

Baja circulación de cepas *Mycobacterium tuberculosis* multidrogorresistentes en Cuba

✉ Ernesto Montoro¹, Dihadenys Lemus¹, Miguel Echemendía¹, José A Valdivia¹, María J Llanes²

¹Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis y Micobacterias, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", IPK Autopista Novia del Mediodía, Km 6 ½, La Lisa, AP 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba Fax: (53-7) 204 60 51; E-mail: emontoro@ipk.sld.cu
²Viceministerio de Higiene y Epidemiología, MINSAF Ciudad de La Habana, Cuba

REPORTE

RESUMEN

La vigilancia de la resistencia a fármacos, mediante el cultivo de micobacterias y las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, permite conocer la magnitud regional y mundial de la resistencia en la tuberculosis. En este estudio se determinó la prevalencia de la resistencia a drogas antituberculosas en Cuba, durante el período 1995-2000 en pacientes nuevos y en pacientes previamente tratados. Los resultados forman parte de los tres proyectos mundiales organizados por la OMS/UICTER. La resistencia se evaluó con el empleo del método de las proporciones en 2 140 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* a las drogas de primera línea (isoniacida, rifampicina, estreptomina y etambutol). La resistencia en pacientes nuevos fue del 7.1% y la multidrogorresistencia (MDR) fue del 0.4%. Esto permitió demostrar la escasa circulación de cepas MDR en Cuba; y a nivel mundial se reconoció el buen funcionamiento del Programa Nacional de Control y el éxito de la aplicación de la estrategia del tratamiento estrictamente supervisado en nuestro país desde el año 1971.

Introducción

En el mundo el número de pacientes con tuberculosis (TB) aumenta en 3% cada año debido fundamentalmente a la aparición y circulación de cepas multidrogorresistentes (MDR). Según los datos de la OMS, alrededor de 50 millones de personas están infectadas con cepas MDR y cada año se registran 300 000 nuevos casos de TB-MDR. Esta situación se considera solo el comienzo de un problema de consecuencias imprevisibles, ya que la población portadora de esta infección puede ser la fuente de una epidemia de TB incurable en el planeta. Por ello, se ha declarado un estado de emergencia que tiene en cuenta medidas urgentes que se deben tomar en la lucha antituberculosa que enfrenta cada país [1].

En este trabajo se presentan los resultados de las pruebas de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* realizadas en el Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis y Micobacterias (LNR-TB), y en el Centro Colaborador OPS-OMS del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), frente a las drogas antituberculosas de primera línea. Estos resultados aparecen en los tres proyectos mundiales (1997, 2000 y 2004) organizados por la OMS/UICTER, entre los que se incluyó el LNR-TB como grupo de trabajo mundial [2-4].

Esta investigación obtuvo el Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba, en 2004 con el título: "Baja circulación de cepas *Mycobacterium tuberculosis* multidrogorresistentes en Cuba".

Materiales y métodos

Durante el período 1995-2000 en el LNR-TB del IPK de Cuba se estudiaron 2 140 cepas de *M. tuberculosis* procedentes de todo el país. La selección de la muestra fue por conglomerado en proporción con la población de pacientes sintomáticos respiratorios con baciloscopia positiva reportados cada año del estudio. El método que se empleó para la determinación de la

resistencia frente a la isoniacida (INH), la rifampicina (RMP), el etambutol (EMB) y la estreptomina (SM) fue el proporcional de Canetti en su variante económica tipo b, mediante la técnica indirecta. Se utilizaron las concentraciones críticas recomendadas para cada droga: 0.2 µg/mL, 4 µg/mL, 2 µg/mL y 40 µg/mL para INH, SM, EMB y RMP, respectivamente [5].

Los resultados de resistencia de cada droga se expresaron en porcentaje y se dividieron en 3 grupos según los criterios actuales de clasificación: resistencia en casos nuevos (CN), resistencia en casos previamente tratados (CPT) y resistencia combinada (sumatoria de la resistencia en CN y la resistencia en CPT). Se realizó el cálculo del intervalo de confianza del 95%.

Resultados

De las 2 140 cepas estudiadas correspondientes al período 1995-2000; 1 977 pertenecieron a pacientes clasificados como CN. De ellas, 1 835 resultaron sensibles a las 4 drogas (92.9%) y 141 cepas (7.1%) presentaron algún tipo de resistencia. Al analizar el comportamiento de las cepas resistentes frente a cada droga; 116 cepas (5.8%) presentaron resistencia a una droga. La SM mostró la mayor cifra (4.9%), seguida de la INH con 0.8%; y solo 1 cepa (0.05%) fue resistente a RMP. Con respecto a la presencia de MDR, se reportaron 9 cepas (0.4%). La asociación más frecuente fue INH + RMP + SM en 6 cepas (0.3%) (Tabla 1).

Con respecto a la resistencia en CPT, se estudiaron 163 cepas, de las cuales 105 fueron sensibles (64.4%) y 58 resistentes (35.6%). La resistencia frente a una droga estuvo presente en 35 cepas (21.5%). La droga más frecuente fue la SM con 27 cepas (16.6%), seguida de la INH con 8 cepas (4.9%), y ninguna cepa fue resistente a la RMP. Se observaron 14 cepas (8.6%) con MDR (Tabla 1).

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2004. WHO/HTM/TB/2004.331. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

2. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1994-1997. Antituberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/97.229. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

3. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world. Report No. 2 Prevalence and trends WHO/CDS/TB/2000.278. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

4. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1999-2002. Antituberculosis drug resistance in the world. Third Global Report. WHO/CDS/TB/2004. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

5. Canetti G, Rist N, Grosset JM. Measure de la sensibilité du bacille aux drogues antibacillaires pour la méthode des proportions, méthodologie, critère du resistance, results, interpretation. Tuberc Pneumol 1963;27:217-72.

✉ Autor de correspondencia

Las cepas sensibles con resistencia combinada fueron de 1 940 (90.7%) y 199 resultaron cepas resistentes (9.3%). La MDR mostró un valor de 1.1% (23 cepas) (Tabla 1).

Discusión

Hasta hace poco, la magnitud del problema de la resistencia a las drogas antituberculosas no estaba bien definida. Una revisión de la literatura y de los reportes no publicados en las últimas décadas sugiere altos niveles de resistencia en algunas áreas. Sin embargo, muchos de estos estudios se realizaron con muestras no representativas o en pacientes cuyos antecedentes de tratamiento previo o sí eran casos nuevos se desconocían. Además, no existió un consenso en la selección de las técnicas de laboratorio que se debían utilizar. Estas limitaciones alertaron sobre la necesidad de estudios a escala mundial, para conocer con certeza la magnitud del problema y poder comparar los resultados de los diferentes países participantes [6].

Como antecedente de estudios de la resistencia a las drogas antituberculosas realizados en Cuba, se cuenta con el reporte de Valdivia y Suárez Méndez en 1968, en el cual se estudiaron 1 022 cepas de pacientes procedentes del entonces Hospital Antituberculoso "Julio Trigo" de La Habana. Se notificó una resistencia en CN del 8.6% frente a la INH, SM y ácido paraaminosalicílico (PAS). La INH fue la droga que mostró mayor resistencia (3.8%). La resistencia en CPT fue de 90.8%: la INH con 7.8%. El 48.2% de las cepas fueron resistentes a las tres drogas evaluadas (INH, SM y PAS) [7].

Desde 1982, el LNR-TB del IPK, comenzó un estudio longitudinal de la resistencia a las drogas antituberculosas, en paralelo con el Programa Nacional de Control (PNC), con el fin de conocer las magnitudes y variaciones de este fenómeno, las cuales estarían relacionadas con el tratamiento masivo, su eficacia y control. Se registró una resistencia del 6.0% en 430 cepas estudiadas de CN (1978-80) frente a cuatro drogas (INH, SM, PAS y tiacetazona [Tb₁]). El 3.5% fue resistente a la INH y el 5.3% a la SM. No se encontró resistencia al PAS ni al Tb₁. En los CPT la resistencia fue del 5.3% [8].

Tras la ejecución de los tres proyectos mundiales, se demostró la presencia de cepas MDR en todas las regiones y en prácticamente todos los países estudiados, aunque aún se desconoce la verdadera magnitud del problema, especialmente en zonas que no han sido estudiadas, en las cuales este fenómeno pudiera tener mayor incidencia. Otro hallazgo de estas investigaciones reporta que las cepas MDR se vuelven cada vez más resistentes y no responden a los tratamientos actuales.

Tabla 1. Prevalencia de resistencia a drogas antituberculosas en Cuba desde 1995 hasta 2000.

1995-2000	Casos nuevos		Casos previamente tratados		Resistencia combinada	
	n	%	n	%	n	%
Total de cepas	1 977	100	1 63	100	2 140	100
Sensibles	1 835	92,9	105	64.4	1 940	90.7
Cualquier resistencia	141	7.1	58	35.6	199	9.3
Resistencia a una droga	116	5.8	35	21.5	151	7.0
INH	17	0.8	8	4.9	25	1.2
RMP	1	0.05	0	0	1	0.05
EMB	0	0	0	0	0	0
SM	98	4.9	27	16.6	125	5.8
MDR	9	0.4	14	8.6	23	1.1
INH+RMP	3	0.1	3	1.8	6	0.3
INH+RMP+SM	6	0.3	6	3.7	12	0.6
INH+RMP+EMB	0	0	4	2.4	4	0.2
INH+RMP+SM+EMB	0	0	1	0.6	1	0.05

Las tasas de TB resistentes a diferentes fármacos son 10 veces mayores en Europa Oriental y Asia Central que en el resto del mundo y se observa una elevada concentración de casos MDR en la Comunidad de Estados Independientes. Se ha demostrado la asociación que existe entre eficaces programas de control en los que se aplica la estrategia DOTS/TAES (tratamiento acortado estrictamente supervisado), cuyas cifras de MDR son bajas, y Cuba constituye un ejemplo de ello a nivel internacional [2-4, 9, 10].

En conclusión, los hallazgos demuestran la baja circulación de cepas *M. tuberculosis* MDR en Cuba, cuya cifra es la menor en la región de Las América, lo cual difiere de la situación mundial actual. Nuestro país, es el único de Iberoamérica que ha participado en los tres proyectos de vigilancia de la resistencia a las drogas antituberculosas. Estos estudios han permitido conocer la tendencia descendente de la resistencia de las cepas en Cuba, lo que se corresponde con las altas tasas de curación de pacientes y bajas tasas de fracaso y abandono del tratamiento [9-11].

Los resultados y la experiencia acumulada en el tema de la resistencia a las drogas antituberculosas sitúan al Centro Colaborador de TB del IPK en un lugar prioritario a nivel internacional y apoyan la propuesta realizada por los organismos internacionales de poner en práctica de inmediato un programa encaminado a la eliminación de la TB en Cuba. Se reconoce que nuestro país es el único que puede eliminar esta enfermedad en las condiciones actuales, lo cual ha sido posible gracias a la larga y exitosa trayectoria del PNC, pionero en la aplicación de la estrategia de DOTS/TAES.

6. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F et al. Global Surveillance for Anti-tuberculosis drug resistance 1994-1997. N Engl J Med 1998; 338:1641-9.

7. Valdivia JA, Suárez R. Incidencia y prevalencia de cepas drogoresistentes en el Hospital antituberculoso "Julio Trigo" de La Habana. Bol Hig Epid 1968;6:247-51.

8. Valdivia JA, Jiménez C, Rodríguez R, Mederos L, Echemendia M, Valdes Letal. Estudio cooperativo de la resistencia a las drogas antibacilares en cepas de *M. tuberculosis* aisladas en pacientes tuberculosos. (Informe preliminar). Rev Cub Med Trop 1982;34:119-25.

9. Montoro E, Echemendia M, Lemus D, Marrero A, Llanes MJ, Valdivia JA. Vigilancia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a las drogas antituberculosas en Cuba, 1995-1998. Biomédica 2004; 24:80-4.

10. Montoro E. La Multirresistencia a los fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis. Rev Panam Salud 2004; 16:68-73.

11. Montoro E, Echemendia M, Lemus D, Llanes MJ, Valdivia JA. Drug resistance tuberculosis in Cuba. Int J Infect Dis 2004; 549.