

LABORATORIO DE MICOBACTERIOLOGÍA
CENTRO PROVINCIAL DE HIGIENE Y EPIDEMIOLOGÍA
SANTA CLARA, VILLA CLARA

TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE EN LA PROVINCIA
DE VILLA CLARA

Por:

Dra. Ivette Isabel Sánchez Rodríguez¹, Dra. Calixta Rosa Hernández del Sol², Dra. Rosa Isabel Bermúdez Alemán³, Lic. María de los A. Saavedra García⁴ y Dra. Zoila Clavero Ojeda⁵

1. Especialista de I Grado en Microbiología. Hospital "Mártires del 9 de Abril". Sagua La Grande. Villa Clara. Instructora. Filial ISCM-VC "Lidia Doce Sánchez". Sagua La Grande. Villa Clara.
2. Especialista de I Grado en Microbiología. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Santa Clara. Villa Clara.
3. Especialista de I Grado en Microbiología. Hospital Provincial Docente "Dr. Celestino Hernández". Santa Clara. Villa Clara.
4. Licenciada en Cibernética Matemática. Instructora. Filial ISCM-VC "Lidia Doce Sánchez". Sagua La Grande.
5. Especialista de II Grado en Pediatría. Instructora. Filial ISCM-VC "Lidia Doce Sánchez". Sagua La Grande.

Resumen

Población: Pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada por pruebas bacteriológicas en la provincia de Villa Clara, en el período de enero de 1998 a agosto de 2000. Objetivo: Describir la prevalencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a las drogas antituberculosas. Diseño: Es un estudio retrospectivo-descriptivo que recurrió a la revisión de los resultados de las pruebas de sensibilidad antibacilares de los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis*, mediante encuesta epidemiológica. Resultados: En pacientes con antecedentes de tratamiento previo para la tuberculosis y sin éstos, fue encontrada resistencia, al menos ante una droga antituberculosa, en un 75 % y 45,28 % respectivamente; mientras que la resistencia a isoniacida y rifampicina (tuberculosis multidrogorresistente) no fue hallada en ningún caso. La resistencia primaria o adquirida fue frente a isoniacida (1,8 % y 12,50 %), rifampicina (3,7 % y 12,50 %), estreptomycin (41,50 % y 50,00 %) respectivamente. Las diferencias observadas entre los pacientes con antecedentes de tratamiento y sin él no fueron estadísticamente significativas. Conclusiones: Estos datos demuestran índices de farmacorresistencia mayores en los pacientes que recibieron tratamiento con anterioridad, respecto a los nunca tratados, así como la ausencia de multidrogorresistencia en nuestra provincia. Fue la estreptomycin la droga menos útil en ambos casos para el tratamiento de la tuberculosis, por los altos porcentajes de resistencia encontrados.

Descriptor DeCS:

RESISTENCIA MICROBIANA A LAS
DROGAS
TUBERCULOSIS

Subject headings:

DRUG RESISTANCE, MICROBIAL
TUBERCULOSIS

Introducción

La tuberculosis, enfermedad conocida por el hombre desde hace siglos y que parecía estar finalmente controlada, ha experimentado un alza mundial no esperada por los médicos a partir de finales de la década de los ochenta y principios de los noventa del siglo recién terminado en todo el mundo^{1,2}.

El crecimiento vertiginoso de la tuberculosis es reconocido por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia sanitaria global de primer orden desde 1993³. Una de las variadas causas de esta situación es la aparición de cepas resistentes del bacilo de Koch (BK) a los medicamentos antituberculosos^{3,4}.

La tuberculosis farmacorresistente es aquel caso de tuberculosis que excreta bacilos resistentes a uno o más medicamentos antituberculosos. Puede presentarse en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo con dichas drogas (resistencia primaria o natural) y en aquellos previamente tratados durante más de un mes (resistencia secundaria o adquirida)⁵⁻⁷.

Existe actualmente una forma más grave de resistencia bacteriana: la tuberculosis multidrogorresistente (MDR-Tb), que plantea un importante problema de salud^{6,8}. Son aquellos casos de tuberculosis que excretan bacilos multirresistentes, es decir, resistentes por lo menos a dos principales medicamentos antituberculosos: la isoniacida y la rifampicina⁷.

Los bacilos resistentes aparecen a consecuencia de un error humano en relación con la prescripción de la quimioterapia, la gestión de suministros de los medicamentos, el tratamiento del caso o el procedimiento de entrega de la medicación a los pacientes^{4,9}.

Es necesario vigilar la resistencia bacteriana y la MDR-Tb; para ello es indispensable contar con una red de laboratorios capaces de realizar cultivos y pruebas fiables de sensibilidad del *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos. Son estos instrumentos para identificar áreas donde haya surgido o aumentado la resistencia¹⁰.

Como principal propósito de este estudio queremos evaluar la magnitud de la farmacorresistencia primaria o adquirida y de la multidrogorresistencia de *M. tuberculosis* en la provincia de Villa Clara.

Métodos

Se incluyeron en este estudio a los pacientes con tuberculosis pulmonar que fue confirmada mediante exámenes bacteriológicos, con pruebas de susceptibilidad a drogas antituberculosas "*in vitro*", y que tuvieron encuestas epidemiológicas disponibles para su análisis, en el periodo de tiempo comprendido de enero de 1998 a agosto del año 2000, en la provincia de Villa Clara. Confirmación bacteriológica: a partir de las muestras de esputo llegadas a los laboratorios de bacteriología que realizan cultivo en la provincia de Villa Clara, se realizó examen directo y cultivo para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Se siguieron los procedimientos de laboratorio normados para ello⁷. Las cepas aisladas se identificaron por pruebas bioquímicas clásicas: producción de niacina, catalasa a 68° C y nitrataza¹¹ en el Laboratorio Provincial de Referencia en Tuberculosis y Micobacterias del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Villa Clara (CPHE-VC), para tipificarlos como *M. tuberculosis*.

Pruebas de susceptibilidad: Se realizaron pruebas de sensibilidad a las drogas antibacilares en el Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis y Micobacterias del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de Ciudad de La Habana, por el método de Canetti y otros¹² (variante simplificada indirecta).

Para el análisis estadístico se estudiaron las siguientes variables:

- Susceptibilidad a las drogas: Se determinó mediante el análisis de los resultados de las pruebas "*in vitro*". Las cepas fueron resistentes o sensibles a las drogas probadas: isoniacida, estreptomomicina, rifampicina y etambutol.

- Comportamiento de las cepas frente a las pruebas de sensibilidad: Se determinó mediante el análisis de los resultados de las pruebas “*in vitro*”. Las cepas se agruparon en: sin resistencia, con resistencia al menos a una droga y con resistencia a la asociación isoniácida y rifampicina.
- Clasificación de la farmacoresistencia: Se revisaron para ello los datos clínicos de las encuestas epidemiológicas que estuvieron disponibles. La resistencia se dividió en primaria (sin constancia de tratamiento antituberculoso previo de más de un mes de duración) y adquirida (con antecedentes de tratamiento antituberculoso previo).

Los datos obtenidos se procesaron utilizando el programa SPSS de Window ' 98. Se presentaron en forma de tablas y gráficos estadísticos para su análisis mediante medidas de resumen de datos cualitativos como porcentajes. Se analizó la comparación de las diferencias de los porcentajes obtenidos en los dos grupos de pacientes (con tratamiento anterior y sin él), a partir de la bondad de ajuste bajo criterios de distribución uniforme, y se obtuvo un estadígrafo que sigue una distribución χ^2 , y su probabilidad asociada la interpretamos así: $p < 0,05$: significativa y $p > 0,05$: no significativa.

Resultados

De las 61 pruebas de susceptibilidad “*in vitro*” analizadas, según los datos obtenidos en las encuestas epidemiológicas, 53 correspondieron a aquellos pacientes que nunca habían recibido tratamiento antituberculoso de más de un mes de duración. Sólo en 8 (13,11 %) se encontró que habían sido tratados anteriormente con alguna droga antituberculosa (tabla 1).

Tabla 1 Distribución de los casos de tuberculosis pulmonar según antecedentes de tratamiento antituberculoso previo de más de un mes de duración.

Pacientes	Total	%
No previamente tratados	53	86,88
Previamente tratados	8	13,11
TOTAL	61	100

Fuente: Encuestas epidemiológicas. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Villa Clara.

Al examinar el comportamiento de las 53 cepas aisladas en los cultivos de las muestras de esputo de pacientes no tratados, es llamativo que el 54,71 % no tuvo resistencia “*in vitro*” y el 45,28 % la presentó al menos a una droga (tabla 2). En la tabla 3 se expone la prevalencia de la resistencia a cuatro medicamentos antituberculosos de primera línea que fue demostrada en las pruebas de susceptibilidad. Fue la estreptomomicina el fármaco al que las cepas fueron más resistentes: (41,50 %); por el contrario, al etambutol no se encontró resistencia alguna.

Tabla 2 Comportamiento de las cepas de *M. tuberculosis* aisladas de pacientes no tratados en las pruebas de susceptibilidad “*in vitro*”.

Comportamiento	Total de cepas (n)	%
Sin resistencia	29	54,71
Con resistencia al menos a una droga	24	45,28
Con resistencia a la asociación isoniácida y rifampicina	0	0
TOTAL	53	100

χ^2 : 0,4712; $p\chi^2$: 0,4922.

Fuente: Resultados de las pruebas de susceptibilidad antibacilares.

Tabla 3 Índice de resistencia primaria y adquirida de las cepas de *M. tuberculosis* según encuestas epidemiológicas.

Droga	Resistencia primaria		Resistencia adquirida	
	Cepas resistentes (n)	%	Cepas resistentes (n)	%
Isoniacida	1	1,8	1	12,5
Rifampicina	2	3,7	1	12,5
Estreptomicina	22	41,50	4	50
Total de cepas probadas. *	53	100	8	100

χ^2 : 2,0; $p\chi^2$: 0,15.

Nota: No se incluye el etambutol al no encontrarse ninguna cepa resistente.

* Se incluyen 29 cepas que fueron sensibles a todas las drogas.

Fuente: Encuestas epidemiológicas. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Resultados de las pruebas de susceptibilidad antibacilares.

De los ocho pacientes previamente tratados de nuestra serie (tabla 4), el 75 % presentó tuberculosis farmacorresistente adquirida (resistencia al menos a una droga). Al evaluar los seis aislamientos resistentes en cuanto a la sensibilidad a los medicamentos antituberculosos, se halló que fue la estreptomicina (50,00 %) la droga frente a la cual los microorganismos fueron más resistentes (tabla 3).

Tabla 4 Comportamiento de las cepas de *M. tuberculosis* en pacientes tratados con anterioridad en las pruebas de susceptibilidad "in vitro".

Comportamiento	Total de cepas (n)	%
Sin resistencia	2	25
Con resistencia al menos a una droga	6	75
Con resistencia a la asociación Isoniacida y rifampicina	0	0
TOTAL	8	100

χ^2 : 2,0; $p\chi^2$: 0,15.

Fuente: Resultados de las pruebas de susceptibilidad antibacilares.

La comparación de los porcentajes de resistencia de los dos tipos de pacientes según las encuestas epidemiológicas en: resistencia ante al menos una droga (tablas 2 y 4) y resistencia a cada droga (tabla 3) no fue en ningún caso significativa estadísticamente.

Es importante el hecho de que no se descubrió multidrogorresistencia en los dos grupos de pacientes (tablas 2 y 4).

Discusión

La vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos es una recomendación de los organismos internacionales y regionales de salud, como prioridad para identificar las áreas con surgimiento y diseminación del fenómeno de resistencia^{3,4,10}.

La multidrogorresistencia es un fenómeno en ascenso en diferentes regiones del mundo^{6,8}, no así en Cuba¹⁰. En Villa Clara y en el país en general, la MDR-tb está ausente. En la región de Las Américas, por ejemplo, hay pocos países con cifras similares a Cuba. La gran mayoría ostenta cifras diferentes a cero: desde 0,5 % (Colombia) a 4,6 % (Argentina)¹⁰. En otros lugares del mundo, –incluyendo países industrializados como Italia–, también se informa 2,5

%, que constituye una cifra superior a las de otros países europeos, como Inglaterra, Francia y Suiza¹³. Otro estudio realizado en Málaga, España, informa 3,1 %¹⁴.

No obstante estos resultados, es importante vigilar el posterior desenvolvimiento del fenómeno, y prevenir que surja, teniendo en cuenta las causas^{4,11} y los factores de riesgo^{8,9} para la emergencia de la MDR-tb.

La farmacoresistencia, en un estudio revisado¹³, se presentó en 10,8 % y 28,5 % en pacientes nunca tratados y previamente tratados respectivamente. Karstaed y colaboradores, en Sudáfrica, encontraron 13,6 % y 35,2 % en pacientes con antecedente de tratamiento antituberculoso anterior y sin él¹⁵. Nuestros resultados arrojan cifras superiores. A esto contribuyó notablemente la alta resistencia a la estreptomina hallada en ambos casos. En 1998 la resistencia primaria en Cuba⁶ fue informada en 4,5 %, y se atribuyó a un único fármaco, generalmente isoniacida o estreptomina.

En un boletín reciente¹⁰, la Organización Mundial de la Salud evaluó la magnitud de la resistencia primaria a cinco drogas antituberculosas de primera línea. Al comparar los índices de resistencia primaria por drogas con las cifras cubanas informadas de 1994-2000¹⁰, nos damos cuenta de que la resistencia primaria a la isoniacida es más del doble de la cifra informada para nuestro país; al etambutol es menor, respecto a rifampicina es inferior y la estreptomina es mucho más alta: 41,50 %.

Este aminoglucósido muchas veces es empleado de forma excesiva, innecesaria y errónea en el tratamiento de afecciones bacterianas diferentes a la tuberculosis.

Kuaban y colaboradores¹⁶, al investigar la resistencia inicial a algunas drogas antituberculosas, coincidieron en que la resistencia más frecuente fue a la estreptomina (20,5 %) en su serie de 516 pacientes tuberculosos infectados por cepas del complejo *tuberculosis* (*M. africanum* y *M. tuberculosis*).

Otra investigación, que evaluó 167 aislamientos en cuanto a susceptibilidad antibiótica en Etiopía, encontró resistencia primaria a la isoniacida (8,4 %), rifampicina (1,8 %) y no encontró resistencia al etambutol¹⁷.

Summary

Population: Patients suffering from pulmonary tuberculosis confirmed by bacteriological tests in the province of Villa Clara during January, 1998 – August, 2000. Objective: To describe the incidence of mycobacterium tuberculosis resistant to antituberculous drugs. Design: A retrospective-descriptive study that reviewed the results of the antibacillary sensibility tests of the isolations of mycobacterium tuberculosis using epidemiological inquiry. Results: Resistance, at least to an antituberculous drug, was found in patients with history of previous treatment of tuberculosis or without it (75 % and 45,28 %, respectively); while resistance to Isoniacide and rifampicin (Tuberculosis multidrugresistance) was not found in any case. Primary or acquired resistance was against isoniacide (3,7 % and 12,50 %), streptomycin (41,50 % and 50,00 %), respectively. Differences observed between patients with treatment history and those without it, were not statistically significant. Conclusion: This data show higher pharmacoresistance rates in patients with treatment history than in patients who were never treated, as well as the absence of multidrug resistance in our province. Streptomycin was the less useful drug in both cases for the treatment of tuberculosis; it was evidenced by the high percentage of resistance found.

Referencias bibliográficas

1. Trovillion E, Myrphy D, Dorris J, Traynor P, Fraser V. Costs of implementing control plan: a complete education module that uses a train-the-trainer concept. Am J Infect Control 1998; 26(3):258-62.
2. Valdés García L. Enfermedades emergentes y reemergentes. 1ª ed. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 1998. p. 269-282.
3. Marrero Figueroa A. Tuberculosis: una reflexión necesaria. Resumed 1998;11(4):163-

4. WHO. Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. WHO/CDS/CRS/DRS/ 2001;10:53-64.
5. Marrero Figueroa A, Cué Brugueras M. Tuberculosis: una revisión para médicos de la atención primaria. *Resumed* 1998;11(4):194-207.
6. Reichlin S, Frei R, Reusser P. Pulmonary tuberculosis with resistance to 4 antitubercular drugs. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128(7):264-7.
7. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. La Habana: MINSAP; 1999:2-12.
8. Fugino T, Hasewaga N, Satou R, Komatsu H, Kawada K. Attributable factors to the emergences of multidrug-resistance test results. *Kekkaku* 1998;73(7):471-6.
9. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drugs* 1998;55(3):323-86.
10. Organización Panamericana de la Salud. Magnitud de la resistencia a los fármacos antituberculosos en la Región de Las Américas. Washington: OPS; 2000.
11. Montoro E, Suárez O, Valdivia JA. Micobacterias. *En*: Llops A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Vol. 1. 1ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2000. p. 363-86.
12. Canetti G. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires pour la méthode des proportions. *Methodologie, critere de resistance, resultats, interpretation. Rev Tuberc Phneumol* 1963;27(2):217-272.
13. Nutiti S, Tortoli E, Corrado A. Multidrug-resistant tuberculosis in the Florence province from 1992 to 1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(6):484-9.
14. García Ordoñez MA, Colmenero GD, Valencia A, Pérez Frías G, Sánchez González G, Orihuela F, et al. Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España. *Med Clin Barc* 1998;110(2):51-5.
15. Karstaed AS, Jones N, Khoosal M, Crewe-Brown HH. The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(4):312-6.
16. Kuaban C, Bercion R. Initial resistance to antituberculosis drugs in Yaounde, Cameroon in 1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(2):110-14.
17. Demissie M, Gebeyehu M, Berhane Y. Primary resistance to anti-tuberculosis drugs in Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(1):64-7.