

IX. Resistencia de los antibióticos

9.1 Vigilancia de la resistencia antimicrobiana en la red del Cono Sur.

El Dr. Cristian Trigoso, expuso las actividades que se llevan a cabo en el marco de la vigilancia de la resistencia antimicrobiana en la red del Cono Sur y del Amazonas. Mencionó que en el año 2000 los países estuvieron de acuerdo en llevar a cabo la vigilancia de diversas especies comunitarias y hospitalarias (Cuadro 16).

Cuadro 16: Resistencia a los antimicrobianos: especies bajo vigilancia

| Hospitalarias | Comunitarias |
|---|--|
| <i>Enterococcus</i> spp. (<i>faecalis</i> y <i>faecium</i>) | <i>Salmonella</i> spp. |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Shigella</i> spp. |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | <i>Vibrio cholerae</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Neisseria meningitidis</i> |
| <i>Escherichia coli</i> (optativo) | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (invasivo) |
| <i>Enterobacter</i> spp. | <i>Haemophilus influenzae</i> (invasivo) |

Posteriormente, presentó los resultados de la resistencia a los antimicrobianos según el método de Kirby Bauer en *Salmonella* y *Shigella* en varios países de la región en el 2000. (Cuadros 17 y 18), así como los de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* (invasivo) en Paraguay de 1999 al 2001 (Cuadro 19), donde se percibe la tendencia al aumento de la resistencia a algunos antibióticos. En ese mismo país, a resistencia a los antibióticos en varias especies aisladas en hospitales desde 1998 al 2001 es aún mucho más marcada. Tal es el caso en *Klebsiella pneumoniae* (Cuadro 20 y Figura 8).

El aumento de la resistencia se evidenció también en El Salvador en especies aisladas en la comunidad años 1998 al 2000: *Vibrio cholerae* (Figura 9), *Streptococcus pneumoniae* (invasivo) (Figura 10), *Shigella flexneri* (Figura 11) y *Salmonella enteritidis* (Figura 12). El incremento en el porcentaje de aislamientos resistentes para distintos antibióticos de 1999 al 2001 se mostró también en Bolivia para *Salmonella* spp. (Cuadro 21), *Shigella* spp. (Cuadro 22), *Escheriquia coli* uropatógeno (Cuadro 23) y *Staphylococcus aureus* (Cuadro 24).

El Dr. Trigoso continuó su presentación mencionando que a pesar de la importancia de la resistencia a los antibióticos en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades de etiología bacteriana, y su importancia en el aumento de costos de las prestaciones médicas en la comunidad y en los hospitales, las autoridades sanitarias no tienen todavía como prioridad la promoción del uso racional de los antibióticos como medida efectiva para retardar la aparición de la resistencia. Al cierre de su alocución, agradeció a la Agencia para el Desarrollo Internacional, Estados Unidos, el apoyo brindado para fortalecer la vigilancia de la resistencia a los antibióticos en países Latinoamericanos.

Cuadro 17: Porcentaje de resistencia de *Salmonella* spp. en diferentes países de las Américas. 2000*

| N° de Muestras | AMP | | CTX | | CIP | | CHL | | SXT | | TCY | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|---|-----|----------------|-----|----------------|-----|----------------|
| | I | R | I | R | I | R | I | R | I | R | I | R |
| ARG 469 | 0 | 27 | 0.5 | 15 | 0 | 0 | 0.7 | 4 | 1.3 | 9 | NR | |
| BOL 602 | - | 47 | - | 3.5 | NR | | - | 9.9 | - | 21 | NR | |
| CHI 504 | 0.2 | 5 | NR | | 0.2 | 0 | 0.2 | 4 | 0 | 1 | NR | |
| COL 152 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.3 | 0 | 16 | 39 | 28 |
| PAR 135 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 1 ¹ | - | 4 ² | 20 | 8 ³ |
| PER 125 | 0 | 2.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.6 | NR | |
| VEN 136 | 4 | 1.5 | 3.6 | 0 | 0 | 0 | 0.7 | 0 | 0.7 | 2 | NR | |

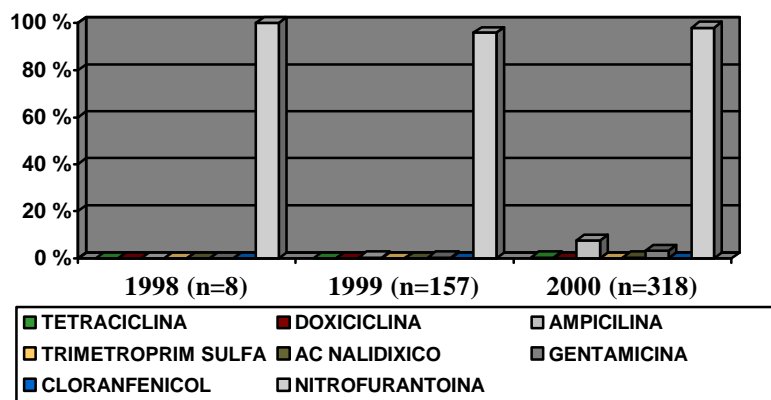
* Doc HCP/HCT/201/02. NR: no realizado. n¹=104; n²= 136; n³=75. AMP: Ampicilina; CTX: Cefotaxima; CIP: Ciprofloxacina; CHL: Cloranfenicol; SXT: Trimetropina-sulfametoxazol; TCY: Tetraciclina

Cuadro 18: Porcentaje de resistencia de *Shigella spp.* en diferentes países de las Américas. 2000*

| N° de Muestras | | AMP | | CTX | | CIP | | CHL | | SXT | | GENT | |
|----------------|------------------|-----|----|-----|-----|-----|---|-----|-----------------|-----|-----------------|------|----------------|
| | | I | R | I | R | I | R | I | R | I | R | I | R |
| ARG | 1956 | 0.4 | 80 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 38 | 1 | 62 | 0.5 | 0.6 |
| BOL | 840 | - | 68 | - | 4.2 | - | 0 | - | 58 | - | 38 | ND | |
| CHI | 270 | 0 | 85 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 64 | 0 | 73 | 0 | 0 |
| COL | 172 | 0 | 58 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 30 | ND | | 0 | 0 |
| ECU | 141 | 0 | 70 | 0 | 0 | 1.9 | 0 | 1.5 | 64 | 0 | 70 | 0 | 0 |
| PAR | 218 ¹ | 0 | 47 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | - | 80 ² | 1 | 77 ³ | - | 2 ⁴ |
| PER | 244 | 0 | 73 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 67 | 0 | 73 | 0 | 0 |
| VEN | 334 | 11 | 57 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 17 | 4 | 80 | 0 | 0 |

* Doc HCP/HCT/201/02. NR: no realizado. n¹=104; n²= 136; n³=75. AMP: Ampicilina; CTX: Cefotaxima; CIP: Ciprofloxacina; CHL: Cloranfenicol; SXT:Trimetropina-sulfametoxazol; GENT: Gentamicina

Figura 8: *Klebsiella pneumoniae* hospitalario. Paraguay 1998 - 2001



Cuadro 19: Streptococcus pneumoniae invasivo. Paraguay 1999 – 2001

| Año | OXA Iug | | | PEN | | | ERI | | | LVX | | | SXT | | | OFX | | | CHL | | | VAN | | | C | |
|------|---------|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|---|----|
| | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% |
| 1999 | 147 | - | 22 | 147 | 12 | 10 | 143 | 1 | 2 | - | NR | NR | 144 | 8 | - | - | NR | NR | 144 | 0 | 5 | 144 | 0 | 0 | - | NR |
| 2000 | 162 | - | 20 | 99 | 18 | 5 | 148 | 1 | 5 | - | NR | NR | 161 | 6 | - | - | NR | NR | 157 | 0 | 4 | 162 | 0 | 0 | - | NR |
| 2001 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | NR | NR | 34 | 0 | 6 | 37 | 0 | 0 | - | NR |

* Doc HCP/HCT/201/02. NR: no realizado; OXA: Oxacilina; PEN: Penicilina; ERI: Eritromicina; SXT: Trimetoprim-sulfametoxazol; OFX: Ofloxacina; CHL: Cloranfenicol; VAN: Vancomicina; CTX: Cefotaxima;

Cuadro 20: Klebsiella pneumoniae hospitalario. Paraguay 1998 - 2001*

| :Año | GEN | | | AMK | | | CIP | | | CEP | | | CAZ | | | CTX | | | SXT | | | IPM | | | A | |
|---------|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|----|----|
| | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% | R% | n | I% |
| 1998-99 | 44 | - | 41 | - | NR | NR | 87 | - | 3 | 18 | - | 72 | 75 | - | - | 90 | - | 78 | - | NR | 85 | - | 0 | - | NR | NR |
| 2000 | 66 | 0 | 50 | 64 | 20 | 25 | 63 | 5 | 5 | 48 | 0 | 58 | 57 | 0 | - | 57 | 0 | 61 | 61 | 0 | 16 | 54 | 0 | 0 | 27 | 2 |
| 2001 | 24 | 0 | 42 | 24 | 29 | 8 | 23 | 0 | 13 | 18 | 0 | 39 | 23 | - | - | 22 | 0 | 46 | 24 | 0 | 33 | 20 | 0 | 0 | 19 | 2 |

* Doc HCP/HCT/201/02. n:numero de muestras NR: no realizado; GEN: Gentamicina; AMK: Amicacina; CIP: Ciprofloxacina; CEP: Cefalotina; CAZ: Ceftazidima; CTX: Cefotaxima; SXT: Trimetoprim sulfametoxazol; IPM: Imipenem; AMC: Amoxicilina clavulónico

Figura 9: Resistencia *Vibrio cholerae*. El Salvador 1998 – 2000

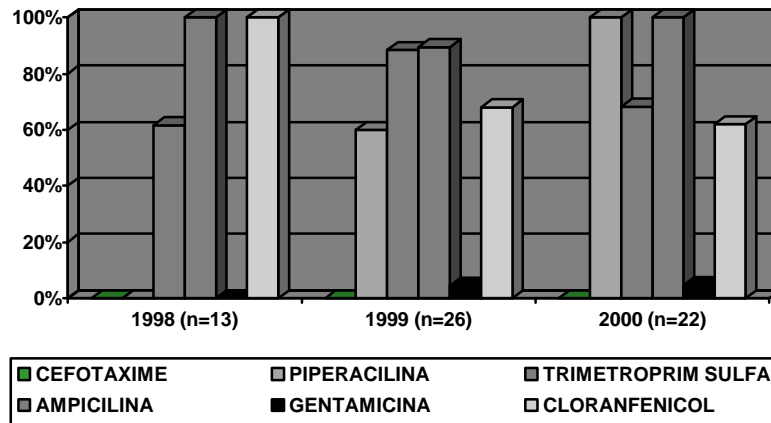


Figura 10: Resistencia a *Streptococcus pneumoniae*. El Salvador 1998 – 2000

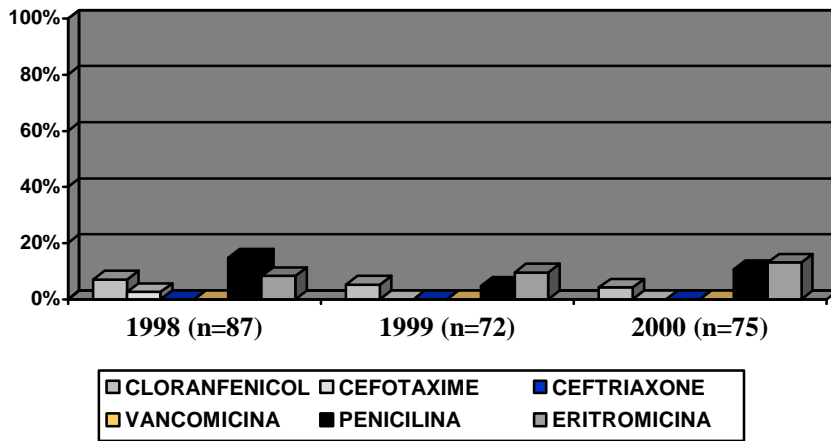


Figura 11: Porcentaje de resistencia, *Shigella flexneri*. El Salvador 1998 – 2000

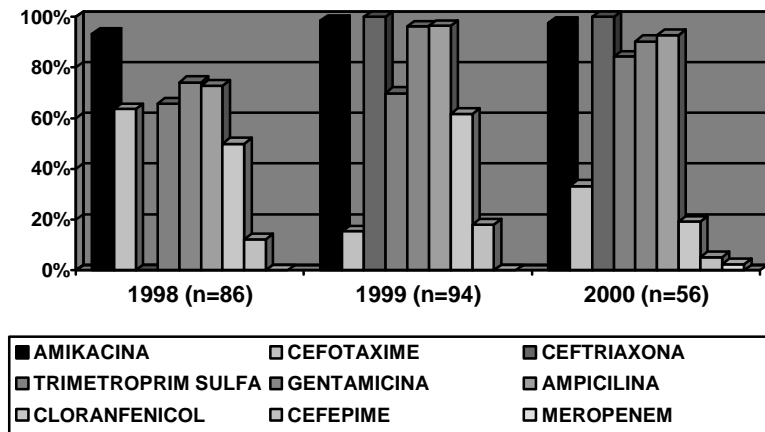
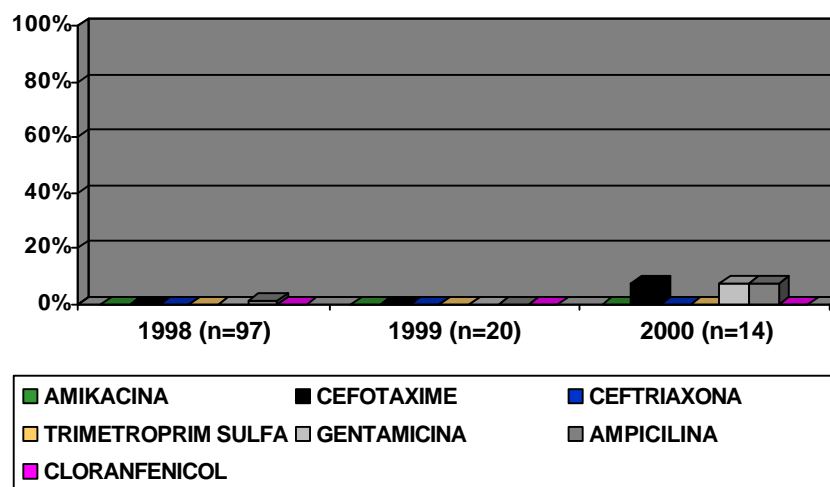


Figura 12: Porcentaje de resistencia, *Salmonella enteritidis*. El Salvador 1998 – 2000



Cuadro 21: Porcentaje de resistencencia, *Salmonella spp.* Bolivia*

| AÑO | N° de Aislamientos | AMP | CTX | CHL | SXT | NAL |
|------|--------------------|------|-----|-----|------|-----|
| 1999 | 396 | 45.5 | 1.8 | 7.8 | 16.2 | 6.4 |
| 2000 | 602 | 47.1 | 3.5 | 9.9 | 20.8 | 6.5 |
| 2001 | 690 | 46 | 3.7 | 7.6 | 21 | 6.5 |

* Doc HCP/HCT/201/02. AMP:Ampicilina; CTX:Cefotaxina; CHL:Clorafenicol; SXT:Trimetoprima-sulfametoxazol; NAL:Acido Nalidíxico

Cuadro 22: Porcentaje de resistencia, *Shigella spp.* Bolivia*

| AÑO | N° de Aislamientos | AMP | CTX | CHL | SXT | NAL |
|------|--------------------|------|-----|------|------|-----|
| 1999 | 560 | 67.1 | 3.8 | 55.1 | 68.3 | 4.1 |
| 2000 | 840 | 67.8 | 4.2 | 57.9 | 68.5 | 4.1 |
| 2001 | 881 | 73 | 4 | 58 | 69 | 5 |

*Doc HCP/HCT/201/02. AMP:Ampicilina; CTX:Cefotaxina;CHL:Clorafenicol; SXT:Trimetoprima-sulfametoxazol;NAL: Acido Nalidíxico

Cuadro 23: Porcentaje de resistencia, *Escherichia coli*,uropatogenico. Bolivia*

| AÑO | N° de Aislamientos | AMP | CTX | NOR | GEN | CEP | SXT | NIT | NAL |
|------|--------------------|------|-----|------|------|------|------|------|------|
| 1999 | 2309 | 72.7 | 7.5 | 16 | 13.3 | 48.1 | 69.3 | 12.3 | 17.3 |
| 2000 | 2472 | 69.3 | 8.3 | 15.9 | 14.3 | 43.2 | 73.7 | 11.8 | 26.2 |
| 2001 | 2417 | 69 | 5 | 16 | 15 | 42 | 61 | 11 | 24 |

* Doc HCP/HCT/201/02. AMP: Ampicilina; CTX: Cefotaxina; NOR: Norfloxacina; GEN: Gentamicina; CEP: Cefalotina; SXT: Trimetoprima-sulfametoxazol; NIT: Nitrofurantoina; NAL: Acido Nalidíxico

Cuadro 24: Porcentaje de resistencia *Staphylococcus aureus*, hospitalarios. Bolivia*

| N° de Aislamientos | OXA | ERI | CIP | GEN | VAN | TCY | CHL |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 646 | 18 | 24 | 14 | 27 | 27 | 0 | - |

*Doc HCP/HCT/201/02. OXA: Oxacilina; ERI: Eritromicina;CIP: Ciprofloxacina; GEN: Gentamicina; VAN:Vancomicina; TCY: Tetraciclina; CHL: Clorafenicol

9.2 Evaluación del desempeño

El Dr. Gabriel Schmunis se refirió a la emergencia constituida por la existencia de patógenos resistentes a los antibióticos y la utilidad de la vigilancia para conocer las especies involucradas; la prevalencia de la resistencia para sugerir opciones de tratamiento, y para comprobar la eficacia de las medidas de contención de la resistencia.

Explicó que los resultados de la resistencia se obtienen a través de una iniciativa proactiva que involucra a varios laboratorios de países de América Latina. En cada país existe un laboratorio coordinador (organizador) y varios laboratorios centinelas. El laboratorio organizador supervisa la garantía de calidad a fin de obtener confianza en los resultados obtenidos. Además, lleva a cabo la evaluación del desempeño mediante el envío periódico de paneles de bacterias a los laboratorios centinelas. El laboratorio centinela identifica las especies, realiza pruebas de susceptibilidad a los antibióticos y disemina información localmente. Las especies sujetas a vigilancia en los hospitales son: *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp.. Entre las comunitarias: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Desde que se instaló la vigilancia regional de *Salmonella* y *Shigella* en 8 países participantes en 1996, este número se expandió a 19 hasta el año 2000. Asimismo, el número de aislados en los que se determinó la susceptibilidad a los antibióticos en el año 2000, fue superior a lo realizado en años anteriores.

El Cuadro 25 compara la situación en ambos períodos en grupos de países con tradición en el tema.

Cuadro 25: Número de aislamientos de *Salmonella* y *Shigella* en los que se informa susceptibilidad a los antibióticos en distintos períodos.

| Bacteria | Nº de aislados | Año | Nº de países |
|-------------------|----------------|-------------|--------------|
| <i>Salmonella</i> | 1952 | 1987 – 1998 | 4 |
| <i>Shigella</i> | 5615 | 1983 – 1995 | 6 |
| <i>Salmonella</i> | >2000 | 2000 | 7 |
| <i>Shigella</i> | >4000 | 2000 | 8 |

La evaluación del desempeño de los laboratorios nacionales de referencia (Laboratorios Coordinadores /Organizadores Nacionales). Está a cargo del Laboratorio Nacional de Patógenos Entéricos, LNPE, Canadá, que envían un total de 15 cepas por año de *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae* (5 de cada una) a los laboratorios nacionales de referencia. En la evaluación se tiene en cuenta la identificación de la bacteria en cuestión y el tamaño del halo de inhibición de los antibióticos (metodo de Kirby Bauer). La diferencia entre el diámetro del halo obtenido por el Laboratorio Coordinador Nacional y el Laboratorio de Canadá no debería ser mayor a 2 mm.

La coincidencia en la identificación hasta género es de un 100%; sin embargo, esta coincidencia disminuye mucho en lo que se refiere a especie siendo excepcionalmente superior al 80%. Esto se debe a que los laboratorios carecen de antiseros para la tipificación (Cuadro 26).

Cuadro 26: Identificación de *Shigella*, *Salmonella* y *Vibrio Cholerae* en laboratorios participantes de la red. Porcentaje de concordancia. Año 1997 – 2000.

| Lab | 2000 | 1999 | 1998 | 1997 |
|-----|-------|-------|------|------|
| 1 | 73.3 | 73.3 | 62.2 | 60.0 |
| 2 | 73.3 | 93.3 | 83.3 | 66.7 |
| 3 | 86.7 | 93.3 | 93.3 | 73.3 |
| 4 | 100.0 | 73.3 | 83.3 | 73.3 |
| 5 | 80.0 | 53.3 | 80.0 | 66.7 |
| 6 | 86.7 | 93.3 | 67.8 | 73.3 |
| 7 | - | 33.3 | 26.7 | - |
| 8 | 73.3 | 100.0 | 83.3 | 66.7 |
| 9 | 33.3 | 16.7 | 33.3 | - |
| 10 | 26.7 | 33.3 | 80.0 | - |
| 11 | 76.3 | 75.0 | 36.7 | 86.7 |

15 muestras por año

Sólo un 60% de los laboratorios participantes tienen una coincidencia en el tamaño de los halos del antibiograma no mayor a 2 mm. Si se considera una diferencia de hasta 4 mm, aún existe un 16% de desacuerdo entre los Laboratorios Nacionales y el LNPE, Canadá. Sin embargo, las diferencias en la interpretación de los resultados del antibiograma son mucho menores (Cuadro 27).

Cuadro 27: Coincidencia en la interpretación entre el LNPE, Canadá y los laboratorios participantes

| Lab. | (Número (N°) / Porcentaje (%)) | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|--------------|-------------|------------|-----|-----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|--------------|-------------|--------------|------------|
| | Coincidencia | Discordancia | | | | % total | No. | | | % Error | | | | | |
| | | No. ensayos | S/S | I/I | R/R | | S/I | I/S | R/I | I/R | S/R | R/S | Men. | Gra. | MGra. |
| 1a | 90 | 57 | 5 | 15 | 85 | 4 | 1 | 3 | - | 5 | 9 | - | 6 | 15 | |
| 1b | 90 | 57 | 7 | 17 | 90 | 2 | 1 | 1 | - | 5 | 4 | - | 6 | 10 | |
| 2 | 90 | 54 | 3 | 20 | 86 | 7 | - | - | 1 | - | 5 | 9 | - | 6 | 14 |
| 3 | 90 | 58 | 5 | 21 | 93 | 4 | - | 1 | 1 | - | - | 7 | - | - | 7 |
| 4 | 80 | 50 | - | 23 | 91 | 6 | - | - | - | 1 | 8 | - | 1 | 9 | |
| 5 | 90 | 58 | 8 | 22 | 98 | 2 | - | - | - | - | 2 | - | - | 2 | |
| 6 | 90 | 52 | 6 | 24 | 91 | 1 | 2 | 2 | - | 1 | 2 | 6 | 1 | 2 | 9 |
| 8 | 90 | 58 | 9 | 22 | 99 | - | - | - | 1 | - | 1 | - | - | 1 | |
| 9 | 84 | 57 | 3 | 17 | 92 | 7 | - | - | - | - | 8 | - | - | 8 | |
| 10 | 84 | 55 | 7 | 17 | 94 | - | 3 | 1 | 1 | - | 6 | - | - | 6 | |
| 11 | 84 | 57 | 6 | 17 | 95 | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | 2.5 | 1.25 | 1.25 | 5 |
| 12 | 84 | 53 | 7 | 18 | 93 | 2 | 1 | 1 | 2 | - | 7 | - | - | 7 | |
| 13 | 90 | 62 | 4 | 15 | 90 | 4 | 1 | - | 1 | 3 | 7 | 3 | - | 10 | |
| 15 | 90 | 57 | 4 | 18 | 88 | 6 | - | - | - | 2 | 3 | 7 | 2 | 3 | 12 |
| 17 | 65 | 57 | - | - | 88 | 5 | - | - | - | - | 3 | 7 | - | 5 | 12 |
| TOTAL | 1291 | 842 | 74 | 266 | | 51 | 10 | 6 | 10 | 7 | 25 | | | | 127 |
| | | | 1182 | | | | | 109 | | | | 70.6* | 7.0* | 22.4* | |

El laboratorio 1a y 1b, es el mismo laboratorio que usó para los ensayos 2 marcas de agar diferente.

S: sensible; I: intermedio; R: resistente. Men.menor; Gra.grave; Mgra: muy grave. * Porcentaje de cada error en el total de 109 errores

En 14 de los 19 laboratorios participantes que realizaron antibiogramas con 6 antibióticos diferentes de las bacterias enviadas en ciego por el LNPE, Canadá, los resultados muestran que de 1291 antibiogramas, 1.182 coincidieron en la interpretación (91,55%). De los 109 en los que no hubo coincidencia (8.44%), el 70,6% fueron errores menores; el 7.0% errores graves; y el 22,4% errores muy graves (Cuadro 27). Se consideró como error menor una cepa susceptible (S), informada como de resistencia intermedia, (I); una intermedia informada como susceptible; una resistente (R) como intermedia; o una intermedia como resistente. Se consideró como error grave el informar como resistente una cepa susceptible (R x S); y error muy grave el informar como susceptible una resistente (S x R).

Los laboratorios Nacionales de Referencia de 7 de los países participantes, también recibieron 10 muestras en ciego de cualquier especie bacteriana de importancia médica, del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, INEI, Argentina. Los paneles de bacterias se enviaron 2 veces en el 2000. La coincidencia en el diagnóstico de género y especie fue superior al 80%; sólo en 3 de los 148 ensayos hubo errores en la identificación de género; y en 11 oportunidades se identificó el género pero no se intentó identificar la especie (Cuadro 28).

Cuadro 28: Evaluación del desempeño. Identificación bacteriana, de género y especie. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Argentina, vs. Laboratorios Nacionales de Referencia, 2000

| Identificación | Envío | | Envío 2 | |
|--|-------|----|---------|----|
| | N° | % | N° | % |
| Correcta de género y especie | 63 | 90 | 63 | 81 |
| Correcta de género e incorrecta de especie | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Correcta de género | 2 | 3 | 9 | 12 |
| Género incorrecto | 2 | 3 | 1 | 1 |

N° de laboratorios participantes: 8 lab de 7 países. Envío 1: 70 muestras. Envío 2: 78 muestras.

La coincidencia en el tamaño de la zona de inhibición de 2 mm o menos entre el INEI, Argentina, y los laboratorios participantes, fue del 58% de 353 ensayos; en el 19% de los ensayos los laboratorios participantes midieron de 2 a 4 mm mas que el INEI; mientras que en el 26% de los ensayos los laboratorios participantes midieron la zona de inhibición con una diferencia de > 4mm con el INEI (Cuadro 29). En un segundo envío de otras 10 cepas con las que se realizaron 349 ensayos, en el 65,3% de los mismos, hubo una coincidencia igual o menor a 2mm en la medición de la zona de inhibición entre el INEI y los laboratorios participantes. Sin embargo, cuando en 350 ensayos se comparó la interpretación del antibiograma, se obtuvo una mejor correlación, 95,7%, entre el INEI y los otros laboratorios (Cuadro 30). La mayor parte de los errores fueron errores menores (Cuadro 31).

Cuadro 29: Evaluación del desempeño. Coincidencia en la de inhibición entre Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Argentina, vs. Laboratorios Nacionales de Referencia , 2000

| Tamaño de la zona de inhibición | Acuerdo | |
|---------------------------------|---------|----|
| | N° | % |
| ? 2 mm | 193 | 58 |
| > 2 mm y < 4mm | 66 | 19 |
| < 4 mm | 94 | 26 |

Envío 1: cepas 1-10. OPS. N° de ensayos 353

Cuadro 30: Porcentaje de concordancia en la interpretación del antibiograma. Comparación entre el INEI, Argentina vs Laboratorios Nacionales de Referencia , 2000

| Tamaño de la zona de inhibición | Acuerdo | |
|---------------------------------|---------|------|
| | N° | % |
| ? 2 mm | 228 | 65.3 |
| > 2 mm y < 4mm | 81 | 23.2 |
| < 4 mm | 40 | 11.5 |

Ensayo de 350 muestras; 256 susceptibles; 77 Resistentes; y 17 Indeterminados.

Cuadro 31: Tipos de error de los Laboratorios Nacionales de Referencias en el antibiograma, 2000

| Tipo de error | N° de errores | |
|---------------|---------------|----------|
| | Ensayo 1 | Ensayo 2 |
| Menor | 11 | 9 |
| Grave | 8 | 5 |
| Muy grave | 2 | 1 |
| Total | 21 | 15 |

Ensayo 1: 351 muestras. Ensayo 2: 350 muestras

La presentación finalizó reafirmando la necesidad que los Laboratorios Nacionales de Referencia de la vigilancia de la resistencia bacteriana a los antibióticos, fortalezcan las actividades de garantía de calidad, de tal manera que resultados veraces en el antibiograma mejoren tanto la atención a los pacientes como las actividades de vigilancia.

9.3 *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente a las drogas: El problema en Latinoamérica

El Dr. Pedro Valenzuela inició su exposición mencionando que el fenómeno de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* se conoce desde los albores de la quimioterapia específica, vale decir, desde la aparición de la Estreptomicina (S). El tratamiento antituberculoso moderno, de corta duración, se sustenta en la asociación de Isoniacida (H) y Rifampicina (R) con la adición inicial de Pirazinamida (Z) y una cuarta droga, el Etambutol (E) o la S.

A comienzos de la década de los noventa la OMS acuña el término de multiresistencia (MR) para designar a la situación de resistencia a H + R, con o sin resistencia simultánea a otros fármacos de primera línea. En el mismo período, la OMS preconiza la vigilancia de la resistencia a drogas antituberculosas en general y de la MR en particular, mediante estudios de muestras representativas nacionales y con metodologías estandarizadas. Los estudios realizados en América Latina en la década de los noventa y patrocinados por la OMS, se analizan a continuación; es preciso consignar que varios países de la región ya tenían implementada dicha vigilancia y la han continuado hasta la fecha.

El análisis de las cifras entregadas por estos estudios identifica a República Dominicana, Argentina, Perú y México con elevados niveles de resistencia y MR Primarias (MRP) superiores al 2% para esta última; conviene precisar que el estudio de México corresponde sólo a tres estados y por lo tanto no es representativo de la situación nacional; la cifra de Argentina, 4.6% de MRP, tiene el sesgo de incluir una cantidad de enfermos tuberculosos VIH+, que se sabe tienen niveles de resistencia significativamente mayores; finalmente, República Dominicana ofrece algunas reservas en cuanto a la representatividad de la muestra estudiada. Sin embargo, estas consideraciones no menoscaban la seriedad de la situación en los países mencionados. A la inversa, destacan positivamente los bajos niveles de MRP de Brasil, Colombia, Cuba, Chile, Uruguay y Venezuela (Cuadro 32).

Con el objetivo de estimar mejor la real magnitud del problema, es conveniente relacionar los porcentajes de MRP de estos estudios, con el número de casos nuevos de tuberculosis. Considerando las últimas incidencias oficiales del año 1999, es posible observar por ejemplo, que para países como Perú, con alta incidencia, 24.500 casos, el 3.1% de MRP representa 760 casos anuales de enfermos nuevos, nunca tratados, multi-resistentes. Para Brasil, con una incidencia de 41.500, pero una proporción baja de MRP, 0.9%, la cantidad de pacientes multi-resistentes de todos modos es importante, alcanzando a 373 casos anuales. En el caso de Chile, con baja proporción de MR y baja incidencia, el número de enfermos nuevos multi-resistentes alcanza tan sólo a 7 casos. (Cuadro 33)

Cuadro 32: Resistencia primaria inicial y multiresistencia primaria a fármacos antituberculos en las Américas

| Países | Año | Numero | Resistencia primaria (%) | Multiresistencia primaria (%) |
|-----------------|-------------|---------------|--------------------------|-------------------------------|
| Argentina | 1994 | 606 | 12.5 | 4.6 |
| Bolivia | 1996 | 498 | 23.9 | 1.6 |
| Brasil | 1995-1996 | 2095 | 8.6 | 0.9 |
| Colombia | 1995-1996 | 763 | 8.3 | 0.7 |
| | 1997 | 241 | 8.7 | 0 |
| | 1998 | 254 | 4.6 | 0 |
| Chile | 1981 | 1737 | 7.9 | 0.2 |
| | 1984 | 1070 | 10.2 | 0.3 |
| | 1989 | 1167 | 10.4 | 0.9 |
| | 1995 | 920 | 10.8 | 0 |
| | 1996 | 732 | 9.3 | 0.4 |
| México | 1997 | 334 | 14.1 | 2.4 |
| Nicaragua | 1997 - 1999 | 179 | 11.2 | 1.1 |
| Perú | 1995 - 1996 | 1500 | 15.4 | 2.5 |
| | 1999 | 1825 | 17.9 | 3.1 |
| Rep. Dominicana | 1994 - 1995 | 303 | 40.6 | 6.6 |
| Uruguay | 1997 - 1999 | 484 | 1.7 | 0 |
| Venezuela | 1997 - 1999 | 221 | 4.1 | 0 |
| USA | 1995 | 13.511 | 12.3 | 1.6 |
| Total | | 12.063 | 12.0 | 1.2 |

Cuadro 33: Relación entre incidencia de casos nuevos de TB pulmonar, frotis positivo y multiresistencia primaria

| PAIS | Tasa por 100.000 | Nº | % MRP | Nº de Casos con MR |
|----------|------------------|--------|-------|--------------------|
| PERU | 97.0 | 24,500 | 3.1 | 760 |
| BRASIL | 25.0 | 41,400 | 0.9 | 373 |
| CHILE | 11.0 | 1,700 | 0.4 | 7 |
| MEXICO | 13.7 | 13,450 | 2.4 | 323 |
| REP.DOM. | 35.1 | 2,900 | 6.6 | 190 |

En cuanto a resistencia y MR Adquiridas (MRA) vale decir, aquella detectada en pacientes antes tratados, recaídas y abandonos que reingresan al programa, vuelven a ser preocupantes las cifras de Argentina, México, Perú y hasta el año 1997, Cuba (Cuadro 34).

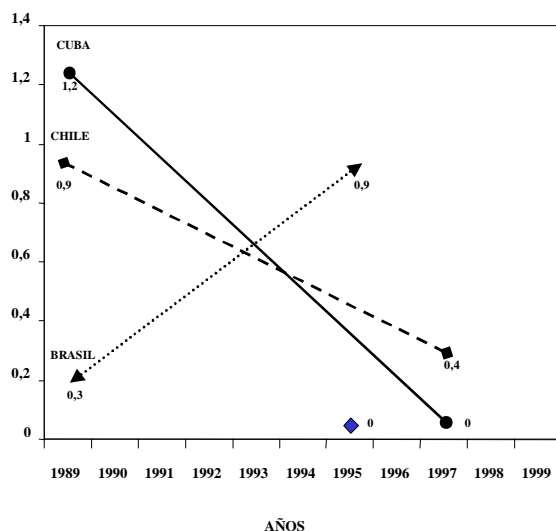
Cuadro 34: Resistencia adquirida y multiresistencia adquirida a fármacos antituberculos en países de la región de las Américas

| Países | Año | Numero | Resistencia adquirida (%) | Multiresistencia adquirida (%) |
|--------------|-------------|--------|---------------------------|--------------------------------|
| Argentina | 1994 | 288 | 41.3 | 22.2 |
| Bolivia | 1996 | 793 | 14.4 | 5.4 |
| Brasil | 1996 | 793 | 14.4 | 5.4 |
| Cuba | 1995-1996 | 23 | 8.7 | 13.0 |
| | 1997 | 25 | 36.0 | 24.0 |
| | 1998 | 43 | 32.6 | 7.0 |
| Chile* | 1985- 1988 | 1034 | 20.5 | 3.6 |
| | 1991 – 1995 | 1081 | 20.8 | 3.3 |
| | 1996 - 1999 | 1211 | 17.8 | 3.6 |
| México** | 1997 | 107 | 41. | 22.4 |
| Perú | 1995 – 1996 | 458 | 36.0 | 15.7 |
| | 1999 | 253 | 21.7 | 11.1 |
| Uruguay | 1997 - 1999 | 16 | 93.8 | 6.3 |
| Venezuela*** | 1997 - 1999 | 24 | 16.7 | 8.3 |

* Casos acumulados ** Solo en 3 estados *** Resultados preliminares

Tan importante como las cifras absolutas de MR lo son las tendencias observadas en países que cuentan con más de un estudio. Así se observa un aumento de MRP en Argentina, Brasil y Perú, y tendencias descendentes en Bolivia, Chile y Cuba. Estas tendencias traducirían indirectamente, el nulo o buen éxito respectivamente, obtenido por los programas nacionales, en orden a lograr un control de la situación de la MR en sus respectivos países (Figura 13)

Figura 13: Tendencia de la multiresistencia primaria en la región de las Américas



Las cifras absolutas, porcentajes y tendencias arriba analizadas, constituyen una de las vertientes de la vigilancia integral de la multi-resistencia: la actividad del laboratorio, a través de la ejecución de las pruebas de sensibilidad (PS) de los estudios periódicos ya mencionados. La otra vertiente, correspondería al Programa de Control de Tuberculosis, mediante el seguimiento de los casos ingresados a estos estudios, particularmente de los multi-resistentes y la evaluación de los resultados del tratamiento aplicado a ellos, a través del análisis de cohortes de estos pacientes. Este tipo de seguimiento permite conocer la tasa de curación de estos pacientes y el riesgo de fracaso del tratamiento atribuible a su condición de resistentes o multi-resistentes.

Tan sólo tres países de la región han efectuado esta segunda actividad de la vigilancia, confirmando lo observado en otras regiones, en cuanto a la significativa menor tasa de curación de estos enfermos y su riesgo de fracaso de 30% y más de 50%, cuando son portadores de MRP o MRA respectivamente y son sometidos a tratamientos primarios y retratamientos con las drogas de primera línea. El cuadro 35 muestra el riesgo del fracaso del tratamiento con fármacos antituberculosos según sensibilidad o resistencia en 6 países, entre los que se encuentran la República Dominicana y Perú.

Cuadro 35: Riesgo del fracaso del tratamiento con fármacos antituberculosos según sensibilidad o resistencia en 6 países de las Américas

**Tratamiento primario en resistencia primaria
(5.526 casos evaluados =6 países o regiones)**

| Sensibilidad | % fracasos | RR |
|------------------------------|------------|-------|
| Sensibles | 2.0 | -- |
| Todas las resistentes | 2.8 | 5.35 |
| Resist a S-E o Z sóloas | 2.0 | -- |
| Resist a H (sola o+ S,E o Z) | 4.0 | 3.06 |
| Resist a R (sola o+ S,E o Z) | 13.0 | 5.48 |
| MDR | 29.0 | 15.40 |

**Cuadro 36: Tratamiento secundario (retratamiento OMS)
en resistencia secundaria o adquirida
(876 casos evaluados =6 países o regiones)**

| Sensibilidad | % fracasos | RR |
|-------------------------|------------|------|
| Sensibles | 10.0 | -- |
| Todas las resistentes | 34.0 | 3.26 |
| Resist a S-E o Z sóloas | 10.0 | -- |
| Resist a H | 23.0 | 2.08 |
| Resist a R | 26.0 | 1.97 |
| MDR | 54.0 | 5.05 |

S = Estreptomina H = Isoniacida R = Rifampicina E = Etambutol Z = Pirazinamida. RR = Riesgo relativo MDR = Multidrogaresistente. Adaptación de "Chemotherapy for tuberculosis" JAMA 2000 Vol. 283 N° 19

La vigilancia de la resistencia entrega un diagnóstico de situación, el que necesariamente debería ser complementado con el adecuado manejo de la misma. Este manejo de la situación, puesta en evidencia por las actividades de vigilancia, debería contemplar a su vez dos componentes, el de la prevención de la génesis de la MR y el manejo de los casos multi-resistentes ya producidos.

La prevención implica disponer regularmente de drogas de primera línea, utilizarlas en eficientes y eficaces esquemas normados de tratamiento primario y secundario, administrarlos en forma gratuita y estrictamente supervisada, de modo de minimizar los riesgos de monoterapia por autoadministración, de abandonos y fracasos de tratamiento, condiciones todas determinantes en la génesis de la resistencia y MR. En suma, lo recién expuesto es sinónimo de aplicación integral de la estrategia "Tratamiento estrictamente supervisado" propiciada por la OMS. El segundo componente, el manejo de los casos producidos de MR, implica la necesidad de conocerlos precózmemente, para lo cual se hace indispensable contar con el soporte de laboratorio que garantice la disponibilidad de PS confiables y, lo más difícil y costoso, la posibilidad de administrar retratamientos con drogas de segunda línea.

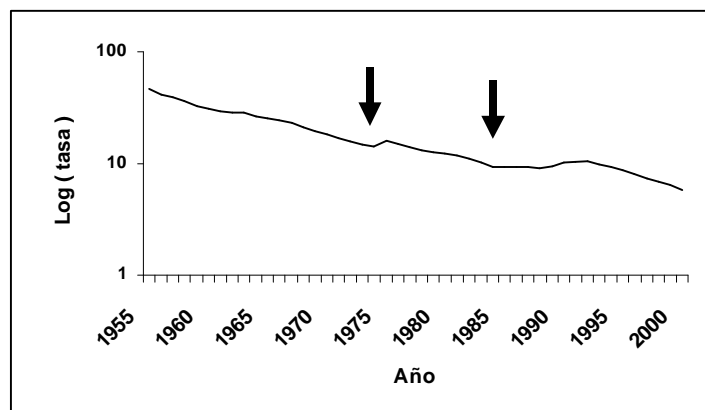
Como los resultados globales del manejo de los casos multi-resistentes distan mucho de ser satisfactorios, la conclusión obvia es que el énfasis debe ponerse en la prevención de la génesis de Multi-Resistencia. Algunos programas de países de la región pueden exhibir ya logros objetivos en este sentido, como una demostración de que esta es la única vía que permitirá un efectivo control de una de las mayores amenazas actuales para el buen éxito de los programas nacionales de control de la tuberculosis. Es preciso destacar que dichos países son precisamente aquellos que tienen un largo historial, con cobertura total, de lo que hoy se conoce como la estrategia de tratamiento acertado estrictamente supervisado (TAES).

9.4 Control de la Tuberculosis en los Estados Unidos

El Dr. Michael Iademarco, a fin de promover la discusión acerca de cómo mejorar la vigilancia de la tuberculosis, expuso la experiencia de los Estados Unidos en el control. Mencionó además alguna de las actividades internacionales realizadas en apoyo a los programas de control de México, Filipinas, Vietnam, India, y Brasil; las contribuciones a los estudios de resistencia a drogas en Perú, Rusia, países Bálticos y Sud África; las actividades colaborativas con OPS/OMS, la Unión Internacional contra la Tuberculosis, la Universidad de Harvard, la agencia de Cooperación Internacional de los Estados Unidos, la Cruz Roja, y la Agencia de Cooperación Japonesa entre otras.

Posteriormente, realizó un resumen retrospectivo sobre la incidencia de tuberculosis en el país (Figura 14) y señaló que la epidemia observada en 1992 tuvo múltiples causas, entre ellas el decaimiento de la infraestructura pública de control de la tuberculosis, la epidemia del VIH/SIDA, el inadecuado control de la infección en hospitales y prisiones, el aumento de la inmigración y de la multiresistencia.

Figura 14: Tasa de incidencia de Tuberculosis en los Estados Unidos. Histórico 1955 – 2000

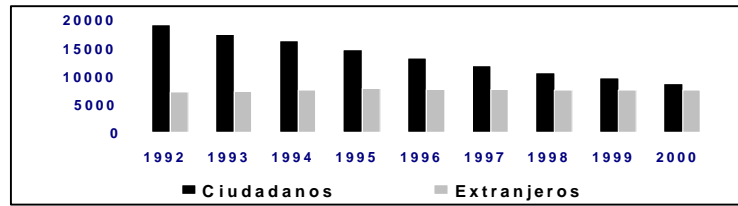


En respuesta a esa epidemia se desencadenaron una serie de acciones: vigilancia, capacitación, comunicación, apoyo a los laboratorios, y trabajo colaborativo con diversos actores sociales; desde el personal de salud y la comunidad organizada, hasta los medios de comunicación masiva. Las prioridades fueron identificar y tratar casos nuevos, investigación y tratamientos de contactos, búsqueda de casos y tratamiento de población de alto riesgo y vacunación con BCG.

En cuanto al criterios de verificación de los casos notificados, el 80% fueron diagnosticados a través del cultivo positivo; 1% a través de baciloscopia positiva y 12% fueron caracterizados como casos clínicos. El 80% del total de casos registrados fueron TB pulmonar, en el 96% de ellos se realizó cultivo y la investigación de contactos.

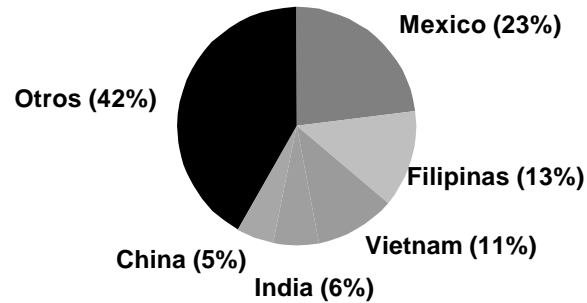
Como resultado de esta campaña, se registraron varios avances con respecto al control de la TB en los Estados Unidos, por ejemplo, el régimen de tratamiento con 4 drogas pasó de un 41% a un 78%; el uso del TAES de 36% a un 74%; el tratamiento se completó en un 79% de los casos a diferencia de lo observado antes de 1993 que era de un 64%; la realización de las pruebas para VIH paso de un 30% a un 48% y los VIH positivos disminuyeron de un 15% a un 10%. Sin embargo, todavía existe circulación de *Mycobacterium tuberculosis* en algunos grupos poblacionales minoritarios de los Estados Unidos – en su mayoría migrantes - que debido a la alta tasa de migración interna muchas veces escapan a los servicios que ofrecen los programas de salud (Figura 15).

Figura 15: N° de casos de TB en los Estados Unidos. Ciudadanos Americanos vs. Extranjeros. 1992 – 2000



La Figura 16, muestra la distribución de inmigrantes con TB según el país de origen.

Figura 16: Distribución de casos de TB pulmonar en inmigrantes según país de origen. 1993 - 2000



El Dr. Iademarco cerró su presentación reafirmando que entre las razones del suceso de la campaña contra la tuberculosis se podría citar el énfasis dado a la identificación y manejo de casos; la vigilancia (los clínicos demandan cultivos en la mayoría de los casos y existe notificación inmediata de casos por parte de los laboratorios); apoyo al y del sistema local y estatal de salud; verificación oficial de los casos y fortalecimiento de las acciones para que se ejecute tratamiento supervisado; promoción de la comunicación social, y fortalecimiento de las relaciones con los distintos sectores sociales.