

Valoración de la aplicación de un programa de prevención y control de tuberculosis

José Luis Puerto Alonso, Pedro García-Martos, Pilar Marín Casanova, Abel Saldarreaga Marín, Javier de la Vega Elías y José Mira Gutiérrez

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

ANTECEDENTES. Evaluar la aplicación de un programa de prevención y control de la tuberculosis en el área sanitaria de Cádiz.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se analizan los casos de tuberculosis diagnosticados microbiológicamente (tinción de Ziehl-Neelsen/auramina y/o cultivo en medio de Löwenstein-Jensen) desde 1996 a 2000, considerando las características epidemiológicas de los pacientes. Se realizó estudio de sensibilidad a partir de 1997 por el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset.

RESULTADOS. La tasa de infección tuberculosa desciende de manera progresiva desde 38,4 casos/100.000 habitantes en 1996, hasta 16,0 casos/100.000 habitantes en el año 2000. El porcentaje de hombres afectados por la enfermedad osciló a lo largo del estudio desde el 81,2% en 1996 al 70,0% en 2000. El 26,0% de los pacientes con tuberculosis eran positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1996, y el 27,5% en el año 2000. La sensibilidad del diagnóstico microbiológico aumentó de forma importante desde el 60,4% en 1996 al 67,5% en 2000. La multirresistencia (9,2% en 1997) prácticamente desaparece de nuestra área a partir de 1998 (1,6%).

CONCLUSIONES. La implantación del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en nuestra área sanitaria se ha mostrado eficaz, al conseguir una disminución de la tasa de infección por debajo de 25 casos/100.000 habitantes y una mejora en el rendimiento del diagnóstico microbiológico y en la adherencia de los pacientes al tratamiento. La enfermedad tuberculosa afecta cada vez más a mujeres, con independencia de si están infectadas por el VIH o no. En el momento actual, la resistencia observada en nuestra zona geográfica es escasa, sobre todo la multirresistencia.

Palabras clave: Tuberculosis. *Mycobacterium*. Resistencia. Tuberculostáticos.

Correspondencia: Dr. J.L. Puerto Alonso.
Avda. México. Parque Stadium, Bl. 6, 4º C.
11402 Jerez de la Frontera. Cádiz.

Manuscrito recibido el 1-03-2001; aceptado el 12-12-2001.

Evaluation of an applied program for the prevention and control of tuberculosis

BACKGROUND. To evaluate the efficacy of a tuberculosis prevention and control program applied in the health care area of Cadiz (Spain).

MATERIAL AND METHODS. Tuberculosis cases diagnosed by microbiological criteria (Ziehl-Neelsen/auramine smear and/or culture in Löwenstein-Jensen medium) from 1996 to 2000 were analyzed in relation to epidemiologic characteristics of the patients. Susceptibility studies were performed from 1997 onwards using the proportion method described by Canetti, Rist and Grosset.

RESULTS. The rate of tuberculous infections gradually dropped from 38.4 cases/100,000 inhabitants in 1996 to 16.0 cases/100,000 inhabitants in 2000. Along the study period, the percentage of men affected by the disease ranged from 81.2% in 1996 to 70.0% in 2000. In 1996, 26.0% of tuberculous patients were HIV-positive, and in 2000, 27.5%. The sensitivity of microbiologic diagnosis increased considerably from 60.4% in 1996 to 67.5% in 2000. Multi-drug resistance (9.2% in 1997) has virtually disappeared in our area since 1998 (1.6%).

CONCLUSIONS. Implementation of a plan for the prevention and control of tuberculosis in our geographic area was effective, resulting in a decrease in the infection rate to less than 25 cases/100,000 inhabitants, and improvements in microbiologic diagnosis and compliance with treatment. Tuberculous disease has affected an increasingly higher proportion of women, regardless of HIV status. Antimicrobial resistance, particularly multi-drug resistance is now low in our area.

Key words: Tuberculosis. *Mycobacterium*. Resistance. Tuberculostatic agents.

Introducción

La aparición del sida en la década de 1980 conllevó un aumento gradual e importante de enfermedad tuberculosa en nuestro país^{1,2} y en el resto del mundo³⁻⁷, que llegó a alcanzar unos parámetros de infección (riesgo anual de infección e incidencia) alarmantes a finales de la década. Así, la tasa anual de nuevos casos se situaba en España cerca de 40 casos/100.000 habitantes/año^{1,2,8}. Este hecho motivó la redacción e introducción de unos programas específicos en las distintas comunidades autónomas, a

partir del año 1989, con el fin de mejorar la prevención y el control de la enfermedad.

A pesar de ello, hasta el año 1996 los parámetros de infección no disminuyeron, manteniéndose estable la incidencia, que en el caso de su Andalucía suponía 30-35 casos/100.000 habitantes, según recoge el registro oficial de tuberculosis, afectando más a hombres (70%), jóvenes y pacientes con infección por el VIH (26%)⁹⁻¹¹. Estos resultados, junto a la aparición de cepas multirresistentes en algunas comunidades autónomas, incluyendo Andalucía¹²⁻¹⁴ y el difícil seguimiento de gran parte de los enfermos, muchos de ellos adictos a drogas por vía parenteral, justificaron la aprobación de un Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis por parte de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, en este mismo año, inspirado en el documento Control de la Transmisión Nosocomial de la Tuberculosis, editado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, en julio de 1995. El objetivo marcado por el programa fue disminuir la tasa de infección a menos de 25 casos/100.000 habitantes y la tasa de mortalidad a menos de 1/100.000.

Debido a que en nuestra área sanitaria de Cádiz la tuberculosis mantenía una tendencia al alza desde comienzos de la década de 1990, y a la inexistencia de un programa eficaz para el control de la tuberculosis, nos planteamos aplicar el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis promovido por la Junta de Andalucía. La finalidad de este trabajo es evaluar los resultados obtenidos después de 4 años de aplicación y analizar la evolución de la resistencia en *Mycobacterium tuberculosis* en el período estudiado.

Material y métodos

Se han estudiado 315 pacientes diagnosticados clínica y microbiológicamente de enfermedad tuberculosa en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, desde el 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2000, procedentes de nuestra área sanitaria que comprende unos 250.000 habitantes. Esta población se ha mantenido estable a lo largo de los años que abarca el estudio, al registrar la ciudad de Cádiz un descenso en el número de habitantes que ha sido absorbido por la otra ciudad de la zona sanitaria, San Fernando. De todos los pacientes se recabaron datos epidemiológicos respecto a sexo, edad y factores de riesgo.

El diagnóstico microbiológico se realizó en tres etapas sucesivas: demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes tras tinción mediante el método de Ziehl-Neelsen y/o auramina; cultivo en medios de Löwenstein-Jensen y Löwenstein-Jensen con piruvato al 0,4% (Soria-Melguizo, España), manteniéndose los cultivos 8 semanas hasta

descartarlos como negativos; e identificación de las cepas mediante hibridación de ADN con sondas genéticas (Gen Probe®, BioMérieux, Francia) y métodos convencionales, incluyendo sensibilidad al TCH (hidracida del ácido tiofeno-2-carboxílico) y a piracinamida^{15,16}.

El estudio de sensibilidad de las cepas se realizó a partir de 1997 por el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset (Biomedics, España), frente a los siguientes antimicrobianos: isoniacida (0,2 y 1 µg/ml), estreptomicina (2 y 3 µg/ml), etambutol (20 y 40 µg/ml), rifampicina (20 y 30 µg/ml), etionamida (0,5 y 1 µg/ml), PAS (0,5 y 1 µg/ml) y piracinamida (200 µg/ml). Se definió como resistencia global la resistencia a uno o más fármacos antituberculosos, distinguiendo entre resistencia simple y múltiple según afecte a un solo fármaco o a dos o más^{14,15}. Entendemos por multirresistencia la resistencia a isoniacida y rifampicina, con independencia de que incluya también otros fármacos^{13,17-20}. El análisis estadístico del estudio se realizó mediante el programa EpiInfo 6 v. 6,04a aplicando la prueba de la chi cuadrado (χ^2) para valorar la significación estadística.

Resultados

La tasa de infección tuberculosa en el área sanitaria de Cádiz presentó una marcada evolución al alza a partir del año 1990. El número de casos por 100.000 habitantes fue de 20,8 en 1990, 23,6 en 1991, 24,0 en 1992, 29,2 en 1993, 32,8 en 1994 y 33,6 en 1995. Tras la aplicación del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis, se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 1, que refleja la tasa de infección por 100.000 habitantes, los datos epidemiológicos de los pacientes, las características del diagnóstico microbiológico y el tipo de resistencia encontrada.

La tasa de infección tuberculosa en el año 1996, primer año de implantación del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis, fue de 38,4 casos/100.000 habitantes (96 pacientes), luego disminuyó de manera progresiva hasta el año 2000, que fue de 16,0 casos/100.000 habitantes (40 pacientes). En cuanto al sexo, el 81,2% fueron varones en el año 1996, y el 70,0% en el 2000. Los índices de coinfección de tuberculosis y sida oscilaron en el transcurso de los años, con un ligero aumento en el año 2000.

El diagnóstico se estableció mediante tinción y cultivo en la mayor parte de los casos. En el 40,9% del total de los pacientes, el diagnóstico sólo fue posible mediante cultivo. La rentabilidad de la tinción fue, pues, del 59,1%. Considerando el rendimiento anual, este porcentaje osciló desde el 59,4% en el año 1996 hasta el 67,5% en 2000,

TABLA 1. Características de la enfermedad tuberculosa en el área sanitaria de Cádiz (datos expresados en porcentajes)

Características	Años					
	1996	1997	1998	1999	2000	Total
Número de casos	96	65	61	53	40	315
Tasa/100.000 habitantes	38,4	26,0	24,4	21,2	16,0	25,2
Varones	81,2	75,4	81,9	66,0	70,0	76,1
VIH+	26,0	16,9	11,5	13,2	27,5	19,3
Diagnóstico solo por cultivo	40,6	43,0	47,5	37,7	32,5	40,9
Resistencia global	—	24,6	22,9	11,3	25,0	14,6
Resistencia simple (un solo fármaco)	—	9,2	8,1	7,5	17,5	6,9
Resistencia múltiple (más de un fármaco)	—	15,3	14,7	3,7	10,0	7,9
Multirresistencia (isoniacida + rifampicina o más)	—	9,2	1,6	1,9	2,5	2,8

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

observándose una disminución progresiva del número de casos diagnosticados exclusivamente por cultivo.

La resistencia global se incrementó en el año 2000 con respecto al año 1999 a costa de la resistencia simple. A partir de 1997 la multirresistencia observada sólo incluyó una cepa por año.

Discusión

El Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis, implantado por la Junta de Andalucía en el año 1996, contemplaba una estrategia basada en cuatro niveles de actuación. El nivel 1 o nivel central, situado en la Consejería de Salud, encargado de funciones de programación, coordinación, supervisión, evaluación de los servicios periféricos y formación del personal; el nivel 2 o nivel provincial, responsable de la aplicación del programa en las distintas provincias de la comunidad, realización de campañas informativas entre la población y actualización de los registros de tuberculosis; el nivel 3 o nivel de las unidades de referencia de tuberculosis, de naturaleza multidisciplinaria, ubicado tanto en centros de salud como en hospitales, se ocuparía de la localización de casos, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y estudio de contactos, debiendo existir una por cada 100.000-150.000 habitantes; y el nivel 4 o de atención primaria, sin funciones de diagnóstico y tratamiento de tuberculosis, que trataría de localizar nuevos casos.

Con la aplicación de este programa se ha comprobado que en el área sanitaria de Cádiz la tuberculosis ha disminuido de manera notable desde 1996 hasta la fecha ($p < 0,05$). Así, se ha conseguido una tasa de infección media para los 5 años estudiados de 25,2 casos/100.000 habitantes, que ha ido disminuyendo desde 38,4 casos/100.000 habitantes en 1996 hasta 16,0 casos/100.000 habitantes en el año 2000, muy por debajo de la tasa óptima que se fijaba en el programa. De acuerdo con los datos consultados, en el año 1997 la tasa de infección en Andalucía se situaba en 23,9 casos/100.000 habitantes, y en Cádiz en 26,0 casos/100.000 habitantes, ligeramente superior a la media de Andalucía^{9-11,21}.

En el último año del estudio se ha registrado un incremento de tuberculosis en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tras una disminución gradual que venía observándose en los años anteriores, fundamentalmente con respecto al año 1998 ($p < 0,05$). Este hecho puede estar relacionado, posiblemente, con la mayor incidencia de sida en heterosexuales que se refiere mundialmente y que también se evidencia en nuestra área, pues junto al incremento de pacientes tuberculosos VIH positivos se ha detectado un aumento del número de casos de tuberculosis en mujeres en los últimos 2 años, sobre todo en 1999, respecto a 1996 y 1998 ($p < 0,05$)²²⁻²⁶.

Observamos que el porcentaje de pacientes diagnosticados sólo por cultivo, es decir, aquellos casos en los que la tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa, ha disminuido de manera paulatina desde el 40,6% en el año 1996, hasta el 32,5% en el 2000. En la práctica, esto supone que la posibilidad de disponer de un microbiólogo experimentado, dedicado en exclusiva al diagnóstico de tuberculosis, representa una mejora de la sensibilidad de la tinción como medio de diagnóstico. De ello se infiere que la puesta en marcha de la unidad de referencia en nuestro

hospital (nivel 3 de actuación) supone una mejor utilización de los recursos disponibles para el diagnóstico.

Se aprecia en el año 1999 un descenso de la resistencia global respecto a los otros años del estudio. Este descenso coincide con una disminución de la resistencia múltiple. Por tanto, el incremento de la resistencia global en el año 2000 respecto a 1999 se produce a expensas, sobre todo, de la resistencia simple. Esta resistencia es particularmente elevada frente a etionamida, fenómeno para el que no encontramos explicación, ya que este fármaco no se utiliza en nuestros protocolos de rutina para el tratamiento de la tuberculosis¹⁷. La multirresistencia, sin embargo, ha desaparecido prácticamente de nuestra área, habiéndose detectado un solo caso por año desde 1997^{20,22}. El elevado porcentaje de multirresistencia en 1997 coincide con un brote epidémico nosocomial por *Mycobacterium bovis* registrado en los años 1995-1996, pero resuelto en 1998, que también afectó a otros hospitales¹⁸.

Según nuestra experiencia, el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis implantado en nuestra área sanitaria ha demostrado ser efectivo en cuanto a la disminución de la tasa de infección por debajo de 25 casos/100.000 habitantes. No se ha podido evaluar la eficacia de dicho programa, al no disponer de datos referentes a cumplimiento de tratamiento, visitas o cobertura de exposiciones. Por ello, se considera que todavía queda mucho por hacer y que no se deben descuidar los mecanismos de control, haciendo hincapié en el seguimiento de los tratamientos, sobre todo en los enfermos socialmente marginados e incumplidores²⁷⁻²⁹. En la actualidad hemos establecido el tratamiento directamente observado, que según algunos autores es la mejor manera de controlar a estos pacientes, y que en nuestra zona está consiguiendo excelentes resultados³⁰⁻³³.

Bibliografía

- Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica. Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultados de las encuestas realizadas por el grupo TIR en 1998. *Arch Bronconeumol* 1991;27:202-9.
- De March Ayuela P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991;97:463-72.
- Grupo de Trabajo tuberculosis e infecciones respiratorias (TIR) de la Society. *Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome*. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:492-6.
- Chaisson RE, Sloutkin G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1989;159:96-100.
- Sudne P, Ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: A global overview of the situation today. *Bull World Health Organ* 1992;72:149-59.
- Thever CP, Hoppewell PC, Elias D, Schechter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990;162:8-12.
- Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:17-21.
- Caminero JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, Pavón JM, Esparza R, Cabrera P. Epidemiología de la tuberculosis en la isla de Gran Canaria. *Med Clin (Barc)* 1991;87:8-13.
- Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Boletín Epidemiológico Semanal, enero de 1998;1-12.
- Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España (situación al 30 de junio de 1998). Registro Nacional de SIDA, 2/98.
- Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Boletín Epidemiológico Semanal, 1998;181-8.
- Esteban J, Gegúndez MI, García-Corbeira P, Soriano F. Incidencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a tuberculostáticos: aspectos clínicos e impacto sobre la terapia y evolución. *Enf Infect Microbiol Clin* 1993;11:415-9.

13. García-Martos P, González-Moya E, Mira-Gutiérrez J, De la Calle IJ, Pérez-Ramos S, Gutiérrez-Rodríguez J. Tuberculosis multirresistente en la Bahía de Cádiz. *Rev Diagn Biol* 2000;49:31-8.
14. Peña JM, Ortega A. Estudio Transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993- abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996;106:1-6.
15. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, Jacobs RF, Snider DE. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1990;142:725-45.
16. Sharp SE, Rywlin M, Sierra SG, Powiecka A, Poppiti RJ Jr. Löwenstein-Jensen media. No longer necessary for mycobacterial isolation. *Am J Clin Pathol* 2000;113:770-3.
17. Cohn DL, Bustreo F, Ravaglione MC. Drug-resistant tuberculosis: Review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. *Clin Infect Dis* 1997;24:121-30.
18. Jacobs RF. Multiple-drug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994;19:1-10.
19. Resistance to antituberculosis drugs. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:156-9.
20. Casal M, Gutiérrez J, Ruiz P. Estado actual de la resistencia múltiple a fármacos en la tuberculosis. *Rev Esp Quimioterapia* 2000;13:167-70.
21. Clavijo E, Sánchez MA, Anguita A, Viciana I, García A, Guerrero JM, et al. Evolución temporal de la tuberculosis e infección por el virus de inmunodeficiencia humana en la población atendida por un hospital de Málaga. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2000;18:310-3.
22. Kenyon TA, Ridzon R, Luskin-Hawk R, Schultz C, Paul WS, Valway SA. A nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 1997;127:32-6.
23. Albu E, Reed M, Pathak R, Riazi M, Sivakumar M, Fernandes, et al. Malignancy in HIV/AIDS: A single hospital experience. *J Surg Oncol* 2000;75:11-8.
24. Alcoba M, De Castro MR, Guerra JM, Pérez MR, Carro JA, Martínez Y. Infección por el VIH en el área sanitaria de León: Estudio de la incidencia. 1983-1997. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1999;17:19-23.
25. Chirgwin KD, Feldman J, Dehovitz JA, Minkoff H, Landesman SH. Incidence and risk factors for heterosexually acquired HIV in an inner-city cohort of women: Temporal association with pregnancy. *J Acq Imm Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:295-9.
26. Miller LG, Simon PA, Miller ME, Long A, Yu EI, Asch SM. High-risk sexual behavior in Los Angeles: Who receives testing for HIV? *J Acq Imm Defic Syndr Retrovirol* 2000;15:407-9.
27. Dye C, Williams BC. Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2000;97:8180-5.
28. Humma LM. Prevention and treatment of drug-resistant tuberculosis. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:2291-8.
29. Arora UK, Savin R. Revised National Tuberculosis Programme: Indian perspective. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42:21-6.
30. Mc Intive CR, Plant AJ, Hendrie D. The cost-effectiveness of evidence-based guideliness and practice for screening and prevention of tuberculosis. *Health Econ* 2000;9:411-21.
31. Decker CF, Lazarus A. Tuberculosis and HIV infection. How to safely treat both disorders concurrently. *Postgrad Med* 2000;108:57-60.
32. Moss AR, Hahn JA, Tulsky JP, Daley CL, Small PM, Hopewell PC. Tuberculosis in the homeless. A prospective study. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:460-4.
33. Smith KC. Tuberculosis exposure in a day-care center: Recommended management. *South Med J* 2000;93:877-80.