.¹³ Experimentos recientes con ratones transgénicos, que tienen deficiencia del receptor para TNF, demostraron que estos animales son incapaces de detener el crecimiento de la micobacteria.¹⁴

Los macrófagos también producen otras citocinas: interleucina-10 (IL-10) y el factor beta transformador del crecimiento (TGF β). La IL-10 podría suprimir la función de los macrófagos, indirectamente al inhibir la producción de citocinas por monocitos y linfocitos¹⁵ y directamente al disminuir la liberación de radicales libres de oxígeno.¹⁶ Los monocitos de la sangre de pacientes con tuberculosis no presentan aumento en la producción de IL-10¹⁷ pero sí lo presentan los macrófagos que se encuentran en la lesión tuberculosa.¹⁸ TGF β suprime la proliferación de células T y aumenta el crecimiento intracelular de *M. tuberculosis*, con supresión de la producción de TNF, IL-1, IL-6 y la liberación de radicales libres de oxígeno.¹⁹ Hay evidencia de que los monocitos de la sangre periférica y los macrófagos del granuloma pulmonar de pacientes con tuberculosis activa liberan TGF β .²⁰

Para la respuesta celular observada en la tuberculosis es fundamental el papel de los macrófagos en procesar y presentar antígenos a los linfocitos T.

La presentación de antígenos por macrófagos induce la proliferación de linfocitos CD4⁺ específicos. Esta subpoblación celular es esencial para montar una resistencia adquirida a *Mycobacterium tuberculosis*.

Actualmente se ha puesto especial interés en la secreción de citocinas por los linfocitos T activados por el bacilo de la tuberculosis. El linfocito CD4⁺ activado por antígeno secreta IL-2 que expande la respuesta inmune e IFN γ que es un potente activador de macrófagos. Estas

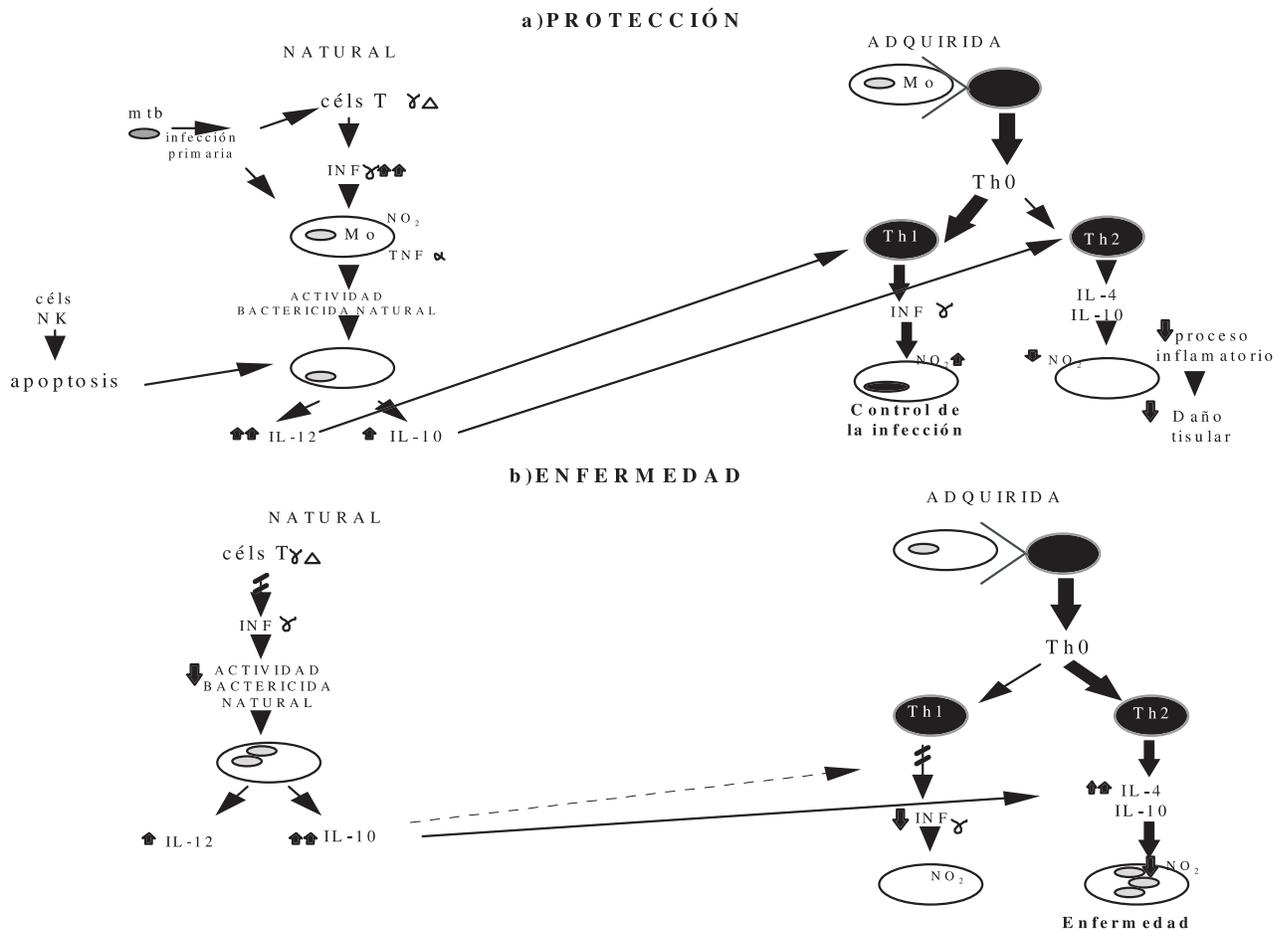


Figura 1. La relación huésped-micobacteria se puede dirigir hacia enfermedad (parte inferior) con predominio de la respuesta del tipo Th2 hacia la protección (parte superior) con mayor incremento de la respuesta del tipo Th1.

NO₂-Óxido nítrico

Células NK-Células "natural killer"

células que albergan a los bacilos, al ser activadas por IFN γ adquieren una mayor capacidad bactericida. La importancia de IFN γ ha sido claramente demostrada utilizando ratones a los cuales se les habían eliminado los genes que codifican la síntesis de IFN γ (ratones knockout); estos ratones desarrollaron una mayor susceptibilidad a la infección por *M. tuberculosis* cuando se comparan con ratones que sí tienen el gen de IFN γ . La mortalidad entre los ratones "Knockout" fue muy alta y se asoció a alteraciones histopatológicas similares a las vistas en humanos con SIDA.²¹

Hay observaciones que sugieren que en la respuesta inmune a *M. tuberculosis* pueden distinguirse, de acuerdo a sus perfiles de producción de citocinas, dos subpoblaciones de linfocitos T de ayuda: las células Th1 y Th2. En efecto, algunos datos indican que la subpoblación Th1 caracterizada por la secreción de IL-2 e IFN γ promueve las respuestas de hipersensibilidad retardada, y es responsable de la inmunidad protectora, mientras que los

linfocitos Th2 producen IL-4, IL-5, IL6 e IL-10, entre otras citocinas y son permisivos para la infección porque inducen una respuesta humoral ineficiente. Los linfocitos Th1 ejercen un efecto protector por su capacidad de secretar IFN γ que, como ya se señaló, es un activador de macrófagos. Además de los macrófagos los linfocitos T también parecen tener un papel efector, ya que se ha demostrado que tanto los linfocitos CD4+ como los CD8+ son capaces de lisar macrófagos infectados por bacilos, los cuales son liberados al medio extracelular y podrían ser destruidos por macrófagos activados por citocinas.

En ratones con infecciones experimentales por *M. tuberculosis* y en humanos con lepra esta forma de división de la respuesta Th1 y Th2 ha sido confirmada. Nuestro grupo ha demostrado que pacientes con tuberculosis pulmonar tienen una respuesta humoral con producción de anticuerpos y una pobre respuesta celular.²² El análisis de la producción de citocinas por linfocitos periféricos en estos pacientes ha demostrado ausencia

de interferón gamma y producción elevada de IL-10 lo que sugiere una respuesta tipo Th2. Por el contrario, los contactos sanos intradomiciliarios de estos pacientes con tuberculosis pulmonar, que no tienen datos clínicos de enfermedad pero sí tienen infección reconocida por una reacción de tuberculina positiva (PPD+), presentan una respuesta celular manifestada por proliferación de linfocitos ante antígenos de *M. tuberculosis*, estos sujetos no producen anticuerpos pero sus linfocitos tienen una alta producción de IFN γ .²³ Esta forma de respuesta en sujetos con protección para el desarrollo de tuberculosis corresponde a una respuesta Th1. En humanos la mejor y más dramática evidencia de la importancia de los linfocitos y sus mediadores, incluyendo IFN γ , es la alta prevalencia de tuberculosis grave en pacientes con SIDA quienes no tienen un número suficiente de células CD4.

Es muy importante conocer otros aspectos de la respuesta inmune en humanos y la inducción de las respuestas Th1 y Th2. Se ha descubierto que la inducción dependerá de la producción temprana, por los macrófagos, de una citocina denominada IL-12. La presencia de IL-12 dirigirá la respuesta inmune a una respuesta protectora tipo TH1 con producción de IFN γ mientras que la ausencia de IL-12 inducirá una respuesta Th2 con producción de IL-4 e IL-10 y llevará a una respuesta humoral inefectiva para el control de los patógenos intracelulares.²⁴ Se conoce que los macrófagos humanos normales después de fagocitar *M. tuberculosis* producen IL-12.²⁵ Esto nos ha llevado a postular la hipótesis de que los sujetos que desarrollan tuberculosis activa probablemente son deficientes en la producción de IL-12. Actualmente en el Departamento de Microbiología del INER se están realizando experimentos para confirmar o descartar esta hipótesis. Los datos preliminares demuestran que tanto los macrófagos de los pacientes con tuberculosis como los de los contactos sanos pueden expresar en forma idéntica los genes de IL-12.

En la figura 1 se presenta un esquema teórico desarrollado en nuestro departamento que nos ha permitido la exploración de diferentes aspectos de la respuesta inmune en tuberculosis. En dicho esquema se incluyen algunos aspectos de la respuesta plenamente demostrados, así como aspectos teóricos e hipotéticos de dicha respuesta. Incluimos dos modelos uno que corresponde a una respuesta inmune protectora y otro a una respuesta deficiente con desarrollo progresivo de enfermedad.

Uso potencial de inmunomoduladores en el manejo de tuberculosis

La importancia de estos conocimientos para el manejo clínico de la tuberculosis radica en la posibilidad de usar la

respuesta inmune a favor del huésped, así en tuberculosis humana grave podrían incluirse esquemas de tratamiento con IFN γ , ya sea por vía sistémica o en forma local, por ejemplo en aerosol, lo que permitiría la activación de macrófagos alveolares y un mejor control de *M. tuberculosis*. Recientemente se ha publicado la experiencia del uso del IFN γ subcutáneo para el tratamiento de infecciones por *Mycobacterium avium* en huéspedes no inmunosuprimidos, los resultados demostraron una buena respuesta terapéutica en pacientes que habían fallado al tratamiento con drogas convencionales.²⁶ Un grupo importante a evaluar es el de pacientes con tuberculosis producida por micobacterias resistentes a múltiples drogas. En 1997 un grupo de la Universidad de Cornell, en los Estados Unidos trató a algunos pacientes con tuberculosis pulmonar multiresistente, con IFN γ nebulizado. Los resultados mostraron mejoría clínica y por imagen en las lesiones pulmonares, sin embargo, al suspender el uso del IFN los pacientes se deterioraron nuevamente.²⁷

Estos estudios iniciales son seguramente el antecedente de otros estudios en tuberculosis humana, en los que se deberá establecer el papel de diferentes citocinas como adyuvantes al tratamiento con medicamentos, existiendo la posibilidad de acortar los tratamientos y evitar así que los pacientes los abandonen. Potencialmente existen otras citocinas además de IFN γ que podrán usarse en tuberculosis una de ellas será IL-12. En Sudáfrica el grupo de la Dra. Kaplan ha realizado estudios con IL-2 que parecen ser prometedores.²⁸ Otra sustancia de extraordinario interés es la talidomida, ya que por sus efectos antiTNF puede disminuir el daño tisular no controlado evitando la formación de cavernas, fibrosis y procesos inflamatorios muy graves.²⁹ Por su localización y el daño inmunológico secundario la tuberculosis meníngea es la candidata ideal para ser tratada con estas drogas.³⁰ Finalmente, vale la pena comentar que desde el punto de vista teórico el mejor tratamiento con inmunomoduladores será aquel con citocinas útiles y activadores de macrófagos vgr. IFN γ y moléculas comprometidas en evitar daño excesivo vgr. Talidomida. Estudios clínicos posteriores serán muy relevantes en este aspecto.

Progresos en vacunación en tuberculosis

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) fue desarrollado en 1906 y utilizado desde 1928, como la base para la producción de la vacuna más ampliamente utilizada en humanos. Esta vacuna tiene varias características favorables tales como que puede darse en forma muy segura después del nacimiento, genera protección en animales, es fácil de producir. A pesar de estas ventajas su uso aún es controvertible debido a diferencias en la

inducción de protección. Diversas hipótesis han sido propuestas para reconciliar la amplia variación en la eficacia del BCG en distintas poblaciones. Un meta-análisis publicado recientemente³¹ sugiere que el principal contribuyente para la variación en la eficacia de las vacunas podría ser la localización geográfica. En lugares distantes del ecuador el efecto protector de la vacuna parece ser superior. Los factores que podrían explicar estas variaciones tanto en la eficacia del BCG como en la incidencia de la tuberculosis son: condiciones climáticas, diferencias en el almacenamiento del BCG, exposición a luz solar, niveles de vitamina D en la población, composición genética de la población y diferencias locales en la virulencia de cepas de *M. tuberculosis* así como variación en la prevalencia de micobacterias no tuberculosas.³²

El diseño de una vacuna para reemplazar al BCG es un gran reto; para encontrarla se deben determinar los antígenos del bacilo que induzcan protección y encontrar un adjuvante apropiado para acarrear estos antígenos. La solución es compleja. Los mecanismos de inmunidad en tuberculosis requieren que una vacuna sea capaz de inducir respuestas de linfocitos CD4+ y CD8+ y que produzcan memoria inmunológica de larga duración. Para lograr esto, tal vacuna debe ser presentada por moléculas de la clase I y II llevando a una respuesta del tipo Th1 y al mismo tiempo evitando actividad de tipo Th2.³³ Actualmente hay optimismo en que se pueda desarrollar una vacuna mejorada contra la tuberculosis utilizando las nuevas herramientas de la biología molecular e ingeniería genética.

Uno de los hallazgos recientes más interesantes ha sido el desarrollo de vacunas denominadas DNA, éstas se basan en la obtención de secuencias de DNA que codifican antígenos micobacterianos inductores de inmunidad protectora.³⁴ Este DNA se introduce en un vector que se usa para inmunizar a los sujetos, habitualmente por vía intramuscular. Al liberarse el vector se incorpora a miocitos y el DNA dentro del núcleo se acopla al DNA de la célula huésped. Posteriormente, la célula huésped empezará a producir la proteína con la información contenida en el DNA de la bacteria y la expresará en la membrana de el miocito. Al exponer esta proteína a linfocitos T CD4 y CD8 éstos montarán una respuesta inmune. Al ponerse en contacto estas células de memoria con la bacteria o sus proteínas se inducirá una respuesta inmune protectora consistente en la producción de citocinas activadoras de macrófagos tales como IFN γ y, por otra parte, podrán activarse los mecanismos asesinos (de killing) y de lisis por células CD8.³⁴ Otra área de interés es utilizar BCG como base para una nueva vacuna. Mutantes auxotrópicas de BCG, es decir deficientes en las enzimas necesarias para su crecimiento, morirían lentamente en el organismo del huésped y serían muy útiles en individuos

inmunocomprometidos. Otros esfuerzos se enfocan a la producción de mutantes deficientes en Lipoarabinomana los cuales eliminan los efectos potencialmente negativos de esta molécula (por ejemplo, producción de citocinas inmunosupresoras e interferencia con la presentación de antígeno). La producción de vacunas de BCG que pueden secretar citocinas huésped-específicas es otro abordaje fascinante. Esto permitiría suprimir específicamente las respuestas antagonistas tales como la producción de IL-4 y TGF-beta.³⁵

Si la vacuna BCG es realmente ineficaz en algunas poblaciones, es posible mejorar su eficacia con la adición de genes que codifican factores de virulencia. A pesar de que la vacuna BCG es efectiva en estimular una respuesta del tipo II (linfocitos T CD4+), no está claro si es capaz de generar una respuesta del tipo I. Para ello sería necesario identificar primero las moléculas o enzimas que le permiten al *M. tuberculosis* escapar de los fagolisosomas hacia el citoplasma. Esto permitiría desarrollar una vacuna BCG recombinante capaz de inducir respuestas protectoras de CD4+ y CD8.³⁶

En relación con la identificación de antígenos micobacterianos inductores de inmunidad protectora que sean candidatos para desarrollar nuevas vacunas han existido diversos avances. Se ha observado que en animales vacunados con células transfectadas con el gen de la proteína de choque térmico de 65 kD, se induce protección. Se han purificado antígenos proteicos de *M. tuberculosis*, se ha probado la capacidad *in vitro* de algunos de ellos para inducir la proliferación de linfocitos T humanos productores de citocinas de tipo "inmunoprotector". Estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado que algunos antígenos como el de 30 kDa o también llamado Ag 85 son capaces de promover la proliferación de linfocitos productores de IFN γ .²³ En México será muy importante continuar con estudios sobre vacunas, ya que además de producir información universal útil, permitirá evaluar si en las condiciones locales alguna nueva vacuna inducirá protección en la población mexicana, con características genéticas particulares.

Conclusiones

El curso de la infección causada por *Mycobacterium tuberculosis* depende de un equilibrio entre los mecanismos inmunes de protección y de daño celular desencadenados en respuesta a este bacilo. Los avances en el conocimiento del control de estas respuestas tienen gran importancia para el desarrollo de nuevas estrategias relacionadas con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Desde el punto de vista de prevención primaria un mejor conocimiento de la respuesta inmune

permitirá el desarrollo de métodos más precisos capaces de medir la respuesta protectora de las nuevas vacunas y de diferenciar entre infección y enfermedad. Estos nuevos conocimientos mejorarán las pruebas para detectar sujetos infectados con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Desde la perspectiva de tratamiento clínico, el conocer la respuesta inmune permitiría mejorar los esquemas de tratamiento con un uso racional de inmunomoduladores que podrán controlar la respuesta inmune dañina y aumentar los mecanismos protectores para el control de *M. tuberculosis*.

Referencias

- World Health Organization. Tuberculosis a global emergency. WHO/TB/1994;94:177.
- Organización Panamericana de Salud. Las condiciones de salud en las Américas. Publicación científica No. 524. Washington, 1990.
- Ferreira E. Es necesaria la detección temprana de la tuberculosis. Ciencia Médica 1995;1:24-27.
- Zhu L, Gunn C, Beckman J. Bactericidal activity of peroxydinitrite. Arch Biochem Biophys 1992;298:452-457.
- Nathan CF, Hibbs JB. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. Curr Opin Immunol 1991;3:65-68.
- Torres M, Carranza C, Pérez C, Teran D, Escobedo D, Sierra J, Rich E, Sada E. (Decreased growth of *Mycobacterium tuberculosis* by alveolar macrophages from patients with pulmonary tuberculosis and production of nitric oxide Thirty second US Japan cooperative medical science program. Tuberculosis -Leprosy research conference. July 1998.
- Fenton MJ, Vermeulen MW. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. Inf Imm 1996;64:683-690.
- Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. N Engl J Med 1987;316:379-385.
- Dinarelo C. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. N Engl J Med 1984;311:1413-1418.
- Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. Immunol Today 1990;11:443-449.
- Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages: comparison of activating cytokines and evidence for independent production. J Immunol 1988;141:2407-2412.
- Bermudez LEM, Young LS. Tumor necrosis factor, alone or in combination with IL-2, but not IFN-g, is associated with macrophage killing of *Mycobacterium avium* complex. J Immunol 1988;140:3006-3013.
- Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguat PF, Vassali P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. Cell 1989;56:731-740.
- Flynn JL, Goldstein M, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CL, Scriber RD, Mak TW, Bloom BR. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. Immunity 1995;2:561-572.
- Mosmann TR, Moore KW. The role of IL-10 in crossregulation of Th1 and Th2 responses. Immunol Today 1991;12:A49-A53.
- Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin 10. J Exp Med 1991;174:1549-1555.
- Zhang M, Lin Y, Eyer DV, Gong J, Abrams J, Barnes PF. T-cell cytokine responses in human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Inf Immun 1995;63:3231-3234.
- Yaguang L, Zhang M, Hofman FM, Gong J, Barnes PF. Absence of a prominent Th2 cytokine response in human tuberculosis. Inf Immun 1996;64:1351-1356.
- Crawford RM, Leiby DA, Green SJ, Nacy CA, Fortier AH, Meltzer MS. Macrophage activation: a riddle of immunological resistance. En: Zwilling BS, Eisenstein TK. Macrophage - pathogen interactions. Immunology Series vol. 60. New York: Marcel Dekker, 1994:29-46.
- Toossi A, Gogate P, Shiratsuchi H, Young T, Ellner JJ. Enhanced production of TGF-beta by blood monocytes from patients with active tuberculosis and presence of TGF-beta in tuberculous granulomatous lung lesions. J Immunol 1995;154:465-473.
- Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon-gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. J Exp Med 1993;178:2249-2254.
- Torres M, Mendez P, Jimenes L, Teran L, Quezada R, Sada E. Comparison of the response against *Mycobacterium tuberculosis* antigens between a group of patients with tuberculosis and healthy household contacts. Clin Exp Immunology 96. 75, 1994.
- Torres M, Herrera T, Villareal H, Rich E, Sada E. Cytokine Profiles in Peripheral Blood Lymphocytes from Patients with Active Pulmonary Tuberculosis and Healthy Household Contacts in Response to the 30kDa Antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. Infection and Immunity 66 : 176-180, 1998.
- Trinchieri G. (1995). Interleukin-12: A proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. Annu. Rev. Immunol.:13:251-76.
- Fulton S, Johnsen J, Wolf S, Sieburth D, Boom H. (1996). Interleukin-12 production by human monocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis*: Role of phagocytosis. Infect.Immun.:64:2523-31.
- Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, Turner ML, Fleisher TA, Strober W, Gallin JI. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with IFN-gama. N Engl J Med 1994;330:1348-1355.
- Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug resistant tuberculosis con aerosolized interferon-gamma: preliminary results. Am J Resp Crit Care Med 1997;155:A255.
- Johnson J, Ress R, Wilcox P. Clinical and immune response of tuberculosis patients treated with low dose of IL2. Cytokine Mol Ther 1995, 1:185-196.
- Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, Akarasewi P, Burroughs M, Makonkawkeyoon S, Johnson B, Klausner JD, Rom W, Kaplan G. Thalidomide treatment reduces tumour necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. Mol Med 1995;1:384-397.
- Donald PR, Schoeman JF, Beyers N, Wel ED, Carlini SM, Olson KD, Mc Cracken GH. Concentrations of interferon-g, TNFa, and IL-1b in the cerebrospinal fluid of children treated for tuberculous meningitis. Clin Inf Dis 1995;21:924-929.
- Colditz GA, Brewe TF, Berkey CS et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. JAMA 1994;271:698-702.
- Wilson ME, Fineberg HV, Colditz GA. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmetter-Guérin vaccine. Clin Inf Dis 1995;20:982-991.
- Orme IA. Processing and presentation of mycobacterial antigens: implications for the development of a new improved vaccine for tuberculosis control. Tubercle 1991;72:250-252.
- Tascon RE, Colston MJ, Ragno S, et al. Vaccination against tuberculosis by DNA injection. Nature Medicine 1996;2:888-892.
- Bloom BR, Fine PEM. The BCG experience: implications for future vaccines against tuberculosis. En: Bloom BR. Tuberculosis: Pathogenesis, protection and control. Washington: American Society for Microbiology, 1994:531-557.
- Orme IA. Prospects for new vaccines against tuberculosis. Trends Microb 1995;3:401-404

V. Tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente

Miguel Angel Salazar-Lezama*

El Proyecto Global de Vigilancia de Resistencia a medicamentos Antituberculosos en 55 países llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional de Lucha Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) arrojó la primera revisión del nivel de farmacorresistencia en el mundo. Cepas resistentes a los medicamentos antituberculosos fueron encontradas en todos los países, sobre todo en aquellos en vías de desarrollo. Esta farmacorresistencia primaria a cualquier medicamento antituberculoso va desde el 2% en la República Checa hasta 41% en la República Dominicana, con una media del 10.4%. La prevalencia media es de 1.4%, con un rango de 0% (Kenya) a 14.4% (Lituania). En cuanto a la fármaco-resistencia adquirida a cualquier medicamento antituberculoso varió del 5.3% (Nueva Zelanda) al 100% (Ivanovo Oblast, Rusia), con un valor medio del 36%. La prevalencia media de TBMFR adquirida es del 13%, con un rango del 0% (Kenya) al 54% (Lituania).^{1,2}

La resistencia a fármacos antituberculosos y en específico la multifarmacorresistencia (TBMFR), (Isoniacida más Rifampicina) se ha catalogado como un fenómeno emergente que constituye una creciente amenaza para el control de la tuberculosis.³⁻⁵ Los resultados de los estudios de resistencia primaria a fármacos antituberculosos en América, coinciden con lo que se ha comprobado a escala mundial. La situación más grave se presenta en la República Dominicana, donde la irregularidad en el suministro y el uso inadecuado de los medicamentos, en el marco de un programa deficiente ha conducido al desarrollo de altas tasas de resistencia con cifras de multiresistencia del 6.6% de los nuevos pacientes con baciloscopia positiva.^{1,2}

Situación en México

México está considerado como un país de mediana prevalencia de tuberculosis. Los datos de 1999 reportan, según el estado, entre 4.2 y 37 casos nuevos por cada 100,000 habitantes. En nuestro país, la tuberculosis es la única enfermedad infecciosa ocasionada por un solo agente etiológico que se encuentra entre las 20 principales causas de muerte, sólo superada por las enfermedades infecciosas intestinales y la neumonía e influenza. Desde 1987 ocupa el 15° lugar de mortalidad y contribuye con el

15% de la mortalidad general; el promedio de edad a la muerte es de 54 años. Si se toma en consideración que más del 80% de los casos se debe a formas pulmonares que afectan principalmente a población en edad productiva, ello representa una cantidad muy considerable de años de vida potencial perdida.

La morbilidad por tuberculosis según grupos de edad es similar a la mortalidad; afecta sobre todo a menores de cinco y a mayores de 15 años. Sin embargo, los menores de 5 años contribuyen con 5.4% de los casos y su mayor riesgo es la forma meníngea, de la cual este grupo representa el 43% de los casos. Por su parte, los mayores de 15 años representan el 87.6% de la morbilidad, en ellos la localización pulmonar es la de mayor riesgo y representa el 89.5%.⁶

En este contexto y debido a un programa de control inadecuado, la resistencia a los fármacos antituberculosos ha aumentado. Herrera y cols.,⁷ en 1976 reportaron una resistencia inicial a la isoniacida y estreptomina del 3.9 y 14.3%, respectivamente. Ya, en 1982, Blancarte⁸ reportó 6.6% de resistencia inicial a la isoniacida, 0.8% a la rifampicina y 15.4% a la estreptomina. En 1995, Sifuentes,⁹ informó 9% a isoniacida, 2% a rifampicina y 12% a estreptomina. Por último en el Proyecto de Vigilancia de Resistencia a Fármacos Antituberculosos, Granich y col.,¹⁰ en el estudio de vigilancia de resistencia en tres estados mexicanos (Baja California, Sinaloa y Oaxaca), reportaron que la resistencia en casos nuevos y retratados a la Isoniacida fue del 12.9 y 50.5% respectivamente, para tasas de multifarmacorresistencia de 2.4 y del 22.4%, lo que habla de que en nuestro país también existen altos niveles de resistencia.

Tuberculosis multifarmacorresistente

La introducción, en 1968, de la rifampicina para uso terapéutico completó tres décadas de innovaciones científicas que proporcionaron varios agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de la tuberculosis. Los ensayos clínicos realizados por el Consejo Médico Británico y la UICTER¹¹ demostraron que el tratamiento acortado administrado bajo observación directa era exitoso en condiciones de campo. Desdichadamente, esta estrategia no se ha utilizado apropiadamente. Se espera que entre 1998 y 2030, se reporten 225 millones de nuevos casos y existan 79 millones de muertes.

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Respondiendo a esta situación, la OMS recomendó una estrategia llamada “DOTS” (Tratamiento bajo observación directa acortado, por sus siglas en inglés),¹² la cual incluye tratamiento estandarizado, supervisado. El DOTS o TAES en nuestro país (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) debe ser más accesible para los pacientes con enfermedad fármacosensible, para prevenir la adquisición de enfermedad fármacorresistente.

Existe una propuesta para tratar la enfermedad multifármacorresistente, “DOTS” plus, que se basa en proveer servicios adicionales en áreas en donde la enfermedad multifármacorresistente es prevalente.

En algunos lugares donde la prevalencia de TBMFR es alta, representa una desventaja para poder llevar a cabo un buen programa de control. Es por esta razón que la OMS, junto con otras organizaciones ha establecido un grupo de trabajo en “DOTS plus” para el control de la TBMFR. Este grupo ha desarrollado protocolos para proyectos piloto, sobre todo en países en vías de desarrollo, en donde el cultivo y las pruebas de sensibilidad no son accesibles para el tratamiento de la TBMFR.

Importancia de la estricta definición de la tuberculosis multifármacorresistente (TBMFR)

La TBMFR está estrictamente definida como una tuberculosis con resistencia al menos a isoniacida y rifampicina debido a que estos dos fármacos son la piedra angular en el tratamiento acortado. La resistencia combinada a estos dos medicamentos demanda un tratamiento con cuando menos cuatro fármacos, incluyendo una quinolona y un agente inyectable como aminoglucósido o capreomicina.¹³ Este tratamiento debe ser mantenido por 18-24 meses, es caro y produce múltiples efectos colaterales. Las tasas de curación, que varían del 82.5 al 96%, corresponden a pacientes VIH negativos con TBMFR o con enfermedad complicada. Sin embargo, en un estudio realizado por Goble y colaboradores¹⁴ únicamente el 56%

en una serie de 171 pacientes con TBMFR, VIH negativos se curaron a pesar de un tratamiento intensivo y prolongado. De tal manera que la resistencia a rifampicina tiene un importante impacto en la duración, acceso y éxito del tratamiento antituberculoso y justifica la estricta definición de TBMFR con resistencia simultánea a estos dos fármacos.

Diferencias entre TBMFR y otras fármacorresistencias

Varias preguntas acerca de la TBMFR permanecen sin respuesta. ¿Las cepas de TBMFR son tan virulentas y transmisibles como las de *M. Tuberculosis*? ¿Cuál es la efectividad de un tratamiento acortado estándar en comunidades con alta prevalencia de TBMFR?. Cuando uno se hace estas preguntas es esencial diferenciar la TBMFR de otras fármacorresistencias (OFR, monorresistencias o polirresistencias que no incluyen a isoniacida y rifampicina). Un ejemplo de lo anterior fue publicado por García-García y cols.,¹⁵ que estudiaron un grupo de 553 pacientes tratados en Orizaba, en donde el TAES se lleva adecuadamente y observaron que se curaron el 79% de los nuevos casos y 62% de los casos de retratamiento. Los programas TAES que incluyen a la rifampicina han mostrado que disminuye la prevalencia de fármacorresistencia, pero no la TBMFR. El Programa de Control de la Tuberculosis en Beijing¹⁶ introdujo en 1978 el tratamiento completamente supervisado y la rifampicina ha sido extensamente utilizada desde 1988. Vigilancia de fármacorresistencia al azar fueron conducidas bianualmente en 1978-1979 y 1991-1992, durante dichos períodos el número de casos de resistencia inicial a la isoniacida, estreptomycin y ácido para-aminosalicílico cayeron en forma importante. Sin embargo, la introducción de la rifampicina resultó en una prevalencia de resistencia a este fármaco del 1.7% en 1991-1992. El Programa Nacional de Tuberculosis en Corea instituido en los 80 dio lugar a mejoras importantes en las tasas de tratamientos

Cuadro I. Comparación de los resultados de los estudios de vigilancia de la resistencia antimicrobiana *Mycobacterium Tuberculosis* aislados de pacientes mexicanos

Tipo de resistencia	Estudio SS/CDC (n=460)		Estudio multi.institucional (n=949)	
	Primaria (n=334)	Secundaria (n=107)	Primaria (n=615)	Secundaria (n=210)
A cualquier antimicrobiano	43(12.9%)	54(50.4%)	95(15.4%)	87(41.4%)
Isoniacida	40(12%)	46(43%)	74(12%)	73(34.3%)
Rifampicina	10(3%)	31(29%)	21(3.4%)	56(26.7%)
Etambutol	10(3%)	18(16.8%)	11(1.8%)	7(3.3%)
Estreptomycin	40(12%)	31(29%)	28(4.5%)	16(7.6%)
Multirresistencia	8(2.4%)	24(22.4%)	18(2.9%)	48(22.9%)

completados y de curación. En vigilancias cada cinco años, de 1980 a 1995 la resistencia inicial a la isoniacida y la estreptomocina cayeron del 25% y 4.6%, al 4.9% y 1.9%, respectivamente.¹⁷ Caso semejante sucedió en Argelia,¹⁸ en donde la prevalencia de resistencia inicial a la isoniacida cayó del 34.2% al 10.3%. También en los Estados Unidos lo anterior ha sido demostrado, las tasas de resistencia inicial y de recaídas disminuyen en forma sustancial.¹⁹

La experiencia ganada en estos países sin problemas pre-existentes de TBMFR demostró que el tratamiento acertado redujo en forma importante los números absolutos de las llamadas otras resistencias. Sin embargo, mientras las otras resistencias fueron removidas del "pool" de casos crónicos con los tratamientos recomendados por la OMS, en Categoría I (2HRZE/4HR) y Categoría II (2SHRZE/1HRZE/5HRE), quedó un pequeño porcentaje de casos TBMFR.

Tratamiento estandarizado contra individualizado

Una prevalencia alta de TBMFR se debe a un pobre manejo de los casos de TB bajo condiciones inapropiadas de tratamiento. Cualquier intervención para tratar y/o controlar la TBMFR debe tener como su más alta prioridad corregir los errores dentro del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis con la Estrategia DOTS o TAES, ninguna estrategia para controlar la TBMFR servirá si no se fortalece el programa de control para casos nuevos.

¿Qué significa la estrategia "DOTS plus"?

En países industrializados, el manejo de la TBMFR se realiza con tratamientos individualizados sobre la base de regímenes de tratamiento con fármacos de segunda línea acorde al patrón de susceptibilidad del paciente. Sin embargo, no hay evidencias concluyentes de la posibilidad de usar estos regímenes en países de bajos y medianos recursos. Existen muy pocos datos publicados del éxito de los programas DOTS usando regímenes estandarizados en áreas con altos niveles pre-existentes de TBMFR. La ciudad de Nueva York da el único ejemplo de un programa DOTS que efectivamente ha reducido la prevalencia de TBMFR.²⁰ Sin embargo, el programa de la ciudad de Nueva York involucró múltiples intervenciones diferentes al DOTS, incluyendo rápido diagnóstico de laboratorio, tratamiento intensivo individualizado, extensa utilización de la quimioprofilaxis, y mejoría de los procedimientos de control de la infección. Existe otra experiencia con el tratamiento estándar acertado en poblaciones con alta prevalencia de TBMFR. Coninx y cols.,²¹ trataron, en estrategia DOTS, a un grupo de prisioneros en Baku, Azerbaidjan. Los datos de fármacorresistencia se obtuvieron

de 131 pacientes, únicamente 28 (21%) tuvieron cepas completamente susceptibles y 30 (23%) tuvieron TBMFR. El tratamiento recomendado por la OMS tuvo éxito en únicamente el 54% de la población estudiada; 71% de los que completaron el tratamiento se curaron.

Ante el aumento de los niveles de TBMFR, la OMS ha lanzado la iniciativa "DOTS plus" que consiste en la administración de un régimen estandarizado de fármacos antituberculosos de segunda línea sobre la base de la epidemiología de resistencia en el país o región, sobre todo en países de bajos o medianos recursos. De manera que se están realizando proyectos piloto de esquemas de tratamiento estandarizado, sobre todo en regiones catalogadas como "zonas calientes" (hot spots) por la OMS.²²

Algunos programas han utilizado exitosamente regímenes estándar con agentes de segunda línea para tratar la TBMFR. Los medicamentos son seleccionados con base en los perfiles de susceptibilidad de las cepas TBMFR en la comunidad. La ventaja de utilizar estos esquemas estandarizados es que únicamente en forma ocasional se hace vigilancia de la resistencia en laboratorios nacionales o supranacionales. Murray y el Programa de Control de Tuberculosis en China²³ con esquemas intermitentes, y Heldal,²⁴ en Nicaragua, reportan tasas de éxito del 81.1% en el primero y baja tasa de fallas en el segundo (4.3%). Un programa similar, utilizando kanamicina, ofloxacina, protionamida, clofacimina, etambutol, pirazinamida e isoniacida por tres meses, seguido de 12 meses de ofloxacina, protionamida, etambutol, pirazinamida e isoniacida y 6 meses de protionamida y etambutol se desarrolla actualmente en Bangladesh.

En contraste, otros programas exitosos de tratamiento contra la TBMFR han utilizado esquemas individualizados, en Corea,²⁵ fueron tratados 107 pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina, en base a los resultados de fármacosensibilidad. Sesenta y tres de éstos fueron elegibles para el análisis, durante el cual recibieron una media de 5.9 fármacos. El tratamiento tuvo éxito en 82.5% de los casos. Resultados parecidos se reportaron en un estudio realizado²⁶ en un Hospital en Nueva York de 1983 a 1993, en donde la sobrevivencia de los pacientes aumentó. Sin embargo, la estrategia de tratamiento individualizado requiere de personal capacitado, un laboratorio confiable que realice pruebas de sensibilidad. Ninguno de estos servicios es accesible en muchas regiones, especialmente en países en vías de desarrollo.

Sin importar si se prescribe tratamiento estandarizado o individualizado,^{27,28} el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) debe ser obligatorio.^{29,30} La importancia de la adherencia a esta última oportunidad de curación debe enfatizarse a los pacientes y familiares. Si la adherencia no ocurre hay un riesgo no sólo de falla sino de adquirir una resistencia adicional a los fármacos de segunda línea.

Referencias

1. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/97.229. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1997.
2. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
3. Chin DP, Crane ChM, Ya Diul M, Sun SJ, Agraz R, Taylor S, Desmond E, Wise F. Spread of Mycobacterium tuberculosis recommended elements of tuberculosis control. *JAMA* 2000;283:2968-2974.
4. Bastian I, Rigouts L, Van Deun A, Portaels F. Directly observed treatment, short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required?. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78(2):238-251.
5. Espinal MA, Kim SJ, Suárez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short course chemotherapy for drug resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000;283:2537-2545.
6. Tapia-Conyer R, Ruiz-Matus C, Ferreira-Guerrero E. Epidemiología de la tuberculosis en México. *Temas de Medicina Interna*. Sada DE, Sifuentes OJ, editores. Interamericana-MacGraw-Hill 1995;3:761-793.
7. Herrera CM, Blancarte L, Anzaldo G, Senties R. Resistencias primarias en 126 casos de tuberculosis pulmonar. *Salud Pública de México* 1976;18:111-114.
8. Blancarte L, Anzaldo G, Balandrano S. Resistencia primaria del Mycobacterium tuberculosis. *Salud Pública de México* 1982;24:321-327.
9. Sifuentes OJ, Ponce de León A, Camacho FE, Bobadilla JM, Infante ML, Hernández L, Nelson AM. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis en pacientes mexicanos. I. Características clínicas y factores de riesgo. *Rev Invest Clin* 1995;47:273-281.
10. Granich RM, Balandrano S, Santaella A, Binkin NJ, Castro K, Márquez A, et al. Survey of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in 3 Mexican states. *Arch Intern Med* 2000;160:639-644.
11. Schluger NW, Harkin TJ, Rom WN. Principles of therapy of tuberculosis in the modern era. In: Rom WN, Garay SM editores. *Tuberculosis*. Boston, Little Brown & Co., 1996:751-761.
12. What is DOTS? A Guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. WHO/CPC/TB/99.270. 1999.
13. Iseman MD. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-791.
14. Globe M, Iseman MD, Madsen L, Waite D, Ackerson L, Horsburgh R. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
15. García-García ML, Ponce de León A, Jiménez-Corona ME, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Balandrano-Campos S, et al. Clinical consequences and transmissibility in Southern Mexico. *Arch Intern Med* 2000;160:630-636.
16. Zhang LX. Trend of initial drug resistant of tubercle bacilli isolated from new patients with pulmonary tuberculosis and its correlation with the tuberculosis programme in Beijing. *Tubercle and Lung Disease*, 1995;76:100-103.
17. Kim SJ, Bai GH, Hong YP. Drug resistant tuberculosis in Korea, 1994. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1997;1:302-308.
18. Boulahbahl F, Khaled S, Tazir M. The interest of follow-up of resistance of the tubercle bacillus in a evaluation of a programme. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989;64:23-25.
19. Weis S, Slocum P, Blais F, King B, Nunn M, Matney B, Gómez E, Foresman B. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-84.
20. Fujiwara P, Larkin C, Frieden T. Directly observed therapy in New York City. History, implementation, results and Challenges. *Clinics in Chest Medicine* 1997;18:135-148.
21. Connix R, Mathieu C, Debacker M, Mirzoeff F, Ismaelov A, de Haller R, Meddings DR. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in prisons. *Lancet* 1999;353:969-73.
22. Scientific panel of the Working group on Dots-plus for MDR-TB. Guidelines for establishing dots-plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (mdr-tb) 2000. WHO/CDS/TB/2000.279.
23. Murray CJL. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly short course chemotherapy in 112,842 chinese patients with smear positive tuberculosis. *Lancet* 1996;347:358-62.
24. Hoidal E, Arnadottir T, Cruz J, Tardencilla A, Chacón L. Low failure rate in standardized retreatment of tuberculosis in Nicaragua: patient category, drug resistance and survival of "chronic" patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:129-136.
25. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:877-884.
26. Park M, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:317-24.
27. Farmer P, Bayona J, Becerra M, Furin C, Hiatt CH, Mitnick C, Nardell E, Shin S. The dilemma of MDR-TB in the global era. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:869-876.
28. Espinal MA, Dye C, Raviglione M, Kochi A. Rational "DOTS plus" for the control of MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:561-563.29. Davidson B. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest* 1998;114:1239-1243.
30. Ollé-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:137-141.

VI. ¿Por qué no se ha controlado la tuberculosis en México? Visión del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Jaime Villalba-Caloca*

El 24 de febrero de 1934 apareció publicado en el Diario Oficial de la Federación el decreto que establecía en México la campaña permanente contra la Tuberculosis.¹ Este representó uno de los primeros esfuerzos gubernamentales para combatir coordinadamente y a gran escala el terrible problema que en aquel entonces representaba la tuberculosis pulmonar.² Como parte de ese esfuerzo, en 1936 se inauguró el Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco que, junto con los dispensarios antituberculosos, se mantuvo al frente de la lucha contra esa enfermedad.³

Gracias a este esfuerzo, y al descubrimiento de los diversos fármacos antituberculosos que comenzaron a aparecer pocos años después, durante las siguientes décadas se logró un control razonable de este padecimiento. Sin embargo, en los últimos años hemos visto que en México, al igual que en otras partes del mundo, la enfermedad ha comenzado a resurgir.⁴ Este fenómeno, desde nuestro particular punto de vista, se puede explicar por las siguientes condiciones:^{5,6}

- Falta de atención en la organización epidemiológica.
- Deficiencia en la educación médica continua.

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

- Migración de grandes sectores de la población.
- Expansión del virus de la inmunodeficiencia humana.
- Deterioro de las condiciones sociales, económicas y de salubridad.
- Falta de resoluciones políticas verticales.

Según opinión de la OMS,⁷ en México hay ausencia de información epidemiológica. En una encuesta realizada en 1961-1962 se concluyó que el riesgo anual de infección era de 1.5%, que correspondía a una tasa de casos nuevos, con frotis positivo, de 75 por 100,000 habitantes. Actualmente, una estimación razonable del riesgo anual de infección en segmentos de población urbana sería de 0.5%, que correspondería a tasas de casos nuevos menores de 25 por 100,000 habitantes.

Sin embargo, en 1995 un grupo de revisores de la OMS⁸ formuló un modelo para estimar la incidencia de tuberculosis, en que conjugaron la baja notificación, los casos tratados en el sector privado, las tasas de mortalidad en pacientes tratados y no tratados, y el sub-registro de muertes por tuberculosis.

El resultado de la simulación fue que en México existía una incidencia de 27,000 a 50,500 casos anualmente, una tasa de incidencia de 31 a 57 por 100,000 habitantes, y que entre 0 a 40% de los pacientes no recibían tratamiento. Este análisis no concuerda con los reportes oficiales que hablan de 15,000 a 23,000 casos anuales con frotis positivo. Asimismo, se ha observado que se detectan aproximadamente el 70% de los pacientes bacilíferos y que el 30% restante, por diferentes motivos, no son descubiertos, originando el acumulo de fuentes de contagio.

Otro factor de mucha importancia es el relativo a la distribución de los medicamentos. En años anteriores se hacían compras consolidadas en el ámbito central y por este motivo la distribución se hacía difícil y lenta. Esto ocasionaba que los enfermos no tuvieran continuidad en su tratamiento. Actualmente, con la descentralización de los servicios de salud, el problema ha disminuido, pero todavía no se resuelve por completo, ya que las jurisdicciones sanitarias, que son las encargadas de repartir los fármacos a los centros de salud, no lo hacen de manera oportuna. (al INER acuden pacientes de diferentes centros de salud a solicitar medicamentos, porque en dichos centros no tienen existencia de fármacos antituberculosos).

Deficiencia en la educación médica continua

Las bases del tratamiento de la tuberculosis, conocidas desde hace varias décadas por investigaciones realizadas en el Instituto Pasteur de París no son aplicadas, en múltiples ocasiones, de manera correcta.

En nuestros días es claro que la terapéutica de este padecimiento debería darse en el primer nivel de atención, y sólo los casos complicados o con enfermedades subyacentes de difícil control serían manejados por el especialista o, en casos especiales, por un grupo multidisciplinario.

Desafortunadamente, lo más común es que ni el médico general ni los especialistas, tienen el conocimiento y la destreza para administrar el esquema de medicamentos antituberculosos de acuerdo con los criterios aceptados internacionalmente.

Aunado a lo anterior, tenemos la desgracia de que el tratamiento es largo, motivo por el cual, si el médico no logra convencer al paciente de que sea asiduo, el sujeto simplemente abandona el tratamiento. Esto causa un grave problema, la fármacorresistencia del bacilo a los principales agentes antituberculosos.

Diversos estudios documentan lo anterior:

Dr. Sifuentes: "Los resultados muestran tasas elevadas de resistencia a isoniacida y rifampicina, y de multiresistencia a *M. tuberculosis* aislado de pacientes mexicanos."⁹

Dra. García-García: "Aunque la multifármaco-resistencia tienda a disminuir en cuanto a su extensión, aún tiene un profundo impacto negativo en el control de la tuberculosis."¹⁰

Dr. Olvera: "El problema de fármacorresistencia se ve con más frecuencia en los servicios de atención médica de 2º y 3º nivel. Estos enfermos son el resultado de la deficiente organización del Programa de Control de Tuberculosis."¹¹

Dr. Laniado: "Una cuarta parte de los cultivos (120) aislados en el Laboratorio Estatal de Tuberculosis de Baja California son resistentes al menos a un agente antituberculoso, y uno de cada siete desarrolla gérmenes multifármacorresistentes."¹² Asimismo la bibliografía internacional en relación con la multifármacorresistencia, coincide con los trabajos nacionales en cuanto a porcentajes, a los altos costos que originan y, sobre todo, al grado de contagio de que son causa.

Migración de grandes sectores de la población

La migración y la tuberculosis marchan juntas. En el censo de 1990 se registraron 8,744 personas de origen oaxaqueño en el estado de Baja California Norte, y en 1996 la cifra creció a cerca de 35,000. Estos contingentes, en condiciones de vida paupérrimas, ocasionan cambios en las tasas de incidencia de varias enfermedades infecciosas, entre ellas la tuberculosis. Flujos Migratorios por Entidad Federativa, 1985 – 1990.¹³

En México no se han realizado estudios para conocer la dinámica del fenómeno migratorio de una forma más clara. Expansión del virus de la inmunodeficiencia humana.¹⁴

Expansión del virus de la inmunodeficiencia humana

La expansión del virus de la inmunodeficiencia humana ha provocado incremento y agravamiento de los enfermos con tuberculosis.

En 1995 había 100,000 individuos HIV positivos en México, y en ellos la tuberculosis pulmonar tenía una prevalencia del 3% en hombres y del 1.7% en mujeres.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, de entre 1991 y 2000 se internaron 1 053 pacientes con SIDA, de los cuales el 18% presentaban tuberculosis activa. Este reciente padecimiento ha hecho más difícil el control, ya de por sí delicado, de la tuberculosis.

Deterioro de las condiciones sociales, económicas y de salubridad

Las condiciones precarias y la ubicación geográfica de difícil acceso de un cierto porcentaje de la población mexicana hacen arduo el manejo de la tuberculosis.

Según datos del CONAPO, en 1990 había 15 millones de personas con alto y muy alto grado de marginación y 7 millones de individuos en 83 000 localidades aisladas.

Este simple hecho nos permite visualizar claramente lo escabroso que es el problema de la detección y control de la tuberculosis en sitios remotos del país.

Todos estos elementos, relatados brevemente, motivan que ante nosotros tengamos un pesado problema de salud pública, mismo que se ve agravado por la falta de resoluciones políticas verticales.

El control de la tuberculosis es heterogéneo y fragmentado, ya que las diversas Instituciones de Salud actúan libremente, sin apego a las normas administrativas, de registro, diagnóstico y de tratamiento establecidas.

Es por esto, que un paso fundamental para el control de este padecimiento es que haya la voluntad política de imponer a todas las Instituciones, ya sean públicas o

privadas, y a todos los médicos en general, el cumplimiento cabal de las reglas nacionales y de organizaciones internacionales para el control de este problema prioritario de salud pública en México.

Referencias

1. Cárdenas de la Peña E. **Del Sanatorio de Huipulco, al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Cincuenta años.** México: Ed. Secretaría de Salud, 1986, p. 27.
2. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York city. History, implementation, results and challenges. *Clin Chest Med.* 1997;18:135-148.
3. Cárdenas de la Peña E. Del Sanatorio de Huipulco, al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Cincuenta años. México: Ed. Secretaría de Salud, 1986, p. 303.
4. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, Baez J, Kochi A, Dye C, Raviglione MC. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis, treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000;283:2537-2545.
5. Benatar SR. Global disparities in Health and Human Rights: A critical commentary. *Am J Public Health* 1988;88:295-300.
6. Hawker JI, Bakshí SS, Shaikat A, Farrington CP. Ecological analysis of ethnic differences in relation between tuberculosis and poverty. *BMJ* 1999;319:1031-1034.
7. WHO. Tuberculosis control in Mexico: Joint programme review conducted by joint team secretary of health, Mexico, *Bull WHO* 1995;73:10-12.
8. Bastian I, Rigouts L, Van Deun A, Portaels F. Directly observed treatment, short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required? *Bull WHO* 2000;78:238-251.
9. Amaya-Tapia G, Martín del Campo L, Aguirre-Avalos G, Portillo-Gómez L, Covarrubias-Pinedo A, Aguilar-Benavides S. Microbial drug resistance. Primary and acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in western Mexico. *Microb Drug Resist* 2000;6:143-145.
10. García-García ML, Jiménez-Corona ME, Ponce de León A, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Balandrano-Campos S, Ferreyra-Reyes L, Juárez-Sandino L, Sifuentes-Osornio J, Olivera-Díaz H, Valdespino-Gómez JL, Small PM. *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in a suburban community in Southern Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(suppl 2):S168-S170.
11. Rodríguez Filiñana S., Olvera Castillo R, Quezada Zambrano R, Carvajal Gómez G, Villalba Caloca J. Ensayo clínico de un esquema terapéutico en enfermos tuberculosos drogorresistentes. *Neumol Cir Torax.* 1995;54:43-147.
12. Laniado Laborín R, Cabrales Vargas N. Tratamiento acortado estrictamente supervisado: Estrategia necesaria, pero no suficiente para controlar la tuberculosis en Baja California, México. Elevadas tasas de multidrogorresistencia en el Estado. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000;13:23-27.
13. Alvarez G, Halperin D, Blancarte L, Vázquez L. Factores de riesgo para resistencia a drogas antifímicas en Chiapas, México. *Salud Pub Mex* 1995;37:240-247.
14. Rico Méndez FG, Massey Reynau LF, Múgica Hernández JJ. El problema de la multirresistencia en tuberculosis pulmonar. Problema de ayer y hoy. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1997;10:50-53.