

Resistencia inicial del *M. tuberculosis* a las drogas antituberculosis (1988-1989)

Initial resistance of *M. tuberculosis* to antituberculous drugs (1988-1989)

ASENCIOS Luis^{1,2}, SANABRIA Hernán^{1,3} DIAZ Susana¹, QUISPE Neyda¹

¹Grupo de trabajo de Tuberculosis y Hanseniasis, Instituto de Enfermedades Transmisibles del Instituto Nacional de Salud.

²Biólogo. Jefe del Laboratorio de Referencia Nacional de Tuberculosis.

³Médico especialista en enfermedades Infecciosas y Tropicales.

SUMMARY

Between 1988-1989, we studied 86 strains of *M. tuberculosis* isolated from sputum of untreated with pulmonary tuberculosis who came from 3 Health Departments in Lima, Callao and La Libertad. The objective was to determine the values of initial resistance to antituberculous drugs in some areas of Peru where the prevalence of tuberculosis is more than the 50% of the whole National data. We found a mean of 30.2% of initial resistance for one or more antituberculous drugs. Among the groups, strains from Callao had the highest percentages (43.7%), then Lima (30.3%) and finally La Libertad (9.5%). Analysis to each drug indicate an initial resistance of 17.4% for streptomycin, 3.5% for isoniazid, 2.3% for ethambutol and 1.2% for rifampicin, these percentages increased when each drug was evaluated in association with the others. Then, streptomycin rose 22%, isoniazid 9.3% and rifampicin 5.8%. Our findings indicate that the values of initial resistance in the studied population is high. We suggest an up to date national survey of initial resistance to antituberculous drugs in patients with pulmonary tuberculosis. (*Rev Med Hered* 1993;4(2):62-66)

KEY WORDS: Resistance, *M.tuberculosis*, antituberculous drugs, Peru.

RESUMEN

Entre 1988-1989, se estudiaron 86 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de esputos de pacientes vírgenes al tratamiento y provenientes de las Unidades Departamentales de Salud de Lima, Callao y la Libertad. El objetivo fue determinar las cifras de resistencia inicial a drogas antituberculosas en áreas del Perú donde la prevalencia de tuberculosis es poco más del 50% del total nacional. En promedio se encontró una

resistencia inicial para una o más drogas antituberculosas de 30.2%. Los porcentajes más altos de resistencia se encontraron en la provincia del Callao (43.7%), seguida de Lima (30.3%) y la Libertad (9.5%). El análisis de resistencia a una sola droga muestra una RI de 17.4% para estreptomycin, 3.5% para isoniacida, 2.3% para etambutol y 1.2% para rifampicina; sin embargo, estos porcentajes de resistencia aumentan cuando la droga se la considera asociada a otras drogas. Así, corresponde 22% a estreptomycin, 9.3% a isoniacida, 5.8% a rifampicina. Los resultados demuestran que la resistencia inicial a una o más drogas es alta en la población estudiada. Se sugiere la necesidad actual de realizar estudios similares a nivel nacional en pacientes con tuberculosis pulmonar. (*Rev Med Hered 1993; 4(2):62-66*)

PALABRAS CLAVE: Resistencia, *M.tuberculosis*, Drogas antituberculosas, Perú.

INTRODUCCIÓN

En los países en desarrollo como el Perú, el uso inadecuado de las drogas antituberculosas lleva consigo el riesgo de que micobacterias drogoresistentes gradualmente reemplacen a las drogosensibles como agentes infectantes (1). Por consiguiente, los programas de control de la tuberculosis se tornan inefectivos y pueden ocasionar más daños que soluciones a la situación epidemiológica. Se reconoce que la resistencia a drogas antituberculosas pueden ser causa de fracaso y éste, causa de muerte. Actualmente, la tuberculosis en el Perú constituye un problema de salud pública por su magnitud (2), al que se añade el problema de la multiresistencia en pacientes antes tratados (3). Las Unidades Departamentales de Salud (UDES) de Lima, Callao y La Libertad juntas cubren a más del 50% de casos de tuberculosis (TBC) en el país (4).

La resistencia del bacilo de Koch (BK) puede ser de 3 tipos (1): natural, ocurre sin que el BK haya estado expuesto a drogas antituberculosas y se debe a mutaciones al azar cuando existe grandes poblaciones bacilares; primaria, se presenta en pacientes que nunca han tenido contacto con las drogas antituberculosas (vírgenes al tratamiento), que adquieren la infección por transmisión de un enfermo con resistencia; y, adquirida, que ocurre por acción seleccionadora del medicamento y que corresponden a los pacientes antes tratados y a los fracasos terapéuticos. La resistencia inicial (RI) es una definición operacional que incluye a la resistencia presentada en pacientes nuevos, teóricamente vírgenes al tratamiento. La RI nace de la concepción de que no siempre es posible estar seguros de la condición “vírgenes al tratamiento”. No habiéndose realizado estudios de RI en ninguna UDES del Perú desde 1983 (5), y dado que las cifras de RI son importantes para el programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT), el Laboratorio de Referencia Nacional de Tuberculosis (LNRT) diseñó este estudio-

El objetivo fue determinar las cifras de RI de cepas de *M.tuberculosis* a las drogas antituberculosas mayormente utilizadas por el PNCT en años anteriores al estudio: Isoniacida (I), Rifampicina (R), Estreptomycin (S) y Etambutol (E). El estudio fue considerado piloto para una subsiguiente encuesta nacional.

MATERIAL Y MÉTODO

La investigación se realizó en el LNRT del Instituto Nacional de Salud (INS) entre abril de 1988 y junio de 1989 con la colaboración y control del Centro Internacional para tuberculosis de Ottawa, Canada. Inicialmente se calculó una muestra de 135 cepas en base a datos de incidencia del año anterior, sin embargo, sólo se pudo trabajar 86 por diversas razones.

Las coordinaciones correspondientes se hicieron con establecimientos de salud de la UDES de Lima, Callao y La Libertad. Se conformó 3 grupos, cuyos establecimientos fueron tomados al azar en el caso de Lima metropolitana. En el caso de la UDES Callao, solo se incluyeron 3 centros de salud que colaboraron, San José, Señor de los Milagros y Manuel Bonilla. En el caso de la UDES La Libertad, se seleccionaron los dos hospitales del Ministerio de Salud ubicados en la ciudad de Trujillo, hospitales de Belén y Regional Docente. En el grupo de las UDES de Lima, se incluyeron al Hospital Arzobispo Loayza, Hospital Dos de Mayo, Hospital Hipólito Unanue, Hospital María Auxiliadora, Hospital Materno Infantil Villa María del Triunfo, Hospital Materno Infantil San José de Villa El Salvador y Centro de Salud Tablada de Lurín.

Se incluyeron al estudio todas las cepas provenientes de pacientes que declararon ser vírgenes al tratamiento y vivir dentro del área de influencia del establecimiento de salud previamente seleccionado. Se estudiaron 21 cepas procedentes del grupo de La Libertad, 32 cepas del grupo de El Callao y 33 cepas correspondientes a Lima. Personal del LNRT coordinó con cada uno de los responsables, médico o enfermera, del Programa de Tuberculosis de cada establecimiento, dando orientaciones acerca de la muestra. Las muestras de esputo de casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva fueron remitidas del establecimiento de Salud al LNRT, donde se volvió a realizar la baciloscopia como un examen confirmatorio. Seguidamente, las muestras de esputo se decontaminaron por el método de Petroff, con hidróxido de sodio al 4% y luego se centrifugaron por 15 minutos. El sedimento se neutralizó y se inoculó en 2 tubos con medio de cultivo Lowenstein-Jensen y 1 tubo con medio de cultivo Stonebrink y se incubaron a 37°C. Los tubos se observaron a las 48-72 horas, 7, 15, 30, 45 y 60 días después de la siembra. A todos los cultivos positivos se les hizo la prueba de sensibilidad por el método de las proporciones de Cannetti, Rist y Grosset variante económica (6) así como pruebas de identificación y tipificación de micobacterias. Las concentraciones críticas fueron 0.2 ug/ml para la Isoniacida, 4.0 ug/ml para Estreptomycin, 2.0 ug/ml para Etambutol y 40.0 ug/ml para la Rifampicina, mientras que las proporciones críticas fueron del 1% para todas las drogas. Para el caso de la Estreptomycin se consideró 10% según la propia observación de Cannetti y colaboradores para los países latinoamericanos (7).

RESULTADOS

Se encontró que 60 cepas fueron sensibles a las 4 drogas estudiadas, mientras que 30.2% fueron resistentes a una o más drogas; en la [tabla N° 1](#) se muestra la distribución de la sensibilidad según los grupos clasificados. Se encontró una mayor proporción de resistencia

en las cepas procedentes de El Callao con un 43%, mientras que la menor fue en cepas de la UDES La Libertad con un 9.5% ($p < 0.05$).

En la [tabla N°2](#) se señala la distribución de las cepas de *M.tuberculosis* según número de drogas a las que son resistentes. De las 26 cepas resistentes, 21 (80%) presentaron resistencia a una sola droga, 2 (7.6%) a dos drogas y 3 (11.5%) a tres drogas. La resistencia más alta a una sola droga fue 17.4% y correspondió a S sola, seguido de la I. Las cepas multiresistentes fueron a la I, S y R.

En la tabla N°3 se señala la resistencia acumulada por droga, correspondiendo el mayor porcentaje a S con 22% y el menor a E con un 2.3%. El Callao tuvo el mayor número de cepas resistentes a I y S. Todas las cepas estudiadas correspondieron a *M.tuberculosis* con prueba de niacina y nitrato reducción positivos, además de las características culturales propias de la especie. Después de un año del inicio del tratamiento se realizó el seguimiento a todos los pacientes para observar si hubo resistencia secundaria, encontrándose que 2(2.3%) fueron fracasos al tratamiento; uno de ellos presentó resistencia a la asociación I-R y el otro presentó una multiresistencia a I-S-E-R; estos últimos resultados son motivo de otra publicación.

DISCUSIÓN

En la primera reunión del Grupo Asesor, de Revisión y Coordinación (GARC) de la OMS, se afirmó que la tuberculosis es la causa de muerte más frecuente atribuible a un agente infeccioso aislado (8). Se reconoce que la eficacia del tratamiento primario de los casos resistentes es menor al de los casos sensibles (9), por lo que el retratamiento es más difícil y el pronóstico de los casos bacilíferos es pobre. De este modo, la resistencia a drogas contribuye a aumentar la mortalidad en los pacientes con TBC. Este estudio como todos los estudios de resistencia, es de suma importancia para la toma de decisiones del PNCT, principalmente la RI como indicador epidemiológico reconocido (7). El estudio apoya el conocimiento de que a medida que la quimioterapia es un instrumento mayor para el control de la TBC, la emergencia de resistencia a las drogas antituberculosas constituye un serio problema a nivel mundial (10,11). La investigación pone de manifiesto que la RI del *M.tuberculosis* a las drogas antituberculosas en Lima y Callao sigue siendo alta. Comparando la RI hallada a una o más drogas con el 26% reportado por Ganter y col. (5) en el primer quinquenio de los 80, se observa un discreto aumento. Las cifras actuales son casi cinco veces mayores que las referidas para Cuba (12) y Uruguay en el periodo 1988-1989 (13). Igualmente, las cifras de RI en países vecinos como Chile y Bolivia con 14.7% y 16.0% respectivamente, son casi la mitad de las cifras halladas en este estudio. Las cifras de RI más próximas a lo encontrado por nosotros, corresponden a Colombia y Haití con un 21% y 20% respectivamente (14). En general, las cifras de RI obtenidas en el Perú en la década del 80 son altas; esto puede deberse a una inadecuada toma de datos anamnésicos relativos a las drogas antituberculosas, pero también a cifras reales que correspondan más a pacientes que han recibido drogas antituberculosas que vírgenes al tratamiento.

Comparando entre los grupos según procedencia de muestras, la RI obtenida en La Libertad fue la más baja respecto a Lima capital y Callao, probablemente por un mejor trabajo del PNCT en La Libertad al haberlo centralizado en 2 hospitales. Este menor porcentaje es

comparable con las cifras preliminares de RI menores al 10% hallado en la zona urbano marginal de Canto Grande, en Lima (15). Es de esperar un mejor control por parte del PNCT con la quimioterapia actual de 4 drogas y por consiguiente, una disminución de la RS y RI en los próximos años.

La mayor RI a la S e I se explicaría por un mayor uso de dichas drogas desde la década de los 40 y 50 respectivamente. Sin embargo, llama la atención que la resistencia a R llegue aproximadamente al 6% en pacientes supuestamente vírgenes al tratamiento. En un estudio regional a nivel de Latinoamérica y Caribe (14), el promedio de RI para la R fue menor al 1%. La RI a la R hallada es 15 veces mayor que la encontrada en Chile en 1986 (16). Asimismo, se ha reportado un aumento significativo de la RS a la R en pacientes antes tratados (17), varios años antes de tener una RI alta para dicha droga. Es posible que en el país se esté utilizando R en forma inapropiada para manejo de otras infecciones bacterianas; como consecuencia, esta droga perderá su utilidad en la terapia antituberculosa.

Al comparar nuestros resultados con los reportados por Ganter (5) en 1984, se observa una disminución en las cifras de resistencia acumulada en 1989 para la I y un aumento para la R. Asimismo, en ambos estudios nacionales se encontró una cepa multiresistente, correspondiendo a una alta prevalencia de multiresistencia, sin variación en la década de los 80. Si consideramos que la RS es precursora de la RI, entonces la multiresistencia primaria deberá disminuir, ya que la tendencia de la multiresistencia secundaria es a disminuir al inicio de los 90 (3). Sin embargo, las cifras de multiresistencia podrían aumentar por la coinfección TBC-VIH (11) agravando el problema.

La RI de las cepas a una droga específica aumenta cuando se evalúa a la droga en combinación con otras ([tabla 3](#)). Las cifras de RI acumulada por droga es mayor que las de otros países (13, 18, 19) e inclusive que las correspondientes a países vecinos (14). Empero, los mejores datos para el manejo individual y epidemiológico se obtienen del comportamiento de la resistencia en las cepas. Se concluye que la RI a una o más drogas antituberculosas, así como la RI acumulada a la I, S, R y E es alta en la población estudiada. Debido a su importancia epidemiológica se precisa de una vigilancia permanente de la RI en la población general y en el grupo enfermo (20) por la coinfección VIH-TBC.

Correspondencia:

Dr. Hernán Sanabria Rojas
Instituto Nacional de Salud. Apartado 451, Lima 11.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farga V. Tuberculosis Resistente en Tuberculosis. Editorial Mediterráneo, Santiago de Chile 1989; 133-137.
2. Programa Nacional de Control de Tuberculosis Información Estadística complementaria. En Seminario Taller Nacional: Evaluación del Programa de Control de Tuberculosis 1991.

- III Seminario Sub-Regional Andino de Evaluación y Control de Tuberculosis. Anexo 2. Ministerio de Salud. Ministerio de Salud, Lima 24-27 febrero 1992;83-96.
- 3.Asencios L, Sanabria H, Díaz S, Quispe N. Multiresistant prevalence to antituberculous drugs. Libro de Resúmenes VII Congreso de Medicina Interna, Lima 30 de noviembre – 30 diciembre 1992, 51.
- 4.Programa Nacional de Control de la tuberculosis. Doctrinas Y Procedimientos para el control de la Tuberculosis en el Perú Ministerio de Salud, Lima 1991, 7.
- 5.Ganter B. Informe final de consultoría en tuberculosis (Perú). Centro de Documentación OPS, Lima, Julio 1984, anexos 1 y 2.
- 6.Centro Panamericano de Zoonosis. Sensibilidad del *M.tuberculosis* en las drogas. La identificación de Micobacterias. Nota Técnica 28; Buenos Aires 1986; 9-20.
- 7.Laszlo A. Encuesta Regional sobre Resistencia Primaria. Boletín de Colabat 1992; 8:4.
- 8.Organización Mundial de la Salud. Programa de la OMS de control de la Tuberculosis. Tuberculosis. Bol Of Sanit Panam 1991; 111:463-469.
- 9.Valenzuela M, Valenzuela P, Ponce J. Respuesta a la quimioterapia de corta duración en enfermos con RI a los medicamentos antituberculosos. Bol of Sanit Panam 1988; 104:365-74.
- 10.Iseman MD, Madser LA. Drug Resistant Tuberculosis. Clin Chest Med 1988; 10: 341-353.
- 11.Bech-Sagué C, Dooley S, Hutton Md, Otten J, Breeden A, Crawford O, Pitchenick AE. Hospital Outbreak of Multidrug Resistant Mycobacterium tuberculosis Infections. Factor in Transmission to staff and HIV-Infected Patients. JAMA 1992; 268: 1280-1286.
- 12.Montoro C, Echemendía M, Jiménez C, Ferra C, Valdivia J. Estudio de Resistencia a 7 drogas antibacilares de cepas de *M.tuberculosis* en Cuba. Boletín de Colabat 1992; 8: 7-10.
- 13.Rodríguez J, Pedreira W, Bazerque E. y Cuesta V. Resistencia Primaria en Uruguay. Boletín de Colabat 1991; 7:20.
- 14.Laszlo A, Cantor I. Encuesta global sobre resistencia inicial a drogas antituberculosas en América Latina y el Caribe. Boletín de Colabat 1991; 7:12-14.
- 15.Instituto Nacional de Salud. Resistencia Inicial a drogas antituberculosas en pacientes del Centro de Salud Base de Canto Grande. Boletín Tukuy Riquq (Lima) 1993; 2: (en prensa).
- 16.Valenzuela MT, García P, Ponce J, Lepe R, Velazco M, Pifardi S. Resistencia del *M. tuberculosis* a las drogas antibacilares en Chile: cifras de resistencia adquirida 1985 y resistencia inicial 1986. Bol Int Un Tuberc Respir Dis 1983; 64:13-14.
- 17.Sanabria H, Ascencios L, Díaz S, Vásquez L. y Quispe T. Resistencia a drogas antituberculosas en el Perú. Estudio en cepas de pacientes tratados (1985-1989). Rev Farmacol Terap (Lima) 1992; 2: 6-9.
- 18.Shimao T. Drug Resistance in Tuberculosis control. Tubercle (Supplement) 1987: 68:5-15.
- 19.Casal M. Study of resistance to antituberculous drug in Spain. Rev. Lat Am Microbiol 1980; 22:161-162.
- 20.CDC. 1993 Revised Classifications System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR 1992;41:1-13.