

RESISTENCIA PRIMARIA DEL *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EN
30 ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DE EL SALVADOR
UN ESTUDIO PILOTO

RAUL A. AGUILAR¹, JULIO GARAY RAMOS², MARGARITA RAMIREZ LEMUS³,
FIDELIA VILLATORO DE PLATERO³

¹Servicio de Neumonología, Hospital Nacional Rosales; ²Programa Nacional de Control de la Tuberculosis
y ³Laboratorio Central, Ministerio de Salud Pública, San Salvador, El Salvador

Resumen En vista del resurgimiento a nivel mundial de la tuberculosis (TB) y el incremento de la TB pulmonar (TBP) resistente a los dos medicamentos principales de primera línea, isoniazida y rifampicina, TBP multirresistente (TBP-MDR), se consideró necesario llevar a cabo un estudio piloto, no aleatorio, multicéntrico y prospectivo con el fin de conocer cuáles son los porcentajes de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en pacientes que nunca han recibido tratamiento específico (resistencia primaria). Se escogieron los 30 establecimientos de salud (diseminados en los 14 departamentos del país) que más casos de TBP reportaron en 1997 y se les pidió que enviaran de manera consecutiva y no aleatoria, muestras de esputo de pacientes nuevos baciloscópicos positivos, desde la primera semana hábil de enero hasta la última semana hábil de diciembre de 1998, para ser cultivados en el Laboratorio Central del Ministerio de Salud. A los que resultaron positivos a MTB se les efectuó una prueba de resistencia a los medicamentos que se utilizan en este país (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomycin y etambutol). De un total de 348 especímenes positivos a MTB, la resistencia a por lo menos un medicamento fue de 3.3% y a la isoniazida fue de 0.3%. Estas cifras son más bajas que las de algunos países de Latinoamérica, por lo cual consideramos que se debe efectuar un estudio que abarque al universo de pacientes nuevos y a los ya tratados, a fin de conocer con mayor precisión las tasas de resistencia primaria y adquirida.

Palabras clave: tuberculosis pulmonar, resistencia primaria, isoniazida

Abstract *Primary resistance of Mycobacterium tuberculosis in 30 health institutions of El Salvador. A pilot study.* In view of the worldwide re-emergency of tuberculosis (TB) and the rise of pulmonary TB (TBP) resistant to the two main first line drugs, namely isoniazid (H) and rifampin (R), so called multidrug resistant TBP (MDR-TBP), it was considered necessary to carry out a national, non randomized, multicenter, prospective pilot survey to determine the rates of resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in patients with no previous antituberculous treatment (primary resistance). A total of 30 health institutions were chosen (disseminated among the 14 districts of the country) with the most TBP cases reported in 1997, and asked to provide in a consecutive non random way, sputum samples from new smear positive TB patients starting the first working week of January until the last one of December 1998; these samples were processed for culture at the Tuberculosis Section of the Health Ministry Central Laboratory. Those that resulted positive for MTB underwent a test for resistance to the first line drugs used in this country (isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol and streptomycin). A total of 348 MTB positive samples were collected. The rate of primary resistance to at least one drug was 3.3% and to H it was 0.3%, being these rates among the lowest in Latin America. For this reason further studies comprising the whole universe of new and already treated smear positive TB patients are to be performed in order to determine more accurately the primary resistance and acquired rates.

Key words: pulmonary tuberculosis, primary resistance, isoniazid

La re-emergencia de la tuberculosis (TB) a nivel mundial ha causado alarma a entidades como la Unión Inter-

nacional Contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar (IUATLD)¹, la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS)², el CDC de Atlanta, EE UU³, la Sociedad Torácica Americana (ATS)⁴ y por supuesto a los Ministerios de Salud Centroamericanos, que han notificado un incremento de la incidencia en la última década, en un área donde la enfermedad era ya endémica.

Recibido: 22-III-2001

Aceptado: 28-VIII-2001

Dirección postal: Dr. Raúl Aguilar, Clínicas Médicas, 25 Avenida Norte # 640, San Salvador, El Salvador, Centro América.
e-mail : medicoshr@unete.com.sv

Para agravar más el problema, varios investigadores han llamado la atención respecto al surgimiento de la TB pulmonar (TBP) multirresistente (TBP-MDR), en países donde este fenómeno no era frecuente^{5,6,7}, lo que ha obligado a recomendar cambios importantes en los esquemas de tratamiento para aquellas regiones donde se estima que esta situación es de alta prevalencia^{1,3,4,8,9}.

Partiendo de datos locales, no publicados, estimamos que los porcentajes totales de resistencia (primaria y adquirida) oscilarían entre 25 a 30%, en un Hospital Nacional especializado en enfermedades del tórax, siendo casi todos los casos en pacientes que han recibido previo tratamiento, es decir resistencias adquiridas. Sin embargo en una muestra pequeña de 100 pacientes del mismo Hospital, recolectados prospectivamente y con mejor calidad en la recolección de la información, se detectaron inesperados porcentajes bajos de resistencia primaria a la rifampicina (R), 1% y a la isoniazida (H), 0%.

Por todo esto se planteó la necesidad de conocer la resistencia primaria del *M. tuberculosis* (MTB) en los 30 establecimientos que más casos reportaron en 1997, lo cual puede ser útil para planificar las políticas de salud y para el control de esta enfermedad.

Las observaciones previas sugerían que la prevalencia de la resistencia primaria sería relativamente baja si bien, dado que durante la guerra civil en El Salvador los programas de Medicina Preventiva y Salud Pública funcionaron con extraordinarias dificultades, podrían esperarse prevalencias altas. Por otra parte, aunque en el Hospital del Tórax, que concentra muchos pacientes con TBP se han encontrado datos que corroborarían la prevalencia baja, es posible que las muestras obtenidas en dicho centro no fueran representativas de la población en general.

La población de El Salvador según el último censo se calcula en 6.2 millones. El Ministerio de Salud reportó en 1993, 2680 casos nuevos de TB, desconociéndose el número de bacilos cópicos positivos debido a las deficiencias de registro que plagaban al programa en esos días; en 1997 (año en que se instaló el programa TAES/DOTS), fueron reportados 1550 casos nuevos de TBP de los cuales 882 eran bacilos cópicos positivos; en 1998, 1581 casos y 1070 bacilos cópicos positivos (para 1999 la cifra de casos TBP era de 1585 con 1023 bacilos cópicos positivos) lo que sugeriría una tendencia a la reducción del problema. Partiendo de los estimados del riesgo anual de infección se calcula que la incidencia esperada de TBP sería de aproximadamente 2000 casos por año.

Por otra parte, hasta 1996 el tratamiento estaba centralizado en el Hospital de Tórax con hospitalización durante las primeras 8-12 semanas administrándoles H, R y etambutol (E) (IRE) 6 días a la semana; luego al negativizarse las baciloscopias, los pacientes eran enviados

a sus casas para ser citados mensualmente y recetarles los mismos medicamentos (con respectivos ajustes a las dosis) instruyéndoles que los tomaran dos veces por semana, sin ser supervisados. En 1997 se oficializó el esquema actual de tratamiento consistente en prescribir cuatro fármacos, (H), (R), pirazinamida (Z) y (E) por 2 meses, 6 días a la semana (2IRPE₆) y posteriormente H mas R dos veces por semana durante al menos 4 meses (4IR₂).

Simultáneamente se implementó el sistema de tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES/DOTS) el cual para 1998 estaba funcionando en el 54% de los establecimientos del país (y en 1999, un 84%); esto ha permitido alcanzar tasas de curación de en 68% en 1997, 70% en 1998 (y 74% en 1999).

Materiales y métodos

Se decidió ejecutar un estudio piloto nacional prospectivo no aleatorio, transversal y descriptivo, en el cual se incorporaron los pacientes según se fueron presentando a los consultorios sin asignarles distribución al azar, con el objeto de obtener un estimado de la prevalencia.

Partiendo de los datos de esta investigación se programará la muestra representativa nacional para un futuro estudio. Si la prevalencia permanece baja se deberá aumentar considerablemente el número de sujetos analizados.

Desde el primer día hábil de enero hasta el último día hábil de diciembre de 1998 se les solicitó a los médicos encargados del nivel local de los programas de control de la tuberculosis (PCT) en 30 establecimientos de salud previamente escogidos y distribuidos en los 14 departamentos del país, que ordenaran un cultivo para MTB a todos los casos nuevos bacilos cópicos positivos que se presentaran a sus consultorios. Dichas muestras fueron enviadas por los laboratorios locales al Laboratorio Central del Ministerio de Salud, donde se procesaron para cultivos en el medio de cultivo de Lowenstein Jensen.

A todos aquellos en que se cultivó MTB se les efectuó una prueba de sensibilidad para determinar si había o no resistencia a uno o más de los 5 medicamentos de primera línea usados en esta nación, a saber: H, R, Z, E y estreptomycin (S). La sensibilidad se determinó por el método de las proporciones de Canetti¹⁰ y los reactivos fueron proporcionados por el Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ – OPS/OMS) de Buenos Aires, Argentina. Se descartaron los que resultaron contaminados y en los que no hubo crecimiento. En vista que se reportan anualmente alrededor de 800 a 900 casos nuevos de TBP bacilos cópicos positivos en El Salvador, se utilizó una fórmula para proporciones simples a fin de obtener un tamaño adecuado de la muestra¹¹.

La población se aumentó hasta 1200 para compensar aquellos casos estimados existentes pero no diagnosticados en ese año. Escogimos el peor de los escenarios asumiendo que la probabilidad de presentar resistencia primaria para un paciente dado era de 0.5 y se estableció un intervalo para valor p de 0.05. Se obtuvo así un número muestral mínimo de 292 casos (cultivos) a ser incluidos. Por tratarse de un estudio piloto, se recolectó la muestra por muestreo simple, que es uno de los métodos recomendados por la OPS/OMS para este tipo de investigaciones¹².

TABLA 1.— Prevalencia de resistencia a medicamentos antituberculosos en pacientes de El Salvador, 1998

	Casos nuevos		Casos ya tratados		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
Total de cultivos	325	95.9	14	4.1	339	100
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> *						
Sensibles a todos los medicamentos	315	96.9	2	14.3	317	93.5
Resistentes a uno ó más medicamentos *	10	3.1	12	85.7	22	6.5
Monorresistencia	8	2.4	6	1.8	14	4.1
H	0	0	3	0.9	3	0.9
R*	1	0.3	0	0	1	0.3
S	7	2.1	3	0.9	10	2.9
Multirresistencia **	0	0	3	0.9	3	0.9
H+R	0	0	2	0.6	2	0.6
H+R+E	0	0	1	0.3	1	0.3
Otras resistencias	2	0.6	3	0.9	3	0.9
S+E	1	0.3	1	0.3	2	0.6
H+E+S*	1	0.3	0	0	1	0.3
H+S	0	0	1	0.3	1	0.3
R+S	0	0	1	0.3	1	0.3
E+S	1	0.3	1	0.3	2	0.3

H: Isoniazida, R: Rifampicina, E: Etambutol, S: Estreptomina

* Resistencia primaria global: $10/325 = 3.07\%$

* Resistencia primaria a isoniazida: $1/325 = 0.3\%$ (resistencia triple junto a E+S)

* Resistencia primaria a rifampicina: $1/325 = 0.3\%$

** Resistencia simultánea a H & R sola o acompañada de otras resistencias

Como se mencionó, fueron incluidos todos aquellos pacientes tuberculosos baciloscópicos positivos nuevos de quienes por interrogatorio se determinó que nunca habían recibido tratamiento antituberculoso. Además al conocerse los resultados de las pruebas de sensibilidad se revisaron los expedientes de los casos con MTB resistente a medicamentos para confirmar que sus datos no figuraban en el registro nacional de Programa Antituberculoso (PCT) desde previas fechas a cuando se tomó la muestra, con lo cual dejarían de ser casos nuevos.

Resultados

Se recibió un total de 348 muestras de esputos baciloscópicos positivos en cuyos cultivos se identificó MTB, de éstos 7 no desarrollaron en el medio de cultivo al momento de recultivarse para llevar a cabo la prueba de sensibilidad, quedando solamente 341 en los que dicha prueba se pudo ejecutar.

Se encontró resistencia en 26 cultivos, los que fueron rastreados hasta identificar el establecimiento de donde provenían. Se les pidió posteriormente a los médicos y enfermeras encargados de los programas antituberculosos (PCT) locales que revisaran los expedientes para

cerciorarse que los datos estaban correctos; para el caso, algunos de los pacientes del Hospital Neumológico fueron entrevistados nuevamente por uno de los autores (RA). Así fue posible detectar que en realidad 14 personas eran pacientes para retratamiento, de los cuales 12 mostraron resistencia a por lo menos un fármaco y en 2 se identificó *Mycobacterium avium* quienes obviamente no eran casos de tuberculosis, quedando solamente 325 pacientes nuevos con cultivos MTB positivos.

De éstos, 10 mostraron resistencia primaria (Tabla 1).

Discusión

Aunque la TB es una enfermedad esencialmente curable, todavía causa la muerte de unos 3 millones de adultos por año en todo el mundo, lo cual según McConnell¹³ es un número mayor que el de cualquier otra enfermedad infecciosa que afecte a la humanidad. El problema se torna peor en aquellas regiones del mundo donde la resistencia a los fármacos antituberculosos permanece alta¹² siendo sin lugar a dudas un reconocido factor que aumenta las tasas de mortalidad en esas regiones¹⁴.

Conocer las cifras de resistencia primaria en cualquier sociedad constituye una información crucial para la implementación de políticas de salud regionales para controlar la tuberculosis. Además es un parámetro importante para conocer si el esquema terapéutico nacional debe incluir tres o cuatro medicamentos durante la fase inicial. De hecho, la OMS, la Unión Internacional Contra la Tuberculosis¹ (IUATLD), el CDC de Atlanta y la Sociedad Torácica Americana (ATS) recomiendan para los países donde la resistencia primaria a la H es mayor que un 4%, usar cuatro fármacos de primera línea en dicha fase, a saber: H, R, Z y E^{1, 4}.

Las cifras que arrojan estudios recientes en Latinoamérica no son muy alentadoras; Kantor¹⁵ recopiló datos de 1995-97 y encontró que República Dominicana, por ejemplo, reporta hasta un 6% de multiresistencia primaria y Argentina un 4.6%, siendo las cifras más bajas las de Perú con un 2.5%, Cuba 0.7% y Chile 0%. En Centroamérica, Chacón¹⁶ informa que en Nicaragua la tasa de resistencia total es de 6.1%, mientras que en Guatemala¹⁷ se ha encontrado que los porcentajes de resistencia total a la H, sola o en combinación, es de 12.5%, en un Hospital Torácico de Referencia. Por otra parte, Pineda García, detectó en Honduras, que hasta un 15% de los pacientes asistidos en un Hospital de Tórax, presentaban resistencia, primaria o secundaria, por lo menos a un medicamento¹⁸.

El impacto de esta realidad afecta no solamente a esta región del continente sino también a países desarrollados, que son recipientes de inmigrantes, lo que ciertamente es también causa de preocupación para sus autoridades de Salud Pública¹⁹. En el presente estudio piloto, de un total de 325 muestras de esputo que cumplieron los requisitos de inclusión, diez eran resistentes primarios a por lo menos un medicamento, lo cual da un porcentaje 3.1%. La S fue en este estudio el medicamento al que más resistencia se reportó. Para la H sólo un paciente se encontró resistente (quien simultáneamente también lo era a E y S), correspondiendo a un 0.3%, lo mismo sucedió con la R (sin otras resistencias asociadas). Esto fue una sorpresa ya que se esperaban porcentajes mayores.

A pesar que la muestra fue de un tamaño apropiado estadísticamente y que también fue obtenida por un método recomendado por la OPS¹², creemos que el hecho de haber sido no aleatoria pudo haber introducido un sesgo. Al margen de esta especulación, cabe mencionar que durante los años 1985-1996 funcionó un programa centralizado en el Hospital del Tórax donde prácticamente todos los pacientes nuevos del país eran admitidos, para recibir un tratamiento supervisado con H, R y E de lunes a sábado (2HRE₆) durante las primeras 8-12 semanas mientras sus baciloscopias se tornaban negativas. Luego, al ser dados de alta, eran manejados con un régimen auto administrado, el cual consistía en

editarlos mensualmente, para proporcionarles gratis los mismos medicamentos instruyéndoles que los tomaran dos veces por semana durante 4 meses (4HRE₂). Como era de esperarse, la frecuencia de abandonos en esta etapa era considerable (en 1993 se estimó hasta en un 25%), no obstante por ser las medicinas libres de cualquier costo, los pacientes las dejaban de tomar **todas a la vez** al sentirse mejor.

Desde nuestra óptica, éste fenómeno social indirectamente previno la aparición de monoterapia escondida (con H o R), lo que pudo haber influido en la baja tasa de resistencia primaria que ahora encontramos.

Por tanto, en base a estos datos se hace necesario ejecutar un muestreo que abarque al total de los pacientes detectados nuevos baciloscopycos positivos para conocer de manera más exacta cuál es la proporción de resistentes primarios en El Salvador. De confirmarse una prevalencia baja de resistencia primaria, podría modificarse el esquema de tratamiento, disminuyendo a tres medicamentos en la fase intensiva de éste, en lugar de los cuatro que tradicionalmente se administran con el consiguiente ahorro en divisas para el PCT y la mejor adherencia por parte de los pacientes al tomar menor cantidad de tabletas con menor incidencia de efectos secundarios.

Agradecimientos: A los colegas médicos, enfermeras y laboratoristas encargados de los programas antituberculosos en las instituciones participantes, cuya valiosa cooperación fue indispensable para llevar a cabo este trabajo.

Bibliografía

1. Committee on Treatment. Antituberculous regimens of chemotherapy. *Bull Int Union Against Tuberculosis and Lung Dis* 1988, 63: 60-8.
2. OPS/OMS. Programa de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles. *V Seminario Regional de Tuberculosis*. Lima, Perú, 1993.
3. CDC. Initial therapy for tuberculosis in the era of multiple drug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *JAMA* 1993; 270: 694-8.
4. ATS/CDC. Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Resp Dis* 1994; 149: 1359-74.
5. CDC. Tuberculosis morbidity. United States 1992. *JAMA* 1993; 270: 1525.
6. Begue P, Carbonelle B, Cartier F, Delaval P, Dellamonico P. La tuberculose en France. Comment arrêter l'épidémie actuelle? *Rev Mal Resp* 1995; 12: 132-57.
7. Telzak E, Sepkowitz R, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El Sard W. Multidrug resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New Engl J Med* 1995; 333: 907-11.
8. CDC. Approaches to improving adherence to antituberculous therapy. *JAMA* 1993; 269: 1096-8.
9. Yáñez A. Conceptos técnicos operacionales actuales sobre el tratamiento de la tuberculosis. OPS, Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles, Washington DC: OPS/OMS, 1993.

10. Cannetti G, Grosset J. Techniques et indications des examens bacteriologiques en tuberculose. *Paris: Editions de la Tourelle*, 1968.
11. Daniel W. Bioestadística. *Bases para el análisis de ciencias de la salud*. Noriega (Ed.) México, 1997.
12. WHO/ IUATDL. Global Project on antituberculous drug resistance surveillance. Antituberculous drug resistance in the world. WHO 1997: 25.
13. McConnell J. WHO's tuberculosis research initiative. *Lancet* 1998; 351: 852.
14. Bahador K, Hastaie P, Farnia P, Saidi K, Masjedi M. Identifying risk factors for tuberculosis associated mortality. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (Suppl 2): S310.
15. Kantor I, Latini O, Barrera L. La resistencia y multiresistencia a los medicamentos antituberculosos en Argentina y otros países de Latinoamérica. *Medicina (Buenos Aires)*. 1998; 58: 202-8.
16. Chacón L, Cruz JR, Tardencilla A. Primary resistance and MDR-TB in Nicaragua. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (Suppl 2): S332.
17. Harrow E, Rangel J, Arriega J. Epidemiology and clinical consequences of drug resistance in a Guatemalan Hospital. *Chest* 1998; 113: 1452-8.
18. Pineda García R, Ferrera Gálvez C. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and atypical Mycobacteria isolated from patients with suspected pulmonary tuberculosis in Honduras. *Chest* 1997; 111: 148-53.
19. Griffith D. The United States and worldwide tuberculosis control. A second chance for Prince Prospero. *Chest* 1998; 113: 1434-6.

Un grave enemigo de la ciencia y de la verdad es el patriotismo, que quiere hacernos creer que hemos llegado al summum y nada nos falta alcanzar, que lo hecho aquí es y debe aceptarse sin crítica como lo mejor del mundo, por ser del país. Tan dañina es esta posición como la opuesta, muy común entre nosotros, de los que no quieren creer que hombres de nuestro país pueden dominar, como sucede en muchos casos, los métodos o conocimientos de una ciencia y trabajar tan bien como en cualquier parte del mundo. Una posición intermedia, esencialmente crítica, es la conveniente para el país, la que nos haga correlacionar con la ciencia internacional, pues la verdad objetiva es igual en todas partes.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)

Discurso de recepción del Premio Nacional de Ciencias, 1923