

Actualización de la resistencia a drogas antituberculosas en Chile, 2006.

M. CECILIA RIQUELME J.*, MARITZA VELASCO M.* y LUIS RODRÍGUEZ A.**

Anti-tuberculosis drug resistance in Chile, 2006

Durante los últimos 30-40 años del siglo XX la incidencia de la tuberculosis en Chile ha mostrado un sostenido descenso acorde con la vigilancia epidemiológica de la enfermedad y las medidas de control implementadas por el Ministerio de Salud (MINSAL), incluyendo la temprana aplicación de los tratamientos supervisados.

A partir de 1997, atendiendo al consejo del consultor de la OMS, Dr. Karel Styblo, el Programa de Control de Tuberculosis (PCT) se fue transformado en un programa de eliminación, llamándose actualmente "Programa de Control y Erradicación de la Tuberculosis" (PROCET). Para ello se debió contar con información de la situación epidemiológica de la era pre-quimioterápica y también con un cuidadoso registro de lo ocurrido en las primeras décadas de la era quimioterápica, incluyendo la morbilidad, mortalidad y estudios de infección tuberculosa. Se consideró de importancia decisiva la información etiológica basada en los estudios bacteriológicos, incluyendo las pruebas de sensibilidad.

Durante el período descrito, una importante red de laboratorios de tuberculosis, que constituyen el soporte bacteriológico del diagnóstico, fue construida a lo largo de todo el país. El uso de la bacteriología de la tuberculosis como pilar del diagnóstico, control y vigilancia de la resistencia asociada al tratamiento, se consolidó, a sugerencia del Dr. Canetti en su consultoría de 1965.

El Laboratorio de Referencia de Tuberculosis del Instituto de Salud Pública (ISP) se ha encargado desde 1961 de la vigilancia continua de la resistencia a antibióticos del *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes en tratamiento¹⁻³. Al

comienzo, para estudiar la realidad nacional, se realizaba tipificación y sensibilidad a todo cultivo positivo. Estos estudios permitieron elaborar con fundamento gran parte de las normas de utilización de la bacteriología de la tuberculosis, que a lo largo de los años se han ido adaptando a las necesidades y recursos disponibles.

En ese contexto, desde 1975 y respaldado por las Normas Técnicas del PROCET, nuestro laboratorio estudia la vigilancia de las siguientes formas de resistencia:

Vigilancia de la resistencia primaria (RP) o resistencia inicial (RI):

Prueba de sensibilidad (PS) en enfermos nuevos, nunca antes tratados, también denominados vírgenes de tratamiento (VT), que se realiza cada 3 a 5 años desde 1971.

Vigilancia de la resistencia adquirida (RA)

1. PS a todos los enfermos tuberculosos antes tratados (AT), que sean recaídas y abandonos de tratamiento. Estos son estudios de vigilancia continuos, que se efectúan gratuitamente.
2. PS a los enfermos con sospecha de fracaso terapéutico. Se realizaba a los pacientes con bacteriología positiva en el sexto mes de tratamiento, cuando éste era de 12 meses de duración (1975) y en el cuarto mes, desde que se iniciaron los tratamientos abreviados en nuestro país (1978). La PS solicitada al sospechar fracaso de tratamiento se denomina operativamente "Control de Tratamiento" (CT).
3. Vigilancia de la multi-drogo-resistencia (MDR).

* Sección Micobacterias, Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile.

** Estadístico, ISP, Chile.

Esta publicación tiene por objetivo presentar la resistencia inicial (RI) y resistencia adquirida (RA) a drogas antituberculosas en 2006 y su tendencia entre 1971 y 2006. Para el estudio de la RI en el año 2006 se usó la técnica de muestreo recomendada por la OMS⁶, basada en muestras representativas de todos los Servicios de Salud del país.

En la Tabla 1 y Figura 1, se presenta la RI global y su distribución por drogas. Se aprecia una tendencia estable, sin variaciones significativas en relación a su evolución histórica desde 1971, manteniéndose alrededor del 11%.

En el estudio de la RA (Tabla 2), se observa que entre 1971 y 2006 la resistencia global a fármacos anti tuberculosos se redujo significativamente de 48,5 a 22,0%. La mayor disminución se observó en 1979, coincidiendo con la introducción de los tratamientos abreviados en el país. Esta tendencia se observa claramente en la Figura 2, cuya línea central es la línea de regresión cuyo $p = 0,0001$ y las líneas curvas representan sus límites de confianza.

En la Tabla 3 se analizan las resistencias entre 1985-2006 en los AT global y por droga, y la evolución de la MDR.

En los estudios previos, las pruebas de sensibilidad en los CT constituían un 14% de las cepas recibidas en el ISP, porcentaje que bajó a

un 4% en el 2006 (Tabla 4). Atribuimos parte de esta variación al poco conocimiento en la Atención Primaria de la terminología usada por el PROCET, debido a la disminución de la importancia relativa de la tuberculosis en su quehacer diario. Probablemente muchos controles de tratamiento con bacteriología positiva al 4^o mes fueron incluidos en el rubro de AT (recaídas y abandonos). Esto también explicaría el aumento de la resistencia a rifampicina, como droga sola, en un 1,9% entre 2005 y 2006 que, por lo demás, no fue estadísticamente significativo.

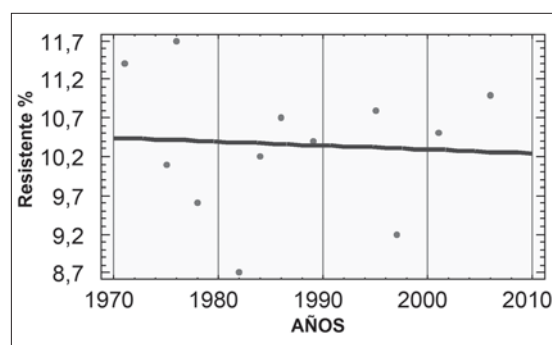


Figura 1. Tendencia de la resistencia inicial global a fármacos anti tuberculosos. Chile 1971-2006.

Tabla 1. Resistencia inicial global y por fármacos. Chile 1971-2006

| Año | 1971 | 1981 | 1995 | 2001 | 2006 |
|---------------|-------|-------|------|------|------|
| Cepas (n) | 1.352 | 1.737 | 920 | 809 | 335 |
| Sensibles % | 88,6 | 92,1 | 89,2 | 89,2 | 89,0 |
| Resistentes % | 11,4 | 7,9 | 10,8 | 10,5 | 11,0 |
| S | 6,8 | 3,5 | 7,5 | 6,3 | 6,9 |
| H | 1,8 | 2,4 | 0,8 | 1,4 | 0,9 |
| R | 0 | 0,2 | 0 | 0,1 | 0,3 |
| Z | (-) | 0 | 0,2 | 0 | (-) |
| SH | 2,8 | 1,6 | 2,3 | 2,4 | 3,0 |
| HR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SHE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SHR | 0 | 0,2 | 0 | 0,1 | 0 |
| SHRZ | 0 | 0 | 0 | 0,4 | (-) |
| SHRE | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0 |
| SHREZ | 0 | 0 | 0 | 0,1 | (-) |
| MDR | 0 | 0,2 | 0 | 0,7 | 0 |

Nota: El año 2006 se utilizó la técnica de muestreo recomendada por STOP TB (OMS). S = Estreptomicina; H = Isoniacida; R = Rifampicina; E = Etambutol; Z = Pirazinamida; MDR = Multidrogoresistencia, resistentes a H+R. (-) no realizado.

Tabla 2. Evolución de la resistencia adquirida global a fármacos anti-tuberculosos. Chile 1971-2006

| Año | Cepas estudiadas (n) | Sensibles | | Resistentes | |
|------|-------------------------|-----------|------|-------------|------|
| | | n | % | n | % |
| 1971 | 803 | 414 | 51,5 | 389 | 48,5 |
| 1973 | 1.582 | 913 | 57,7 | 669 | 42,3 |
| 1975 | 588 | 398 | 67,7 | 190 | 32,2 |
| 1977 | 720 | 430 | 59,7 | 290 | 40,3 |
| 1979 | 550 | 395 | 71,8 | 155 | 28,2 |
| 1985 | 691 | 508 | 73,5 | 183 | 26,5 |
| 1988 | 522 | 386 | 73,9 | 136 | 25,9 |
| 1991 | 378 | 256 | 67,7 | 122 | 32,3 |
| 1993 | 300 | 205 | 68,3 | 95 | 31,7 |
| 1995 | 363 | 276 | 76,0 | 87 | 24,0 |
| 1996 | 313 | 252 | 80,5 | 61 | 19,5 |
| 1997 | 405 | 319 | 78,8 | 86 | 21,2 |
| 1998 | 361 | 280 | 77,6 | 81 | 22,4 |
| 1999 | 335 | 252 | 75,2 | 83 | 24,8 |
| 2000 | 285 | 226 | 79,3 | 59 | 20,7 |
| 2001 | 291 | 231 | 79,4 | 60 | 20,6 |
| 2002 | 338 | 260 | 76,9 | 78 | 23,1 |
| 2003 | 256 | 187 | 73,1 | 69 | 26,9 |
| 2004 | 216 | 160 | 74,1 | 56 | 25,9 |
| 2005 | 235 | 186 | 79,2 | 49 | 20,8 |
| 2006 | 150 | 117 | 78,0 | 33 | 22,0 |

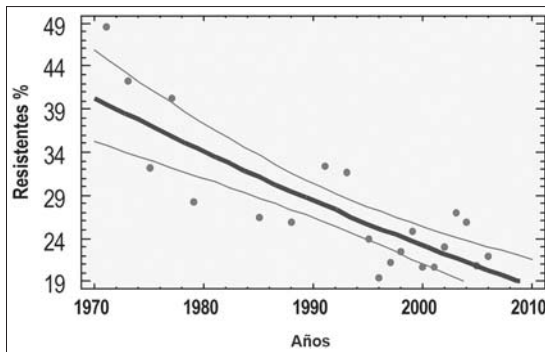


Figura 2. Tendencia de la resistencia adquirida global a fármacos anti tuberculosis. Chile 1971-2006.

Para evaluar la tendencia de la RA por fármacos hasta el año 2006, también se realizó un análisis estadístico con programa Stata 8, que arrojó como única diferencia estadísticamente significativa la disminución de la resistencia combinada a estreptomycin + rifampicina en pacientes AT.

La Figura 3 muestra las tendencias y proyección de la RA a fármacos asociados y a rifam-

picina sola, que se ha mantenido sin diferencias significativas.

El bajo número anual de enfermos con MDR en pacientes AT, sostenido a través del tiempo, refleja el trabajo serio y constante de los Equipos de Tuberculosis de los Servicios de Salud y el cumplimiento de las indicaciones emanadas del PROCET, que normó los esquemas terapéuticos e implementó el tratamiento directamente observado (DOT) desde mediados de la década del 60.

Aunque se observa que la MDR ha aumentado en los AT en el período 1985-2006 de 3,7 a 7,3%, el número de enfermos se mantiene alrededor de 10 casos anuales, lo que atribuimos a la existencia de un grupo de pacientes crónicos que se arrastran de año en año.

Estos resultados son muy satisfactorios y se comparan muy favorablemente con los de la mayoría de los países más desarrollados. En efecto, la OMS ha calculado que existen actualmente en el mundo más de 50 millones de personas infectadas con bacilos resistentes a las dos drogas mayores, isoniazida-rifampicina, que es la definición de TB-MDR, y existe el temor

que aparezcan miniepidemias de TB-MDR a escala mundial, como ya ha ocurrido en Rusia y en los países de Europa del Este y, anteriormente, en Nueva York y otras grandes ciudades industrializadas.

En tanto que cabe esperar que con los mo-

dernos tratamientos (DOTS) puedan curar, en condiciones operativas, hasta el 95% de los casos nuevos de tuberculosis, los enfermos MDR requieren de terapias más prolongadas, con drogas más caras, más tóxicas y menos accesibles, que sólo son curativas en el 50-70% de los

Tabla 3. Resistencia adquirida global y por fármacos en enfermos antes tratados (AT). Recaídas y abandonos. Chile 1985 - 2006

| Año | 1985 | 1988 | 1991 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2004 | 2005 | 2006 |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cepas (n) | 606 | 428 | 277 | 204 | 297 | 303 | 271 | 349 | 284 | 250 | 259 | 302 | 205 | 215 | 150 |
| Sensibles % | 79,3 | 79,6 | 78,3 | 79,4 | 79,5 | 79,5 | 82,7 | 82,8 | 81,4 | 82,4 | 81,5 | 78,8 | 75,1 | 80,0 | 78,0 |
| Resistentes % | 20,7 | 20,4 | 21,7 | 20,6 | 20,5 | 20,5 | 17,3 | 17,2 | 18,6 | 17,6 | 18,5 | 21,2 | 24,8 | 20,0 | 22,0 |
| % resistente a: | | | | | | | | | | | | | | | |
| S | 6,2 | 6,4 | 8,6 | 7,3 | 8,1 | 10,9 | 7,8 | 6,9 | 4,6 | 8,4 | 7,3 | 5,3 | 6,8 | 2,8 | 4,7 |
| H | 3,3 | 4,0 | 4,3 | 3,4 | 3,4 | 2,3 | 1,8 | 2,3 | 5,3 | 2,4 | 4,2 | 2,6 | 3,9 | 3,2 | 2,7 |
| R | 0,3 | 0 | 1,1 | 0,5 | 0,3 | 0,7 | 1,8 | 0,9 | 0,3 | 0,8 | 1,4 | 2,9 | 1,9 | 2,8 | 4,7 |
| Z | 0,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | .. | .. | .. |
| SH | 5,9 | 5,4 | 2,5 | 3,4 | 5,0 | 4,6 | 4,5 | 2,3 | 4,6 | 4,0 | 4,2 | 4,6 | 3,9 | 5,1 | 2,0 |
| SR | 0,8 | 0,9 | 1,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,9 | 0,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,5 | 0 |
| HR | 1,0 | 0,9 | 0,4 | 2,0 | 1,7 | 1,7 | 0,7 | 2,0 | 1,1 | 1,2 | 0 | 0 | 1,9 | 2,3 | 3,3 |
| HZ | 0 | 0,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | .. | .. | .. |
| SHR | 2,0 | 1,9 | 2,9 | 2,5 | 1,0 | 0 | 0,7 | 1,4 | 0 | 0 | 0 | 2,6 | 2,4 | 2,3 | 4,0 |
| SHZ | 0,3 | 0 | 0,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | .. | .. | .. |
| SHE | 0 | 0 | 0 | 1,0 | 0,3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,5 | 0,7 |
| HRZ | 0,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 0 | 0 | 0 | 0 | .. | .. | .. |
| SHRZ | 0,5 | 0,7 | 0,4 | 0,5 | 0,7 | 0 | 0 | 0 | 0,7 | 0,4 | 0,4 | 0,7 | 1,9 | .. | .. |
| SHRE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,7 | 0 | 0,5 | 0 |
| SHREZ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,5 | .. | .. |
| MDR | 3,7 | 3,5 | 3,7 | 5,0 | 3,4 | 2,0 | 1,4 | 4,0 | 1,8 | 1,6 | 0,4 | 4,0 | 7,7 | 5,1 | 7,3 |

En 2006 se recibieron en el ISP 150 muestras pulmonares, que representa el 85% del número de AT pulmonares confirmados bacteriológicamente del Registro Nacional (176) del PROCET. S = Estreptomicina; H = Isoniacida; R = Rifampicina; E = Etambutol; Z = Pirazinamida; MDR = Multidrogorresistencia. ..=no se hizo sensibilidad a Pirazinamida (Z).

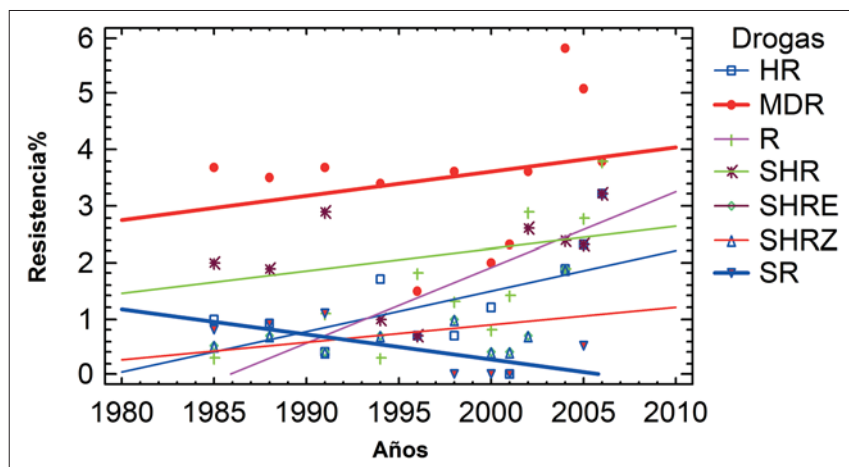


Figura 3. Resistencia adquirida por fármacos en enfermos TBC antes tratados. Chile 1985-2006. La resistencia a S + R: única diferencia, disminución estadísticamente significativa. Abreviaturas como en Tabla 3.

Tabla 4. Resistencia adquirida a drogas antituberculosas por fármacos en enfermos antes tratados. Chile 2006

| Casos estudiados (n) | AT-Recaídas 87 | | AT-Abandonos 46 | | AT-NE 27 | | AT- Total 160 | | CT 9 | | AT+ CT 169 | |
|----------------------|----------------|------|-----------------|------|----------|------|---------------|------|------|------|------------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Sensibles | 67 | 77,1 | 35 | 76,0 | 23 | 85,0 | 125 | 78,1 | 7 | 78,0 | 132 | 78,1 |
| Resistentes | 20 | 22,9 | 11 | 24,0 | 4 | 15,0 | 35 | 21,9 | 2 | 22,0 | 37 | 21,9 |
| Resistencia a: | | | | | | | | | | | | |
| S | 6 | 6,9 | 2 | 4,3 | 0 | 0 | 8 | 5,0 | 1 | 11,0 | 9 | 5,3 |
| H | 2 | 2,3 | 1 | 2,2 | 1 | 3,7 | 4 | 2,5 | 0 | 0 | 4 | 2,4 |
| R | 3 | 3,4 | 3 | 6,5 | 1 | 3,7 | 7 | 4,4 | 0 | 0 | 7 | 4,1 |
| E | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SH | 3 | 3,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1,9 | 0 | 0 | 3 | 1,8 |
| SE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HR | 4 | 4,6 | 1 | 2,2 | 0 | 0 | 5 | 3,1 | 1 | 11,0 | 6 | 3,6 |
| SHR | 1 | 1,1 | 4 | 8,7 | 1 | 3,7 | 6 | 3,8 | 0 | 0 | 6 | 3,6 |
| SHE | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3,7 | 1 | 0,6 | 0 | 0 | 1 | 0,6 |
| HRE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SHRE | 1 | 1,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0,6 | 0 | 0 | 1 | 0,6 |
| MDR | 6 | 6,8 | 5 | 10,9 | 1 | 3,7 | 12 | 7,5 | 1 | 11,0 | 13 | 7,7 |

Nota: En la tabla se incluye todo cultivo de *M. tuberculosis* AT+CT recibidos en el Lab de referencia en 2006, pulmonares y extrapulmonares. AT = antes tratados; NE = no especificados; CT = control tratamiento (sospecha de fracaso). S = estreptomycin; H = Isoniacida; R = Rifampicina; E = Etambutol; MDR = Multidrogoresistencia: resistencia simultánea a H+R.

pacientes, dependiendo de los recursos disponibles. Más aún, están apareciendo nuevas amenazas. Recientemente en Sud Africa se ha descrito una epidemia de la llamada ahora Tuberculosis Extensivamente Resistente (XDR), que además de ser resistente a la isoniacida-rifampicina, lo es también a alguna quinolona y a por lo menos uno de los aminoglicósidos de segunda línea (kanamicina, amikacina o capreomicina), que ha demostrado ser rápidamente mortal en pacientes infectados VIH. Como remate se han encontrado ya casos de la denominada Tuberculosis Extremadamente Resistente (XXDR) que es aquella resistente a todos o casi todos los fármacos antituberculosos de primera y segunda línea, lo que la hace prácticamente incurable.

Y es que, en demasiados países, la inadecuada aplicación de la quimioterapia, esencialmente por ineficiente supervisión, determina fracasos del tratamiento primario, con desarrollo de MDR adquirida (y luego, por el contagio de sus contactos, MDR primaria o inicial). Posteriormente, el mal manejo e inadecuada supervisión del tratamiento de la TB-MDR, con medicamentos de segunda línea, determina una ampliación sucesiva de nuevas resistencias, primero XDR y luego XXDR. De aquí la importancia de los modernos

tratamientos abreviados y estrictamente supervisados (DOTS), para prevenir el desarrollo de resistencia al bacilo tuberculoso.

La OMS ha efectuado sucesivas encuestas para evaluar la MDR a nivel mundial. En su segundo informe publicado el año 2000, encontró que la mediana de resistencia a cualquier droga, en casos nuevos (VT), era del 11%, pero con un amplio rango entre 1,7 y 41% en los distintos países. Aunque sólo el 1% era portador de cepas MDR, el rango varió entre 0 y 14,1%. Por otra parte, en los enfermos AT (que generalmente constituyen una mezcla de recaídas, abandonos recuperados, fracasos de tratamiento y crónicos), la prevalencia de resistencia a cualquier medicamento fue de 33,4% (rangos entre 0 y 93,8%), en tanto que para la MDR fue de 9,1%, con rangos entre 0 y 42%. Pero, estas cifras no son fiel reflejo de la gravedad del problema, ya que muchos países, entre los cuales se encuentran varios de América Latina, tienen cifras de RI superiores al 10%⁴⁻⁷.

El éxito alcanzado en Chile en la prevención de la MDR, resultado del esfuerzo de muchos que nos antecedieron, constituye un desafío para todos los involucrados en el diagnóstico y tratamientos de la tuberculosis en la actualidad y

sólo se podrá mantener si perseveramos en los sistemas de calidad de las baciloscopías y cultivos, para hacer diagnósticos más oportunos; en tratamientos primarios y secundarios estrictamente supervisados, y en la prevención de los abandonos, como se insiste constantemente desde el Nivel Central del Programa de Control y Erradicación de la Tuberculosis⁸.

Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud al Dr. Pedro Valenzuela Hiriart (QEPD) por su dedicación a la bacteriología de la tuberculosis y a la vigilancia de la resistencia, que él sistematizó en Chile y a los doctores Manuel Zúñiga Gajardo y Victorino Farga Cuesta por su valioso aporte a este trabajo.

Además, nuestros agradecimientos a todo el personal de laboratorio de la Red Nacional de Tuberculosis, sin cuyo trabajo constante y dedicado, no podríamos disponer de los cultivos que nos permiten realizar los estudios de vigilancia de la resistencia de la tuberculosis.

Bibliografía

- 1.- VALENZUELA P, PIFFARDI S. Resistencia secundaria a drogas antituberculosas. *Rev Chil Enf Respir* 1995; 11: 73-8.
- 2.- VALENZUELA P, PIFFIARDI S, LEPE R, VELASCO M. Vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos en Chile. *Rev Chil Enf Respir* 1997; 13: 182-90.
- 3.- PIFFIARDI S, VALENZUELA P, LEPE R. Actualización de las cifras de resistencia adquirida a drogas antituberculosas en Chile. *Rev Chil Enf Respir* 2000; 16: 174-9.
- 4.- Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2007.376)
- 5.- Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World; Report No.2 Prevalence and Trends; The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance WHO/CDS/TB/2000.278
- 6.- Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis; WHO Geneva (WHO/TB/2003.320-WHO/CDS/CSR/2003.3)
- 7.- Strategic approach for the strengthening of laboratory services for tuberculosis control 2006-2009 (WHO/HTM/TB/2006.364)
- 8.- ZÚÑIGA M. The hard way from control to elimination in Chile. *Int J Tuberculosis and Lung Disease*. 2007; 11 (Suplement 1): 195.