



Resistencia primaria a fármacos anti-tuberculosos en Chile 2011-2012

Fabiola Arias, Angélica Scappaticcio y Tania Herrera

Instituto de Salud Pública de Chile.

Sección Micobacterias (FA, AS).

Ministerio de Salud de Chile.

Directora del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (TH).

Recibido: 30 de junio de 2015

Aceptado: 7 de julio de 2015

Correspondencia a:

Tania Herrera Martínez
tania.herrera@minsal.cl

Primary resistance to anti tuberculosis drugs in Chile 2011-2012

This publication presents the results of the Chilean initial study of resistance to first line anti-tuberculous drugs. The study was carried out between 2011 and 2012 by the National Reference Laboratory of the Institute of Public Health, as part of the Drug Surveillance Resistance in tuberculosis (TB) promoted by the World Health Organization. *Methodology:* Cross-sectional study performed using cluster sampling, representative of the entire country as recommended by the World Health Organization. Susceptibility testing to isoniazid, rifampicin, streptomycin, ethambutol and pyrazinamide was performed through the proportion method or Wayne's enzymatic method, as appropriate. *Results:* 594 susceptibility tests were performed, showing an overall level of TB drug resistance of 8.6% and a prevalence of multidrug resistance of 1.3%. Indeed, the study showed a decrease in streptomycin resistance and an increase of isoniazid resistance in both mono-resistance and accumulated resistance compared to previous studies. No cases of mono-resistance to rifampicin were detected. *Conclusion:* An increased resistance to anti-TB drugs in Chile is observed, which despite being still low, is no less worrisome. Since 2014 the monitoring of drug resistance to TB is universally performed to avoid sub-diagnosis and treat each case according to the susceptibility profile.

Key words: Tuberculosis, initial resistance, Chile.

Palabras clave: Tuberculosis, resistencia inicial, Chile.

La tuberculosis (TBC) resistente a fármacos es un grave problema de salud pública en muchos países y una amenaza para el control de la TBC en el mundo. Para el año 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó la existencia de 480.000 casos nuevos de TBC multidrogorresistente (TBC-MDR) y aproximadamente 210.000 muertes por esta causa. Según los datos del último reporte global de TBC, en el mundo, 3,5% de los casos nuevos y 20,5% de los casos previamente tratados tienen TBC-MDR¹.

En 1994 la OMS lanzó el Proyecto Mundial de Vigilancia de la Fármaco-resistencia a los Antituberculosos, el que actualmente recolecta y analiza la información de 144 países que realizan una vigilancia sistemática de la susceptibilidad a fármacos. La forma más común de realizar esta vigilancia en aquellos países que no cuentan con estudios de susceptibilidad rutinarios para todos los pacientes con TBC es a través de estudios especiales llevados a cabo cada 3 a 5 años. Sin embargo, varios de los países con alta carga de TBC o de TBC-MDR sólo recolectan datos a nivel sub-nacional (Brasil, India y la Federación Rusa, entre otros), por lo que aún falta por avanzar en este ámbito¹.

En Chile, el laboratorio de referencia de TBC del Instituto de Salud Pública (ISP) realiza la vigilancia para *Mycobacterium tuberculosis* desde el año 1961, conduciendo estudios de resistencia primaria (casos nuevos)

periódicamente desde 1971 y vigilando la resistencia adquirida en forma rutinaria a todos los casos antes tratados². Esta publicación muestra los resultados del último estudio de resistencia inicial realizado entre los años 2011 y 2012. Ésta es la última ocasión en que se llevará a cabo un estudio de este tipo, ya que a partir del año 2014 el Programa de Tuberculosis ha ampliado la vigilancia de la resistencia a fármacos anti-tuberculosos a todos los casos pulmonares nuevos y antes tratados con confirmación bacteriológica, lo que representa un avance sustantivo para el manejo de estos pacientes³.

Metodología

Para la realización de este estudio transversal de resistencia inicial se usó la técnica de muestreo por conglomerados recomendada por la OMS⁴, basada en recolectar muestras pulmonares (esputo o lavado bronco-alveolar) representativas de todos los Servicios de Salud del país según su propia incidencia.

El tamaño de la muestra se determinó en base al número total de casos nuevos pulmonares con bacteriología positiva del año anterior en el país (baciloscopia y cultivo) y la proporción esperada de resistencia a rifampicina según los datos disponibles (precisión 1%; intervalo de confianza 95%). El tamaño de la muestra calculado se



aumentó en 10% por las pérdidas previstas, resultando en 680 casos.

Las muestras de esputo fueron cultivadas en medio Lowenstein-Jensen por el método de Petroff modificado, en los laboratorios tipo II de la Red de Laboratorios de Tuberculosis y los cultivos positivos fueron enviados al Laboratorio de Referencia Nacional en sistema de triple embalaje de acuerdo a la norma para el transporte de sustancias infecciosas del ISP⁵.

Para la prueba de susceptibilidad a fármacos anti-tuberculosos se empleó el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset en medio Lowenstein Jensen para isoniácida, estreptomycin, etambutol y rifampicina, y el método enzimático de Wayne para estudio de pirazinamida. Cada cepa estudiada se calificó como resistente o sensible a cada una de los fármacos trabajados.

Todos los aislados que no presentaban características fenotípicas de *M. tuberculosis* fueron evaluados mediante inmunocromatografía de flujo lateral para pesquisar micobacterias no tuberculosas y descartarlas del estudio.

Los resultados concernientes al procesamiento de las cepas y a la información del paciente fueron ingresados al Sistema de Micobacterias, sistema informático con el que se emitió el informe de resultados.

Resultados

Fueron recibidos 594 casos para estudio entre junio de 2011 y julio de 2012, lo que representa 87% de cumplimiento de la muestra calculada. En la Tabla 1 se observa el porcentaje de cumplimiento del envío de cepas por Servicio de Salud.

En las Tablas 2 y 3 se observa la resistencia inicial global y por fármaco obtenida en este estudio. Se aprecia que 91,4% de las cepas fueron sensibles y la resistencia global alcanzó a 8,6%. De las cepas resistentes, 66,7% lo fueron a sólo un fármaco, ya fuese a estreptomycin o isoniácida, no observándose mono-resistencia a rifampicina ni a pirazinamida. La resistencia a dos fármacos se observó en 23,5%, a tres en 7,8% y a cuatro fármacos en 2%.

La resistencia acumulada de cada fármaco, es decir, la resistencia total de cada medicamento, ya fuese en forma mono-resistente o poli-resistente, se muestra en la Tabla 4. Se aprecia un predominio de la resistencia a estreptomycin (5,9%) seguida de la resistencia a isoniácida (5,1%), rifampicina (1,3%) y pirazinamida (0,17%). La resistencia simultánea para isoniácida y rifampicina, es decir, MDR, fue de 1,3%.

En la Tabla 5 se muestran los casos de resistencia a isoniácida y a isoniácida más rifampicina (MDR) por Servicio de Salud.

Tabla 1. Porcentaje de cumplimiento de envío de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* para estudio en el Laboratorio Nacional de Referencia de Tuberculosis-ISP

Servicio de Salud	Cepas solicitadas	Cepas recibidas	% Cumplimiento
Arica	20	19	95
Iquique	40	40	100
Antofagasta	20	19	95
Atacama	10	8	80
Coquimbo	20	17	85
Aconcagua	20	20	100
Viña del Mar-Quillota	20	15	75
Valparaíso-San Antonio	10	4	40
Libertador B. O' Higgins	40	26	65
Del Maule	20	15	75
Ñuble	10	10	100
Biobío	40	40	100
Concepción	10	3	30
Talcahuano	20	20	100
Arauco	20	19	95
Araucanía Norte	10	1	10
Araucanía Sur	20	20	100
Valdivia	10	9	90
Del Reloncaví	20	20	100
Osorno	20	18	90
Chiloé	10	10	100
Aysén	10	7	70
Magallanes	10	6	60
Metropolitano Norte	20	20	100
Metropolitano Central	60	60	100
Metropolitano Sur	20	20	100
Metropolitano Oriente	40	40	100
Metropolitano Occidente	60	48	80
Metropolitano Sur Oriente	40	40	100
Total país	680	594	87

Tabla 2. Resistencia inicial global de *Mycobacterium tuberculosis*. Chile 2011-2012

	n	%
Total cepas	594	100
Sensibles	543	91,4
Resistentes	51	8,6

Tabla 3. Resistencia inicial de *Mycobacterium tuberculosis* por fármaco. Chile 2011-2012

	n	%
S	21	3,5
H	13	2,2
R	0	0
Z	0	0
E	0	0
SH	9	1,5
HR	3	0,5
RE	0	0
SHE	0	0
SHR	4	0,7
SHRZ	1	0,2
SHRE	0	0
SHREZ	0	0
Total MDR	8	1,3

S: estreptomicina. H: isoniacida. R: rifampicina. Z: pirazinamida.
E: etambutol. MDR: resistente a H+R.

Tabla 4. Prevalencia de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* acumulada por fármacos. Chile 2011-2012

Fármacos	Cepas resistentes	
	n	%
H	30	5,1
R	8	1,3
S	35	5,9
E	0	0
Z	1	0,17

S: estreptomicina. H: isoniacida. R: rifampicina. Z: pirazinamida.
E: etambutol.

Tabla 5. Resistencia inicial de *Mycobacterium tuberculosis* a isoniacida y MDR por Servicio de Salud. Chile 2011-2012

Servicio de Salud	Resistencia a H	MDR
Arica	1	0
Iquique	1	1
Antofagasta	0	1
Atacama	0	0
Coquimbo	0	0
Aconcagua	0	0
Viña del Mar-Quillota	0	0
Valparaíso-San Antonio	0	1
Libertador B. O' Higgins	0	0
Del Maule	2	0
Ñuble	0	0
Biobío	1	0
Concepción	3	0
Talcahuano	2	0
Arauco	0	0
Araucanía Norte	0	0
Araucanía Sur	0	0
Valdivia	0	0
Del Reloncaví	0	0
Osorno	0	0
Chiloé	1	0
Aysén	1	0
Magallanes	0	0
Metropolitano Norte	1	1
Metropolitano Central	3	0
Metropolitano Sur	3	1
Metropolitano Oriente	0	0
Metropolitano Occidente	1	2
Metropolitano Sur oriente	2	1
Total país	22	8

Discusión

La prevalencia de resistencia global en este estudio fue de 8,6%. En los estudios anteriores al año 2005, la resistencia global alcanzaba una prevalencia de ~10% y el último estudio del año 2006 arrojó una resistencia global de 11%². Estas cifras muestran que la resistencia a fármacos anti-tuberculosos en los enfermos nunca antes tratados no ha presentado un aumento en el país.

En relación a la TBC-MDR, ésta corresponde a 1,3%, observándose un aumento de este perfil respecto a los

estudios anteriores: 0,4% en 1997 y 0,7% en 2001. El año 2006 el porcentaje de MDR fue cero, pero es importante hacer notar que ese año se utilizó una muestra más pequeña de la que probablemente correspondía usar según la metodología descrita, lo que podría influir en estos resultados². La prevalencia de 1,3% de MDR es preocupante, no sólo porque dobla la prevalencia del año 2001 sino también porque al tener una prevalencia mayor a 1% se habría superado el límite para que Chile sea considerado país de baja incidencia en MDR⁶. Sin embargo, hay que considerar que debido al bajo número



de casos, pequeños cambios en frecuencia alteran los resultados en forma importante.

En cuanto a la resistencia por fármacos, y en comparación con los estudios anteriores, se observa una disminución de la resistencia acumulada a estreptomina desde 9,9% en el año 2006 a 5,9% en el 2011-12 y de la asociación estreptomina-isoniacida (SH) de 3 a 1,5%. Esta gran reducción de la resistencia a estreptomina es concordante con el hecho de que este fármaco se ha utilizado cada vez menos en el tratamiento de la TBC, ya que hasta el cambio de normativa, estaba reservado sólo para enfermos antes tratados o casos especiales, cuyo volumen alcanza sólo a 10% del total de enfermos al año en Chile⁷.

Por el contrario, existe un aumento de la mono-resistencia a isoniácida desde 1,4% en el año 2001 a 2,2% en el 2011-12 (0,9% el 2006) y también de la resistencia acumulada a este fármaco, subiendo desde 4,5% el 2001 a 5,1% en el 2011-12 (3,9% el 2006)². Isoniacida es uno de los fármacos pilares en el tratamiento anti-tuberculoso, y la resistencia secundaria a este fármaco predomina cuando existe baja adherencia al tratamiento, aumentando la posibilidad de que estas cepas resistentes se transmitan a la población⁸.

En relación a etambutol, las cepas analizadas nuevamente no presentaron resistencia a este fármaco, al igual que en los estudios anteriores. Este resultado es esperable debido que este fármaco se utiliza en Chile hace un poco más de 20 años y siempre asociado con los demás anti-tuberculosos, por lo que una monoterapia encubierta es menos probable.

Ninguna cepa analizada fue mono-resistente a rifampicina durante este estudio; en cambio, el año 2006 esta cifra fue de 0,3% y el 2001 fue de 0,1%². La resistencia acumulada a rifampicina tiene una prevalencia de 1,3% y siempre está asociada a resistencia a isoniácida, por lo tanto, toda resistencia a rifampicina correspondió a MDR.

En cuanto a la distribución de estas cepas MDR, 62,5% (5 casos) se presentó en la Región Metropolitana y 25% (2 casos) en las regiones del norte (Tarapacá y Antofagasta), las tres regiones que presentan los más altos porcentajes de TBC en inmigrantes⁹ y es conocido que esta población tiene un alto riesgo de presentar resistencia a los fármacos anti-tuberculosos. En Perú, por ejemplo, en un estudio realizado entre los años 2005 y 2006, la prevalencia de resistencia global fue de 23,2% y de TBC MDR de 5,3%¹⁰. En Colombia, el estudio realizado entre los años 2004 y 2005 determinó una prevalencia de resistencia global en casos nuevos de 11,7%, y de TBC-MDR de 2,38¹¹.

En el presente estudio no se cuenta con el antecedente de la nacionalidad de los casos de TBC resistente, antecedente que sería importante de explorar ya que el hecho de que existan estos perfiles en enfermos chilenos nunca antes tratados estaría demostrando que existe transmisión

de cepas resistentes en la comunidad.

El estudio RETUBES realizado en España entre los años 2010 y 2011 observó una resistencia acumulada de 5,7% y un porcentaje de MDR de 1,2% entre los pacientes sin tratamiento previo, cifras muy similares a las chilenas¹². España tiene una tasa de incidencia de TBC, en todas las formas, similar a la de Chile y una distribución por grupos de riesgo muy parecida, incluyendo las mayores tasas de incidencia en inmigrantes, por lo que la comparación del perfil de resistencia con este país puede ser valiosa para comprender el fenómeno con mayor profundidad¹³.

En el año 2012 se produjeron siete casos de MDR en enfermos nunca antes tratados, los cuales fueron testeados por tener factores de riesgo para TBC-MDR (de acuerdo a la normativa vigente ese año) o porque formaban parte de este estudio de resistencia inicial. Pero con los resultados de este estudio podría esperarse al menos 20 casos de MDR primaria. Este probable sub-diagnóstico de paciente con TBC-MDR se verá subsanado con la actualización de la Norma Técnica de 2014 que estipula la vigilancia de la susceptibilidad a fármacos anti-tuberculosos en forma universal³. De hecho, en los ocho primeros meses de vigencia de la normativa (abril a diciembre de 2014) se diagnosticaron 12 casos de TB-MDR en pacientes nunca antes tratados⁹.

En conclusión, según lo observado por este estudio, en Chile existe un aumento de la resistencia a los fármacos anti-tuberculosos, especialmente a isoniácida con perfil de mono-resistencia o en combinación con rifampicina (TBC-MDR). En este contexto, la vigilancia universal de la resistencia antimicrobiana que se ha establecido a partir de 2014 es una oportunidad, no sólo para conocer el perfil de la resistencia en forma mucho más exhaustiva, sino también para realizar un tratamiento adecuado a cada paciente según la susceptibilidad a fármacos y disminuir el tiempo de exposición de la comunidad a estas cepas resistentes.

Agradecimientos. Las autoras expresan su gratitud al personal técnico de la Sección Micobacterias Virginia Casanello C, Andrea Sanhueza T. y Bárbara Cerda J. por la realización de los procesos técnicos del estudio y confección de las bases de datos. Además, nuestros agradecimientos a todo el personal de la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis que con su compromiso y dedicado trabajo hicieron posible la realización del presente estudio.

Resumen

Esta publicación presenta los resultados del estudio de resistencia inicial a fármacos anti-tuberculosos de primera línea realizado entre los años 2011 y 2012 en Chile por el Laboratorio de Referencia Nacional del Instituto de



Salud Pública, estudio que forma parte de la vigilancia de la fármaco-resistencia en tuberculosis (TBC) promovida por la Organización Mundial de la Salud. *Metodología:* Estudio transversal realizado mediante un muestreo por conglomerado, representativo de todo el país según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Se realizó prueba de susceptibilidad a isoniacida, rifampicina, estreptomycin, etambutol y pirazinamida a través del método de las proporciones o método enzimático de Wayne según corresponda. *Resultados:* Se realizó test de susceptibilidad a 594 casos de TBC, observándose una resistencia inicial global de 8,6% y una prevalencia

de multi-resistencia de 1,3%. Además destaca la caída en la resistencia a estreptomycin y el aumento de la resistencia a isoniacida, tanto en mono-resistencia como en resistencia acumulada para ambos fármacos comparada con los estudios anteriores. No se observaron casos de mono-resistencia a rifampicina. *Conclusión.* Se observa un aumento de la resistencia a fármacos anti-tuberculosos en Chile la que, a pesar de ser aún baja, no deja de ser preocupante. Desde el año 2014 la vigilancia de fármaco-resistencia para TBC se hace en forma universal, de modo de evitar el sub-diagnóstico y realizar un tratamiento de acuerdo al perfil de susceptibilidad de cada caso.

Referencias bibliográficas

- 1.- World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. 2014. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 2.- Riquelme M, Velasco M, Rodríguez L. Actualización de la resistencia a drogas antituberculosas en Chile, 2006. *Rev Chil Enf Respir* [Internet]. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias; 2008 Mar [citado el 26 de febrero de 2015]; 24 (1): 60-5. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482008000100012&lng=es&nrm=iso&tIng=es
- 3.- Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis [Internet]. 2014. Disponible en: http://web.minsal.cl/sites/default/files/NORMA_TECNICA_TUBERCULOSIS.pdf
- 4.- World Health Organization. Strategic approach for the strengthening of laboratory services for tuberculosis control. 2009. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.364_eng.pdf
- 5.- Instituto de Salud Pública. Norma técnica para el transporte de sustancias infecciosas a nivel nacional hacia el Instituto de Salud Pública (ISP) 2008 [Internet]. 2008. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2013/03/normativa02.pdf>
- 6.- Piffardi S, Valenzuela P, Velasco M, Lepe R, Vergara M, Zúñiga M. Resistencia inicial a drogas antituberculosas: Chile, 1997. *Enfermedades respir cir torac* 1999; 15 (1): 9-17.
- 7.- Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Manual de Organización y Normas Técnicas. Ministerio de Salud. 2005. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/803048171acc60f8e04001011f0148e2.pdf>
- 8.- De la Iglesia A, Morbidoni H. Mecanismos de acción y de resistencia a rifampicina e isoniacida en *Mycobacterium tuberculosis*: nueva información sobre viejos conocidos. *Rev Argent microbiol* 2006; 38: 97-109.
- 9.- Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Informe de la situación de la tuberculosis en Chile 2014. Ministerio de Salud. 2015. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/803048171acc60f8e04001011f0148e2.pdf>
- 10.- Ascencios L, Quispe N, Mendoza-Ticona A, Leo E, Jave O. Vigilancia nacional de la resistencia a medicamentos. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2009; 26 (3): 278-87.
- 11.- Garzón M, Angée D, Llerena C, Orjuela D, Victoria J. Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. *ev Biomédica* 2008; 28: 319-26.
- 12.- Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Manzano J, García J, Carpe J, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. *Arch bronconeumol* 2014; 51 (1): 24-30.
- 13.- Centro Nacional de Epidemiología. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/TB_Informe_2013_CNE_9febrero2015.pdf