



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

"MULTIDROGORRESISTENCIA A MICOBACTERIUM
TUBERCULOSIS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

P R E S E N T A
DR. MARIO ROBERTO LANZA GIRON

ASESORES: DR. MIGUEL ANGEL SALAZAR LEZAMA
DR. JOSE WALDEMAR CASTILLO GONZALEZ

INER

MEXICO, D. F.

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. JAIME VILLALBA CALOCA
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGIA
I.N.E.R.**

**DRA. MARIA DEL ROCIO CHAPELA MENDOZA
SUBDIRECTORA GENERAL DE ENSEÑANZA**

**DR. JORGE SALAS HERNANDEZ
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA MEDICA**

**DRA. RENATA BAEZ SALDAÑA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE POSGRADO**

DEDICATORIA

A mi esposa Nora Liceth , a mis hijos, Mario Fernando, Samuel Humberto y Carlos Andrés por el esfuerzo compartido.

A mis padres y hermanos, de quienes he tenido siempre su apoyo.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros en el INER que pudieron trasmitirme sus experiencias.

Al Dr. Jaime Villalba Caloca quien es estos años nos ha transmitido su deseó de superación continua.

A las autoridades del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y en particular, a la subdirección General de Enseñanza, por su trabajo en pro de neumologos de alta calidad.

A la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México, en particular a la Dirección de Intercambio Académico y Becas, por el apoyo brindado.

INDICE

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	7
OBJETIVOS	8
METODOLOGIA	9
RESULTADOS	10
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	18
RECOMENDACIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20
ANEXOS	23

INTRODUCCION

La Tuberculosis pulmonar (TBP) es una infección de evolución crónica producida por el *Micobacterium Tuberculosis* cuyas manifestaciones son variadas, pudiendo afectar a la población general, pero principalmente a la población activamente productiva. Se estima que un tercio de la población mundial se encuentra infectada con el bacilo, y es responsable de 8 a 12 millones de casos de TBP, y 3 millones de muerte cada año (1). La magnitud del problema de la TBP reviste dimensiones enormes, de acuerdo a recientes estimaciones aproximadamente 90 millones de nuevos casos de tuberculosis ocurrirán alrededor del mundo en la década de 1990. Si el control global de la TBP se mantiene como en 1990, 30 millones de personas morirán en el año 2000 (2). Este fenómeno epidemiológico se ha visto acentuado e incrementado por la pandemia del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) (3,4). Otro factor de vital importancia es la Multidrogorresistencia (MDR) tanto primaria como secundaria. Esta se define como la drogorresistencia a isoniacida (INH) y rifampicina (RMP) que es producto de una serie de condiciones socioeconómicas y culturales de cada país siendo las principales causas: la monoterapia, diagnóstico tardío, incumplimiento del tratamiento, malos esquemas de tratamiento, mal apego al mismo, comorbilidad asociada como la Diabetes Mellitus, alcoholismo, neoplasias, insuficiencia renal crónica, enfermedades colágeno vasculares, silicosis, radioterapia uso de drogas inmunosupresivas, gastrectomía, desnutrición severa, infección por el virus de inmunodeficiencia humana y embarazo. (5).

La OMS ha puesto en práctica programas y estrategias alrededor del mundo para la vigilancia y el adecuado tratamiento no solo de la TBP sino también de la MDR principalmente en países en vías de desarrollo obteniendo diferentes resultados los cuales son promisorios y alentadores (6). Una de las estrategias para mejorar el manejo en los pacientes con tuberculosis pulmonar es la realización de un diagnóstico rápido, basado en los datos epidemiológicos clínicos y bacteriológicos. Dentro de estos se encuentra la identificación del bacilo mediante pruebas de BACTEC, con el cual se disminuye el tiempo de identificación de este

y se puede obtener resultados de drogosensibilidad en forma más rápida. En estudios realizados con muestras de expectoración, lavado bronquioalveolar y líquido pleural en un total de 337 muestras de 276 pacientes con sospecha clínica de tuberculosis pulmonar se pudo identificar el bacilo en tiempo medio de 11 días con rango de 7 a 31 días. (7,8). La sensibilidad de dicho método fue del 95.4% con especificidad del 100%, con valor predictivo negativo del 89.3% y valor predictivo positivo del 100%. Es de considerar la importancia del método utilizado para el cultivo del bacilo así como la sensibilidad y especificidad.

En un estudio realizado en la Ciudad de México en el año de 1976 sobre pacientes con drogorresistencia, de un total de 126 muestras, 23 (18.2%) mostraron resistencia a isoniacida y estreptomycin, aunque el estudio se orientó a drogorresistencia primaria se considera que es difícil diferenciar entre pacientes que no han recibido tratamiento previo con antituberculosos al utilizar estos antibióticos para infecciones no relacionadas a micobacterias. (9).

Entre 1979 y 1981 se realizó una investigación sobre drogorresistencia primaria en 12 Entidades Federativas de México. Este recopiló la información de 1000 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, con un total de 1051 muestras de las cuales 226 fueron analizadas ya que en el resto se tuvo antecedente de uso de drogas antituberculosas o la información sobre esto se desconocía. De las 226 muestras 43 mostraron resistencia a algún medicamento en la siguiente distribución: estreptomycin 15.4%, isoniacida 6.6%, Etambutol 1.7%, ácido paraaminosalicílico 1.3%, rifampicina 0.8% y protionamida 0.4%. La drogorresistencia a más de un fármaco se encontró en 16 muestras (37.2%), siendo más frecuente a la combinación de isoniacida y estreptomycin en el 20.9% sin encontrarse resistencia a la combinación de isoniacida y rifampicina. El grupo de edad más afectado en drogorresistencia fue de 25 a 44 años con 44.2%, siendo los Estados más afectados Sonora, Chihuahua, Guerrero, Nuevo León y Baja California. (10).

Estudios realizados en El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México entre los años 1990 y 1993 en análisis de expectoración de 232

pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar drogorresistente, mostró que la drogorresistencia a isoniacida fue del 62.5%, a rifampicina del 60.3%, a estreptomycinina del 37.1% y al etambutol del 25.1%. La drogorresistencia a dos drogas como la isoniacida y rifampicina fue del 13.4% mientras que a otras combinaciones como isoniacida, rifampicina y estreptomycinina fue del 8.6%, y a isoniacida con estreptomycinina del 3.4%. El factor que se consideró responsable de esta drogorresistencia fue la administración irregular de los medicamentos ya fuera por incumplimiento, reacciones adversas o monoterapia. En otros casos se encontró uso previo de medicamentos en especial de rifampicina y estreptomycinina para infecciones respiratorias no asociadas a *Micobacterium tuberculosis*. (11). En otro estudio realizado en la Ciudad de México en el Instituto Nacional de la Nutrición se encontró en el período de 1989 a 1991 84 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, de ellos 59 (70%) resultaron sensibles y el resto 25 (30%) fueron resistentes. En 16 (19% del total de casos) la resistencia fue a isoniacida y rifampicina. No se encontró diferencia en las manifestaciones clínicas entre estos pacientes y los que mostraron drogosensibilidad. Los factores de riesgo que pudieron considerarse fueron la infección concomitante por el virus de VIH, y los trabajadores de la salud que atienden a estos pacientes. (12). Otro estudio realizado sobre drogorresistencia primaria en Etiopía durante 1994 sobre un total de 4000 muestras positivas a M.T. de los cuales se le realizó análisis de drogosensibilidad a 167 muestras, la drogorresistencia a dos drogas fue del 7.2%, siendo la combinación de isoniacida y tiacetazona la más frecuente con el 2.4%, mientras que a isoniacida y rifampicina fue del 0.6%. Estas cifras son bajas en comparación de los reportes en otros países, pero hay que considerar que este estudio fue en base a drogorresistencia primaria por lo que es de esperar tasas más bajas en comparación con resistencia secundaria. (13). Uno de los países con reportes de alta tasa de drogorresistencia es Manila, Filipinas. Estudios realizados en el período de 1992 a 1995 en un centro de referencia de pacientes con tuberculosis pulmonar se encontraron 299 pacientes confirmados, de los cuales el 17% fueron sensibles a las 5 drogas de primera línea, y el resto 83%

tuvieron resistencia a alguno de estos medicamentos. En forma aislada la droga con mayor resistencia fue etambutol en 77 casos, seguido de isoniacida en 7. De estos 249 casos drogorresistentes 143 (57%) tenía historia previa de haber recibido drogas antifímicas, y el resto 106 (43%) nunca estuvo expuesto a estas drogas por lo que fueron catalogados como resistencia primaria. El etambutol y la isoniacida fueron los más comunes en drogorresistencia primaria, mientras que en los de resistencia adquirida fue más frecuente la resistencia a isoniacida, rifampicina y etambutol. La resistencia adquirida a isoniacida y rifampicina fue del 35%. Se concluyó que el tratamiento previo inadecuado por más de tres meses fue el mayor riesgo de presentar drogorresistencia. (14,15).

En un estudio realizado en Honduras sobre drogorresistencia en 100 cultivos de expectoración se encontró que el 15% de estos mostraron resistencia a algunas de las drogas antituberculosas; en estos, la resistencia a isoniacida y rifampicina juntas fue del 12%, en forma característica en 9 de estos 10 casos drogorresistentes tenían antecedente de tratamiento con antituberculosos. Lo que muestra, como en otros estudios, que el manejo inadecuado de estos pacientes pudiera considerarse como el mayor riesgo para el desarrollo de multidrogorresistencia. (16,17,18).

La transmisión de bacilos resistentes de un paciente a sus contactos sanos ha sido motivo de análisis. en un estudio realizado en U.S.A. durante 1984 sobre pacientes con tuberculosis pulmonar con drogorresistencia a isoniacida y estreptomina y sus contactos mostró que el riesgo de infección entre contactos de pacientes drogorresistentes que previamente no habían sido tratados no fue significativamente diferente de los contactos de pacientes con cultivos sensibles. Sin embargo el riesgo se incrementó en pacientes que habían recibido tratamiento previo antituberculoso. Además se encontró que los pacientes jóvenes drogorresistentes fueron más infectantes. No se encontró una explicación satisfactoria a esto, ya que se ha considerado que los pacientes con drogorresistencia son menos infectantes que los pacientes drogosensibles pero es algo que se debe de corroborar (19,20,21). También se ha estudiado la

probabilidad de transmisión nosocomial en pacientes con drogorresistencia a personal de salud. En un estudio realizado en New York se encontró que el factor de riesgo para desarrollo de drogorresistencia fue en primer lugar la presencia de infección por el virus de VIH. La conversión de PPD en el personal sanitario que atendió a estos pacientes fue de 22 a 50%. Lo que llevó a concluir que estos pacientes requieren de medidas adicionales en comparación a otros grupos, como es el diagnóstico rápido, iniciación pronta de tratamiento, cuidados en el medio de trabajo del personal que realiza los estudios bacteriológicos, y seguir las recomendaciones de aislamiento y cuidados de pacientes con tuberculosis y en especial si son VIH positivos. Se requiere determinar el protocolo profiláctico que deben llevar los trabajadores sanitarios que cuidan a estos pacientes en especial las drogas de acuerdo a las drogorresistencia y el tiempo que deben tomarlo (22,23,24). La multidrogorresistencia en especial a isoniacida y rifampicina conlleva graves consecuencias, ya que significa que el tratamiento se deberá prolongar por espacios de 18 a 24 meses, con drogas más caras y de menor acceso a la población y con tasas de mortalidad extremadamente altas de 72 a 89%, y períodos de sobrevivencia a partir del diagnóstico de 4 a 16 semanas (25,26). Se han postulado varias estrategias para el control de la tuberculosis multidrogorresistente entre las que se incluyen: terapia preventiva y selectiva, en aquellas personas con probabilidad de presentar tuberculosis drogorresistente; control de los casos con multidrogorresistencia; evaluación continua de los programas de tuberculosis valorando su efectividad; informar a la población con programas de educación; y en especial prevenir la multidrogorresistencia mediante el apego estricto al tratamiento de los pacientes con tuberculosis. (27). Tanto la American Thoracic Society y el Centers for Disease Control sugieren que se utilicen las 4 drogas de primera línea al inicio del tratamiento de cada caso nuevo de TBP en donde la incidencia de drogorresistencia para INH sea mayor del 4% (28,29).

Por lo que es necesario tener en consideración estas sugerencias al iniciar tratamiento a pacientes con riesgo de padecer tuberculosis multidrogorresistente, siendo importante tener un control epidemiológico sobre esta patología.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) es un centro de referencia para toda la República Mexicana para pacientes neumópatas, y la TBP-MDR es una de las principales causas de enfermedades infecciosas de referencia debido a que el INER cuenta con el equipo y personal capacitado para el tratamiento de estos pacientes, sin embargo, se requiere conocer el comportamiento de la drogorresistencia en este centro en la última década.

La tuberculosis pulmonar representa uno de los problemas de salud pública más importante en la actualidad, dentro de esta reviste gran importancia los casos con drogorresistencia. La prevalencia de drogorresistencia habla acerca de la política de salud del país y como se lleva a cabo ésta. Así, la prevalencia de drogorresistencia primaria habla de inadecuados tratamientos dados en períodos previos, la drogorresistencia secundaria habla de tratamientos inadecuados en la actualidad, por lo que ambas formas de drogorresistencia denotan baja eficiencia del programa de control de la tuberculosis. La presencia de drogorresistencia en un paciente conlleva una situación difícil, ya que los tratamientos dados requieren cobertura por períodos prolongados de al menos 18 meses, con terapias alternativas cuyos costos son mucho más altos que los convencionales, y a pesar de ello con altas tasas de mortalidad siendo alrededor del 84%, y con alto riesgo de contagio de contactos sanos y del personal de salud que atiende a dichos pacientes. El conocer la prevalencia de la drogorresistencia en *Micobacterium tuberculosis* puede ayudar a orientar medidas profilácticas a nivel comunitario y del personal de salud involucrado en el manejo de estos pacientes. Además para considerar políticas institucionales como sería la adquisición de drogas de segunda línea.

Para ello se condujo un estudio en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) durante el período de enero de 1990 a junio de 1998 acerca de los casos de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente, identificando la resistencia a cada una de las drogas antituberculosas y a combinaciones de éstas. Además de identificar los sitios de la República Mexicana con mayor referencia de pacientes con esta patología.

OBJETIVOS

- a) - Determinar La Prevalencia de la Multidrogorresistencia (Isoniacida Y Rifampicina) en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de México.

- b) - Determinar La Prevalencia de la Multidrogorresistencia a otras drogas además de la isoniacida y rifampicina, como ser Pirazinamida y Etambutol entre otras.

- c) - Identificar Los Estados De La Republica De Mayor Referencia De Pacientes Con Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente.

METODOLOGIA

- El estudio es de tipo retrospectivo, transversal y descriptivo, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México, que incluyo los datos de 410 casos de tuberculosis drogoresistente. Los datos obtenidos fue del periodo comprendido del mes de enero de 1990 al mes de junio de 1998.
- En el departamento de epidemiología se revisaron las listas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente y los datos reportados en el periodo de enero de 1990 a junio de 1998.
- En el archivo general se revisaron los expedientes para recopilar los datos demográficos y datos sobre tratamiento previo antituberculoso.
- En el laboratorio de microbiología se revisaron: los cultivos y el medio de cultivo utilizado, y la sensibilidad para determinar la MDR.
- Posteriormente a la recopilación de toda la información se procedió a la descripción detallada en cuadros, tablas y gráficas para luego hacer el análisis y por ultimo concluir y recomendar alternativas específicamente en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- En el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar) para expresar los valores de las variables continuas (Edad), para las variables categorías (sexo) se utilizaron promedios.

Los criterios de inclusión que se utilizaron fueron:

- a) - Mayores De 18 Años
- b) - Ambos Sexos
- c) - Con o sin Comorbilidad Asociada
- d)- Cultivo Positivo Para *Micobacterium Tuberculosis* con Estudios de Drogosensibilidad En El INER.

La obtención de la información se realizo en:

- 1) - Archivo general del I.N.E.R
- 2) - Libros de cultivos del laboratorio microbiológico del I.N.E.R
- 3) - Libros de registros del departamento de epidemiología del I.N.E.R
- 4) - Investigadores en el área de tuberculosis.

RESULTADOS

Este estudio retrospectivo transversal y descriptivo, se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México en el período comprendido de enero de 1990 a julio de 1998. En el que se incluyeron los casos de pacientes que asistieron a este centro hospitalario o cuyo estudios fueron enviados a este centro para análisis por sospecha de tuberculosis pulmonar o de pacientes en quien se sospechó drogorresistencia ya con diagnóstico de TBP y que se requirió de confirmación bacteriológica, de los cuales se pudo obtener información sobre datos generales del paciente, exposición previa a antituberculosos y procedencia. El total de casos a los que se les realizó estudio bacteriológico por *Micobacterium tuberculosis* en este período fue de 12,450. De estos a 677 se les realizó cultivo con drogosensibilidad, 410 cultivos resultaron con drogorresistencia a uno o más antituberculosos, lo que representó el 60.5% de total de casos. De ellos 271 fueron del sexo masculino (66%) y 139 del sexo femenino (34%). El promedio de edad fue de 42 años al momento del diagnóstico. Con una rango de edad de 18 a 79 años. (ver tabla 1). Los Estados de procedencia más frecuente fueron: México D.F. con el 26% de los casos, seguido por Veracruz con el 16%, Guerrero con el 11%, Oaxaca y Chiapas con el 9% en cada uno, y menos frecuentes Hidalgo y Morelos con el 2.4% cada uno. Prácticamente se obtuvo muestras de estudio de todas las regiones de país. (ver tabla 2).

Durante este período se encontró que 56 casos (13.6%) presentaron drogorresistencia a un fármaco, lo que no es criterio de multidrogorresistencia, pero debido a que frecuentemente esta resistencia fue a fármacos de primera línea como ser isoniacida y rifampicina se incluyeron en el estudio. El resto 354 casos (86.4%) mostraron resistencia a al menos dos fármacos.

Comparando la drogorresistencia por cada fármaco en forma aislada se observó que los fármacos a los que más frecuentemente se encontró resistencia fueron rifampicina en 326 casos representando el 80% de los 410 cultivos; la resistencia a isoniacida se encontró en 328 casos (79.5%); a estreptomycin en 185 casos

(45%); etambutol en 125 casos (30.4%); mientras que la resistencia a pirazinamida fue en 27 casos representando el 2.3% de los 410 cultivos, siendo el fármaco al que menos fueron resistentes las cepas cultivadas de *Micobacterium tuberculosis*. A otras drogas como ser de segunda línea también se encontró resistencia. Así para la protionamida la resistencia fue en 114 casos (27.8%) mientras que para tiacetazona se encontró resistencia en 27 casos representando el 9.3%. (ver tabla 3). En la tabla 4 se muestra la distribución de los casos de resistencia por número de drogas. Para una sola droga se encontró en 56 casos (13.6%). Mientras que el resto 86.4% fueron resistentes a más de una droga. Lo frecuente fue resistencia a dos drogas en 108 casos (26.3%), seguido a tres drogas en 104 casos (25.3%), y a cuatro drogas en 79 casos (19.2%), un poco menos frecuente fue a cinco drogas y seis drogas. Es de hacer notar que la resistencia a más de dos fármacos se encontró en 246 de los 410 cultivos lo que representa un 60%. (ver tabla 4). La drogorresistencia a dos drogas se encontró con mayor frecuencia a la combinación de isoniacida y rifampicina en 72 casos lo que representó el 17.6 %. Seguida de la combinación de isoniacida con estreptomocina en 8 casos 2%, lo mismo que en la combinación de rifampicina con estreptomocina. Sin embargo lo más común fue resistencia a diversas combinaciones a antituberculosos (ver tabla 5). En la combinación de tres drogas la mayor frecuencia de resistencia fue al grupo de isoniacida, rifampicina y estreptomocina en 35 casos (8.5%), a la combinación de isoniacida, rifampicina y pirazinamida en 28 casos (6.8%), mientras que al grupo de isoniacida, rifampicina y estreptomocina fue en 24 casos lo que representó el 5.8% de los 410 cultivos (ver tabla 6). La drogoresistencia a cuatro drogas se encontró en 67 casos, lo que representó el 16.4%. La combinación con mayor índice de resistencia fue a isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomocina en 34 casos (8.3%), seguido de la combinación de isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomocina en 11 casos (2.7%). (ver tabla 7). La resistencia a 5 y 6 drogas se encontró en 56 casos lo que representó el 13.6% de los 410 cultivos. La combinación con mayor resistencia fue a isoniacida, rifampicina, pirazinamida,

etambutol y estreptomina en 23 casos (5.6%), mientras que a la combinación de isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomina y tiacetazona en 11 casos lo que representó el 2.7% del total de cultivos. Se encontraron múltiples combinaciones con drogorresistencia (ver tabla 8). La resistencia a la combinación de isoniacida con rifampicina con o sin otras drogas se encontró en 294 casos lo que represento el 84.2% (ver tabla 9). Es de hacer notar la frecuencia de resistencia a más de 2 drogas, lo que se observó en 246 casos, lo que representó el 60%. Mientras que para dos drogas se observó en 108 cultivos (26.3%). El resto 13.6% de los cultivos mostraron la resistencia a una droga. (ver tabla 10).

La tabla 11 muestra las incidencias de drogorresistencia en varios países latinos, España y Estados Unidos de América. Se observa mayores casos para U.S.A. para un año, con resistencias a combinaciones de dos, tres y cuatro drogas, reportando el mayor numero de casos para la combinación de isoniacida con rifampicina. Perú reporto un total de 60 casos, para un período de dos años, con mayor frecuencia de resistencia isoniacida con rifampicina representando el 7% de los casos, que fue menos frecuente para otras combinaciones de drogas pero superior a los otros países latinos reportados. Cuba reporta las incidencias más bajas, mostrando en un periodo de dos años (1995-96) 7 casos, los que fueron resistentes a tres drogas. Para México se incluyeron 72 pacientes para nueve años, pero solo se incluyeron casos con estos grupos de drogas para efectos de comparación con otros países, ya que la combinación de isoniacida con rifampicina con o sin otras drogas se observo en el 84.2% del total de casos. Bolivia reporta para un año 5 casos, cuatro de ellos con resistencia a isoniacida y rifampicina. España reportó 9 casos para dos años, cuatro de ellos para el grupo de tres drogas con isoniacida, rifampicina y estreptomina.

DISCUSION

La drogorresistencia en tuberculosis representa uno de los problemas de salud pública más importantes en diversos países latinoamericanos, así como en el caso de México. Esta conlleva una serie de problemas tanto médicos, económicos y sociales. La presencia de drogorresistencia significa un mal pronóstico para el paciente, que requerirá de un tratamiento prolongado de aproximadamente 18 a 24 meses con drogas que presentan efectos adversos más importantes que las drogas primarias, con costos económicos sumamente altos, y los riesgos que conlleva con los que convive y con el personal de salud que los atiende.

En varios estudios se ha logrado determinar que los principales factores de drogorrestensia secundaria en estos países es lo inadecuado de los tratamientos, ya sea con monoterapias, así como el abandono del tratamiento en forma parcial o total por parte del paciente. Otros factores que se han encontrado relacionados son diversos estados de inmunosupresión, en especial el SIDA, siendo la tuberculosis pulmonar una de las manifestaciones más importantes de esta patología, encontrándose que este grupo es particularmente propenso para el desarrollo de drogorresistencia. Otros factores asociados han sido la presencia de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, gastrectomizados. Hay evidencias de que el personal de salud que atiende a estos pacientes tiene riesgo mayor de adquirir infección por micobacterias multirresistentes si atiende a estos pacientes, por lo que se ha realizados normas para su manejo. El conocimiento de los casos de drogorresistencia es especialmente importante para definir programas que estén orientados a prevenir dichos casos así como para el manejo de estos, ya que los costos se incrementan en aproximadamente 20 veces en comparación a un paciente que es drogossensible a drogas primarias. Además se conoce que la supervivencia de estos pacientes disminuye en forma drástica teniendo en promedio supervivencias de 6 a 10 meses.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México es un centro de referencia de enfermedades pulmonares de todo el país, y a donde son enviados pacientes en quienes se sospecha drogorresistencia, además de ser uno de los

pocos lugares en México donde se realiza los cultivos por Mycobacterias tanto como métodos convencionales como es el cultivo por Lowestein-Jensen como por BACTEC. Con este último método se ha logrado disminuir en forma significativa el tiempo de diagnóstico de la patología así como la obtención de los cultivos con drogasensibilidad, y ha sido muy útil como parte de las medidas de control de esta enfermedad. Aunque aún es muy temprano para poder determinar esto y poder definir si con los nuevos métodos de diagnóstico se tendrá un giro importante en la incidencia de esta patología.

En nuestros resultados se encontró que de 677 cultivos por *Micobacterium tuberculosis* que se realizaron en el periodo de enero de 1990 a junio de 1998, 410 mostraron resistencia a drogas antituberculosas lo que representó el 60.5%. Esto muestra alta prevalencia de los cultivos realizados. De ellos el 66% correspondieron al sexo masculino. Con un promedio de edad de 42 años, con rango de 18 a los 79 años. Los Estados del país de procedencia más frecuente fueron El Distrito Federal con el 26% de los casos seguido de Veracruz con el 16%, Guerrero con el 11%, Chiapas y Oaxaca con el 9% cada uno seguido de Michoacán, Hidalgo, Puebla, Morelos. En general se obtuvo muestras de todos los Estados del país. Es de hacer notar la afección principal de los Estados del sur del país, con problemas socioeconómicos más graves que el resto de la nación.

Es de especial énfasis tener un control de estos pacientes drogorresistentes ya que los contactos se deben estudiar en forma individual para descartar en ellos la enfermedad activa, así como determinar los casos infectados susceptibles de padecer la enfermedad y considerar el manejo profiláctico con drogas alternativas a isoniacida, con lo que se pudiera romper la cadena de transmisión en estos casos. En la profilaxis de contactos de pacientes con resistencia a isoniacida se ha dado rifampicina, y en contactos de resistentes a isoniacida y rifampicina se ha utilizado el etambutol y la pirazinamida juntos, sin embargo hay pocos estudios que hayan demostrado la efectividad de esta terapia como profilaxis, además que los costos se incrementan en forma notable así como los efectos adversos por la combinación de drogas. La resistencia a las diferentes

drogas vistas en forma aislada se observó más frecuente en la isoniacida en el 79.5% de los casos junto con rifampicina en el 80% de ellos. La resistencia a estreptomycin fue del 45% y a etambutol a 30.4% de los casos. Esto tiene implicaciones importantes ya que representan las drogas primarias para el tratamiento de esta patología, que tienen en combinación alta eficacia con tasas de curación en pacientes drogossensibles de aproximadamente el 100%, por lo que de hecho la drogossistencia primaria es muy poco probable considerándose que la resistencia a isoniacida y rifampicina se da en pacientes muy baciliferos, generalmente con presencia de cavernas y las tasas de resistencia primaria se da en uno de $10^{(6)}$ bacilos, mientras que a rifampicina en 1 de $10^{(7)}$ bacilos, por lo que la probabilidad de desarrollo de esta patología se da en casos esporádicos. Incluso dentro de estos cultivos también se encontró resistencia a droga de segunda línea como ser protionamida y tioacetazona en un 27.8% y 9.3% de los casos en forma respectiva, lo que representa un porcentaje alto considerando que son drogas que no utilizan en forma común. Una de las posibilidades es que la resistencia de estos pacientes sea por infección de cepas de paciente con drogossistencia a las mismas. No se informa de las resistencias primarias a estas drogas, pero es de considerar bajas resistencias en la población general. Es de hacer notar que la resistencia a pirazinamida se encontró en 27 casos lo que representó el 6.3% del total. Esta se sigue considerando como primordial en la terapia antifimica, y su uso representó el acortamiento en la duración de la terapia, con tasas de resistencia muy inferiores que al dar solo isoniacida y rifampicina.

La resistencia a más de una droga se observó en 354 casos (86.3%). La resistencia a dos drogas se encontró en 26.3% de estos, la combinación más frecuente fue la de isoniacida con rifampicina en un 17.6%, otras fueron a isoniacida con estreptomycin, y rifampicina con estreptomycin. La resistencia a tres drogas se encontró en 104 casos (25.3%), y las combinaciones más frecuentes fueron la de isoniacida, rifampicina y estreptomycin, seguidos por la de isoniacida, rifampicina y pirazinamida, y la de isoniacida, rifampicina con

etambutol, pero se encontraron múltiples combinaciones de resistencia. La isoniacida, rifampicina y estreptomina son las drogas con más frecuencia de resistencia y se considera secundario al uso previo de estos fármacos. Así es conocido que tanto la rifampicina como la estreptomina se usan en forma común por la población y que frecuentemente es recetada por médicos para el tratamiento de enfermedades respiratorias altas y bajas así como para el manejo de infecciones urinarias y de piel, por lo que es importante definir criterios de uso y limitación de su utilización para tuberculosis así como lo considera la Organización Mundial de la Salud.

La resistencia a cuatro drogas se encontró en 79 casos (19.2%), y representa un grupo especial, ya que la probabilidad de alternativas de tratamiento se disminuye en forma significativa, siendo las combinaciones más frecuentes la de isoniacida, rifampicina, estreptomina con etambutol en el 10% del total de casos. Las probabilidades de cura en estos pacientes es muy baja y se requieren de tratamientos con drogas alternativas que han mostrado eficacia en forma parcial o que requieren de más estudios para poder definir su eficacia. En estos pacientes multidrogorresistentes se requiere el manejo con al menos 5 ó 6 drogas a las que no se ha demostrado resistencia pero son pocas las alternativas restantes, como ser la cicloserina, el ácido paraaminosalicílico, la tioacetazona, y la protionamida. Las que se encuentran aún en estudio son las quinolonas, rifamicinas (aunque con resistencia cruzada incompleta a la rifampicina), la rifapentina, los macrólidos y los betalactámicos. La resistencia a 5 ó 6 drogas se observó en conjunto en 63 cultivos lo que representó el 15.3% de los casos lo que se considera de alta frecuencia, y generalmente son pacientes que han recibido tratamientos previos con varios esquemas terapéuticos. Al comparar los estudios de prevalencia de tuberculosis multidrogorresistente adquirida con otros países latinoamericanos se encuentra que la prevalencia por año es variable. Así, en países como Bolivia el número de casos en 1996 de resistencia a la combinación de isoniacida con rifampicina fue del 3.7%, cuando a esta combinación se le agrega estreptomina y etambutol solo se reportó 1 caso. Para Cuba que se ha reportado como uno de

los países con mejores indicadores de medicina pública se reportaron en dos años (1995-6) 7 casos todos multirresistentes a isoniacida, rifampicina y estreptomina lo que represento el 0.9%, sin reportes de casos en otros grupos de resistencia. Perú reporta la incidencia más alta de Latinoamérica con 32 casos en 2 años (1995-6) los que fueron resistentes a la combinación de isoniacida y rifampicina, representando el 7%, mientras que al agregar estreptomina a esta combinación se encontraron 16 casos representando el 3.5%. Estos reportes referidos por la Organización Mundial de la Salud pueden estar mostrando solo parte de los casos que ocurren, ya que la resistencia a otras combinaciones de drogas puede ser más alto, lo que si se demostró en el caso de México, donde considerando esta tabla 11, solo serían reportados 118 casos en 9 años, pero por las diversas combinaciones de drogorresistencia el número se elevaría a 354 en este período. De hecho la combinación de resistencia a isoniacida y rifampicina con o sin otras drogas se encontró en el 84.2% de nuestros casos. Para España se reportan 9 casos en dos años (1995-6), 7 de los cuales mostraron resistencia a tres o cuatro fármacos primarios, mientras que en Estados Unidos de América se reportaron 51 casos en el año 1995, 22 de los cuales tenían resistencia a isoniacida y rifampicina y el resto a tres o cuatro drogas primarias. Para México la incidencia por año sería en promedio de 39.3 casos (considerando los reportes obtenidos en el INER), lo que comparándolo con otros países latinoamericanos se encuentra superior a ellos en forma importante. Sin embargo, estos reportes dependen mucho de la capacidad de información en salud que tienen los países y no necesariamente representa la eficacia de programas de salud. Pero si da pautas del alto porcentaje de drogorresistencia para una patología con bajos índices de drogorresistencia primaria, y para la que se tienen medicamentos con tasas de curación aproximada al 100%, lo que llama la atención para el mejor control del programa de tuberculosis. El programa de "Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado" (TAES), es una forma eficaz de reducir la multidrogorresistencia a *Micobacterium tuberculosis* por lo que se hace necesario su implementación.

CONCLUSIONES

- 1)- La drogorresistencia a *Micobacterium tuberculosis* observada en el INER durante el período enero de 1990 a junio de 1998, fue de 410 cultivos de un total de 677, lo que representó el 60.5% de prevalencia.

- 2) -La drogorresistencia observada en el INER durante el período enero de 1990 a junio de 1998 fue para INH del 79.5%, para rifampicina del 80%, para estreptomina del 45%, para etambutol del 30.4%, a Protionamina del 27.8%, a Tiacetazona del 9.3 %, y para pirazinamida del 6.3%

- 3) - La mayor multidrogorresistencia en el INER correspondió a la combinación de Isoniacida + rifampicina con o sin otras drogas en el 84.2% de los casos.

- 4) - De los pacientes con multidrogorresistencia que acudieron al INER más de un tercio (34.5%) fueron resistentes a cuatro o más drogas.

- 5) - La incidencia de casos con multidrogorresistencia en el I.N.É.R es alta debido a que es un instituto de referencia de toda la república.

RECOMENDACIONES

- 1) - Dirigir programas que ayuden a mejorar la participación del personal de salud encargado del manejo del paciente tuberculoso.
- 2) - Implementar programas de educación dirigidas al público en general acerca de la tuberculosis y sus consecuencias.
- 3) - Evaluar la implementación de normas de seguridad definidas por la Organización Mundial de la Salud para el personal de salud que asiste a los pacientes con multidrogorresistencia.
- 4) - Debe dirigirse el programa de TAES a todo el país como medida estratégica para que el paciente cumpla con el tratamiento antifímico y evitar de esta forma la tuberculosis multidrogorresistente.
- 5) -Cumplir con las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud, en cuanto al tratamiento antituberculoso.
- 7) - Implementar centros de referencia en todo el país para el estudio de casos con sospecha de multidrogorresistencia con métodos más rápidos de diagnóstico como es el BACTEC .
- 8)- Restringir el uso de drogas antituberculosas en la población general.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Fishman Alfred, Elias Jack, Fishman J. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Third Edit. McGraw-Hill 1998:2483-2513.
- 2.-Raviglione Mario, Snider Dixie, Kochi Arata. Global Epidemiology of tuberculosis. *Jama* 1995; 273(3): 220-225.
- 3.-Barnes PF. The influence of epidemiological factors on drug resistance rates in tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:325-8
- 4.-Schluger Neil and Rom William. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679-691.
- 5.-Long R, O'Connor R, Palayew M, et al. Disseminated tuberculosis without a miliary pattern on chest radiograph: a clinical-pathologic-radiologic correlation. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(1):52-58.
- 6.-OPS/OMS Conceptos Técnicos y operacionales actuales sobre el tratamiento de la tuberculosis. 1993 Mayo. Report No. PNSP/03-09. Washington DC.
- 7.-Casal M, Gutierrez J, Vaquero M. Comparative evaluation of the mycobacteria growth indicator tube with the BACTEC 460 TB system and Lowenstein-Jensen medium for isolation of mycobacteria from clinical specimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(1):81-84.
- 8.-Samb B, Henzel D, Daley C, et al. Methods for diagnosing tuberculosis among in-patients in Eastern Africa whose sputum smears are negative. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(1): 25-30.
- 9.-Herrera M, Blancarte L, Anzaldo G, et al. Resistencias primarias en 126 casos de tuberculosis pulmonar. *Salud Publica de Mexico*. 1976; XVIII (1):111-114.
- 10.-Blancarte L, Anzaldo G, Balandrano S. Resistencia primaria del *Mycobacterium tuberculosis*. *Salud Publica de Mexico* 1982;XXIV(3):321-327.
- 11.-Olvera R., Pérez L. Resistencia secundaria en tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1993; 6(4): 185-190.
- 12.-Sifuentes J, Ponce L, Camacho F, et al. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos. *Rev Invest Clin* 1995;47:27-81.

- 13.-Demissie M, Gebeyehu M, Berhane Y. Primary resistance to anti-tuberculosis drug in Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(1):64-67.
- 14.-Mendoza M, Gonzaga A, Roa C, et al. Nature of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(1):59-63.
- 15.-Neville K, Bromberg A, Bromberg R, et al. The Third epidemic multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 1994; 105:45-8.
- 16.-Cummings Kate, Mohle-Boetani Janet, Royce Sarah, Chin Daniel. Movement of tuberculosis patients and the failure to complete antituberculosis treatment. *AmJ Respir Crit Care Med* 1998;157:1249-1252.
- 17.-Manalo F, Tan F, Sbarbaro A, et al. Community based short course treatment of PTB in a developing nation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1301-1305.
- 18.-Pineda L, Ferrera A, Alvarado C, et al. Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis and atypical mycobacteria isolated from patients with suspected pulmonary tuberculosis in Honduras. *Chest* 1997; 111: 148-53.
- 19.-Frielden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York city. *N England J Med* 1993; 328:521-526.
- 20.-Ormerod P, Skinner C. Reinfection tuberculosis: two cases in the family of a patient with drug resistant disease. *Thorax* 1980;35:56-9.
- 21.-Snider D, Kelly G, Cauthen G. Infection and disease among contacts of Tuberculosis cases with Drug-Resistant and Drug-Susceptible Bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:125-132.
- 22.-Jacobs R F. Multiple drug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994;19:1-10.
- 23.-Manalo F, Santos E, Ventura D, et al. The prevalence of anti-TB drug resistance in the Quezon Institute. *Chest Dis* 1981; 4(12): 119-132.
- 24.-Pearson Michele, Jereb John, Frieden Thomas, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis *Annals of Internal Medicine* 1992; 17(3):191-196.

25.-Dooley Samuel, Jarvis W, Martone W, et al. Multidrug-resistant Tuberculosis. *Annals of Internal Medicine* 1992;117(3):257-59.

26.-Snider Dixie. Tuberculosis. *Clin in Chest Medicine* 1989; 10(3) : 345-53.

27.-Alvarez G, Halperin D, Vásquez J. Factores de riesgo para resistencia a drogas antifímicas en Chiapas, México. *Salud Pública de México* 1995; 37(5):408-416.

28.-Costello HD, Caras G, Snider D. Drug resistance among previously treated tuberculosis patients , a brief report. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:313-6.

29.-Snider D, Cauthern G, Farer, et al. Drug resistant tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 732.

ANEXOS

TABLA 1
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO EN PACIENTES CON DROGORRESISTENCIA
DURANTE EL PERIODO DE 1990 A 1998

SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
MASCULINO	271	66
FEMENINO	139	34
TOTAL	410	100

FUENTE:
 DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO
 MICROBIOLÓGICO DEL INER.

TABLA 2
DISTRIBUCION POR ESTADOS DE LA REPUBLICA DE LOS PACIENTES CON TBP /
MDR PERIODO DE 1990 A 1999

PROCEDENCIA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
MEXICO D.F.	108	26
VERACRUZ	65	16
GUERRERO	44	11
CHIAPAS	37	9
OAXACA	37	9
MICHOACAN	11	2.7
HIDALGO	10	2.4
MORELOS	10	2.4
PUEBLA	7	1.7
SINALOA	7	1.7
MORELOS	7	1.7
QUERETARO	7	1.7
OTROS	60	15
TOTAL	410	100

FUENTE:
 DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO
 MICROBIOLÓGICO DEL INER.

TABLA 3
RESISTENCIA SECUNDARIA PARA CADA MEDICAMENTO ANTIFIMICO EN
PACIENTES CON TBP PERIODO DE ENERO DE 1990 A JULIO DE 1998

MEDICAMENTO	NUMERO DE CASOS *	PORCENTAJE
ISONIACIDA	326	79.5
RIFAMPICINA	328	80.0
ESTREPTOMICINA	185	45.1
ETAMBUTOL	125	30.4
PROTIONAMIDA	114	27.8
TIOACETAZONA	38	9.3
PIRAZINAMIDA	27	2.3

* TOTAL DE CULTIVOS DROGORESISTENTES 410.

FUENTE:

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO
 MICROBIOLOGICO DEL INER.

TABLA 4
DROGORRESISTENCIA SOLA O MULTIPLE DE MT DURANTE EL PERIODO
DE ENERO DE 1990 A JUNIO DE 1998

NUMERO DE DROGAS	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
UNO	56	13.6
DOS	108	26.3
TRES	104	25.3
CUATRO	79	19.2
CINCO	40	9.7
SEIS	23	5.6
TOTAL	410	100

FUENTE:

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO
 MICROBIOLOGICO DEL INER.

TABLA 5
PREVALENCIA DE MDR EN PACIENTES CON TBP
PERIODO DE ENERO DE 1990 A JULIO DE 1998

Resistencia a Dos Drogas	numero *	porcentaje
INH + RPM	72	17.6
INH + EM	8	2
RMP + EM	8	2
INH + EMB	2	0.5
EM + EMB	2	0.5
RMP + PZM	2	0.5
RMP + EMB	2	0.5
PROT + RMP	2	0.5
TOTAL	98	23.9

* Numero de casos de 410 cultivos.

FUENTE:
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO
MICROBIOLOGICO DEL INER.

INH = ISONIACIDA. PZM =PIRAZINAMIDA RPM =RIFAMPICINA PROT =PROTIONAMIDA
EM =ESTREPTOMICINA TIAC =TIACETAZONA EMB =ETAMBUTOL

TABLA 6
MDR A TRES DROGAS DE PACIENTES CON TBP
PERIODO DE ENERO DE 1990 A JULIO DE 1998

MEDICAMENTOS	NUMERO *	PORCENTAJE
INH + RMP + EM	35	8.5
INH + RMP +PZM	28	6.8
INH + RMP +EMB	24	5.8
INH +RMP + PZM	6	1.5
RMP +EM + EMB	3	0.75
INH + EM + PMZ	2	0.5
RMP + EM + PZM	2	0.5
INH + EM + EMB	2	0.5
TOTAL	102	24.8

* Numero de casos de 410 cultivos.

FUENTE:
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO
MICROBIOLOGICO DEL INER.

TABLA 7
MDR A CUATRO DROGAS DE PACIENTES CON TBP
PERIODO DE ENERO DE 1990 A JULIO DE 1998

MEDICAMENTOS	NUMERO *	PORCENTAJE
INH + RMP + EMB + EM	45	10
INH + RMP + PZM + EMB	10	2.4
INH + RMP + EM + PTM	4	1
INH + EM+ EMB + PTM	4	1
INH + PZM + EM + EMB	4	1
TOTAL	67	16.4

* Numero de casos de 410 cultivos.

FUENTE:
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO
MICROBIOLÓGICO DEL INER.

TABLA 8
OTRAS COMBINACIONES DE MDR DE PACIENTES CON TBP
PERIODO DE ENERO DE 1990 A JULIO DE 1998

MEDICAMENTOS	Numero *	%
INH + RMP + PZM + EMB + EM	23	5.6
INH + RMP + EMB + EM + PROT	6	1.5
INH + RMP + EMB + EM + TIAC	3	0.7
INH + RMP + EM + PZM + PROT	4	1
INH + RMP + PZM + EMB + EM + TIAC	11	2.7
INH + RMP + EMB + EM + PROT + TIAC	7	1.7
INH + RMP + EMB + PZM + PROT + TIAC	1	0.2
INH + RMP + PZM + PROT + EM + TIAC	1	0.2
TOTAL	56	13.6

* Numero de casos de 410 cultivos.

FUENTE:
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO
MICROBIOLÓGICO DEL INER.

TABLA 9
DROGORRESISTENCIA A ISONIACIDA CON RIFAMPICINA
Y OTROS ANTITUBERCULOSOS. PERIODO DE 1990 A 1998

MEDICAMENTOS	NUMERO *	PORCENTAJE
ISONIACIDA + RIFAMPICINA	294	84.2
OTRAS DROGAS DIFERENTES	55	15.7
TOTAL	349 **	100

* Numero de casos de 410 cultivos

** La diferencia con los 410 cultivos representa la resistencia a una droga.

FUENTE: DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO MICROBIOLÓGICO DEL INER.

TABLA 10
MDR A 2 Y 3 O MAS MEDICAMENTOS EN PACIENTES
CON TBP PERIODO DE 1990 A 1998

NUMERO DE DROGAS	NUMERO DE CASOS *	PORCENTAJE
RESISTENCIA A 2 DROGAS	108	30.5
RESISTENCIA A 3 O MAS DROGAS	246	60
TOTAL	354	90.5

* Numero de casos del total de 410 cultivos.

FUENTE: DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA Y LABORATORIO MICROBIOLÓGICO DEL INER.

TABLA 11
COMPORTAMIENTO DE LA MDR EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS DE MEXICO EN COMPARACION CON OTROS
PAISES

PAISES	Año	INH + RMP		INH + RMP + SM		INH+RMP+SM+EMB	
		No	%	No	%	No	%
MEXICO INER *	90-98	72	17	35	8.5	11	2.6
BOLIVIA	96	4	3.7	0	0	1	0.2
CUBA	95-96	0	0	7	0.9	0	0
PERU	95-96	32	7	16	3.5	12	2.6
ESPAÑA	95-96	2	4.5	4	9.1	3	6.8
USA	95	22	2.6	12	1.4	17	2

* Solo se toman en consideración los cultivos de estos tres grupos de drogoresistencia para efectos de comparación.

" ESTA TESIS CORRESPONDE A LOS ESTUDIOS
REALIZADOS CON UNA BECA OTORGADA POR
EL GOBIERNO DE MEXICO, A TRAVES DE LA
SECRETARIA DE RELACIONES EXTERIORES"