

SUSCEPTIBILIDAD Y PERFIL DE RESISTENCIA DE *Mycobacterium tuberculosis* A DROGAS DE PRIMERA LÍNEA, LAMBAYEQUE 2011

Roberto Ventura Flores ^{1,a}, Martha Arminda Vergara Espinoza ^{2,b}

RESUMEN

Objetivo. Determinar la susceptibilidad y perfil de resistencia de *M. tuberculosis* a drogas de primera línea. **Materiales y Metodos.** se realizó un estudio descriptivo, donde la población estuvo constituido por todos los cultivos de *M. tuberculosis*; mientras que la unidad de análisis fue 480 cultivos positivos. La susceptibilidad se realizó empleando el método de proporciones de Canetti, con drogas de primera línea: Isoniacida, estreptomina, etambutol y rifampicina; mientras que la pirazinamida se determinó con la prueba de la pirazinamida de Wayne. ($p < 0,05$). **Resultados.** Se analizaron 395 cultivos de pacientes nunca tratados (resistencia primaria) y 85 antes tratado (resistencia adquirida), de las cuales el 80,8% y 65,9% fueron sensibles. La resistencia primaria fue 19,2% y la adquirida de 34,1%. Se detectó 19 casos de multidrogoresistencia de las cuales el 1,8% fue MDR primaria y 14,1% fue adquirida; mientras que la monoresistencia más frecuente fue a la estreptomina. Los pacientes más afectados fueron los de edades entre 55 y 64 años y del género masculino, donde el mayor porcentaje de susceptibilidad y resistencia correspondieron a la Red Chiclayo. **Conclusiones.** La sensibilidad a todas las drogas fue mayor en cepas aisladas de pacientes nunca tratados mientras que la resistencia a una o más drogas fue mayor en cepas aisladas de pacientes antes tratado.

Palabras clave: Tuberculosis, Susceptibilidad, Resistencia a antibióticos (Fuente:DeCS- BIREME).

SUSCEPTIBILITY AND RESISTANCE PROFILE OF *Mycobacterium tuberculosis* TO FIRST-LINE DRUGS, LAMBAYEQUE 2011

ABSTRACT

Objectives. Identify the susceptibility and resistance profile of *M. tuberculosis* to first-line drugs. **Materials and methods.** Descriptive study, where the population consisted of all cultures of *M. tuberculosis*; while the unit of analysis was 480 positive cultures. Susceptibility was conducted using the method of proportions of Canetti, with first-line drugs: isoniazid, streptomycin, ethambutol and rifampicin; while the pyrazinamide was determined with the test of the pyrazinamide for Wayne. ($p < 0,05$). **Results.** We analyzed 395 cultures from new patients (primary resistance) and 85 before treated (acquired resistance), of which the 80,8 % and 65,9 % were sensitive. The primary resistance was 19,2 % and the acquired of 34,1 %. Was detected 19 cases of multidrug resistance was present of which 1,8% was primary MDR and 14,1% was acquired; While the most frequent monoresistencia was to streptomycin. Patients most affected were those aged between 55 and 64 years and male gender, where the highest percentage of susceptibility and resistance corresponded to the Red Chiclayo. **Conclusions.** The sensitivity to drugs was higher in strains isolated from patients never treated while resistance to one or more drugs was higher in strains isolated from patients before treated.

Key words: Tuberculosis, susceptibility, Drug resistance microbial (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, el mismo que se transmite por vía aérea por lo que la forma de contagio más habitual es la inhalación⁽¹⁻⁴⁾, donde una de cada tres personas está infectada⁽⁵⁾. Dicha enfermedad continúa siendo un importante problema de salud, pues causa más muertes, que cualquier otro agente infeccioso, incluso más que el VIH⁽⁶⁻⁷⁾.

El Perú concentra el 5% de la población latinoamericana, pero representa el 25% de los casos en la región. Asimismo, en nuestro país es responsable de 72 770 años de vida saludable perdidos⁽⁸⁾ y se estiman que el 30 a 40% de la población está infectada por el bacilo siendo mayor la proporción entre trabajadores de salud⁽⁹⁾, notificándose 32 mil casos nuevos de TB activa⁽¹⁰⁾. En la actualidad la TB constituye una amenaza,

¹ Laboratorio de Investigación, Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo Perú.

² Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Lambayeque, Perú.

^a M. Sc. Microbiología Clínica.

^b Doctora en Microbiología.

dado que el bacilo ha mutado, ocasionando la aparición de tuberculosis Multidrogasresistente (MDR) y tuberculosis extremadamente resistente (XDR); más aún si se considera que un enfermo no tratado contagia el bacilo entre 10 a 15 personas cada año y que los pacientes con bacterias MDR son igualmente transmisores e infectantes que los que tienen bacterias sensible⁽¹¹⁾.

Con respecto a la susceptibilidad antimicrobiana, existen informes de resistencia primaria de 23,2%, resistencia adquirida de 41,7% y una prevalencia global de 8,3% de MDR⁽¹²⁾. Dicha resistencia a los fármacos es atribuida a mutaciones genéticas que alteran los sitios de acción del antibiótico; es cromosómica, definitiva e irreversible⁽¹³⁾. Sin embargo la tuberculosis tiene un tratamiento eficaz, basado en la asociación de fármacos de primera línea⁽¹⁴⁾ siempre en cuando el microorganismo sea sensible; razón por la cual hace indispensable la prueba de susceptibilidad a fin de determinar el perfil de resistencia.

El objetivo de la presente investigación fue: determinar la susceptibilidad y perfil de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea complementando con la edad, género y procedencia de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO Y ÁREA DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, el universo estuvo constituido por todos los cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* obtenidos en el Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública de Chiclayo en el año 2011 de pacientes con TB. La unidad de análisis fue 480 cultivos positivos mayores a 10 colonias.

Cultivo y Susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea.

Los cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* se aislaron siguiendo los procedimientos del manual de normas técnicas del Instituto Nacional de Salud (INS) y la OPS empleando el medio Ogawa^(15,16). La susceptibilidad a drogas de primera línea se realizó por el método de proporciones de Cannetti, Rist y Grosset, variante económica utilizando Isoniacida (H) 0,2 µg/mL; Estreptomina (E) 4,0 µg/mL; Etambutol (E) 2,0 µg/mL; y Rifampicina (R) 40,0 µg/mL. La susceptibilidad a pirazinamida se determinó por el método de Wayne. Se usó como control la cepa de referencia H37Rv.

RESULTADOS

De 480 cultivos positivos evaluados, 375 fueron sensibles a todas las drogas de primera línea y 105 resistentes a por lo menos uno o a varias drogas de las que se probaron. La resistencia de *M. tuberculosis* en pacientes nunca tratados (resistencia primaria) fue 19,2% y de pacientes antes tratado (resistencia adquirida) fue 34,1%. La monoresistencia a estreptomina predominó tanto en casos nuevos como en antes tratado; la poliresistencia primaria fue mayor para isoniacida y estreptomina. Se detectó 19 casos de multidrogasresistencia en los que el 1, 8% fue MDR primaria y 14,1% fue adquirida (Tabla 1).

El mayor número de casos y la mayor frecuencia de resistencia primaria se dio en pacientes de 15 a 24 años, mientras que la resistencia adquirida se presentó entre los de 25 y 34 años. Se encontró igual número de casos de TB MDR primaria en los grupos etarios de 25 a 34 y 35 a 44 años, en tanto que la frecuencia de TB MDR adquirida fue en pacientes de 25 y 34 años (Tabla 2).

En la Tabla 3 se presenta la distribución de frecuencias de acuerdo al género y la condición de tratamiento, siendo mayor el número de casos sensibles y resistentes para el género masculino, no hubo diferencia significativa de la sensibilidad y resistencia primaria y adquirida con la condición de tratamiento ni con el género de los pacientes. Por otro lado, los casos MDR también fueron mayores para los hombres (figura 1).

Otro hallazgo significativo fue la frecuencia de casos de *M. tuberculosis* sensibles y resistentes en pacientes nunca tratados y antes tratado provenientes de la red Chiclayo. Los casos en redes de Lambayeque y Ferreñafe fueron significativamente menores (Tabla 4).

Tabla 1. Susceptibilidad y perfil de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea, Lambayeque 2011.

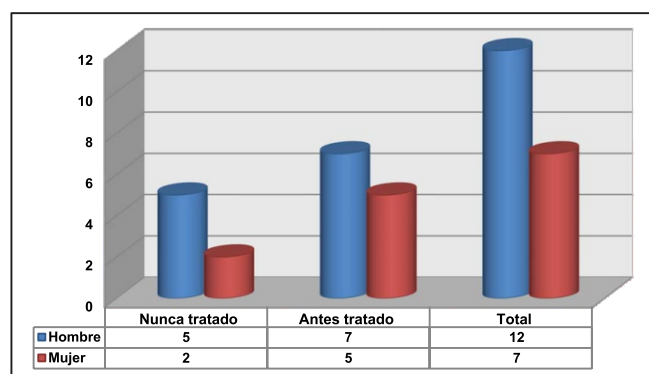
Drogas de primera línea	Resistencia Primaria		Resistencia Adquirida		Total n
	n	%	n	%	
Sensible a todas las drogas	319	80,8	56	65,9	375
Resistencia a una o más drogas	76	19,2	29	34,1	105
MDR	7	1,8	12	14,1	19
Cualquier droga					
Una droga					
Isoniacida (H)	12	3,0	0	0,0	12
Estreptomina (S)	31	7,8	7	8,2	38
Etambutol (E)	0	0,0	0	0,0	0
Rifampicina (R)	0	0,0	2	2,4	2
Pirazinamida (Z)	12	3,0	3	3,5	15
Dos drogas					
H + S	11	2,8	2	2,4	13
H + E	0	0,0	1	1,2	1
H + R	1	0,3	7	8,2	8
H + Z	2	0,5	1	1,2	3
S + Z	1	0,3	0	0,0	1
Tres drogas					
H + S + R	1	0,3	0	0,0	1
H + R + Z	0	0,0	1	1,2	1
H + S + Z	0	0,0	1	1,2	1
Cuatro drogas					
H + S + E + R	2	0,5	1	1,2	3
H + S + R + Z	0	0,0	2	2,4	2
H + E + R + Z	1	0,3	1	1,2	2
Cinco drogas					
H + S + E + R + Z	2	0,5	0	0,0	2

Tabla 2. Resistencia y multidrogoresistencia primaria y adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea por edad, Lambayeque 2011.

Condición	Edad						
	<15	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	≥ 65
Nunca tratado							
Total de pacientes, n	8	125	90	48	50	30	44
Resistencia primaria %	25	21,6	16,6	20,9	16	26,6	15,9
MDR primaria %	12,5	0	2,2	4,1	2	3,3	0
Antes tratado							
Total de pacientes, n	0	10	17	17	18	10	13
Resistencia adquirida %	0	40	35,2	29,4	22,2	50	38,4
MDR adquirida %	0	20	17,6	11,7	11,1	10	15,3

Tabla 3. Susceptibilidad y resistencia primaria y adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea según género, Lambayeque 2011.

Condición	Masculino		Femenino	
	n	%	n	%
Nunca tratado				
Sensible	217	79,8	102	83
Resistencia primaria	55	20,2	21	17
$X^2 = 0,54$; $X^2(0,05;1) = 3,84$				
Antes tratado				
Sensible	38	64,4	18	69,2
Resistencia adquirida	21	35,6	8	30,8
$X^2 = 0,19$; $X^2(0,05;1) = 3,84$				

**Figura 1.** Multidrogoresistencia primaria y adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea según género, Lambayeque 2011.**Tabla 4.** Susceptibilidad y resistencia primaria y adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea según redes de salud, Lambayeque 2011.

Condición	Red Chiclayo		Red Lambayeque		Red Ferreñafe		Total n
	n	%	n	%	n	%	
Nunca tratado							
Sensible	283	71,7	27	6,8	9	2,3	319
Resistencia primaria	66	16,7	5	1,3	5	1,2	76
Antes tratado							
Sensible	47	55,3	7	8,2	2	2,4	56
Resistencia adquirida	22	25,9	4	4,7	3	3,5	29

DISCUSIÓN

Actualmente el diagnóstico de resistencia de *M. tuberculosis* es de vital importancia a fin de brindar un tratamiento adecuado en beneficio del paciente que padece la enfermedad. Los resultados de este estudio permiten analizar algunos aspectos importantes acerca de la susceptibilidad y resistencia a fármacos antituberculosos.

En el presente estudio el 80,8 y 65,9% de cultivos de pacientes nunca y antes tratado fueron sensibles a drogas de primera línea, frecuencias que no difieren mucho de otros autores^(12, 17) que reportan 76,8% y 78,5% en pacientes nunca tratados y 58,3% y 71,0% en pacientes antes tratado, lo que se debería a una similitud de las poblaciones estudiadas y al método utilizado; es importante señalar que en todos los estudios se evidencia que la mayoría de pacientes afectados son contagiados por micobacterias sensibles.

Los porcentajes de resistencia primaria y adquirida, aumentaron en relación a los obtenidos en la sede regional Lambayeque en el año 2010, pero tuvieron la misma tendencia que los reportados en la vigilancia nacional, esto se debería a múltiples factores que no permiten un buen desempeño de la estrategia nacional de lucha contra la tuberculosis, que incluye abandonos, hacinamiento, enfermedades de base, entre otros⁽¹²⁾. Todo esto indica que la TB resistente a fármacos antituberculosos tiene una clara tendencia a aumentar, sobre todo en países en vías de desarrollo⁽¹⁸⁾, como amplificación hecha por el hombre de un fenómeno natural⁽¹⁹⁾.

La resistencia a estreptomycin predominó tanto en la monoresistencia primaria como en la adquirida, lo cual coincide con estudios que refieren que existe prevalencia de resistencia primaria y adquirida en países con alta carga de tuberculosis⁽¹²⁾ esto debido al inadecuado tratamiento, en años anteriores, como monoterapia⁽¹⁹⁾; razón por la cual, actualmente la estreptomycin es prescrita con otras drogas de segunda línea. Es importante señalar además que la monoresistencia a rifampicina generalmente está asociada a la TB MDR, lo que implica que los pacientes en los que se ha encontrado esta característica adquieran esta condición, esto no ocurriría con pacientes cuyos resultados indican resistencia a isoniacida⁽²⁰⁾, por esta razón se ha propuesto que la resistencia a rifampicina sea considerada como indicador de MDR^(19,21).

Un hallazgo significativo es el elevado número de casos de resistencia a pirazinamida la cual es parte del núcleo básico en el tratamiento con fármacos de primera línea actuando particularmente como bactericida frente a bacilos semilantes, los cuales no son afectados por ningún otro medicamento antituberculoso, además su efecto se complementa con la isoniacida y la rifampicina lo que permite acortar el esquema de tratamiento a 6 meses. Por tanto los pacientes encontrados con resistencia a pirazinamida van a mantener el bacilo en estado latente^(19,22).

En cuanto a la poliresistencia se observó que el 1,8% y 14,1% de los pacientes tienen TB MDR primaria y TB MDR adquirida,

lo que difiere a lo reportada en Perú de 5,3% y 23,6%⁽¹²⁾; esto posiblemente se deba a la influencia del alto número de casos presentados en Lima y Callao los cuales concentran el 58% de casos de tuberculosis de todas sus formas, 82% de TB MDR y 93% de TB XDR⁽²³⁾, siendo estas ciudades de alto riesgo para adquirir tuberculosis resistente⁽²⁴⁾, más aún si se considera que los diferentes tipos de TB se transmite de la misma forma aerógena⁽²⁵⁾. Por otro lado, se afirma que la prevalencia de TB MDR primaria y la TB MDR adquirida varía entre los departamentos y es menor a lo reportado para Lima y Callao⁽¹²⁾, esto justificaría la similitud de los resultados con los hallados en España del 1,3% y 12,5%⁽²⁶⁾.

Se encontró resistencia primaria y adquirida en pacientes de todas las edades en porcentajes similares en relación a su condición de tratamiento; sin embargo el porcentaje de resistencia adquirida fue mayor a su par de pacientes con resistencia primaria, lo cual se debe a que los pacientes antes tratado fueron expuestos a los fármacos por tiempo prolongado lo que condiciona a mutaciones en los bacilos de la TB. En relación al género a pesar de que no hubo diferencia estadísticamente significativa con la condición de tratamiento, se observó una mayor tendencia de resistencia, tanto primaria como adquirida para el género masculino, lo que se relaciona con sus actividades que comprenden trabajos eventuales, tipo de alimentación, descanso limitado, entre otros. La resistencia independientemente de la edad y el género conduce a pérdida de años de vida saludable, años vividos con discapacidad y marginación dentro de la sociedad⁽⁶⁾.

Según las redes de salud, la red Chiclayo tuvo el mayor número de pacientes resistentes lo que se explica en que la provincia de Chiclayo es la más poblada del departamento de Lambayeque con muchos asentamientos humanos constituidos por personas migrantes que propician situaciones como hacinamiento, pobreza, desnutrición, carencia de empleo, falta de seguro social y otros factores que aumentan las posibilidades de adquirir enfermedades infectocontagiosas como la TB⁽⁶⁾.

Se concluye que un porcentaje significativo de cepas de M. tuberculosis aisladas de pacientes nunca tratados y antes tratados procedentes de la Región Lambayeque, fueron sensibles; la resistencia a estreptomycin y a pirazinamida fue predominante y la poliresistencia fue mayor en pacientes antes tratado. La red Chiclayo tuvo el mayor número de pacientes resistentes. Se encontró resistencia primaria y adquirida en pacientes de todas las edades con porcentajes similares en relación a su condición de tratamiento y, no hubo diferencia estadística significativa entre el género y la condición de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mederos M, Perovani M, Sardiñas M, García G, Echemendía M, Martínez M, Montoro E. Diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes sintomáticos incluyendo los infectados con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" - Cuba. 2008.
2. Jassal M, Wishal W. Extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infectious Diseases 2009; 9(1): 19-30.
3. Oldrino M, Rojo S, Consiansi M, Bertoni L, Glatstein E, Barnes A. Micobacteriosis por *Mycobacterium simiae* en niño infectado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Panam Infectol. 2010; 12(2): 58-60.

4. Pascuzzo C. Farmacoterapia de la tuberculosis. España. 2007. Disponible en http://www.geocities.com/uec_cdcht/TBC.doc
5. Alberto M. Tuberculosis como enfermedad ocupacional. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2012; 29 (2):232-36.
6. Anzures A y González N. Emergencia mundial de tuberculosis de MDR y XDR. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría 2008; 22(85): 1-2.
7. World Health Organization. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Fourth Global Report. WHO /HTM /TB /2008 .394. Disponible en: www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf.
8. MINSA. Impacto Socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú. Documento técnico. Lima 2012. p.150.
9. Alonso E, Granich R, Laszlo A, Chu G, Borja N, Blas R. Occupational transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to health care workers in a university hospital in Lima, Peru. Clin Infect Dis. 2001; 33 (5): 589-96.
10. Perú, Ministerio de Salud. Situación de la tuberculosis en el Perú. Informe 2011. Lima: MINSA; 2011.
11. Cox H, Sibilia K, Feuerriegel S, Kalon S, Polonsky J, Khamraev A, et al. Emergence of extensive drug resistance during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2008; 359(22): 2398-400.
12. Ascencios L, Quispe N, Mendoza A, Leo E, Vasquez L, Oswaldo J, Bonilla C. Vigilancia Nacional de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosos, Perú 2005 –2006. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2009; 26 (3): 278-87.
13. Coll P. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Enferm Infecc Clin. 2009; 27(8): 474-80.
14. Norma Técnica Peruana de Salud para el control de la tuberculosis. Dirección General de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis- Lima: Ministerio de Salud. Primera edición; 2006. p.272.
15. Instituto Nacional de Salud. Manual de normas y procedimientos en bacteriología de tuberculosis. Serie de normas técnicas N° 10, Lima – INS. 1995. p.65.
16. OPS. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Normas y Guías Técnicas. Parte 2 cultivo. 2008. p. 107.
17. Llauca P. Susceptibilidad antimicrobiana y patrones de Resistencia de cepas sensible de *Mycobacterium tuberculosis* en el establecimiento Penitenciario Lurigancho. Diagnóstico. 2011; 50 (2): 77 - 83.
18. Bermejo M, Clavera I, de la Rosa F, Marín B. Epidemiología de la Tuberculosis. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 2): 7-19.
19. Said S, Becerril P, Molina G, García H, Vargas J. Tuberculosis causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* drogoresistentes. Enf Emerg. 2005; 7 (1): 13-19.
20. Somoskovi A, Parsons L, Salfinger M. The Molecular Basis of Resistance to Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. Respir. Res. 2001; 2: 164-8
21. Miranda J, Ríos R, Clavijo A, Chacón C, Mattar S. Estudio preliminar de la susceptibilidad antimicrobiana y variabilidad genética de *Mycobacterium tuberculosis* en un área del Caribe colombiano. Colomb Med. 2006; 37(4): 275-86.
22. Perú, Ministerio de Salud. Actualización del capítulo de Tratamiento de la Tuberculosis. MINSA; 2011. p.37.
23. Herrera C. Resistencia a los medicamentos en Tuberculosis – simposio. Colegio Médico del Perú. 2009.
24. Perú, Ministerio de Salud. Sala situacional 2012- informe Operacional MINSA y Otras Instituciones ESNPCT/DGSP/MINSA/PERÚ. MINSA; mayo 2013.
25. Perú, Ministerio de Salud. Control de infecciones de tuberculosis en establecimientos de Salud - módulo de capacitación. Primera edición 2005. p.158.
26. Jiménez M y Casal M. Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España Revista Española Quimioterapia. 2008; 21(1):22-25.

Revisión de pares:

Recibido: 29/5/15 Aceptado: 24/6/15