

# Vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba, 2000–2009

Ernesto Montoro,<sup>1</sup> Dihadenys Lemus,<sup>1</sup> Miguel Echemendia,<sup>1</sup>  
Raúl Díaz,<sup>1</sup> Lilian Mederos,<sup>1</sup> María Rosarys Martínez,<sup>1</sup>  
Alina Llop<sup>2</sup> y María Josefa Llanes<sup>3</sup>

## Forma de citar

Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Díaz R, Mederos L, Martínez MR, et al. Vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba, 2000–2009. Rev Panam Salud Pública. 2011;30(6):615–8.

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la prevalencia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba en el decenio 2000–2009.

**Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo longitudinal. El universo de trabajo estuvo constituido por un total de 2 285 aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* obtenidos de todo el país en el período comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009. Se empleó el método de las proporciones en medio Löwenstein-Jensen con los fármacos de primera línea: isoniazida, estreptomina, etambutol y rifampicina.

**Resultados.** La resistencia entre los casos nuevos y los pacientes con antecedente de tratamiento previo fue de 8,5% y 37,0%, respectivamente; para estas mismas categorías de caso, la multiresistencia fue de 0,4% y 8,8%, respectivamente.

**Conclusiones.** El presente estudio muestra baja prevalencia de cepas multiresistentes en Cuba. Estos resultados reflejan los avances logrados por el programa nacional de control, que trabaja en la actualidad hacia la eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública en el país.

## Palabras clave

*Mycobacterium tuberculosis*; resistencia bacteriana a múltiples medicamentos; antibióticos antituberculosos; Cuba.

La historia de la tuberculosis cambió drásticamente después de la introducción del tratamiento antituberculoso en la década de 1940. Sin embargo, tan pronto como aparecieron los fármacos para dicho tratamiento, comenzó a aparecer la

resistencia de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* a ellos. Durante varias décadas el problema se detectó entre pacientes previamente tratados. Sin embargo, hoy en día, la resistencia se ha convertido en un problema creciente. La tuberculosis multifarmacorresistente o multiresistente es actualmente un fenómeno que ha alcanzado proporciones epidémicas en varias regiones del mundo (1).

Unos 440 000 casos de tuberculosis multiresistente son identificados cada año en el mundo, y se producen al menos 150 000 muertes por una enfermedad que puede ser curable (2). En 2006, por primera vez se informó la circulación de cepas de *M.*

*tuberculosis* extremadamente resistentes (3), fenómeno que vuelve aún más difícil y costoso el control de la tuberculosis.

En Cuba, el laboratorio nacional de referencia de tuberculosis (LNR-TB), del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK)/Centro Colaborador de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), realiza desde hace más de 30 años pruebas de sensibilidad a los medicamentos de los aislados de *M. tuberculosis*. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en el decenio 2000–2009 en Cuba.

<sup>1</sup> Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis y Micobacterias. Centro Colaborador de la OPS/OMS. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba. La correspondencia debe dirigirse a Ernesto Montoro. Correo electrónico: emontoro@ipk.sld.cu; emontoro61@yahoo.es

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, Vice-dirección de Microbiología, La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Ministerio de Salud Pública, Viceministerio de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Dirección Nacional de Epidemiología, La Habana, Cuba.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo longitudinal, cuyo universo de trabajo estuvo formado por un total de 2 285 aislamientos de *M. tuberculosis* recuperados de pacientes con baciloscopia positiva y con cultivo de más de 20 colonias. Los pacientes procedieron de todo el país (14 centros provinciales de higiene, epidemiología y microbiología y el centro municipal de la Isla de la Juventud). Los aislamientos se recibieron en el LNR-TB en el período comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009.

En el Laboratorio Nacional de Referencia de Tuberculosis se confirmó el diagnóstico de *M. tuberculosis* mediante pruebas bioquímicas de producción de niacina, inhibición de la enzima catalasa a 68 °C y reducción de nitrato (4, 5).

Para determinar la susceptibilidad a los fármacos antituberculosos de primera línea se empleó el método indirecto de las proporciones en medio Löwenstein-Jensen. Los fármacos utilizados fueron isoniazida (INH), estreptomina (STR), etambutol (EMB) y rifampicina (RMP) a las concentraciones críticas recomendadas para cada medicamento: 0,2 µg/ml, 4 µg/ml, 2 µg/ml y 40 µg/ml, respectivamente. En la interpretación de los resultados se empleó como criterio de resistencia el 1% para los cuatro fármacos (6, 7).

Se verificó la calidad de cada uno de los lotes de medio utilizados, incluidas las siguientes cepas de *M. tuberculosis* procedentes de la colección ATCC: *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) sensible a INH, STR, EMB y RIF y cepas de *M. tuberculosis* con monorresistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea: ATCC 35822, ATCC 35820, ATCC 35837 y ATCC 35838, resistentes a INH, STR, EMB y RIF, respectivamente.

Cada uno de los aislamientos se recibió en el LNR-TB acompañado de un formulario que recoge los antecedentes de tratamiento del paciente con fármacos antituberculosos. Los pacientes diagnosticados con tuberculosis multirresistente fueron entrevistados para verificar esos antecedentes.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética institucional. Se tomaron las medidas pertinentes para asegurar la confidencialidad y seguridad de la información personal de los participantes en la investigación.

Los resultados obtenidos fueron procesados mediante el programa estadístico Epi-Info 2002.

## RESULTADOS

La determinación de la resistencia de las 2 285 cepas de *M. tuberculosis* correspondientes al período del estudio, permitió disponer de los resultados que se muestran en el cuadro 1.

Del total de cepas provenientes de casos nuevos, 91,5% fueron sensibles, mientras que 7,1% fueron resistentes a un solo medicamento. La estreptomina fue el fármaco para el cual se encontró el mayor número de cepas resistentes (6,3%). Solo se encontró una cepa con resistencia a rifampicina y una resistente a etambutol. Del total de cepas provenientes de casos nuevos estudiadas, 0,4% presentaron resistencia a múltiples medicamentos. En ninguna cepa se encontró resistencia a los cuatro fármacos probados.

Con relación a las cepas aisladas de casos con tratamiento anterior, 62,7% fueron sensibles. Se detectó monorresistencia en 21,2% de estas cepas. El fármaco al cual hubo un mayor número de cepas resistentes (42 cepas) fue es-

treptomina. Se encontraron 20 cepas multirresistentes (9,2%) con un predominio del patrón INH-STR-RMP, que se presentó en 11 de esas cepas. Los aislados resistentes a los cuatro fármacos constituyeron 3,2%.

En 122 cepas (5,3%) no se recogió el dato de antecedente de tratamiento previo con fármacos antituberculosos en el formulario. De ellas, 87,7% fueron sensibles y ninguna, multirresistente; al igual que se observara en las cepas aisladas de los casos nuevos y de los que tenían antecedentes de tratamiento previo, la monorresistencia a estreptomina fue el patrón de resistencia más frecuente.

La resistencia combinada estuvo representada por el total de cepas estudiadas (2 285), de las cuales 2 024 fueron sensibles (88,6%). La resistencia a un solo fármaco fue de 8,7% (7,5% a estreptomina). Se encontró multirresistencia en solo 1,2% (27 cepas) del total de aislados estudiados.

## DISCUSIÓN

En 1994, ante la falta de información estandarizada sobre la farmacorresistencia de *M. tuberculosis* y la necesidad de conocer la magnitud de ese fenómeno,

**CUADRO 1. Patrones de resistencia en cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, según fármaco y estado de tratamiento, Cuba, 2000 a 2009**

Cepas/fármacos	Antecedente de tratamiento con fármacos antituberculosos							
	Casos nuevos		Previamente tratado		Desconocido		Combinada	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Total de cepas	1 946	100,00	217	100,00	122	100,00	2 285	100,00
Sensibles	1 781	91,52	136	62,67	107	87,7	2 024	88,58
Resistentes	165	8,48	81	37,33	15	12,3	261	11,42
Monorresistencia	139	7,14	46	21,19	14	11,47	199	8,71
INH	15	0,77	4	1,84	3	2,46	22	0,96
STR	122	6,27	42	19,35	7	5,74	171	7,48
EMB	1	0,05	— <sup>a</sup>	—	2	1,64	3	0,13
RMP	1	0,05	—	—	2	1,64	3	0,13
MDR	7	0,36	20	9,21	—	—	27	1,18
INH-RMP	3	0,15	2	0,92	—	—	5	0,22
INH-RMP-STR	3	0,15	11	5,07	—	—	14	0,61
INH-RMP-EMB	1	0,05	—	—	—	—	1	0,04
INH-RMP-STR-EMB	—	—	7	3,22	—	—	7	0,31
Polirresistencia	19	0,98	15	6,91	1	0,82	35	1,53
INH-STR	16	0,82	15	6,91	—	—	31	1,36
STR-EMB	1	0,05	—	—	—	—	1	0,04
STR-RMP	2	0,10	—	—	1	0,82	3	0,13

**Fuente:** Libro de registro de resultados. Laboratorio Nacional de Referencia de Tuberculosis. La Habana, Cuba. INH: isoniazida; STR: estreptomina; EMB: etambutol; RMP: rifampicina; MDR: multirresistencia.

<sup>a</sup> Cantidad cero.

la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UNION) llevaron a cabo un proyecto mundial de vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos. Paralelamente se creó la red de laboratorios supranacionales que garantiza la ejecución de evaluaciones de desempeño anuales con el fin de certificar la confiabilidad de los resultados de las pruebas de sensibilidad que informan los países a la OMS y a la UNION (8). Hasta el presente, se han realizado cuatro estudios mundiales de vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos. Los resultados obtenidos han permitido cuantificar la carga creciente de la multiresistencia, y en los últimos años se ha comenzado a documentar la propagación de la tuberculosis extremadamente resistente en diferentes regiones (8–11).

Cuba participó en todos los estudios antes citados e informó una de las tasas más bajas de multiresistencia en la Región de las Américas. Esa tasa fue, entre los casos nuevos, 0,7%, 0%, 0,3% y 0%, mientras que en pacientes con antecedente de tratamiento fue de 13,0%, 7,0%, 2,6% y 5,3%, en cada uno de los estudios, respectivamente. La multiresistencia combinada no ha sobrepasado de 2,0% (8–13). Estas cifras están avaladas por los resultados obtenidos en la evaluación del desempeño en las que participa el LNR-TB y son conducidas por los laboratorios supranacionales de Argentina y Chile. En esas evaluaciones, el LNR-TB mostró una alta calidad dada por la sensibilidad, especificidad, eficiencia y reproducibilidad intralaboratorio al evaluar la actividad de los fármacos de primera y segunda línea (8–11).

Cuba dispone de una red de laboratorios bien establecida, formada por 609 unidades que realizan diagnóstico mediante baciloscopia, de las cuales 48 realizan también cultivo (4). El LNR-TB ha adoptado un sistema centinela de vigilancia de la farmacoresistencia. Este sistema informa continuamente los resultados de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos de las cepas aisladas de todos los casos de tuberculosis, lo cual es útil para conocer tendencias y detectar brotes o epidemias localizadas de farmacoresistencia (8, 14). El LNR-TB realiza la

vigilancia longitudinal de la resistencia a los fármacos antituberculosos, desde 1982 (15). Por su parte, el programa nacional de control de la tuberculosis en Cuba se puso en marcha en 1962 y el tratamiento ambulatorio supervisado, en 1971 (16, 17).

La situación en otros países es compleja y los estudios mundiales han demostrado la presencia de cepas multiresistentes en todas las regiones y en prácticamente todos los países estudiados. La proporción de casos de tuberculosis multiresistentes entre el total de casos nuevos va desde 0% a 28,3% y entre los tratados previamente, entre 0% y 61,6%. Según los informes de 185 países participantes en el cuarto estudio mundial de vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosos, el número estimado de casos nuevos de tuberculosis multiresistente fue de 489 139, lo cual representa 4,8% del número total de casos de tuberculosis notificados. En dicho estudio se obtuvieron por primera vez las tasas de resistencia a fármacos de segunda línea. Hasta 2010, se había detectado la presencia de cepas de *M. tuberculosis* extremadamente resistente en 58 países, en una proporción que fluctuó entre 4,0% y 20% del total de casos de tuberculosis multiresistente (8, 18).

La capacidad mundial de vigilar la resistencia a los fármacos antituberculosos ha aumentado desde el inicio de los proyectos mundiales, pero todavía existen grandes brechas. Como parte de la estrategia mundial Alto a la Tuberculosis (2006–2015), se han establecido cinco objetivos específicos para el control de la multiresistencia para 2015, dos de los cuales constituyen metas relacionadas con la vigilancia de ese fenómeno. En primer lugar, para 2015 habrá que disponer de datos representativos y fidedignos sobre la magnitud mundial de la multiresistencia, las tendencias de las tasas en los países con prevalencia elevada de multiresistencia y la relación entre ella y la infección por el VIH y el sida. En segundo lugar, también para 2015, todos los países deberán realizar pruebas de sensibilidad a todos los aislados de pacientes con tuberculosis que hayan sido previamente tratados. En la región de Europa Oriental, también deberá realizarse la prueba de sensibilidad a todas las cepas aisladas de los casos nuevos de tuberculosis,

mientras que en América Latina, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, se deberá realizar esa prueba a los aislados de un subconjunto de pacientes nuevos con tuberculosis, con hincapié en las personas que tengan un riesgo mayor de desarrollar tuberculosis multiresistente (14, 19).

Los adelantos tecnológicos recientes en relación con los medios de diagnóstico de laboratorio han permitido ampliar la lista de métodos recomendados por la OMS para las pruebas de sensibilidad; estos pueden reducir significativamente el retraso entre la detección de la tuberculosis y el diagnóstico de resistencia a los fármacos de primera y segunda línea. La introducción de métodos rápidos de cultivo y de pruebas de sensibilidad en el algoritmo de diagnóstico debe constituir una prioridad en todos los entornos (14).

La evaluación de métodos alternativos para la detección de resistencia (20–22) es una de las líneas de investigación que ha llevado a cabo el LNR-TB en los últimos años, que le ha permitido incorporar al trabajo cotidiano el método de nitrato reductasa y adoptar un nuevo algoritmo para realizar un diagnóstico rápido de la resistencia a los medicamentos de las cepas de *M. tuberculosis*. Recientemente, se ha comenzado a estudiar la sensibilidad a los fármacos antituberculosos de segunda línea para la detección de cepas extremadamente resistentes, así como el empleo de métodos moleculares (GenotypeMTBDR<sup>plus</sup> y GenotypeMTBDR<sup>sl</sup>) para detectar las mutaciones en los genes involucrados en la resistencia a fármacos de primera y segunda línea. Hasta el presente, no se han detectado cepas extremadamente resistentes en Cuba.

Una limitante de este estudio fue el no contar con la información de todos los pacientes sobre el tratamiento recibido anteriormente. En esos casos, los resultados de las pruebas de sensibilidad fueron clasificados como tratamiento desconocido.

En conclusión, el presente estudio mostró que la prevalencia de cepas de *M. tuberculosis* multiresistentes en Cuba es baja. Estos resultados reflejan los avances logrados por el programa nacional de control, que trabaja en la actualidad para lograr la eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública en el país.

## REFERENCIAS

1. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:382–90.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2010. WHO/HTM/TB/2010.7. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR.* 2006;55:1169–92.
4. Marrero A, Carreras L, Valdivia JA, Montoro E, González E, Torres R, et al. Dirección Nacional de Epidemiología. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Normas y Procedimientos. La Habana: Ciencias Médicas Cuba; 1999.
5. Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía técnica. Parte II cultivo. Washington, DC: OPS; 2008.
6. Canetti G, Rist N, Grosset JM. Measure de la sensibilité du bacille aux drogues antibacillaires pour la methode des proportions, methodologie, critere du resistance, results, interpretation. *Tuberc Pneumol.* 1963;27:217–72.
7. Canetti G, Fox W, Khomenko AI. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs. *Bull World Health Organ.* 1969;41:21–43.
8. World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 2002–2007. Anti-tuberculosis drug-resistance in the world, fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva: World Health Organization; 2008.
9. World Health Organization/International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1994–1997. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/97.229. Geneva: World Health Organization; 1997.
10. World Health Organization/International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 2 Prevalence and trends WHO/CDS/TB/2000.278. Geneva: World Health Organization; 2000.
11. World Health Organization/International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1999–2002. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report. WHO/CDS/TB/2004. Geneva: World Health Organization; 2004.
12. Montoro E, Echemendía 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.
13. Montoro E, Lemus D, Echemendía M, Armas L, González-Ochoa E, Llanes MJ, et al. Drug-resistant tuberculosis in Cuba. Results of the three global projects. *Tuberculosis.* 2006;86:319–23.
14. Organización Mundial de la Salud. Guías para la vigilancia de la resistencia en tuberculosis. Fourth edition, WHO/HTM/TB/2009.422. Geneva: World Health Organization; 2009.
15. Valdivia JA, Jiménez C, Rodríguez R, Mederos L, Echemendía M, Valdes L, et al. 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.
16. González E, Armas L, Llanes MJ. Progress towards tuberculosis elimination in Cuba. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:405–11.
17. González A, Pérez K, Sánchez L, Matiz F, González E, Van der Stuyft P. Estratos de incidencia de tuberculosis en los municipios de Cuba: 1999–2002 y 2003–2006. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;28(4):275–81.
18. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva: World Health Organization; 2010.
19. World Health Organization. The global plan to stop TB 2006–2015, Stop TB Partnership. WHO/HTM/STB/2006.35. Geneva: World Health Organization; 2006.
20. Montoro E, Lemus D, Echemendía M, Martín A, Portaels F, Palomino JC. Comparative evaluation of the nitrate reduction assay, the MTT test and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:500–5.
21. Lemus D, Montoro E, Echemendía M, Martín A, Portaels F, Palomino JC. Nitrate Reductase assay for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: simple and inexpensive method for low resources laboratories. *J Med Microbiol.* 2006;55:861–3.
22. Mirabal N, Yzquierdo S, Lemus D, Madruga M, Milian Y, Echemendía M, et al. Evaluation of colorimetric methods using nicotinamide for rapid detection of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2729–33.

Manuscrito recibido el 8 de abril de 2011. Aceptado para publicación, tras revisión, el 31 de octubre de 2011.

## ABSTRACT

## Surveillance of resistance to antitubercular drugs in Cuba, 2000–2009

**Objective.** Determine the prevalence of resistance to antitubercular drugs in Cuba in the 2000–2009 decade.

**Methods.** A prospective longitudinal study was conducted. The sample group consisted of 2 285 *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained from throughout the country in the period from 1 January 2000 to 31 December 2009. The proportion method was used in Löwenstein-Jensen media with the first-line drugs: isoniazid, streptomycin, ethambutol, and rifampicin.

**Results.** In the new cases and patients with a history of previous treatment, resistance was 8.5% and 37.0%, respectively. In these case categories, multidrug resistance was 0.4% and 8.8%, respectively.

**Conclusions.** This study shows low prevalence of multidrug-resistant strains in Cuba. The results reflect the progress made by the national control program, which is currently working on the elimination of tuberculosis as a public health problem in the country.

## Key words

*Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance, multiple, bacterial; antibiotics, antitubercular; Cuba.