



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo Original

Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los antimicrobianos en la población del Seguro Social de Salud (Essalud) - Región La Libertad- Perú.

Mycobacterium tuberculosis resistance profile to antimicrobials in the population of Social Security (EsSalud) - Region La Libertad- Peru.

Luis Alejandro Rodríguez Hidalgo^{1,4,a,b}, Gisel Eliana Arroyo Sánchez^{2,a}, Carlos Alfonso Chimoy Tuñoque^{3,c}

1. Hospital Regional Docente de Trujillo. Centro de Excelencia TB "Luz Caviedes Rojas" 2. Hospital Victor Lazarte Echegaray- Trujillo 3. Laboratorio Referencial de La Libertad. MINSA 3. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo
a. Médico Neumólogo b. Magister en Salud Pública, Doctor en Medicina c. Biólogo

Citar como: Rodríguez Hidalgo LA, Arroyo GE, Chimoy CA. Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los antimicrobianos en la población del Seguro Social de Salud (Essalud) - Región La Libertad- Perú. Rev méd Trujillo 2017;12(4):150-5

Correspondencia: Dr. Luis
Alejandro Rodríguez Hidalgo

Manzana "A" Lote "I-M".
Urbanización Los Portales del
GOLF. Víctor Larco. Trujillo

Cel: 945445575
alejandrroh@outlook.com

Recibido el 10/12/17

Aprobado el 27/12/17

RESUMEN

Objetivo: conocer el perfil de resistencia de los afectados con tuberculosis pulmonar en la población del Seguro Social en la Región La Libertad. **Material y método:** El presente estudio es de tipo descriptivo observacional. Se revisaron resultados de pruebas de sensibilidad de afectados con tuberculosis pulmonar del Seguro Social (EsSalud) de La Libertad. Se sistematizaron los datos en programa Excel 2013. La información fue obtenida de los registros del Laboratorio Referencial de La Libertad del periodo comprendido entre 2007 y 2015. En el análisis estadístico de las variables, se utilizó medidas de frecuencia simple, porcentajes mediante el programa estadístico IBM SPSS 23.0. **Resultados:** Se obtuvieron datos de 235 pruebas de sensibilidad de primera línea y 113 de segunda línea. Predominó el género masculino y el grupo etario mayoritario está entre los 51 años a más; la edad promedio fue de 46 años y la población nunca tratada presentó la de mayor frecuencia. Se observó que la mayor frecuencia de resistencia se asoció a isoniácida presentándose en 75 (31,9%) de los afectados por tuberculosis, seguido a Estreptomocina en 58 (24,7%), a rifampicina en 44 (18,7%) y a etionamida en 13 (11,5%). La tuberculosis multidrogoresistente fue relativamente el de mayor frecuencia, seguido de resistencia a isoniácida sola. **Conclusiones:** la resistencia a isoniácida fue alta; también hubo alta resistencia a rifampicina y etionamida; siendo la tuberculosis pulmonar multidrogoresistente el problema epidemiológico más importante.

Palabras clave: tuberculosis pulmonar, resistencia bacteriana, multidrogoresistente

SUMMARY

Objective: to know the resistance profile of those affected with pulmonary tuberculosis in the Social Security population in the La Libertad Region. **Material and method:** The present study is of observational descriptive type. We reviewed results of susceptibility tests of patients with pulmonary tuberculosis from the Social Security (EsSalud) of La Libertad. The data were systematized in Excel 2013 program. The information was obtained from the records of the La Libertad Reference Laboratory from 2007 to 2015. In the statistical analysis of the variables, simple frequency measurements were used, percentages through the statistical program IBM SPSS 23.0. **Results:** Data were obtained from 235 first-line sensitivity tests and 113 second-line sensitivity tests. The male gender predominated and the majority age group is between 51 and over; the average age was 46 years and the population never treated presented the highest frequency. It was observed that the highest frequency of resistance was associated with isoniazid occurring in 75 (31,9%) of those affected by tuberculosis, followed by streptomycin in 58 (24,7%), rifampicin in 44 (18,7%) and ethionamide in 13 (11,5%). Multidrug-resistant tuberculosis was relatively the most frequent, followed by resistance to isoniazid alone.

Conclusions: resistance to isoniazid was high; there was also high resistance to rifampicin and ethionamide; multidrug-resistant pulmonary tuberculosis being the most important epidemiological problem

Key words: pulmonary tuberculosis, bacterial resistance, multidrug resistant

INTRODUCCIÓN

El advenimiento de los antibióticos disminuyó de manera considerable el impacto de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la interacción constante entre microorganismo y los antibióticos permitió que se desarrollaran progresivamente mecanismos de evasión que no permiten la acción eficiente de los antibióticos. Estos hechos han permitido que las enfermedades infecciosas sigan siendo una causa importante de mortalidad ¹.

Una persona con tuberculosis activa puede infectar a lo largo de un año a entre 10 y 15 personas por contacto directo. La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de mortalidad en la población general. En el 2015, enfermaron de tuberculosis 10,4 millones de personas y 1,8 millones murieron por esta enfermedad. Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos ¹.

Las deficiencias en la detección y el tratamiento siguen afectando a la lucha contra la tuberculosis multirresistente. En 2015, solo una de cada cinco personas que reunían las condiciones para recibir un fármaco de segunda línea tuvo acceso a este tratamiento. A nivel mundial, apenas el 52% de los enfermos con tuberculosis multirresistente y el 28% de los enfermos con tuberculosis ultrarresistente reciben actualmente un tratamiento eficaz ².

Los principales hitos de la estrategia de lucha contra la tuberculosis fijados, son una reducción del 35% en el número absoluto de muertes por tuberculosis y un reducción del 20% en la tasa de incidencia de TB, en comparación con los niveles del 2015. Para alcanzar estos hitos, la tasa de incidencia de TB debe caer en un 4-5% anualmente a nivel mundial para el 2020 y la proporción de

personas con tuberculosis que mueren por la enfermedad (tasa de letalidad) debe reducirse al 10% globalmente para el 2020 ³.

La tuberculosis multidrogoresistente, es un problema clínico muy serio y la resistencia a las demás drogas antituberculosas ya sea en la forma de mono resistencia o poliresistencia también van adquiriendo importancia epidemiológica. Por tener la tuberculosis gran impacto en poblaciones económicamente activas; consideramos que es necesario conocer los aspectos epidemiológicos propios en la población del Seguro Social en la Región La Libertad.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio es de tipo descriptivo observacional. Se revisaron resultados de pruebas de sensibilidad de afectados con tuberculosis pulmonar del Seguro Social (EsSalud) de La Libertad mediante el método de susceptibilidad a drogas por observación microscópica (MODS), del método nitrato-reductasa (Griess), de la prueba molecular Genotype® MTBDRplus, del método de susceptibilidad proporcional en agar-placa (convencional); según lo establecido por el Instituto Nacional de Salud dentro de la norma técnica de prevención y control de la tuberculosis del Ministerio de Salud del Perú. Se excluyó a aquellos que no contaban con resultados de ninguna de las pruebas de sensibilidad. Se sistematizaron los resultados de pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea (isoniacida, rifampicina, estreptomina, etambutol, pirazinamida) y de segunda línea (kanamicina, etionamida, cicloserina, capreomicina ácido paraminosalicílico, ciprofloxacino) en programa Excel 2013. Los datos fueron obtenidos de los

registros del Laboratorio Referencial de La Libertad del periodo comprendido entre 2007 y 2015. En el análisis estadístico de las variables, se utilizó medidas de frecuencia simple, porcentajes mediante el programa estadístico IBM SPSS 23.0.

En cuanto a los aspectos éticos, este trabajo por ser parte de las actividades de la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis (DPCT), cuenta con aceptación para la elaboración de análisis situacionales. Por tal razón no es necesario contar con aprobaciones adicionales. Sin embargo se solicitó la autorización al Comité de ética del Hospital Regional Docente de Trujillo para el desarrollo de la investigación y para el manejo de la información. El protocolo de estudio fue aprobado y autorizado por dicho comité.

RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 235 pruebas de sensibilidad de primera línea y 113 de segunda

línea de afectados con tuberculosis pulmonar de EsSalud.

La edad promedio de la población estudiada fue de 46 años con un rango de 14 a 92 años. Predominó el género masculino (63%) y la población nunca tratada (77%) fue la de mayor frecuencia, como se muestra en la tabla 1.

En la tabla 2 se muestra que el grupo etario más afectado fue el de 51 años a más.

Se observó que la mayor frecuencia de resistencia se asoció a isoniacida presentándose en 75 (31.9%) de los afectados por tuberculosis, seguido a estreptomycinina en 58 (24.7%), a rifampicina en 44(18.7%) y a etionamida en 13 (11.5%) como se muestra en la tabla 3.

La tuberculosis multidrogoresistente fue relativamente el de mayor frecuencia, seguido de resistencia a isoniacida sola, tal como se muestra en la tabla 4.

Tabla1: Datos generales de afectados con tuberculosis pulmonar en población del Seguro Social (EsSalud) La Libertad. 2007-2015

EDAD (años)	PROMEDIO	RANGO
	46	14-92
SEXO	Nº	%
FEMENINO	88	37
MASCULINO	147	63
CONDICIÓN	Nº	%
ANTES TRATADO (AT)	55	23
NUNCA TRATADO (NT)	180	77

Tabla 2. Frecuencia según grupo etáreo de afectados con TB pulmonar en la población del Seguro Social (EsSalud) de la Libertad. 2007-2015

Grupo etario	Nº	%
De 14 a 30 años	69	29.4%
De 31 a 40 años	41	17.4%
De 41 a 50 años	32	13.6%
De 51 años a más	93	39.6%
Total	235	100%

Tabla 3. PERFIL DE RESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS A LOS ANTIMICROBIANOS EN LA POBLACIÓN DEL SEGURO SOCIAL DE SALUD (EsSalud) REGIÓN LA LIBERTAD- PERÚ

FÁRMACO	RESISTENTE		SENSIBLE	
	Nº	%	Nº	%
<u>PRIMERA LÍNEA *</u>				
Isoniacida	75	31,9	160	68,1
Esteptomicina	58	24,7	177	75,3
Rifampicina	44	18,7	191	81,3
Etambutol	21	8,9	214	91,1
Pirazinamida	16	6,8	219	93,2
<u>SEGUNDA LÍNEA **</u>				
Etionamida	13	11,7	100	88,5
Capreomicina	4	3,5	109	96,5
Kanamicina	4	3,5	109	96,5
Ciprofloxacino	3	2,6	110	97,4
PAS	1	0,9	112	99,1
Cicloserina	0	0	113	100,0

Tabla 4. Frecuencia según resistencia a fármacos principales de primera línea en afectados con TB pulmonar en la población del Seguro Social (EsSalud) de La Libertad. 2007-2015

CONDICIÓN	RESISTENCIA A ISONIACIDA		RESISTENCIA A RIFAMPICINA		MULTIDROGORESISTENCIA*	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
AT	10	29	1	25	17	42
NT	25	71	3	75	23	58
TOTALES	35	100	4	100	40	100

AT = ANTES TRATADO

NT = NUNCA TRATADO

* Multidrogoresistencia = Resistencia a rifampicina + resistencia a isoniacida

DISCUSIÓN

Los avances significativos realizados en la última década en el control de la tuberculosis (TB) a nivel mundial y en las Américas han sido posibles gracias a la implementación de estrategias de control internacionalmente recomendadas. Sin embargo; se ha incrementado la tuberculosis multidrogo resistente (TB MDR) y extensivamente resistente (TB XDR) en grupos vulnerables y en la población general; hecho evidente que determina la necesidad de conocer el perfil de resistencia en forma precoz para dar el esquema de tratamiento adecuado y evitar la ampliación de resistencia ^{4,5}.

El presente trabajo muestra que en la población del Seguro Social de La Libertad afectada de tuberculosis, predominó el género masculino y el grupo etario mayoritario está entre los 51 años a más, seguido del grupo etario de 14 a 30 años esto se explicaría por las características inherentes a la población accesitaria al Seguro Social.

En el estudio se evidencia que en la población estudiada el 77% no tuvieron antecedentes de tratamientos previos (nunca tratados). La exposición repetida a tratamientos para tuberculosis por abandonos de la misma o recaídas de la enfermedad condiciona a la presencia de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes, sin embargo nuestros resultados muestran altas tasas de resistencia en pacientes nunca tratados, lo que indicaría que hay una alta transmisión de tuberculosis con resistencia primaria ⁶. Similares resultados se

observan en un estudio realizado en Colombia para el periodo 2009 al 2013 donde evidencian incremento progresivo de la resistencia en la población general nunca tratada ⁷.

En relación al perfil de resistencia a los fármacos antituberculosos el presente trabajo nos muestra altas tasas de resistencia a isoniacida (31,9%); seguido en menor proporción de resistencia a rifampicina (18,7%). Estos resultados tienen vital importancia, en vista que a un paciente antes tratado que presente nuevamente tuberculosis pulmonar (recaída) después de 6 meses de haber culminado un tratamiento y dado de alta como curado, se le indica un nuevo tratamiento con esquema para TB sensible; donde están considerados isoniacida y rifampicina ⁸, lo que podría llevar al fracaso del esquema, a la ampliación de resistencia y por consiguiente a la transmisión de tuberculosis resistente; creándose un círculo vicioso epidemiológico.

En nuestro trabajo, se encontró una alta frecuencia de resistencia solo a isoniacida y una menor frecuencia de resistencia solo a rifampicina, pero fue mayor la frecuencia de resistencia a rifampicina asociada a la resistencia a isoniacida llamada tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR) como se muestra en la tabla 3; llegando a constituir el 17% de la población de afectados con tuberculosis pulmonar del Seguro Social incluidos en el presente estudio. Estos resultados difieren del 4 % de TB MDR en la población general de nuestra región para el mismo periodo de tiempo ⁹ y es mucho mayor

que en las Américas donde solo el 3,5% de casos de TB que se diagnostican son casos de TB MDR^{10,11}.

La incidencia de TB MDR es mayor que la resistencia a solo a isoniácida; siendo éste el problema epidemiológico a solucionar prioritariamente. Entonces, se deduce que pruebas que detecten resistencia a rifampicina, como Gene Xpert TB test, servirían como tamizaje masivo en ésta población donde la tuberculosis multidrogoresistente es alta; también serían útiles otras pruebas rápidas que detecten con alta confiabilidad, resistencia a isoniácida y rifampicina resistencias como las pruebas Genotype MTBDR plus y MODS^{12,13}, sin dejar de realizar la prueba de sensibilidad convencional en agar-placa que es el “gold estándar”.

En conclusión, en los afectados de tuberculosis pulmonar de EsSalud de Trujillo, la resistencia a isoniácida fue alta; también hubo alta resistencia a rifampicina y etionamida; siendo la tuberculosis pulmonar multidrogoresistente el problema epidemiológico más importante.

Resalta la necesidad de universalizar las pruebas rápidas de sensibilidad como prueba inicial en el diagnóstico y manejo programático de la tuberculosis pulmonar en la población asegurada en EsSalud de la Región La Libertad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **OMS.** Tuberculosis. Nota descriptiva Octubre 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
2. **OMS.** La OMS alerta en un informe de la insuficiencia de las medidas e inversiones encaminadas a poner fin a la epidemia

de tuberculosis. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/tuberculosis-investments-short/es/>

3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>. (Fecha de acceso: 18 de Enero 2017).
4. Castañeda-Hernandez DM, Martínez-Ramírez JE, Bolívar-Mejía A, Rodríguez-Morales AJ. Differences in TB incidence between prison and general populations, Pereira, Colombia, 2010-2011. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013; 93(3):275-6.
5. Herrera T. Grupos de riesgo para tuberculosis en Chile. *Rev Chil Infectol*. 2015;32(1):15-8.
6. Farga C V, Caminero L J. Tuberculosis. 3era edición. Editorial Mediterráneo. Santiago de Chile, 2011. p. 205.
7. Rojas M. Perfil de resistencia de tuberculosis pulmonar a Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones mediante Pruebas de Susceptibilidad a Fármacos antituberculosos, Colombia 2009 a 2013. [Tesis Magister en Salud Pública]. Bogotá D. C: Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina; 2014.
8. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis 2013. Disponible en: http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/190.223.45.115/newtb/Archivos/norma_tecnica.pdf (Fecha de acceso: 10 de Setiembre de 2016).
9. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de Indicadores Epidemiológicos y Operacionales GERESA La Libertad, 2011-2015. Lic. Lucy Zenelia Barrantes Cruz. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe>. (Fecha de acceso: 4 de Febrero de 2017).
10. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2015. Disponible en http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_execsummary_es.pdf. (Fecha de acceso: 20 de febrero de 2017).
11. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas Reporte Regional 2009. Disponible en http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/TB_Reporte_2009.pdf. (Fecha de acceso: 17 noviembre del 2016).
12. Farga C V, Caminero L J. Tuberculosis. 3era edición. Editorial Mediterráneo. Santiago de Chile, 2011. p. 205.
13. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005; 26: 339-350