



Hallazgos de baciloscopias, genexpert MTB/RIF y cultivos en pacientes con tuberculosis drogoresistente. Hospital Pablo Arturo Suárez

Findings of smears, genexpert MTB / RIF and cultures in patients with drug resistant tuberculosis. Pablo Arturo Suárez Hospital

Achados de esfregaços, genexpert MTB / RIF e culturas em pacientes com tuberculose resistente a medicamentos. Hospital Pablo Arturo Suárez

María Johanna Jima-Sanchez ^I
ariesjms4@yahoo.es
<https://orcid.org/0000-0003-4414-4367>

Marcelo Ramiro Montúfar-Silva ^{II}
dr_marmontufar@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0001-8526-8054>

Jessica Paola Cevallos-Montalvo ^{III}
jessy_0107@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1902-1015>

Byron Mauricio Sánchez-Andino ^{IV}
byron.sanchez05@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6776-9808>

Cecilia Alejandra García-Ríos ^V
cecygar20@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5179-0303>

Correspondencia: ariesjms4@yahoo.es

Ciencias técnicas y aplicadas
Artículo de investigación

***Recibido:** 05 de julio de 2020 ***Aceptado:** 20 de agosto 2020 * **Publicado:** 07 de septiembre de 2020

- I. Especialista en Medicina Interna, Medica General, Investigador Independiente, Quito, Ecuador.
- II. Magíster en Gerencia de Salud para el Desarrollo Local, Especialista en Gerencia y Planificación Estratégica en Salud, Diploma Superior en Desarrollo Local y Salud, Especialista en Medicina Interna, Diploma Superior en Docencia en Ciencias de la Salud, Doctor en Medicina y Cirugía, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Chimborazo, Ecuador.
- III. Medico Posgradista, Médico General, Investigador Independiente, Quito, Ecuador.
- IV. Especialista en Medicina Interna, Medico, Investigador Independiente, Quito, Ecuador.
- V. Magíster en Seguridad Industrial Mención Prevención de Riesgos y Salud Ocupacional, Especialista en Pediatría, Medica Cirujana, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Chimborazo, Ecuador.

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad que sigue presentándose en el país en relación a pobreza y hacinamiento, para el diagnóstico de multidrogoresistencia es un pilar fundamental la microbiología. El objetivo del estudio fue describir la microbiología de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente, atendidos en el Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, entre los años 2013 y 2016. Fue un estudio descriptivo de prevalencia. Se revisaron 60 historias clínicas con resultados disponibles de baciloscopías, Genexpert y cultivos pre y pos tratamiento. El análisis estadístico se realizó en SPSS V23 y Excel Microsoft office 8. De los casos confirmados fueron: 32 varones (53,33 %) y 28 mujeres (46,67 %). En relación a los antecedentes 20% fueron casos nuevos, 31,67% recaída, 80% fracaso de tratamiento, 21,67% abandono y 10% pérdida del seguimiento recuperado. En la microbiología el 77% de baciloscopías se mostró positivas, el 100% de Genexpert y cultivos positivos, previo al inicio del tratamiento. Predominó la resistencia a rifampicina (93,33 %). Se concluyó que el Genexpert y cultivos son útiles para el diagnóstico de TB-DR, con una sensibilidad superior a la baciloscopia.

Palabras Claves: Tuberculosis drogoresistente; Genexpert MTB/RIF; cultivos; resistencia.

Abstract

Tuberculosis is a disease that continues to occur in the country in relation to poverty and overcrowding; for the diagnosis of multidrug resistance, microbiology is a fundamental pillar. The objective of the study was to describe the microbiology of patients diagnosed with drug-resistant tuberculosis, treated at the Pablo Arturo Suárez General Provincial Hospital, between 2013 and 2016. It was a descriptive study of prevalence. Sixty medical records were reviewed with available results of smear microscopies, Genexpert and pre and post treatment cultures. Statistical analysis was performed in SPSS V23 and Excel Microsoft office 8. Of the confirmed cases were: 32 men (53.33%) and 28 women (46.67%). In relation to the antecedents, 20% were new cases, 31.67% relapsed, 80% treatment failure, 21.67% abandoned and 10% lost to follow-up recovered. In microbiology, 77% of smear microscopies were positive, 100% of Genexpert and positive cultures, prior to the start of treatment. Rifampicin resistance predominated (93.33%). It was concluded that Genexpert and cultures are useful for the diagnosis of DR-TB, with a superior sensitivity to smear microscopy.

Keywords: Drug resistant tuberculosis; Genexpert MTB / RIF; crops; resistance.

Resumo

A tuberculose é uma doença que continua ocorrendo no país em função da pobreza e da superlotação, e para o diagnóstico da multirresistência a microbiologia é um pilar fundamental. O objetivo do estudo foi descrever a microbiologia de pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente aos medicamentos, atendidos no Hospital Geral Provincial Pablo Arturo Suárez, entre 2013 e 2016. Tratou-se de um estudo descritivo de prevalência. Sessenta prontuários médicos foram revisados com resultados disponíveis de baciloscopias, Genexpert e culturas pré e pós-tratamento. A análise estatística foi realizada no SPSS V23 e Excel Microsoft office 8. Dos casos confirmados foram: 32 homens (53,33%) e 28 mulheres (46,67%). Em relação aos antecedentes, 20% eram casos novos, 31,67% recidiva, 80% falha do tratamento, 21,67% abandonados e 10% perdidos para o seguimento recuperado. Em microbiologia, 77% das baciloscopias eram positivas, 100% de Genexpert e culturas positivas, antes do início do tratamento. A resistência à rifampicina predominou (93,33%). Concluiu-se que o Genexpert e as culturas são úteis para o diagnóstico de DR-TB, com sensibilidade superior à baciloscopia.

Palavras-chave: Tuberculose resistente a medicamentos; Genexpert MTB / RIF; cultivo; resistência.

Introducción

La tuberculosis drogoresistente (TB-DR) se manifiesta cuando la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a la isoniazida y/o rifampicina que son medicamentos antituberculosos (ATB) de primera línea, en menos casos puede establecerse resistencia combinada con otros fármacos ATB mediante pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) convencionales. Es la novena causa de muerte y la principal de mortalidad por único agente infeccioso a nivel mundial. Es tratable con una duración a veces hasta de 2 años, con fármacos que pueden tener efectos secundarios severos.(1–3)

El diagnóstico de la TB-DR puede sospecharse por el cuadro clínico, pero su confirmación se basa en la microbiología. Entre las técnicas empleadas para determinar la enfermedad, se encuentra la baciloscopia, con una especificidad mayor del 98% y sensibilidad de 75% ya que necesita la cantidad de 5.000 bacilos/ml para que pueda ser detectado al microscopio. Dicha prueba se considera positiva con más de 5 bacilos por 100 campos.(4–7)

Se habla de resistencia microbiológica cuando el 1% o más de la población bacteriana del complejo *M. tuberculosis* presentan una concentración crítica a un determinado fármaco, y se ha demostrado que existe una buena correlación clínica con todos los medicamentos ATB de

primera línea. Sin embargo, en los fármacos de segunda línea no se ha demostrado en todos los casos. (8)

El cultivo es considerado el estándar de oro para la detección de las micobacterias, ya que permite el crecimiento, aislamiento, identificación y sensibilidad de fármacos de las micobacterias. Teniendo en cuenta que la baciloscopia tiene una sensibilidad de 75% y especificidad de 98%; junto con el cultivo se aumenta a un 90% de probabilidad diagnóstica.(1,9,10)

Debido a que los métodos utilizados de forma tradicional no permiten detectar micobacterias de manera rápida y a la necesidad de iniciar tratamiento de forma precoz para evitar mayor progresión de la enfermedad, se han desarrollado técnicas moleculares fenotípicas que permiten obtener resultados en corto tiempo, con alta especificidad y sensibilidad. (11,12)

Las más conocidas y utilizadas son GeneXpert MTB/RIF se recomienda en la actualidad como método diagnóstico de primera elección en personas con VIH. Su sensibilidad es de 95% y especificidad del 98%, en pacientes con baciloscopia positiva es de 98,2%. (8,13).

GenoType MTBDRplus detecta mutaciones de resistencia a la R en el gen rpoB y para la H en el gen katG y en la región promotora del gen inhA, permite detectar resistencia a las fluoroquinolonas (FQ), en los genes gyrA y gyrB. La especificidad de este método es superior al 98%. Ambas aprobadas por la OMS. (7,8,14–16)

El Ecuador no está fuera de este panorama, ocupa el séptimo lugar de casos reportados de TB-MDR a nivel de América. (17,18)

El estudio que se propone describe la microbiología de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente, atendidos en el área de neumología del HPAS, centro de referencia en la provincia de Pichincha para manejo de pacientes con TB y TB-DR.

Objetivo de la investigación

El objetivo del estudio fue describir la microbiología de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente, atendidos en el Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, en el periodo 2013-2016

Materiales y métodos

Se trató de una investigación de tipo descriptivo, de prevalencia, con una muestra de 60 pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de TB-DR, que se encontraban en los expedientes médicos de la base de datos del servicio de neumología del HPAS (hospital de

referencia a nivel nacional de pacientes con tuberculosis multidrogoresistencia), durante el periodo 2013 al 2016. El análisis se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences Statistics (SPSS V23.0), mediante la base de datos digital realizada en las hojas de cálculo de Excel Microsoft office 8, con medidas de tendencia central (media) y de desviación (desviación estándar), frecuencia, porcentaje, Odds Ratio, modelos de asociación utilizando la prueba de chi cuadrado. Se consideró como significancia estadística una $p < 0,05$. Los resultados se fundamentaron con el marco teórico y estudios comparativos. Se salvaguardaron los aspectos éticos.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de TB-DR
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de Exclusión

- Expediente médico incompleto.
- Diagnóstico de TB-DR no confirmada mediante las pruebas de resistencia realizadas en el Ministerio de Salud Pública.

Resultados

Se incluyeron para el estudio a 60 pacientes con diagnóstico de TB - DR, procedentes de diferentes provincias del país, que fueron atendidos en el área de neumología del Hospital General Pablo Arturo Suárez, que cumplieron los criterios de inclusión.

El 77% de los pacientes presentaron baciloscopías positivas. De 57 pacientes que se les realizó Genexpert el 100% fue positivo; con igual resultado en el estudio de cultivo previo al inicio del tratamiento para TB-DR. El 96,67% de los pacientes fue diagnosticado de TB-DR pulmonar y en 1,67 TB-DR extrapulmonar (ganglionar y cutánea) cada una. El 35% de las baciloscopías y el 65% de cultivos fueron negativos luego de haber recibido tratamiento; mientras que el 22% de los individuos participantes se desconoce su evolución

Los cultivos de acuerdo a los antibiogramas tuvieron mayor resistencia a rifampicina (58%), seguido de multidrogoresistencia (37%). Del 100% de los cultivos realizados con pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) antifímicas, predominó drogoresistencia a rifampicina en 93,33% e isoniacida con el 41,60%.

Discusión

La presente investigación se realizó en 60 pacientes con diagnóstico de TB-DR cuyas historias clínicas se encontraban en el Servicio de Estadística del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito, que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo 2013 a 2016.

En relación a las características bacteriológicas el 76,67% de baciloscopías fueron positivas previas al tratamiento y el 65% pos tratamiento, esto se relaciona con los estudios de (19–21) Amado, 2007; Dávila, 2015; DeRiemer et al., 2005, que encontraron un porcentaje elevado mayor al 50 % de baciloscopías positivas al inicio del tratamiento. Dato interesante para la salud pública y desde el punto de vista epidemiológico, a tomar en cuenta, para prevenir la transmisión de esta patología, ya que este examen realmente no es indicador de resistencia, si no de presencia de enfermedad activa.

El Genexpert es una prueba imprescindible por su alta sensibilidad y especificidad (88% y 99%). (22), resultando de gran relevancia para el diagnóstico de drogoresistencia en general y de resistencia a rifampicina en particular, tanto en paciente con baciloscopia positiva como negativa. Peñata, Salazar, Castaño, Bustamante, & Ospina, (2016) (23) en su artículo, mencionan que el Genexpert es una herramienta útil en el diagnóstico certero de la tuberculosis sobre todo cuando es extrapulmonar. En un estudio de costo efectividad en Sur África, India, Uganda (24) y España (25), indicaron la aplicación de este método de cribado, para mejorar la calidad de vida de los pacientes con TB-DR para permitir un tratamiento adecuado sin demoras.

Tomando en cuenta que la resistencia a los medicamentos ATB es un factor que ha complicado las acciones de control de TB y se ha convertido en un problema emergente de salud pública en diferentes países, la OMS contempla en sus lineamientos que debe realizarse cultivo y PSD, priorizada a los que tienen factores de riesgo para TB-DR, y al 100 % de los pacientes con tratamiento previo. (26–29)

En esta investigación se cumplió estas expectativas ya que el 100% de los pacientes en nuestro trabajo tuvieron cultivos, con reportes positivos pre tratamiento, permitiendo evidenciar las respectivas resistencias según las PSD, respecto a la realización de cultivos pos tratamiento, solo el 13% de cultivos persistieron positivos, desconociendo los resultados del 21,67% por diferentes razones: algunos pacientes fueron contrarreferidos a su zona de residencia para continuar la terapéutica, un paciente solicitó alta voluntaria y 2 abandonaron el hospital sin autorización.

De los 60 pacientes que se analizaron, las resistencias farmacológicas presentes de mayor a menor frecuencia fueron: rifampicina (93,33 %), isoniacida (41,60 %). En poblaciones similares a la nuestra, como México (30,31) y Brasil (32), reportaron TB-MDR alta para la isoniacida (83,1% ; 28,1%; 8,3%) y rifampicina (69,9%; 16,4%; 5,7%); en cambio en Guatemala (27) reportó TB-DR con mayor monoresistencia a estreptomycin (11%). Lo cual es preocupante porque estos medicamentos forman la parte fundamental del esquema de primera línea de TB, no solamente en Ecuador sino en otros países en vías de desarrollo.

Conclusiones

Se constató que la realización de los cultivos con pruebas de sensibilidad a drogas y la prueba Genexpert MTB/RIF constituyen herramientas útiles para el diagnóstico de TB-DR, con una sensibilidad y especificidad superior a la baciloscopia.

Se observó que el Genexpert MTB/RIF puede aumentar el número total de casos detectados tempranamente y acortar el tiempo de inicio del tratamiento dirigido según la sensibilidad a rifampicina, aunque se debe tener en cuenta que un resultado microbiológico negativo en caso de solo contar con la baciloscopías no descarta la enfermedad y que el criterio clínico prevalece.

Limitaciones

En la bibliografía consultada no se encontraron estudios nacionales que permitieran triangular los resultados observados con la epidemiología conocida de la enfermedad y resultados de estudios a nivel molecular, esenciales para conocer el perfil de resistencia y tipo de cepas circulantes, lo que limita el desarrollo de estrategias de control y manejo de drogorresistencias.

Recomendaciones y fortalezas

Realizar investigaciones de tipo prospectivas sobre estudios que vinculen la epidemiología conocida con la molecular, esenciales para conocer el perfil de resistencia y tipo de cepas circulantes en nuestro país.

Referencias

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2016. Switzerland: World Health Organization; 2016.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2017. World Health Organization; 2017.
3. MSP. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Segunda Edición. Quito. Dirección Nacional de Normatización; 2018. 148 p.

4. MSP. Manual de normas y predimientos para el control de la tuberculosis en Ecuador. Guía de Práctica Clínica. segunda Edición. Quito. Dirección Nacional de Normatización; 2010. 336 p.
5. Palmero DJ, Labor RL, Jave O, Dalcolmo MP. Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Asociación Latinoamericana de Tórax. 2008.
6. MSP. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Quito. 2016. 1–135 p.
7. Jeon D. Medical Management of Drug-Resistant Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(3):168–74.
8. Alcaide F, Esteban J, González-Martin J, Palacios JJ. Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017;35(8):529–35.
9. Caminero J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp*. 2015.
10. Mathema B, Andrews JR, Cohen T, Borgdorff MW, Behr M, Glynn JR, et al. Drivers of Tuberculosis Transmission. *JID*. 2017.
11. Sagili KD, Muniyandi M, Nilgiriwala KS, Shringarpure KS, Satyanarayana S, Kirubakaran R, et al. Cost-effectiveness of GeneXpert and LED-FM for diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(10):1–16.
12. Peijun T, Ping X, Wei S, Xiafang W, Jian G, Huafeng S, et al. Additional benefits of GeneXpert MTB/RIF assay for the detection of pulmonary tuberculosis patients with prior exposure to fluoroquinolones. *Infect Drug Resist*. 2019.
13. Steingart K, Schiller I, Horne D, Pai M, Boehme C, Dendukuri N, et al. Xpert MTB / RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review) Xpert ® MTB / RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
14. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang CY, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):1–10.
15. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review. *PLoS One*. 2015;10(3):1–13.

16. Brossier F, Guindo D, Pham A, Reibel F, Sougakoff W, Veziris N, et al. Test for Detection of Resistance to Second-Line Drugs in Multidrug- Resistant Mycobacterium tuberculosis Complex Strains. *J Clin Microbiol.* 2016;54(6):1573–80.
17. OPS/OMS. TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE (TB-RR / MDR) EN LAS AMÉRICAS. 2017.
18. OMS. Resumen ejecutivo del Informe mundial sobre la tuberculosis 2017. Organización Mundial de la Salud. 2017.
19. Amado J. Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú [Tesis para la especialidad en Medicina Interna]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007. Recuperado a partir de: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2521/Amado_tj.pdf?sequence=1&isAllowed=y
20. Dávila D. FACTORES ASOCIADOS A MULTIDROGORESISTENCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2014 [Tesis para la especialidad en Medicina Interna]: UNIVERSIDAD SAN MARTIN DE PORRES; 2014. Recuperado a partir de: http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/handle/usmp/2585/DAVILA_D.pdf;sequence=1
21. DeRiemer K, García-García L, Bobadilla-del-Valle M, Palacios-Martínez M, Martínez-Gamboa A, Small PM, et al. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis? *Lancet.* 2005;365(9466):1239–45.
22. Herrera T, Arias F, Ruiz N. Manual Operativo Implementación del GeneXpert MTB / RIF en el Programa de Tuberculosis. 2017. 25 p.
23. Peñata A, Salazar R, Castaño T, Bustamante J, Ospina S. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. *Biomédica.* 2016;36(1):78-79.
24. Vassall A, Van Kampen S, Sohn H, Michael JS, John KR, den Boon S, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Med.* 2011;8(11).
25. Herráez Ó, Asencio M, Huertas M, Carranza R, Castellanos J, Franco M, et al. Estudio de coste-efectividad del diagnóstico microbiológico de tuberculosis mediante geneXpert MTB / RIF. *Elsevier.* 2017;35(7):403–10.
26. Dirección General de Epidemiología. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las micobacteriosis [Tuberculosis y Lepra]. Dirección General

De Epidemiología. 2012.

27. Peláez M. CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE RESISTENCIA A DROGAS ANTIFÍMICAS DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LOS AÑOS 2013-2015. GAUATEMALA, 2017. [Tesis de posgrado]: UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR; 2017. Recuperado a partir de: <http://recursosbiblio.url.edu.gt/tesiseortiz/2017/09/05/Pelaez-Maritza.pdf>
28. Asmar S, Drancourt M. Rapid culture-based diagnosis of pulmonary tuberculosis in developed and developing countries. *Front Microbiol.* 2015;3(6).
29. Dookie N, Sturm AW, Moodley P. Mechanisms of first-line antimicrobial resistance in multi-drug and extensively drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16(1):1–8.
30. Cuevas B. Caracterización molecular de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* drogorresistentes en el estado de Veracruz. [Tesis de doctorado]: Univerdidad de Veracruzana; 2012. Recuperado a partir de: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/42484/CuevasCordobaBetzaida.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

©2020 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).