

La tuberculosis en Ceuta 2004-2005. Presente de un problema antiguo

Sr. Editor: La tuberculosis es una de las infecciones de mayor prevalencia en el mundo¹. España encabeza el número de casos junto con Portugal en tuberculosis en Europa occidental, pues tiene cinco veces la cantidad de casos que tienen países como Alemania, Holanda y los países nórdicos².

La prevalencia global de infección tuberculosa en España (26-27%) es muy superior a la de Estados Unidos (4-7,5%), y es consecuencia de muchos déficit históricos acumulados para alcanzar una adecuada planificación.

Durante años, la enfermedad tuberculosa viene y continúa incidiendo mayoritariamente sobre el grupo de edad comprendido entre los 20 y los 40 años. La tuberculosis pulmonar constituye la localización más frecuente y de mayor importancia epidemiológica, y es una forma de transmisión importante. El control de esta enfermedad depende de un tratamiento correcto y de un tiempo de adhesión del paciente al tratamiento adecuado.

La ciudad de Ceuta, por su situación geográfica en el norte de África fronteriza con Marruecos (con una prevalencia de tuberculosis superior a 100 casos/100.000 habitantes^{3,4}) y por sus particularidades interculturales, ha sido siempre señalada como una de las áreas geográficas con mayor prevalencia de esta enfermedad. Con una población oficial algo superior a 75.000 habitantes⁵, atiende a pacientes que acuden desde otros países limítrofes. Esto hace que la población a la que da cobertura sanitaria nuestra ciudad pueda ser tres o cuatro veces el censo anteriormente citado.

Hasta que el control microbiológico de la población no se actualizó en el año 2003, con la incorporación de procedimientos de descontaminación de muestras biológicas y siembras en medio líquido para micobacterias con detección automatizada, no se tenían datos microbiológicos precisos de la situación real de la enfermedad en la ciudad. Las tasas de incidencia y prevalencia, más que con bases microbiológicas, se forjaban mediante el juicio clínico-radiológico de los profesionales sanitarios, y la mayoría de los casos no eran confirmados mediante pruebas microbiológicas.

Se analizaron todos los casos de tuberculosis detectados microbiológicamente en el área sanitaria de Ceuta. Ésta incluye poblaciones de tres orígenes distintos, como son norteafricanos, europeos e indios; de éstos los dos primeros son los de mayor número de personas.

Para el cálculo de tasas de incidencia se utilizaron los datos del censo de población de 2004 con una población de 74.654 habitantes, y de 2005 con 75.276⁶; se excluyeron los casos de tuberculosis ocasionados por micobacterias atípicas. De los pacientes internados en prisión en el momento del diagnóstico, sólo se incluyeron a aquellos que tenían su residencia habitual en nuestra área sanitaria.

El período de inclusión de casos fue el comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2005. Se presenta el estudio de los aislamientos de estas micobacterias recuperadas de muestras biológicas recibidas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Cruz Roja. Las muestras han sido procesadas mediante tinciones directas de Ziehl-Neelsen, descontaminación de dichas muestras e inoculación en medio de cultivo líquido MGIT, y han sido introducidas para su incubación y detección en el sistema automatizado BACTEC MGIT 960[®] de Becton-Dickinson[®]. En el caso de detección de una muestra positiva, ésta era confirmada mediante tinción de Ziehl-Neelsen del vial. Tras su confirmación como muestra positiva, eran procesadas para antibiograma. Los antibióticos testados han sido isoniazida, rifampicina, estreptomycin y etambutol. La identificación definitiva se realizaba en el laboratorio de referencia de micobacterias del Instituto de Salud Carlos III. Las cepas multirresistentes se enviaron a este mismo laboratorio para confirmación y posterior derivación al Grupo Español de Trabajo sobre Tuberculosis Multirresistente de la Universidad de Zaragoza para tipificación genómica. Los datos se trataron con el sistema STATGRAPHICS Plus.

Durante este período, el total de muestras remitidas para estudio de micobacterias ha sido de 1.617. En 2004 se registraron 38 casos de pacientes positivos (134 muestras positivas), de ellos 9 pacientes (23,68%) lo fueron a través de baciloscopias directas y 29 (76,31%) mediante cultivos positivos en medio líquido. Asimismo, en 201 pacientes estudiados no se obtuvo la micobacteria (581 muestras negativas).

En cambio, durante 2005 fueron 49 pacientes (162 muestras positivas) los registrados como positivos con 11 casos de baciloscopias positivas (22,44%) y 38 cultivos positivos (77,55%). En este período 252 pacientes estudiados fueron informados como negativos (740 muestras).

La primera muestra detectada como positiva ha sido preferentemente de origen respiratorio (73 esputos, 5 líquidos pleurales, 3 broncoaspirados).

También se produjeron aislados de otro tipo de muestras, como orina, líquido cefalorraquídeo y jugo gástrico. Sólo cuatro pacientes han mostrado multirresistencias combinadas a isoniazida y rifampicina, correspondiendo a un brote familiar.

Los datos demográficos y microbiológicos se han introducido en una base de datos en el laboratorio de microbiología, la cual cumple con los requisitos de la ley de protección de datos y es administrada exclusivamente por personal autorizado. En esta base de datos uno de los parámetros más importantes ha sido el origen poblacional del paciente, así como el país de origen.

La afectación ha sido más frecuente entre los hombres (86%) que entre las mujeres (16%). Por origen poblacional la población de origen norteafricano presentó el mayor porcentaje de casos, concretamente el 73% en 2004 y el 85,71% en 2005, seguido de la población de origen europeo con el 24% en 2004 y el 14,28% en 2005. La incidencia, por tanto, es de 50,2/100.000 habitantes en 2004 y de 63,9/100.000 habitantes en 2005.

De los pacientes del estudio sólo 19 (50%) en 2004 y 27 (55%) en 2005 eran pacientes residentes en Ceuta. Así pues, la incidencia real de la población de Ceuta sería de 25,4/100.000 habitantes en 2004 y 35,24/100.000 habitantes en 2005 (tabla 1⁷ y fig. 1).

En la población de nacionalidad española no existen diferencias de incidencia entre los individuos de origen árabe y los de origen europeo. La incidencia resultante es muy elevada; no obstante, este dato se encuentra muy afectado por los pacientes que, procedentes de países africanos, demandan asistencia médica en nuestra ciudad⁸. Si no se estiman dichos pacientes, la incidencia de la población de Ceuta fue similar durante el año 2004 (25,4/100.000) a la media española (28,5/100.000) mientras, que durante 2005 la incidencia ha sido mucho mayor que la del resto de España. Si tenemos en cuenta que éstos son sólo los datos microbiológicos y que posiblemente se hayan detectado y tratado un número mayor de casos a través de juicios clínicos y radiológicos, es lógico pensar que la tuberculosis es un grave problema para el Área Sanitaria de la Ciu-

TABLA 1. Incidencia de tuberculosis en Ceuta y España

	2004	2005
Ceuta total	50,2	64,73
Ceuta residentes	25,4	35,24
España ⁷	28,5	26,50

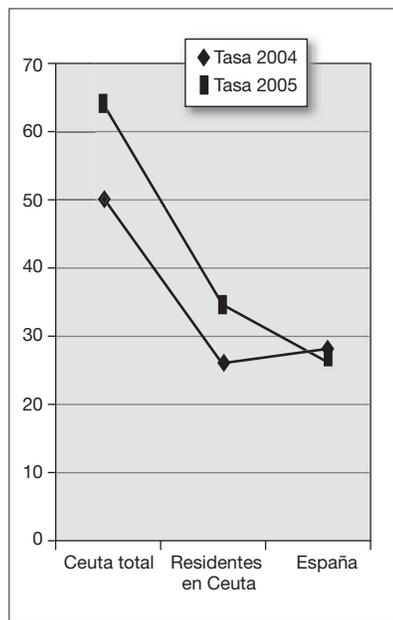


Figura 1. Incidencia de tuberculosis en Ceuta y España en los años 2004 y 2005.

dad Autónoma de Ceuta, ya que los valores de prevalencia e incidencia de la tuberculosis son mucho mayores.

Estos datos confirman Ceuta como una de las ciudades en la que la tuberculosis está más arraigada y donde se ha de intensificar la ya de por sí intensa labor que se realiza para luchar contra esta enfermedad. Un ejemplo de ello es la creación de un grupo de trabajo formado por profesionales de distintas especialidades por parte del Área Sanitaria del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) de Ceuta, el cual ha emprendido serios planes de prevención y control de la enfermedad en el ámbito de su competencia.

José López-Barba^a,
Miguel Ángel Morales-Gordillo^b,
Leopoldo Domínguez^b
y Jacobo Díaz-Portillo^a
Servicios de ^aMicrobiología y Análisis Clínicos y ^bNeumología. Hospital Cruz Roja del INGESA. Ceuta. España.

Bibliografía

- Nota descriptiva de la Organización Mundial de la Salud, N° 104. Revisada en marzo de 2006.
- Joan-Artur Caylà. Europa Press 16 de marzo de 2006. Agencia de Salud Pública de Barcelona.
- Médicos Sin Fronteras: Frontera Marruecos-España: Informe de Médicos sin fronteras sobre inmigración y violencia. 2005.
- Médicos sin Fronteras: datos de atención al inmigrante. Disponible en: <http://www.msf.es/>

- Registro de Poblaciones del Partido Judicial de la Ciudad de Ceuta. Año 2004.
- Cifras de población referidas al 01/01/2005. Real Decreto 1358/2005, de 18 de noviembre. Instituto Nacional de Estadística (INE).
- Incidencia anual de sida en España corregida por retraso en la notificación registro Nacional de Sida. Instituto de Salud Carlos III, Servicio de Epidemiología. Actualización a 31 de diciembre de 2006.
- Fernández MT, Díaz J, Sánchez JM, Pérez A, Vadillo J. Prevalencia de la infección tuberculosa en la población inmigrantes en Ceuta (España). Rev Esp Salud Publica. 2001;75:551-8.

Insuficiencia renal aguda asociada al uso de tenofovir combinado con atazanavir en pacientes con infección por el VIH

Sr. Editor: Existe un interés creciente sobre la potencial toxicidad renal de tenofovir, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleótido. En los ensayos clínicos realizados con tenofovir no se ha observado mayor toxicidad comparado con placebo^{1,2}, pero tras su comercialización han aparecido casos graves de insuficiencia renal acompañadas de disfunción tubular similares al síndrome de Fanconi, con necrosis del túbulo proximal y que se suelen resolver tras la retirada del fármaco³⁻⁵.

El empleo de tenofovir asociado a atazanavir ha sido poco evaluado en la práctica clínica. Los estudios farmacocinéticos realizados entre ambos fármacos indican que atazanavir origina un aumento del área bajo curva (AUC), C_{máx} y C_{mín} de tenofovir, que son mayores en el caso de utilizar atazanavir potenciado con ritonavir^{6,7}. Este aumento en la concentración de tenofovir podría originar un aumento de nefrotoxicidad asociada a este fármaco.

A continuación se presentan dos casos de insuficiencia renal asociados al uso de tenofovir combinado con atazanavir.

Caso 1. Varón de 56 años, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y con volumen de aire espirado en el primer segundo (VEMS) del 57% en tratamiento con salbutamol 100 µg inhalado cada 8 h desde hace 2 años, obesidad con índice de masa corporal (IMC) de 32, dislipidemia en tratamiento dietético desde hace 2 años, hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 5 mg/día oral desde hace 2 años e infección por el VIH estadio B, diagnosticada 12 años antes. Según el resultado del genotipado se inició tratamiento con atazanavir 300 mg/día, con ritonavir 100 mg/día, tenofovir 300 mg/día y lamivudina 300 mg/día

vía oral. La cifra de CD4 fue de 610 céls./ml y la carga viral de 2.700 copias/ml. En el momento basal la creatinina era de 0,96 mg/dl y el aclaramiento de creatinina de 85 ml/min, y sin alteraciones en el urinoanálisis y sedimento urinario. A los 3 meses de iniciar el nuevo tratamiento antirretroviral la creatinina aumentó a 1,8 mg/dl y el aclaramiento disminuyó a 45 ml/min, pH 7,29 UpH, HCO₃ 18 mmol/l, BSE -6 mmol/l, ácido láctico 0,6 mmol/l (sangre venosa) y proteinuria/24 h de 377 mg/día. A pesar de la retirada de tenofovir, el aclaramiento se mantuvo en 45 ml/min durante 6 meses.

Caso 2. Varón de 48 años, con infección por el VIH estadio A diagnosticada 8 años antes. Hipertensión arterial desde hacía 15 meses en tratamiento con atenolol 100 mg/día oral. Se introdujo atazanavir 300 mg/día con ritonavir 100 mg/día junto a tenofovir 245 mg/día y emtricitabina 200 mg/día vía oral) para simplificar la pauta de inhibidores de proteasa previa (nel-finavir 1.250 mg/12 h, lamivudina 150 mg/12 h y zidovudina 250 mg/12 h vía oral). A nivel basal la creatinina era de 1,10 mg/ml y el aclaramiento de creatinina de 97,5 ml/min, junto a una cifra de CD4 de 520 céls./ml y una carga viral por debajo del límite de detección. A los 2 meses de tratamiento, la creatinina aumentó a 1,56 mg/ml y el aclaramiento disminuyó a 67 ml/min, sin observarse otras alteraciones analíticas de la función renal, que se normalizó tras la retirada de tenofovir en 4 semanas.

En ambos pacientes se excluyeron otras causas de insuficiencia renal aguda, y se realizó un estudio con ecografía renal, ANA, ácido antineutrófilo, complemento, prueba de la reagin plasmática rápida (RPR), antiestrep-tolisina, serología del virus de la hepatitis C y B (VHC, VHB), cistocinina (CK), calcio, ácido úrico, glucemia y proteinograma que no evidenciaron otra enfermedad subyacente. Además no existían situaciones médicas que condicionaran insuficiencia renal como la depleción de volumen o sepsis, ni se utilizaron fármacos de uso frecuente en la infección por el VIH con capacidad nefrotóxica (pentamidina, anfotericina B, sulfamidas, foscarnet, cidofovir, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). Por lo tanto, el hecho de no existir insuficiencia renal previa y su aparición precoz tras la introducción de tenofovir, relacionan al fármaco en la génesis de la insuficiencia renal.

Los fármacos son una causa frecuente de insuficiencia renal aguda en los pacientes con VIH⁸. En el caso de tenofovir, se han descrito como factores de riesgo asociados al desarrollo de