

Patrones de farmacorresistencia en población migrante con tuberculosis pulmonar

Isaías Orozco-Andrade,*  Jesús Aníbal Acosta-Loya,* Gregorio Bravo-Rodríguez,*
Fabricio N. Martínez-Lozano,* Manuel E. Espinoza-Hernández,* Alejandra Enríquez-Porras,*
Omar A. Durán-Peña,‡ Isaías A. Orozco-Béjar§

*Centro de Diagnóstico y Tratamiento Integral de la Tuberculosis, Servicios Médicos de la Frontera; [‡]Secretaría de Salud del Estado de Chihuahua; [§]Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, Chihuahua, México.

RESUMEN. Objetivo: Describir los patrones de farmacorresistencia en población migrante con tuberculosis pulmonar. **Material y métodos:** Revisamos las bases de datos de los casos de tuberculosis pulmonar confirmados con cultivo positivo. **Resultados:** De acuerdo con la evaluación médica y radiográfica de 394,482 solicitantes a emigrar a los Estados Unidos se detectaron 8,775 (2.2%) sospechosos, de los cuales 157 (1.8%) resultaron positivos para tuberculosis pulmonar. Veinticuatro pacientes no contaban con pruebas de sensibilidad y tres más tuvieron los cultivos negativos, por lo tanto, la investigación se llevó a cabo sólo con 130 casos. Sólo tres fueron multidrogorresistentes, 18 monorresistentes y cinco polirresistentes. El 52% fueron hombres. Los grupos de edad con mayor número de casos fueron los de 51 a 60 y 71 a 80 años. **Conclusiones:** La resistencia a los medicamentos antituberculosis es un obstáculo para un tratamiento efectivo. El manejo de casos se vuelve difícil y el desafío se ve agravado por costos económicos y sociales catastróficos. De ahí la necesidad de trabajar en la prevención de los factores que condicionan la resistencia; y, por otro lado, insistir que la industria farmacéutica debe crear nuevos y efectivos medicamentos antituberculosis, con menos efectos secundarios y a un menor costo.

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar, farmacorresistencia, migrantes.

Drug resistance patterns in migrant population with pulmonary tuberculosis

ABSTRACT. Objective: To describe the drug resistance pattern of pulmonary tuberculosis in migrant population. **Material and methods:** The databases of pulmonary tuberculosis (PTB) cases confirmed with culture positive were reviewed. **Results:** According to the medical and radiographic evaluation of 394,482 applicants that were going to emigrate to the United States, 8,775 (2.2%) were patient with suspected TB, of which, 157 (1.8%) were positive for PTB. Twenty-four patients did not have evidence of drug sensitivity, and three more had negative cultures, therefore, the investigation was carried out with only 130 cases. Only three were multidrug-resistant, 18 mono-resistant and five poly-resistant. 52% were men. The age groups with the highest number of cases were those from 51 to 60 and 71 to 80 years. **Conclusions:** The resistance to anti-tuberculosis drugs is an obstacle to effectively treat TB. Case management becomes difficult and the challenge is compounded by catastrophic economic and social costs. Hence the need to work on the prevention of the factors conditioning drug resistance; and on the other hand, to insist that the pharmaceutical industry must create a new and effective anti-tuberculosis drugs with fewer side effects and at a lower cost.

Key words: Pulmonary tuberculosis, drug resistance, migrants.

INTRODUCCIÓN

Cada segundo en el mundo se produce una nueva infección por el bacilo de la tuberculosis (TB).¹ La TB es la novena causa de muerte en todo el mundo y la causa

principal por un solo agente infeccioso, ubicándose por encima del VIH/SIDA.² De acuerdo con las cifras reportadas por la Organización Mundial de Salud (OMS), en el año 2016 se presentó un nuevo enfermo cada cinco segundos y una persona murió cada 25 segundos por esta enfermedad.²

Uno de los graves problemas de la TB es la resistencia a los fármacos, tanto de primera como de segunda línea, situación que amenaza incluso con convertirse en una enfermedad intratable. Los casos de TB resistente a fármacos no son un fenómeno nuevo. En 1944, recién

Autor para correspondencia:

Dr. Isaías Orozco Andrade, Servicios Médicos de la Frontera, S. A. de C. V.
Correo electrónico: iorozcoa@yahoo.com.mx

Trabajo recibido: 11-IV-2018; aceptado: 05-VI-2018

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicographic.com/neumologia>

introducida la estreptomicina (S) como fármaco esencial en el tratamiento se describieron cepas resistentes a la misma.³

La farmacorresistencia, como su nombre lo indica, es aquella condición en la que *in vitro* se confirma la presencia de cepas infectantes de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos de primera y/o segunda línea.⁴ En toda colonia bacilar que nunca haya estado en contacto con fármacos antituberculosis, los bacilos se multiplican y se comportan como sensibles en su totalidad hasta alcanzar un número determinado (que varía para cada fármaco), momento en que de forma espontánea y por causas desconocidas empiezan a aparecer mutantes resistentes.³

La farmacorresistencia se puede presentar como: 1) monorresistencia: a un solo fármaco; 2) polirresistencia: a más de un fármaco, pero no a la combinación de isoniacida (H) y rifampicina (R); 3) multidrogorresistencia (MDR): al menos a isoniacida y rifampicina; 4) extremaresistencia (XDR): a isoniacida y rifampicina, además, a cualquier fluoroquinolona (FQ) y al menos a uno de los inyectables: amikacina (Am), kanamicina (Km) y capreomicina (Cm); y 5) resistencia a la rifampicina (RR): resistencia a la rifampicina detectada mediante métodos fenotípicos o genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosis.^{1,5}

La OMS estima que en el año 2016 se presentaron 600,000 casos nuevos con TB resistente a R (TB-RR); de los cuales 490,000 tuvieron tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y los restantes 110,000 fueron sensibles a H. Asimismo, por lo menos el 6.2% de aquellos casos que padecieron TB-MDR fueron extremaresistentes.² La OMS calcula un riesgo relativo de muerte de 2.36 entre los pacientes con TB-MDR.¹

Según la OMS, entre todos los casos de TB presentados en 2016, el promedio mundial de resistencia a la H, pero sin resistencia concurrente a la R fue del 8.5%. En los casos de TB nuevos y tratados previamente, los promedios globales fueron del 7.3% y del 14%, respectivamente. La proporción de casos de TB-MDR/TB-RR con resistencia a cualquier fluoroquinolona para la que se realizó la prueba incluidos ofloxacino (Ofx), levofloxacino (Lfx) y moxifloxacino (Mfx) fue del 20% y con TB-XDR fue del 9.7%.^{2,6}

La resistencia a los medicamentos contra la TB es un enorme obstáculo para la atención y prevención efectiva de la TB a nivel mundial. La generación de TB-MDR es multifactorial y se nutre primordialmente del tratamiento inadecuado de los pacientes, el mal manejo del suministro y la calidad de los medicamentos y la transmisión de bacterias por el aire en lugares públicos. El tratamiento de los pacientes se vuelve difícil y el desafío se ve agravado por los catastróficos costos

económicos y sociales en que los pacientes incurren mientras buscan ayuda y reciben tratamiento.^{4,5}

Según los datos agregados de varias encuestas en todo el mundo, la prevalencia de TB-MDR es < 3% entre pacientes nuevos y > 15% para pacientes previamente tratados. El porcentaje de resistencia a H puede exceder el 10% a nivel mundial. En el campo más del 90% de la TB-RR está relacionada con la resistencia a H lo que, por ende, en realidad se trata de TB-MDR; y el número es aún mayor en pacientes que ya han sido tratados. Esto no sucede con la resistencia a H, ya que está relacionada con la RR en un pequeño porcentaje de pacientes. La mayoría de los aislamientos resistentes a R también son resistentes a la rifapentina, pero alrededor del 15-20% podría ser susceptible a la rifabutina.⁷

Inicialmente se pensó en la resistencia cruzada entre FQ, ya que todos actúan sobre el mismo gen *gyrA*. Sin embargo, los análisis posteriores de estas mutaciones genéticas han demostrado que aproximadamente la mitad de los aislados resistentes a Ofx podrían seguir siendo susceptibles a Mfx y a altas dosis de Lfx.⁷

En una evaluación del año 2014 en el laboratorio de Detección Molecular de Drogos Resistencia de los Centros para Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC MDDR, por sus siglas en inglés) se encontró una concordancia total de resistencia del 93.9% para R y del 90% para H.⁶

En Estados Unidos el número de casos de TB resistentes disminuyó a medida que disminuyó el número total de casos de TB notificados, hubo pocos cambios en el porcentaje (1.0-1.6%) de pacientes con TB-MDR durante 2000-2013. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con resistencia a H aumentó de 7.9% en el año 2000 a 9.2% en el 2013. En los últimos años, el porcentaje de pacientes con TB resistente a pirazinamida (Z) también ha aumentado (de 2.0 a 3.3% durante 1999-2009), siendo asociada durante este período a una edad entre los cero a 24 años, etnia hispana, infección por VIH y TB extrapulmonar. Además, entre los MDR el 38% tuvo resistencia a Z, y entre los resistentes (no MDR) fue de 2.2%.^{6,8}

En 2013, el 90% de los casos de TB-MDR en los Estados Unidos fue entre personas nacidas en el extranjero; y entre éstos, aquéllos con diagnóstico de TB dentro de los primeros dos años en que llegaron a los Estados Unidos, el 3.2% tenía TB-MDR, comparado con el 1.4% de aquellos diagnosticados con TB con más de dos años después de su arribo.⁶

En los Estados Unidos en 2013, el 4.2% de todos los pacientes que informaron TB previa tenía TB-MDR, mientras que sólo el 1.2% de los pacientes que no informaron TB previa tenía TB-MDR.⁶

Pallavi *et al.* reportaron una prevalencia de resistencia al menos a una droga antituberculosis del 71.1%, 53.5% de MDR y 28.9% fueron sensibles a todas las drogas. La prevalencia del patrón de resistencia global al menos a un fármaco fue más alta en H con 61.7%, seguido de R con 57.0%, S con 50.6% y etambutol (E) con 40.8%, y 52.8% fueron MDR. En dicho estudio, la historia previa de infección por TB, la exposición previa en el hogar, el tabaquismo y el consumo de alcohol se asociaron significativamente con MDR. La resistencia inicial al menos a una droga entre los casos nuevos fue de 70.9%, siendo la más común a H en 38.8%. Se encontró que la prevalencia de MDR fue más alta en los casos tratados previamente (74.2%) que en los casos recién diagnosticados (25.2%). Se observó que la resistencia a más de dos fármacos (no MDR) fue mayor en los pacientes tratados previamente (10.6%) que en los pacientes nuevos (1.9%).⁹

Con relación al paciente pediátrico, Smith *et al.* encontraron que el 1.7% de sus casos fueron MDR (95% sin historia previa de TB) y de éstos, el 70% tuvo resistencia a S.¹⁰

En México, Orejel *et al.* en el período de 2009-2013 entre 6,470 pruebas de drogosensibilidad realizadas, encontraron monorresistencia en el 11.14% de los casos, polirresistencia en 7.24%, MDR en 22.38% y XDR en 0.5%.¹¹

Objetivo: Describir la farmacorresistencia en población migrante con tuberculosis pulmonar (TBP).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hizo la revisión de las bases de datos de Servicios Médicos de la Frontera (SMF), entre los cuales se encontraron los casos sospechosos de portar TBP; y entre éstos, los que fueron confirmados positivos a través de cultivo y de aquéllos que fueron tratados durante el período comprendido de septiembre de 2007 a diciembre de 2016 en el Centro de Diagnóstico y Tratamiento Integral de la Tuberculosis para migrantes de SMF. La búsqueda de TBP se llevó a cabo con base en las Instrucciones Técnicas de Migración para la Detección y Tratamiento de Tuberculosis de los CDC 2009 de los Estados Unidos. Se realizó un análisis descriptivo de la población migrante diagnosticada con TBP empleando medidas de tendencia central y porcentuales mediante el software SPSS 19.

A pesar de tratarse de un estudio observacional, se siguieron las máximas de ética y bioética en lo relacionado al resguardo de la información y confidencialidad de los pacientes.

RESULTADOS

De acuerdo con nuestra base de datos, durante el período referido acudieron 394,482 personas a examen

médico, como parte de los requisitos de su proceso de migración legal hacia Estados Unidos. De éstos se encontraron 8,775 (2.2%) sospechosos de TBP; de los cuales, 157 (1.8%) fueron diagnosticados de TBP; y de éstos, 154 tuvieron cultivos positivos. En 24 de los pacientes con TBP no se encontró el resultado de las Pruebas de Farmacosensibilidad (PFS), por lo que el estudio se realizó sólo en los 130 casos restantes; de ellos sólo 26 (20%) presentaron resistencia al menos a una droga (figura 1).

Los pacientes con drogorresistencia derivaron de 15 estados de la República Mexicana, el 50% eran residentes de zonas con más de 20 casos de TB por 100,000 habitantes; y las entidades de la frontera norte (exceptuando Nuevo León y Sonora) concentraron el 38.5% de todos los casos (tabla 1).

De los pacientes con drogorresistencia 14 (53.84%) fueron masculinos y 12 (46.15%) femeninos. La edad media fue de 51.19 años con una desviación estándar (DE) de ± 22.28 . La mitad de los pacientes se encontraron entre los grupos de edad de 51 a 80 años (figura 2).

Sólo un paciente (3.8%) refirió enfermedad tuberculosa previa y cuatro (15.38%) refirieron contacto previo con TB. Siete (26.92%) tuvieron alguna condición médica concomitante: cinco (19.23%) con diabetes mellitus, entre ellos, uno con cáncer y otro con hipertensión arterial; uno con artritis y otro más con hipotiroidismo. Los pacientes fueron resistentes a una media de 1.77 fármacos, con un mínimo de uno y un máximo de seis.

Monorresistencia: Se presentó en 69.2% de los casos resistentes (figura 3). Dentro de este grupo la resistencia fue solamente observada en tres drogas de primera línea (H, R y Z) y S (figura 4). La prevalencia del patrón de resistencia global al menos a un fármaco fue más alta en Z en 46.2%, seguida de la S y la H en 42.3 y 34.6%, respectivamente (tabla 2), todos éstos entre los pacientes sin tratamiento previo (casos nuevos).

Polirresistencia: Cinco pacientes (19.2%) fueron polirresistentes. En este grupo estuvieron involucrada la combinación de dos y tres drogas, dos de ellos con involucramiento de drogas de segunda línea (Fq y PAS). Resistencia a H, R, Z, E y S fue encontrada tanto en pacientes monorresistentes como polirresistentes. Asimismo, el fármaco con mayor número de combinaciones en este grupo fue la H con el 75%; y el fármaco solo y combinado con una mayor presencia fue la Z con 46.2% (tabla 2 y figura 4). Tampoco ninguno de ellos recibió tratamiento previamente (casos nuevos).

Multidrogorresistencia: Se presentó sólo en tres pacientes (11.5%). En este grupo, sólo uno de ellos había sido previamente tratado, los otros dos fueron

casos nuevos. En este grupo estuvieron involucradas la combinación de cuatro, cinco y seis drogas. Todos con resistencia a S y sólo uno de ellos con involucramiento de drogas de segunda línea (PAS y Eto) (tabla 2 y figura 4). La resistencia a S predominó en los masculinos en 57.1% y la Z en los femeninos en

58.3% (figura 5). Los grupos de edad de 51 a 60 y 71 a 80 años fueron los que tuvieron resistencia al mayor número de drogas (figura 6).

Sólo 19 pacientes (73%) aceptaron ser tratados en nuestro centro (13 masculinos y seis femeninos). Todos con cultivos positivos y sólo tres de ellos (11.5%) con baciloscopias positivas. Uno de los dos masculinos con MDR decidió regresar a su lugar de

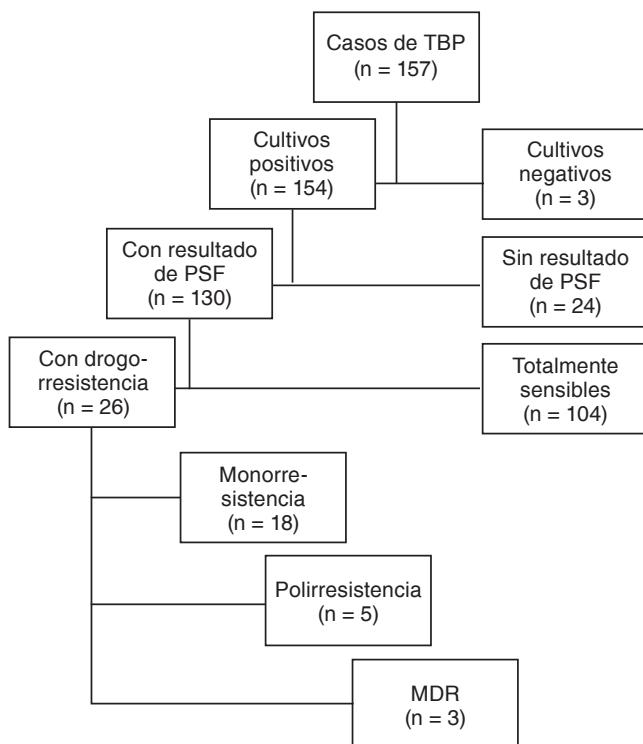


Figura 1. Casos con TBP. Resultados obtenidos de las PFS (2007-2016).

Tabla 1. Drogorresistencia: distribución de casos por estado de la República Mexicana (2007-2016).

Estado de la República	Número	Porcentaje	Resistencia
Baja California	5	19.2	R/Z/S
Zacatecas	3	11.5	Z
Coahuila	2	7.7	R/E/Fq
Tamaulipas	2	7.7	H/R/Z/E/S
Michoacán	2	7.7	H/S
Guerrero	2	7.7	H/R/Z/S
Chihuahua	1	3.8	H/E/PAS
Baja California Sur	1	3.8	H/S
Durango	1	3.8	Z
Edo. de México/CDMX	1	3.8	S
Guanajuato	1	3.8	Z
Jalisco	1	3.8	H
Nayarit	1	3.8	S
Oaxaca	1	3.8	H/S
Sinaloa	1	3.8	H
Estados Unidos*	1	3.8	H/R/Z/S/PAS/ Eto

H = Isoniacida, R = Rifampicina, Z = Pirazinamida, S = Estreptomicina, E = Etambutol, Fq = Fluoroquinolona, PAS = Ácido para-aminosalicílico, Eto = Etionamida.

*Fue trasladado de Houston, Texas. Estados Unidos.

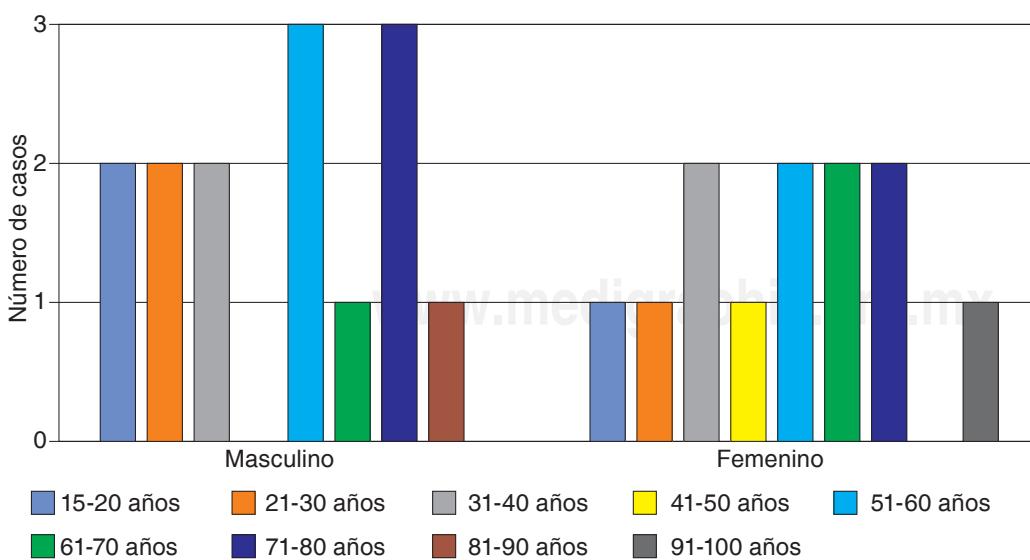


Figura 2.
Pirámide poblacional (2007-2016).

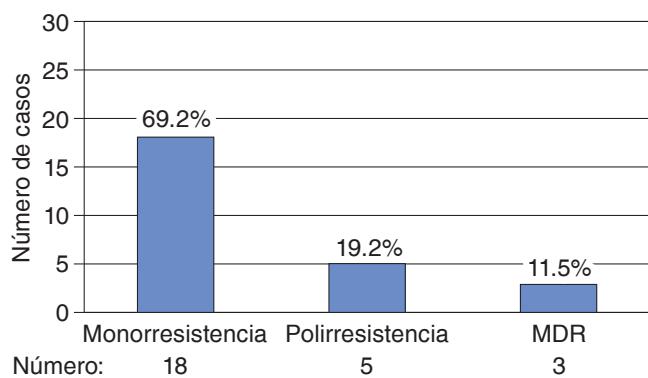


Figura 3. Tipo de resistencia entre los casos drogorresistentes (2007-2016).

residencia para terminar allá su tratamiento. Los 18 restantes terminaron su tratamiento y fueron clasificados como curados (con resultados bacteriológicos negativos). Dieciséis pacientes (61.5%) convirtieron a negativo sus cultivos durante los primeros 90 días de tratamiento, dos pacientes después de 90 días de tratamiento y en uno se desconoce el dato pues fue derivado de otra unidad médica (Estados Unidos) y no presentaba dicha información. Siete pacientes (26.9%) fueron asintomáticos. Ningún paciente fue VIH positivo.

DISCUSIÓN

Dado que la población que acude a nuestra institución deriva de todos los estados de la República Mexicana consideramos que nuestro grupo de estudio, aunque muy discreta, es una muestra representativa de los patrones de drogorresistencia de TBP en nuestro país. La mitad de los casos eran residentes de los estados de la República Mexicana que reportan tasas de más de 20 casos por 100,000 habitantes, predominando en un 38.5% los estados de la frontera norte, cifra muy cercana al 36.8% mostrado en el reporte preliminar del CENAPRECE (febrero de 2018) para estas entidades colindantes a Estados Unidos. Tal como lo muestran diversas series, aunque con ciertas diferencias porcentuales, en nuestro grupo de estudio también se observó un discreto predominio en varones.^{9,12-16}

A diferencia de otras series, como las de Pallavi *et al.*, Becerril *et al.* y Bojórquez *et al.*, entre otros, donde los casos de drogorresistencia se presentaron mayormente en la población económicamente activa (entre los 21-64 años), en nuestro grupo de estudio el mayor porcentaje de casos se presentó en edades entre los 51 y 80 años.^{9,12-16}

En nuestra serie, sólo los tres pacientes con MDR (11.5%) habían sido tratados previamente, el resto fueron casos nuevos. Situación completamente opuesta a los datos obtenidos en otros trabajos, tal como lo muestran Ferrer y Pallavi donde el 77 y 73.8% de sus casos resistentes, respectivamente, fueron pacientes previamente tratados; asimismo, Becerril reporta una frecuencia de 2.6 veces más de casos previamente tratados con relación a los casos nuevos (tabla 3).^{9,12,13}

Cinco pacientes (19.23%) reportaron diabetes *melillitus* como enfermedad concomitante, porcentaje semejante al encontrado en la población total de nuestro estudio que fue de 18.47% (29/157); aunque por debajo del 25.5% reportado por las instancias oficiales mexicanas en 2017; y de otras series como las de Becerril con 29.5%, Velasco con 30.6%, Ferrer con 27% y Fisher con 31.6%; estos últimos dos trabajos realizados sólo en pacientes con MDR.^{12,13,15,17}

En nuestro grupo de estudio se observó que el 20% de los casos (26/130) fue resistente al menos a una droga. Los resultados globales mostraron que el 13.8% de nuestros casos fue monorresistente, 3.8% de polirresistente y 2.3% MDR. Cifras que en su mayoría no concuerdan con los resultados obtenidos en otros estudios realizados dentro y fuera de nuestro país (tabla 3).^{9,13,16,18-20}

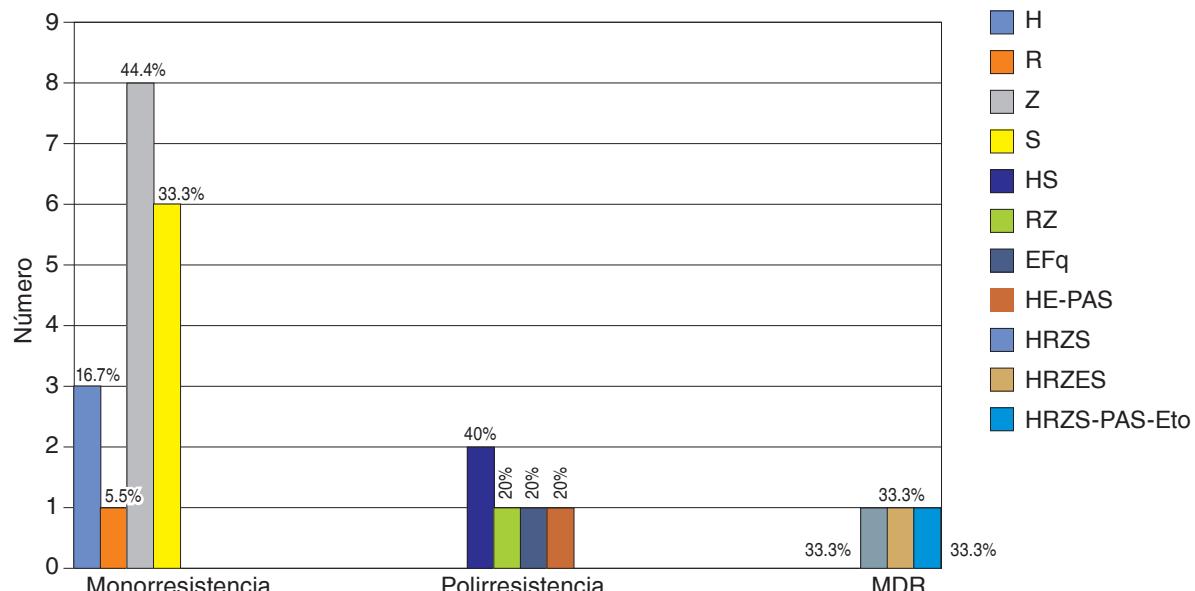
La cifra de *totalmente sensibles* de nuestro estudio (80%) fue notoriamente mayor al resto de los trabajos comparados, siendo Bojórquez *et al.* (Encuesta Nacional 2008) y Zazueta *et al.* quienes más se acercan con el 82.2 y 62.1%, respectivamente. El resultado global de 20% de los casos resistentes al menos a una droga fue menor que los casos sensibles totalmente, dato que contrasta marcadamente con el resto de los trabajos analizados, siendo de nuevo el de Zazueta *et al.* el que mayor se acerca con 37.8% (tabla 3).^{9,13,16,18-20}

De igual forma, contrario a los resultados de las otras series comparadas, a excepción de los casos MDR, el resto de los casos resistentes de nuestro grupo se observó mayoritariamente en los pacientes de nuevo diagnóstico que en los casos previamente tratados. Aunque sin excepción, en todas las series (incluyendo la nuestra), los porcentajes de los casos MDR tanto nuevos como previamente tratados fueron mayores del 7.3 y 14%, respectivamente, reportados por la OMS (tabla 3).^{2,9,13,16,18-20}

Con relación a la resistencia sola o combinada de los fármacos de primera línea analizados (incluyendo la S), los porcentajes encontrados fueron sustancialmente menores que el resto de los trabajos comparados, aunque los resultados de Bojórquez *et al.* muestran mayor afinidad al nuestro (tabla 3).^{9,13,16,18-20}

Tabla 2. Drogorresistencia única o múltiple (2007-2016).

Fármaco	Pacientes con resistencia a un fármaco		Pacientes con resistencia a dos o más fármacos		Global	
	Número	%	Número	%	Número	%
Isoniacida	3	16.7	6	75	9	34.6
Rifampicina	1	5.5	4	50	5	19.2
Pirazinamida	8	44.4	4	50	12	46.2
Etambutol	0	0	3	37.5	3	11.5
Estreptomicina	6	33.3	5	62.5	11	42.3
Fluoroquinolona	0	0	1	12.5	1	3.8
Ácido paraaminosalicílico	0	0	2	25	2	7.7
Etionamida	0	0	1	12.5	1	3.8
Número de pacientes	18		8		26	



H = Isoniacida, R = Rifampicina, Z = Pirazinamida, S = Estreptomicina, E = Etambutol, Fq = Fluoroquinolona, PAS = Ácido paraaminosalicílico, Eto = Etionamida

Figura 4. Tipo de drogorresistencia y combinaciones (2007-2016).

Ninguno de los trabajos mostró resultados con fármacos de segunda línea, excepto el de Becerril *et al.*, quienes presentaron datos muy generales de estas drogas, por lo que no fue posible clasificarlos adecuadamente, ya que sólo se mencionó que eran drogas de polirresistencia o MDR y tampoco se describió si se presentaron en casos nuevos o previamente tratados.¹³

Con relación a los datos globales obtenidos del tipo de farmacorresistencia encontramos que el 13.8% de monorresistencia de nuestra serie fue un porcentaje afín al 15.1% mostrado por Zazueta *et al.*, pero no muy distante del 22.6% de Becerril *et al.* y del 9.4% de Pallavi

et al. La H predominó en las series de Becerril *et al.* y Pallavi *et al.*, y la S en nuestra serie y la de Zazueta *et al.* Sólo se observó monorresistencia a la R en nuestra serie y la de Pallavi *et al.* Un dato que vale la pena resaltar es que únicamente nosotros reportamos monorresistencia a la Z, situación que no necesariamente significa que en las otras series no hayan observado resistencia a esta droga, tal vez no mostraron los datos dada la poca credibilidad en las pruebas de sensibilidad para este fármaco. En cuanto a la polirresistencia, nosotros reportamos cifras dos y tres veces menores que las reportadas por Pallavi *et al.* y Becerril *et al.*, respecti-

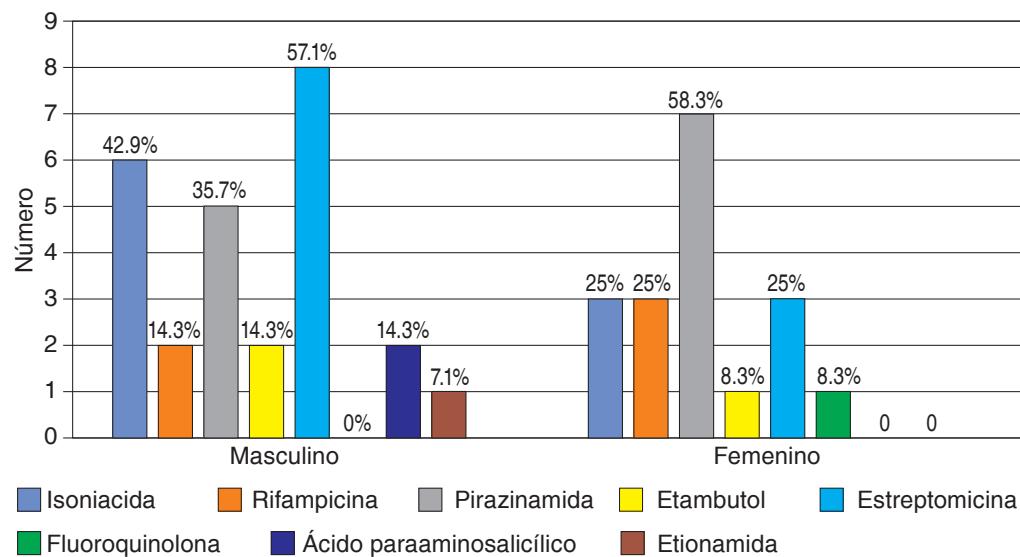
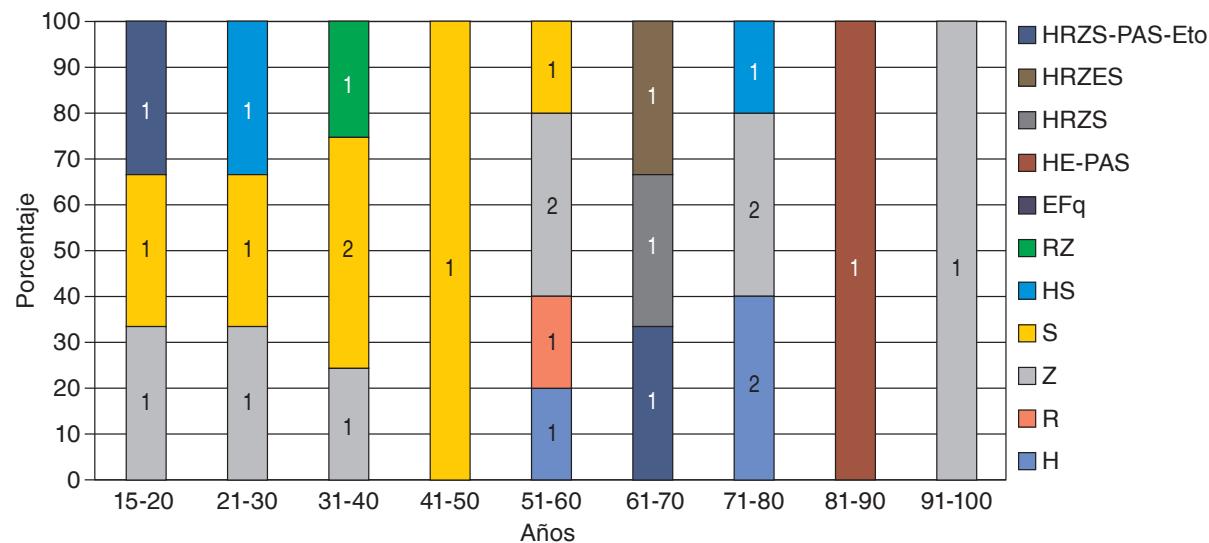


Figura 5.

Resistencia por drogas y sexo (2007-2016).



H = Isoniacida, R = Rifampicina, Z = Pirazinamida, S = Estreptomicina, E = Etambutol, Fq = Fluoroquinolona, PAS = Ácido paraaminosalicílico, Eto = Etionamida

Figura 6. Resistencia por drogas y grupo de edad (2007-2016).

vamente. Respecto a los casos de MDR, Bojórquez *et al.* y nosotros obtuvimos resultados muy parecidos (1.6 y 2.3%, respectivamente); por su parte, Zazueta *et al.* y Becerril *et al.* también mostraron datos semejantes (18.1 y 18.7%, respectivamente). Sólo la serie de Pallavi presentó cifras completamente opuestas con 52.8%. En los casos de MDR, todas las drogas de primera línea estuvieron involucradas en los reportes de las series analizadas siendo, globalmente, la S la que predominó en todos los patrones de MDR y en todas las series comparadas (tabla 3).^{9,13,16,18-20}

Si bien es cierto que en comparación con el resto de las series, Pallavi *et al.* mostraron mayores porcentajes de drogorresistencia y sus variantes; además de la influencia de los altos índices demográficos en la India, las tasas de T en esa nación son sustancialmente mayores que las que tenemos en nuestro país, pero esto lejos de restarle importancia a los objetivos del análisis comparativo, lo convierte en un referente para el mismo. No se encontraron casos resistentes en el grupo pediátrico (menores de 15 años). Contrario a lo reportado por el Programa Nacional, tanto en nuestro

Tabla 3. Patrones de drogorresistencia. Comparativo con otros trabajos publicados.

Concepto	CDTITB (n = 130) (2007-2016) Ciudad Juárez			Bojórquez et al. (n = 3,452) ^a Baja California			Zazueta et al. (n = 66) ^b Sinaloa			Becerril et al. (n = 139) ^c (Período de 4 años) Nuevo León			Pallavi et al. (n = 235) ^d (2012-2014) India						
	Número de casos nuevos tratados (%)	Número de casos nuevos (%)	Número total de casos (%)	Número de casos nuevos tratados (%)	Número total de casos (%)	Número de casos nuevos (%)	Número de casos nuevos tratados (%)	Número total de casos (%)	Número de casos nuevos (%)	Número de casos nuevos tratados (%)	Número total de casos (%)	Número de casos nuevos tratados (%)	Número total de casos (%)	Número de casos nuevos tratados (%)	Número total de casos (%)				
Con PFS	125 (96.1)	5 (3.8)	130 (100)	-	-	-	3,452 (100)	40 (60.6)	26 (39.4)	66 (64.8)	45 (35.2)	128 (100)	103 (43.8)	132 (56.1)	235 (100)				
Totalmente sensibles	102 (81.6)	2 (40)	104 (80)	-	-	-	1,844 (53.4)	33 (82.5)	8 (30.7)	41 (62.1)	58 (69.8)	10 (22.2)	73 (57)	30 (29.1)	38 (28.8)	68 (28.9)			
Resistencia al menos a una droga	23 (3 (60)	3 (26)	(20)	-	-	-	1,608 (46.6)	7 (17.5)	18 (69.2)	25 (37.8)	35 (30.1)	17 (77.7)	66 (51.5)	73 (70.9)	94 (71.2)	167 (71.1)			
H	6 (4.8)	3 (60)	9 (6.9)	-	-	-	278 (8.0)	0 (27.2)	18 (69.2)	18 (27.2)	14 (16.8)	18 (73.3)	33 (52)	40 (40.6)	105 (38.8)	145 (79.5)	145 (61.7)		
R	2 (1.6)	3 (60)	5 (3.8)	-	-	-	65 (1.9)	0 (46.1)	12 (46.1)	12 (18.1)	12 (1.2)	1 (1.2)	21 (46.6)	24 (18.7)	36 (35.0)	98 (74.2)	134 (57.0)		
Z	9 (7.2)	3 (60)	12 (9.2)	-	-	-	325 (9.4)	0 (38.4)	10 (15.1)	10 (15.1)	10 (51.1)	1 (1.2)	23 (20.3)	26 (20.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
E	2 (7.7)	1 (20)	3 (2.3)	-	-	-	39 (1.1)	0 (46.1)	12 (46.1)	12 (18.1)	12 (18.1)	1 (1.2)	19 (42.2)	26 (20.3)	24 (23.3)	72 (54.5)	96 (40.8)		
S	8 (6.4)	3 (60)	11 (8.4)	-	-	-	209 (6.0)	7 (17.5)	7 (26.9)	7 (21.2)	14 (15.6)	13 (44.4)	20 (44.4)	20 (28.1)	36 (27.2)	91 (27.2)	119 (68.9)	119 (50.6)	
FQ	1 (0.8)	0 (1.20)	1 (0.7)	-	-	-	0 (1.1)	0 (6.0)	0 (20.9)	0 (7)	0 (26.9)	0 (21.2)	0 (15.6)	0 (15.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
PAS	1 (0.8)	1 (20)	2 (1.5)	-	-	-	0 (1.1)	0 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ETO	0 (1.20)	1 (0.7)	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Monorresistencia	18 (14.4)	0 (3 (2.4)	18 (13.8)	-	-	-	-	-	7 (17.5)	3 (11.5)	10 (15.1)	18 (21.6)	7 (15.5)	29 (22.6)	10 (9.7)	12 (9.1)	22 (9.4)		
H	3 (2.4)	0 (1 (0.8)	3 (2.3)	-	-	-	-	0 (1 (0.7)	0 (8.4)	3 (11.5)	3 (4.5)	7 (8.4)	5 (11.1)	15 (11.7)	4 (3.9)	5 (3.9)	9 (3.8)		
R	1 (0.8)	0 (8 (6.4)	1 (0.7)	-	-	-	-	0 (8 (6.1)	0 (8 (6.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.9)	4 (3.0)	7 (3.0)		
Z	8 (6.4)	0 (0)	8 (6.1)	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
E	0 (0)	0 (6 (4.8)	0 (6 (4.6)	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4.8)	0 (0)	4 (3.1)	2 (1.9)	0 (0)	2 (0.8)		
S	6 (4.8)	0 (0)	6 (4.6)	-	-	-	-	7 (17.5)	0 (17.5)	7 (10.6)	7 (8.4)	2 (4.4)	10 (7.8)	1 (1.0)	3 (2.7)	4 (1.7)			
FQ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
PAS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
ETO	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Polirresistencia	5 (4.0)	0 (2 (1.6)	5 (3.8)	-	-	-	-	-	0 (0)	0 (3 (11.5)	3 (11.5)	3 (4.5)	7 (8.4)	5 (11.1)	15 (11.7)	4 (3.9)	5 (3.9)	9 (3.8)	
H + S	2 (1.6)	0 (1 (0.8)	2 (1.5)	-	-	-	-	0 (1 (0.7)	0 (8.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
R + Z	1 (0.8)	0 (1 (0.7)	1 (0.7)	-	-	-	-	0 (1 (0.7)	0 (8 (6.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
E + FQ	1 (0.8)	0 (1 (0.7)	1 (0.7)	-	-	-	-	0 (1 (0.7)	0 (8 (6.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
H + E + PAS	1 (0.8)	0 (1 (0.7)	1 (0.7)	-	-	-	-	0 (1 (0.7)	0 (8 (6.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

Continúa de la **Tabla 3**. Patrones de drogorresistencia. Comparativo con otros trabajos publicados.

Concepto	CDTITB (n = 130) (2007-2016) Ciudad Juárez				Bojórquez et al. (n = 3,452) ^a (2008-2009) Baja California				Zazueta et al. (n = 66) ^b (2003-2004) Nuevo León				Becerril et al. (n = 139) ^c (Período de 4 años) Nuevo León				Pallavi et al. (n = 235) ^d (2012-2014) India			
	Número de casos nuevos (%)	Número de casos tratados (%)	Número total de casos (%)	Número de casos previamente tratados (%)	Número de casos nuevos (%)	Número total de casos (%)	Número de casos previamente tratados (%)	Número total de casos (%)	Número de casos nuevos (%)	Número total de casos (%)	Número de casos previamente tratados (%)	Número total de casos (%)	Número de casos nuevos (%)	Número total de casos (%)	Número de casos previamente tratados (%)	Número total de casos (%)				
H + E	0	0	0	-	-	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.2)	2 (1.5)	0	1 (0.7)	1 (0.4)	-	-				
H + Z	0	0	0	-	-	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0			
H + S + Z	0	0	0	-	-	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0			
H + E + Z	0	0	0	-	-	0	0	0	0	2 (4.4)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0			
H + S + E + Z	0	0	0	-	-	0	0	0	0	2 (4.4)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0			
E + S	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.8)			
H + E + S	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	5 (3.9)			
R + E + S	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	6 (2.5)			
R + S	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (0.8)			
MDR	0	3 (60)	3 (2.3)	-	-	57	0	12	12	1 (1.2)	21	24	26	98	124	(46.6)	(18.1)			
H + R	0	0	0	-	-	-	0	1 (3.8)	1 (1.5)	0	0	0	6 (5.8)	16 (12.1)	22 (9.4)	(46.1)	(18.7)	(25.2)		
H + R + E	0	0	0	-	-	-	0	3 (11.5)	3 (4.5)	0	0	0	3 (2.9)	8 (6.1)	11 (4.7)	4 (6.0)	2 (4.4)	0		
H + R + E + Z	0	0	0	-	-	-	0	(15.3)	4	4 (6.0)	0	2 (4.4)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	
H + R + Z + S	0	1 (20)	1 (0.7)	-	-	0	2 (7.6)	2 (3.0)	1 (1.2)	2 (4.4)	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	
H + R + Z + E + S	0	1 (20)	1 (0.7)	-	-	0	2 (7.6)	2 (3.0)	0	9 (20)	11 (8.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	
H + R + Z + S + PAS + ETO	0	1 (20)	1 (0.7)	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
H + R + S	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)	8	11 (8.3)	19 (8.1)	0	0	0	0	
H + R + Z	0	0	0	-	-	0	0	0	0	4 (8.8)	4 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	
H + R + S + E	0	0	0	-	-	0	0	0	0	3 (6.6)	3 (2.3)	24 (23.3)	49 (37.1)	73 (31.1)	0	0	0	0	0	

H = Isoniacida, **R** = Rifampicina, **Z** = Pirazinamida, **S** = Estreptomicina, **E** = Etambutol, **FQ** = Fluoroquinolona, **PAS** = Ácido paraaminosalicílico, **ETO** = Etionamida

^a Referencias 16 y 18. ^b Referencias 19 y 20. ^c Referencia 9. ^d Referencia 9.

* El número total de casos en algunas de las celdas de la columna no concuerda con la suma de los casos nuevos y los previamente tratados, ya que en 11 casos del total (11/139), se desconoce si son casos nuevos o previamente tratados.

estudio como en el de Becerril *et al.*, no identificamos pacientes con VIH/SIDA y TBP.¹³

Es importante comentar que la búsqueda intencionada de TBP se realiza como parte de un proceso migratorio en personas que en su mayoría no tienen síntomas, no se conocen o niegan estar enfermas de TB. Dicha situación pudiera explicar por qué el mayor porcentaje de pacientes farmacorresistentes de nuestra serie se encontraron precisamente en el grupo de casos nuevos.

Limitaciones del estudio

La principal limitante de nuestro estudio fue el pequeño tamaño de la muestra, primordialmente entre los casos con antecedentes de tratamiento previo. Sin embargo, una de las fortalezas de nuestra serie es que los 157 pacientes con TBP evaluados (universo de estudio) fueron una muestra representativa de toda la República Mexicana, exceptuando sólo cinco estados (Campeche, Morelos, Tabasco, Quintana Roo y Yucatán).

CONCLUSIÓN

Después de los resultados obtenidos en nuestro grupo de estudio y el análisis comparativo realizado, al igual que Bojórquez *et al.*, vemos la prevalencia de farmacorresistencia en México relativamente baja (sobre todo en los casos nuevos); lo cual, de primera instancia podría interpretarse como una situación poco inquietante. Sin embargo, aunado a los 56 casos nuevos y seis muertes por TB que se presentan diariamente en nuestro país, la situación se torna realmente preocupante, tanto que el pasado 15 de febrero de 2018 las instancias oficiales de salud de nuestro país emitieron una Declaratoria de Emergencia Epidemiológica por lo que representa la TB farmacorresistente en México, ante el riesgo de un posible incremento exponencial de este problema de salud pública.

La presencia de cualquier caso farmacorresistente refleja una serie de eventos desafortunados en el proceso de diagnóstico y tratamiento de la TB: un gran porcentaje de médicos no piensa en esta posibilidad diagnóstica, lo cual, aunado a la falta de pruebas de laboratorio para la detección de esta patología, condiciona retraso en el diagnóstico. Asimismo, el establecimiento de esquemas terapéuticos inadecuados, pobre o nulo cumplimiento del paciente, falta de información y supervisión por parte del personal de salud, barreras socioeconómicas y culturales, falta o retraso en la gestión de medicamentos antituberculosis, mala calidad de los fármacos y malas condiciones de almacenamiento, entre otros tantos factores.

En general, en las instituciones de salud de nuestro país luego de la sospecha de esta enfermedad, la programación de interconsultas y solicitud de exámenes de laboratorio y gabinete para llegar finalmente al diagnóstico conllevan tan prolongada inversión de tiempo que, paradójicamente, el paciente abandona el tratamiento incluso antes de haberlo iniciado.

Luego de lo previamente mencionado, nuestro objetivo primordial ante un problema que representa mayor dificultad en el diagnóstico y tratamiento, mortalidad más elevada que los casos tan susceptibles y la gran inversión monetaria de las arcas del país, es prevenir la generación de cualquier caso farmacorresistente. De ahí que la industria farmacéutica deba crear nuevos y efectivos medicamentos antituberculosos, con menos efectos secundarios y a un menor costo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Orozco AI. *Tuberculosis*. United States. CreateSpace; 2017.
2. WHO: *Global Tuberculosis Report 2017*. France.
3. Túñez-Bastida B, García-Ramos MR, Pérez del Molino ML, Lado-Lado FL. *Epidemiología de la tuberculosis*. Med Integral 2002;39(5):172-180.
4. Secretaría de Salud. *Guía para la atención de pacientes con tuberculosis resistente a fármacos*. México; 2010.
5. WHO: *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2014*.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*. 3rd ed.
7. Caminero JA. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis 2013*. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union).
8. Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Dalton T, Click ES, Cegielski JP. *Epidemiology of pyrazinamide-resistant tuberculosis in the United States, 1999-2009*. Clin Infect Dis 2013;57(8):1081-1093. doi: 10.1093/cid/cit452.
9. Sinha P, Srivastava GN, Gupta A, Anupurba S. *Association of risk factors and drug resistance pattern in tuberculosis patients in North India*. J Glob Infect Dis 2017;9(4):139-145. doi: 10.4103/jgid.jgid_167_16.
10. Smith SE, Pratt R, Trieu L, *et al*. *Epidemiology of Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2014*. Clin Infect Dis 2017;65(9):1437-1443. doi: 10.1093/cid/cix561.
11. Orejel I, Castellanos M, Marín D, Mendoza A, Harries AD. *Culture and drug sensitivity testing among patients with pulmonary tuberculosis in Mexico: national data for 2009-2013*. Rev Panam Salud Pública 2016;39(1):65-68.

12. Ferrer G, Acuna-Villaorduna C, Escobedo M, Vlasich E, Rivera M. *Outcomes of Multidrug-resistant tuberculosis among binational cases in El Paso, Texas.* Am J Trop Med Hyg 2010;83(5):1056-1058. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0145.
13. Becerril-Montes P, Said-Fernández S, Luna-Herrera J, et al. *A population-based study of first and second-line drug-resistant tuberculosis in a high-burden area of the Mexico/United States border.* Mem Inst Oswaldo Cruz 2013;108(2):160-166.
14. Granich RM, Balandrano S, Santaella AJ, et al. *Survey of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in 3 Mexican States, 1997.* Arch Intern Med 2000;160(5):639-644.
15. Velasco RVM, Padua GA, Esquivel MC, Sánchez CO, Martínez OV, Cicero SR. *Epidemiología y resistencia primaria a fármacos en casos incidentes de tuberculosis pulmonar.* Rev Med IMSS 2004;42(4):303-308.
16. Bojorquez I, Barnes RF, Flood J, et al. *Multidrug-resistant tuberculosis among patients in Baja California, Mexico, and Hispanic patients in California.* Am J Public Health 2013;103(7):1301-1305. doi: 10.2105/AJPH.2012.301039.
17. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, et al. *Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis.* Scand J Infect Dis 2008;40(11-12):888-893. doi: 10.1080/00365540802342372.
18. Bojorquez-Chapela I, Bäcker CE, Orejel I, et al. *Drug resistance in Mexico: results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis 2013;17(4):514-519. doi: 10.5588/ijtld.12.0167.
19. Zazueta-Beltran J, Muro-Amador S, Flores-Gaxiola A, Llausas-Magaña E, León-Sicairos N, Canizalez-Roman A. *High rates of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Sinaloa State, Mexico.* J Infect 2007;54(4):411-412.
20. Zazueta-Beltran J, León-Sicairos C, Canizalez-Roman A. *Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico.* J Infect Dev Ctries 2009;3(3):162-168.