

## Patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en la región La Libertad -Perú.

Patterns of resistance to first-line tuberculosis drugs in the region La Libertad-Perú.

Rodríguez-Hidalgo, Luis Alejandro <sup>1</sup>; Concepción-Urteaga Luis Alberto<sup>1</sup>; Gonzáles-Nieves, Luis David<sup>2</sup>; Alquizar-Horna, Oscar <sup>1</sup>; Guerra Julca, Juan Carlos<sup>3</sup>; Gamarra-Osorio, Elman Rolando<sup>3</sup>; Marquezado García, Luisa Carolina<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se investigó los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en pacientes con tuberculosis pulmonar de la Región La Libertad obteniéndose resultados de 997 pruebas de sensibilidad entre Enero 2008 y Diciembre 2010. El 25.2% de las pruebas de sensibilidad presentaron patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea, observándose que la mayor resistencia se presentó a isoniacida, seguido de estreptomycin, rifampicina, pirazinamida y por último a etambutol. El 49% de los pacientes con tuberculosis fármaco resistente mostraron patrón de multidrogoresistencia, el 11.6% patrón de poliresistencia y el 39.4% patrón de monoresistencia. Se concluye que hubo un número significativo de casos de tuberculosis resistente en la Región La Libertad, presentándose el patrón de multidrogoresistencia en mayor porcentaje y un número importante de casos de tuberculosis con patrón de monoresistencia a estreptomycin e isoniacida.

**Palabras clave:** Tuberculosis multidrogoresistente, tuberculosis poliresistente.

### ABSTRACT

We investigated the patterns of resistance to first-line tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis in the region La Libertad obtained results of 997 conventional sensitivity tests between January 2008 and December 2010. The twenty-five percent sensitivity tests showed patterns of resistance to first-line TB drugs, noting that the greatest resistance appeared to isoniazid, followed by streptomycin, rifampicin, pyrazinamide and finally to ethambutol. The forty-nine percent of patients with drug-resistant tuberculosis showed multidrug-resistance pattern, the pattern polydrug-resistant eleven and forty percent monodrug-resistant pattern. We conclude that there was a significant multidrug-resistant tuberculosis cases; also showed a significant number of cases of tuberculosis mainly monodrug-resistant to streptomycin and isoniazid.

**Key words:** Multidrug-resistant tuberculosis, polydrug-resistant tuberculosis.

---

<sup>1</sup> Médicos Neumólogos del Departamento de Medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo. Docentes de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo

<sup>2</sup> Médico Internista del Departamento de Medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo

<sup>3</sup> Alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo

## INTRODUCCIÓN

El advenimiento de la era antibiótica disminuyó de manera considerable el impacto de las enfermedades infecciosas que causaron en siglos pasados la mayor parte de muertes a nivel mundial. Sin embargo, la interacción constante entre microorganismo y antibiótico permitió que se desarrollaran progresivamente, mecanismos de evasión que no permitían la acción eficiente de los antibióticos; éstos mecanismos de resistencia están codificados por genes que se transmiten de cepas madres a su progenie (transmisión vertical), igualmente entre especies bacterianas (transmisión horizontal). Esta secuencia de hechos ha permitido que nuevamente las enfermedades infecciosas emerjan como una causa importante de mortalidad en todo el mundo<sup>1</sup>. La tuberculosis enfermedad infecto contagiosa y en especial la tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR), definida como resistencia a la isoniacida y a la rifampicina, con o sin resistencia a otras drogas antituberculosas de primera línea, ha surgido como un problema clínico muy serio y la resistencia a las demás drogas antituberculosas ya sea en la forma de mono resistencia o poliresistencia también van adquiriendo importancia epidemiológica<sup>1-4</sup>.

El bacilo tuberculoso presenta mutaciones cromosómicas espontáneas y predecibles que le confieren resistencia a los agentes antimicrobianos. La posibilidad de mutaciones espontáneas que causen resistencia a 2 drogas antituberculosas como isoniacida y rifampicina es altamente improbable porque se necesitarían  $10^{16}$  replicaciones y aun los pacientes con tuberculosis cavitaria extensa no albergan un número tan grande de bacterias<sup>5-7</sup>. Desde el inicio del uso del primer antibiótico contra la tuberculosis se reportaron casos de recaída con resistencia al antibiótico previamente utilizado. Se descubrió entonces las ventajas de dar terapia combinada para superar la resistencia<sup>8</sup>.

Los estudios del afectado con tuberculosis

pulmonar multidrogoresistente en nuestra región revelan aspectos epidemiológicos importantes, estos datos nos informan una tasa de 5.2 x 100,000 habitantes, constituyendo una de las más altas a nivel nacional, además reportan que el acceso a las coberturas de tratamiento es cercano al 85% de casos; quedando un número significativo de pacientes sin tratamiento adecuado<sup>9</sup>.

La importancia de ésta patología de gran impacto en la población económicamente activa y de menos recursos económicos; generó el interés del presente estudio cuyo objetivo fue obtener información actualizada de los patrones de resistencia de pacientes con tuberculosis pulmonar, ello contribuirá a desarrollar estrategias específicas para su control en nuestra región<sup>10</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Material de estudio

Se revisaron los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos de primera línea de pacientes mayores de 15 años con tuberculosis pulmonar registrados en la Estrategia de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Región La Libertad; los datos fueron obtenidos de los registros del Laboratorio Regional de Chiclayo y mediante búsqueda en la plataforma informática NETLAB del Instituto Nacional de Salud, del periodo comprendido entre Enero del 2008 y Diciembre del 2010.

### Métodos y técnicas

El presente estudio es de tipo descriptivo observacional. Se consideró patrón multidrogoresistente a aquellos cuya prueba de sensibilidad mostraba resistencia a isoniacida y rifampicina; patrón multidrogoresistente con resistencia ampliada aquellos cuya prueba de sensibilidad mostraba además de resistencia a isoniacida y rifampicina, resistencia a uno o más fármacos de primera línea restantes y patrón multidrogoresistente con resistencia estricta

aquellos cuya prueba de sensibilidad mostraba solamente resistencia a isoniacida y rifampicina. Se consideró patrón poliresistente aquellos cuya prueba de sensibilidad mostraba resistencia a más de una droga de primera línea diferente de la asociación isoniacida y rifampicina; patrón mono resistente aquellos cuya prueba de sensibilidad mostraba resistencia a una droga de primera línea; y patrón sensible aquellos cuya prueba de sensibilidad mostraba ausencia de resistencia a todas las drogas de primera línea. Se consideró fármacos antituberculosos de primera línea a la isoniacida, rifampicina,

etambutol, pirazinamida y estreptomycinina.

Se excluyeron aquellos registros de pruebas de sensibilidad de otra región o con datos incompletos; de los datos recogidos se determinaron las medidas de frecuencia absoluta y relativa utilizando el programa Microsoft Office Excel 2010.

## RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 997 pruebas de sensibilidad de pacientes con tuberculosis pulmonar entre Enero 2008 y Diciembre 2010.

Tabla 1. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR DE LA REGIÓN LA LIBERTAD 2008-2010						
Año	PRUEBAS DE SENSIBILIDAD		PATRÓN FARMACO-SENSIBLE		PATRÓN FARMACO-RESISTENTE	
	Nº		Nº	%	Nº	%
2008	339		243	71.7	96	28.3
2009	373		284	76.1	89	23.9
2010	285		219	76.8	66	23.2
<b>TOTAL</b>	<b>997</b>		<b>746</b>	<b>74.8</b>	<b>251</b>	<b>25.2</b>

Fuente: Laboratorio Regional de Lambayeque e Instituto Nacional de Salud.-NETLAB.

En la **Tabla 1** Se aprecia que en promedio el 25.2% de pacientes presentaron patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea.

Tabla 2. RESISTENCIA A FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES DE LA REGIÓN LA LIBERTAD 2008-2010											
FÁRMACOS	H		S		E		R		Z		Pacientes
AÑO	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
2008	76	79.2	55	57.3	15	15.6	64	66.7	20	20.8	96
2009	65	73.0	53	59.6	9	10.1	38	42.7	9	10.1	89
2010	48	72.7	41	62.1	4	6.1	32	48.5	17	25.8	66
<b>TOTAL</b>	<b>189</b>	<b>75.0</b>	<b>149</b>	<b>59.7</b>	<b>28</b>	<b>10.6</b>	<b>134</b>	<b>52.6</b>	<b>46</b>	<b>18.9</b>	<b>251</b>

*H=isoniacida. S=estreptomycinina. R=rifampicina. E=etambutol. Z=pirazinamida*

Fuente: Laboratorio Regional de Lambayeque e Instituto Nacional de Salud.-NETLAB.

En la **Tabla 2.** Se observa que la mayor resistencia se presentó a isoniacida, seguido de estreptomycinina, rifampicina, pirazinamida y por último a etambutol.

<b>Tabla 3. PATRONES DE RESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR DE LA REGIÓN LA LIBERTAD 2008-2010</b>								
Año	FARMACO RESISTENTE		MULTIDROGORESISTENTE		POLIRESISTENTE		MONORESISTENTE	
	Nº		Nº	%	Nº	%	Nº	%
2008	96		56	58.3	12	13.5	28	28.2
2009	89		37	41.6	10	11.2	42	47.2
2010	66		30	45.5	7	10.6	29	43.9
<i>Total</i>	<i>251</i>		<i>123</i>	<i>49</i>	<i>29</i>	<i>11.6</i>	<i>99</i>	<i>39.4</i>

Se puede apreciar en la **Tabla 3** que el 49% de los pacientes con tuberculosis resistente mostraron patrón de multidrogoresistencia, con un rango entre 41.6 y 58.3%; el 11.6% de los pacientes con tuberculosis resistente mostraron patrón de poliresistencia con un rango entre 10.6% y 13.5% y el 39.4% patrón de monoresistencia con un rango entre 28.2% y 47.2%.

<b>Tabla 4. PATRÓN DE RESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORESISTENTE REGIÓN LA LIBERTAD 2008-2010</b>					
Año	PATRÓN MDR ESTRICTO		PATRÓN MDR AMPLIADO		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	
2008	14	25	42	27	56
2009	10	27	27	73	37
2010	8	27	22	73	30
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>26</b>	<b>91</b>	<b>74</b>	<b>123</b>

MDR = multidrogoresistencia

Se observó que el 74 % de los pacientes con tuberculosis multidrogoresistente presentó patrón de multidrogoresistencia ampliado y el 26% presentaron patrón de multidrogoresistencia estricto, tal como se aprecia en la **Tabla 4**.

<b>Tabla 5. PATRÓN DE RESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR MONORESISTENTE REGIÓN LA LIBERTAD 2008-2010</b>											
FÁRMACOS	H		S		R		E		Z		TOTAL
Año	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
2008	11	39	13	46	4	14	0	0	0	0	28
2009	18	43	23	55	1	2	0	0	0	0	42
2010	12	41	16	55	1	3	0	0	0	0	29
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>41.4</b>	<b>52</b>	<b>52.5</b>	<b>6</b>	<b>6.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>99</b>

*H=isoniacida. S=estreptomycin. R=rifampicina. E=etambutol. Z=pirazinamida*

La **Tabla 5**. Nos muestra que los pacientes con tuberculosis con patrón de monoresistencia, la resistencia a estreptomycin eisoniacida son los que se encuentran con mayor frecuencia.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que se confirmaron un 25.2% de pacientes con tuberculosis resistente mediante las pruebas de sensibilidad; de los cuales el 49% mostraron patrón de multidrogoresistencia lo que indica finalmente que hubo 12.3 % de pacientes con *Mycobacterium tuberculosis* multidrogoresistente entre los años 2008 al 2010; comparado con un estudio anterior se observa una disminución de casos en nuestra región<sup>11</sup>. Sin embargo estas cifras son similares a las de Lima, que tiene una situación epidemiológica dramática, porque allí se concentran el 82% de casos de la tuberculosis multidrogoresistente de todo el Perú<sup>12,13</sup>. En una revisión de la literatura mundial, que abarcó entre 1985 y 1996, se encontró tasas de multiresistencia primaria (resistencia a la isoniacida y a la rifampicina) que iban de 0 a 10.8% (media 5%), menores a lo reportado en el presente estudio<sup>14</sup>. La resistencia primaria a la quimioterapia antituberculosa es la causa de un gran número de casos de tuberculosis resistente en adultos; una posibilidad que explica esta situación es la exposición de estos pacientes en medios hospitalarios u otros espacios a personas con tuberculosis activa resistente y son infectados primariamente por esas cepas con graves consecuencias<sup>14, 15</sup>.

El presente trabajo también muestra que el 24% de pacientes presentan tuberculosis multidrogoresistente estricta; es decir resistencia solo a isoniacida y rifampicina y el 76% presentan resistencia a éstas últimas drogas más resistencia a las demás drogas de primera línea; si se considera lo que muestra el estudio que el 10.6% presenta resistencia a etambutol y el 18.9 % presenta resistencia a pirazinamida, fármacos componentes del esquema de tratamiento de segunda línea para tuberculosis multidrogoresistente, estaríamos prescribiendo un esquema débil a un 29.5 % de los casos, lo que podría generar la ampliación de resistencia, situación no deseada. Esta situación se podría revertir utilizando pruebas de sensibilidad

rápidas para todos los fármacos de primera y segunda línea, como las pruebas moleculares<sup>16</sup>.

Los hallazgos en el presente estudio muestran también que el porcentaje de resistencia a los diferentes fármacos antituberculosos de primera línea son similares a los niveles de resistencia reportados en estudios nacionales recientes<sup>17</sup>, pero mayor a lo reportado en países europeos; por ejemplo en España se ha encontrado una tasa de resistencia primaria a la isoniacida que iba de 0 a 16.9% (tasa media 4.1%), a la estreptomina de 0.1% a 23.5% (media 3.5%), y a la rifampicina de 0 a 3.0% (media 0.2%). y a la combinación isoniacida-estreptomina fue de 0 a 22.4% (media 2.8%). En Inglaterra se analizaron cultivos positivos de *M. tuberculosis* de los laboratorios de referencia de ese país; los cuales reportaron una resistencia de 5.9% a la isoniacida, 1.7% a la rifampicina, 1.2% a la pirazinamida, 0.7% al etambutol<sup>18</sup>. Así mismo los resultados muestran que el alto porcentaje de resistencia a isoniacida es similar a otros países asiáticos como Baku City, Azerbaijan, con 79.7% (95% CLs, 72.4–87.5) y Tashkent con 81.2 (95% CLs, 71.2–88.8) respectivamente<sup>19</sup>. Esto lleva a extremar el control de la quimioterapia que reciben nuestros pacientes.

## CONCLUSIONES

Los patrones de resistencia a los fármacos antituberculosos estudiados muestran que hubo un número significativo de casos de tuberculosis multidrogoresistente y un número importante de casos de tuberculosis no multidrogoresistente con patrón de mono-resistencia a estreptomina e isoniacida entre los años 2008 y 2010 en la Región La Libertad.

Los resultados del presente estudio reflejan que aún son insuficientes las estrategias en el control de la tuberculosis multidrogoresistente. Es una alerta sobre la obligación de extremar el control de la quimioterapia que reciben los pacientes y de la posibilidad de ampliar el rango de indicaciones clínicas donde sea necesario asegurar pruebas de sensibilidad rápida para *Mycobacterium tuberculosis* en nuestra región.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Crespo MP. La resistencia bacteriana: ¿estamos preparados para detectarla? Asociación Colombiana de Infectología [en línea] 2005. [accesado 30 de noviembre 2011]. Disponible en: <http://www.infectio.org/upload/Vol 9: 1; 2005.pdf>.
2. Estrada S, Posada P, Pulgarín S, Ospina S, Gil M. Estudio de resistencia secundaria a las drogas antituberculosas. Informe de algunos hallazgos epidemiológicos, clínicos y radiológicos en estos pacientes. *Acta MedColomb.* 1995; 20: 43-47.
3. Jacobs RF. Multiple-drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1994; 19:1-10.
4. Neville K, Bromberg A, Bromberg R, Bonk S, Hanna BA, Rom WN. The Third Epidemic-Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Chest.* 1994; 105: 45-48.
5. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacterium molecular genetic insights. *ClinMicrobiol Rev.* 1995; 8:496-514.
6. Gwendolyn LG. Multidrug resistant tuberculosis: prevention is better than cure. *Medical Journal.* 1996; 164:121-4.
7. Daavid LC, Bustred F, Raaviglione MC: Drug resistant tuberculosis: review of the Worlwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance Project. *Clin Infect Dis.* 1997;(Suppl 1):121-30.
8. Jave O. La tuberculosis multirresistente en el Perú. Cuaderno de trabajo N°1. Lima: Foro Salud y Observatorio del derecho a la salud-CIES; 2003.
9. ESN-Prevención y Control de Tuberculosis Líneas de Acción: Norma Técnica "Actualización en la Atención de Pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente". Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portal/03Estrategias-Nacionales/04ESN-Tuberculosis/esn-tbclinacc.asp#>.
10. Plan General Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis 2004-2006: MINISTERIO DE SALUD. Dirección General de Salud de las Personas 2004. Lima.
11. Rodríguez LA. Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en la Región La Libertad 1998 - 2007. *Revista Médica Vallejana.* 2009; 6 (1): 18-23.
12. MINSA. Sala Situacional Tuberculosis multidrogoresistente. [accesado 5 de Marzo 2012]. Disponible en: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN-tuberculosis/informes/salaSituacional/SalaSituTB0111.pdf>.
13. Otero L, Krapp F, Tomatis C, Zamudio C, Mattys F, Gotuzzo E, et al. High Prevalence of Primary Multidrug Resistant Tuberculosis in Persons with No Known Risk Factors. 2011. [accesado 5 de Marzo 2012]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/metrics/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0026276.jsessionid=9096940950915395D02367DDBDB1512E>
14. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
15. Suárez PG. First requirement for control of multidrug-resistant TB: realism. *Bull World Health Organ.* 2002; 80:496.
16. Mendoza A. Acceso universal al diagnóstico rápido de la TB-MDR en Perú. [accesado 27 de Noviembre 2011]. Disponible en: <http://www.tbperu.org/2010/11/acceso-universal-al-diagnostico-rapido.html>
17. Asencios L, Quispe N, Mendoza A, Leo E, Vásquez L, Jave O, et al. Vigilancia nacional de la resistencia a medicamentos antituberculosos, Perú 2005-2006. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 2009; 26 (3): 278-287.
18. Irish C, Herbert J, Bennett D, Gilham C, Drobniowski F, Williams R, et al. Database Study of antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom, 1994-1996. *BMJ.* 1999; 318: 497-498.
19. WHO (2008) The WHO/IUATLD Global project of anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. Report N°4. WHO/HTM/TB/2008.394.[accesado 5 de Marzo 2012]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/2008/drs\\_report4\\_26feb08](http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08)

Correspondencia:

Luis Alejandro Rodríguez Hidalgo

Dirección: Mz A Lte. 1M Urb. Portales del Golf

Teléfono: 949698259

E-mail: [AlejandroRH2010@hotmail.com](mailto:AlejandroRH2010@hotmail.com)