



Artículo original breve

Acceso abierto

Citación

Vega R. et al. (2017) Frecuencia de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en el Hospital Luis Vernaza. Revista científica INSPILIP V. (1), Número 1, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Rosa Vega

Mail: rvega@jbgye.org.ec**Recibido:** 12/04/2017**Aceptado:** 11/06/2017**Publicado:** 12/06/2017

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Frecuencia de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en el Hospital Luis Vernaza*Frequency of Mycobacterium tuberculosis infections in the Luis Vernaza Hospital*

Vega-Villacís, Rosa¹; Rivera-Zavala, Lissette¹; Ordoñez-Morales, Cathy¹; Landívar-Moreira, José¹; Román-Bermeo Johanna²; Jaramillo-Loaiza, Enrique³; Martínez-Ormeño Jorge³; Zambrano-Manrique Héctor¹

1.Laboratorio de Genética Molecular, Hospital Luis Vernaza. 2. Servicio de Medicina Interna, Hospital Luis Vernaza. 3. Servicio de Neumología, Hospital Luis Vernaza

Resumen

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que representa un gran problema de salud pública en países en vías de desarrollo, como lo es el Ecuador, en el que, pese a una incidencia cada vez menor de casos reportados, sigue presente dentro de los grupos vulnerables de la población, como son los pacientes inmunodeprimidos, e incluso existen formas de difícil tratamiento como las multidrogorresistentes (TB-MDR). En este estudio presentamos la frecuencia de casos diagnosticados positivos a través del uso del kit Xpert MTB/RIF (GeneXpert®, Cepheid Innovation) y la frecuencia de casos resistentes a la rifampicina (Rifr). De este estudio, evidenciamos la aplicabilidad y utilidad del ensayo molecular para la detección de TB en muestras pulmonares y extrapulmonares, consiguiendo resultados de positividad del 13 %, y de ellos 7 % Rifr, resultados que superan los obtenidos con técnicas tradicionales de laboratorio.

Palabras clave: TB, TB-MDR, Rifr, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar.

Abstract: The tuberculosis (TB), is a major Public Health Issue in the Developing Countries, like Ecuador, in which, in spite of the low incidence of reported infections, TB still exist among the vulnerable population groups, like the immune compromised patients, and also as the multidrug-resistant TB (MDR-TB). In this study, we present the frequency of positive diagnosed cases, using the Xpert MTB/RIF Assay kit (GeneXpert®, Cepheid Innovation) and the frequency of Rifampicin-resistant cases (Rifr). From this study, we evidenced the applicability and utility of this assay in the TB detection in pulmonary and extra-pulmonary samples: 13% were TB positive and 7 % of them were Rifr. These results surpass those obtained through traditional laboratory techniques.

Key word: TB, MDR-TB, respiratory TB, non-respiratory TB.

Introducción:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por infección con el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que tiene mayor presencia en países en vías de desarrollo. Se registra como una de las 10 primeras causas de mortalidad a nivel mundial; se estima que al menos una tercera parte de la población está infectada por *M. tuberculosis* y un 10 % desarrollará la enfermedad en forma activa. La fácil transmisión del bacilo por vía aérea, de individuo a individuo y la creciente resistencia al tratamiento con fármacos de primera línea, convierten a la TB en una enfermedad de difícil tratamiento (1, 2). Para el tratamiento de la infección por TB se administran en forma prolongada múltiples fármacos, de los cuales los más utilizados son: Isoniazida (INH), Rifampicina (RIF), Etambutol (EMB) y Pirazinamida (PZA) (3). La administración farmacológica inadecuada conduce al desarrollo de resistencia a antibióticos; esto se

observó ya en la década de los 90 cuando aparecieron los primeros casos de resistencia a INH y RIF y en la actualidad se registran 3.3 % nuevos casos de resistencia al año y 20 % de casos de TB-MDR (4).

En el Ecuador, el mayor número de casos está presente en las provincias de Guayas, Los Ríos, Pichincha, Esmeraldas, Manabí, El Oro, Santo Domingo y Sucumbíos. En el 2015 se registró una incidencia mundial de 10.4 millones de nuevos casos de infecciones confirmadas por TB y se reportaron alrededor de 5.215 nuevos casos confirmados, de ellos, el 11 % fue pacientes VIH seropositivos y 7.3 % de ellos presentó resistencia al tratamiento con rifampicina (TB- Rifr). Para el mismo año, se atribuyen alrededor de 1.900 muertes a causa de TB (5, 6). TB es la principal causa de muerte en pacientes VIH seropositivos debido a que tienen entre 20 – 30 % más probabilidad de desarrollar una infección activa, debido a la deficiente condición inmunitaria. En el

Ecuador, en el 2015 se registraron alrededor de un 35 % de muertes en este grupo de pacientes(5).

En el 2010, la Organización Mundial de la Salud recomendó el uso de la técnica molecular Xpert MTB/RIF Assay (GeneXpert®, Cepheid Innovation) y acordó su uso para la detección de TB pulmonar y TB-Rifr (6). Ensayos efectuados desde el 2012 han demostrado la validez de esta técnica molecular en la detección de TB en muestras extrapulmonares (7, 8). En el 2016, el Ministerio de Salud del Ecuador, a través de la Guía Práctica Clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis, recomienda el uso de técnicas moleculares para la detección de TB pulmonar y extrapulmonar, así como la identificación de TB-Rifr (9).

La importancia del estudio y seguimiento de la TB está enmarcada dentro de los Objetivos de

Desarrollo Sostenible, emitido por la Organización de las Naciones Unidas (ONU), en el que se contempla la erradicación de la epidemia global de TB. En este aspecto, la Organización Mundial de la Salud dentro de su Estrategia de Erradicación de la Tuberculosis, apuesta a una reducción del 90 % de las muertes causadas por TB y una reducción del 80 % en la incidencia de TB hacia el 2030 (10). En consecuencia, una detección temprana de TB activa permitirá dirigir una terapia medicamentosa efectiva para el tratamiento de la enfermedad, lo que incidirá en la disminución de casos nuevos y evitará muertes por esta causa.

Materiales y métodos:

El estudio realizado es de tipo descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. Los datos analizados se generaron entre junio de 2012 a marzo de 2017. En este período se procesaron un total de 1.323 muestras, pulmonares y extrapulmonares, a través del empleo del kit

Xpert[®] MTB/RIF (GeneXpert, Cepheid Innovation), siguiendo las especificaciones del fabricante. Las muestras provenían de pacientes hospitalizados y de pacientes atendidos en el Servicio de Neumología, para la detección de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* (TB), que en primera instancia fueron valorados a través de la baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen.

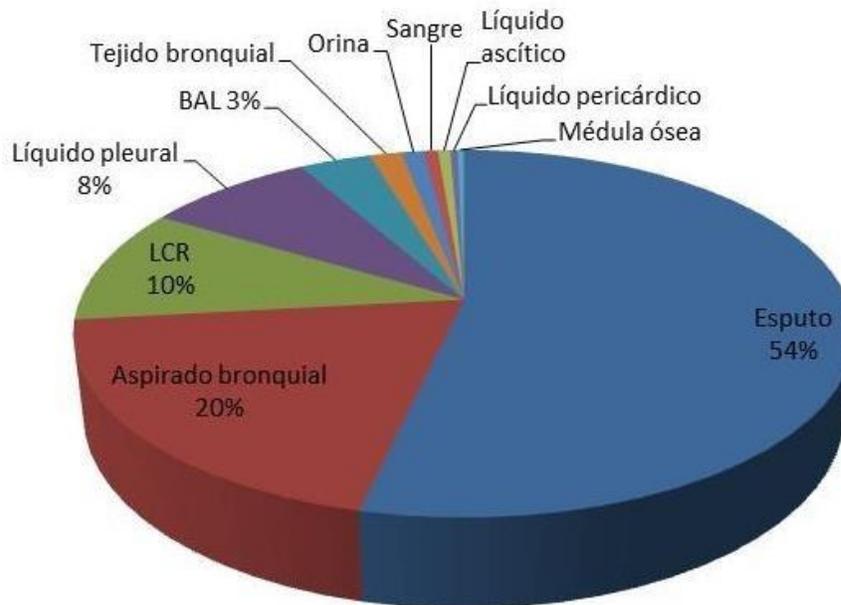
Del procesamiento de las muestras: Para muestras líquidas, pulmonares y extrapulmonares, se mezclaron 2 ml de solución mucolítica, provista dentro del kit (hidróxido de sodio e isopropanol), más un mililitro de muestra. Para muestras sólidas (tejido óseo, tejido intestinal, tejido linfático), las muestras se disgregaron previamente por acción mecánica (disección con bisturí), de aproximadamente dos a tres centímetros cúbicos de muestra, y luego se agregó dos mililitros de solución mucolítica, hasta la licuefacción de la misma. Todas las muestras

más la solución mucolítica fueron mezcladas mediante vórtex, durante 10 segundos, y se dejaron en incubación durante 10 minutos. Luego se mezcló por vórtex durante 10 segundos más y se dejaron incubar durante cinco minutos más.

- *Análisis de datos:* los datos recopilados se procesaron en hojas electrónicas del programa Microsoft Excel[®] 2010 (Licencia Microsoft) para determinar medidas de frecuencia, elaboración de cuadros y gráficos.

Resultados:

Del total de muestras analizadas, el 97 %



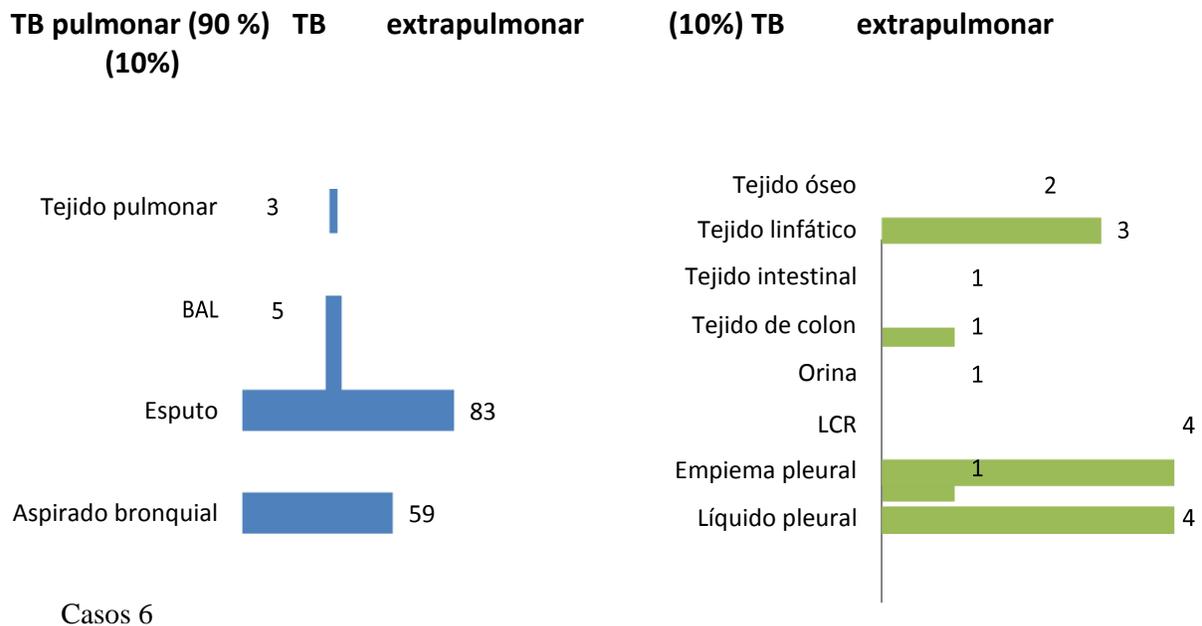
corresponde a muestras pulmonares (esputo, aspirado bronquial, lavado bronquioalveolar [BAL], secreción bronquial y tejido pulmonar) y 3 % a muestras extrapulmonares (líquido pleural, líquido ascítico, líquido cefalorraquídeo, líquido pericárdico, médula espinal, empiema pleural, orina, tejido intestinal, tejido de colon, tejido cerebral, tejido óseo y ganglio periférico) (**Figura 1**).

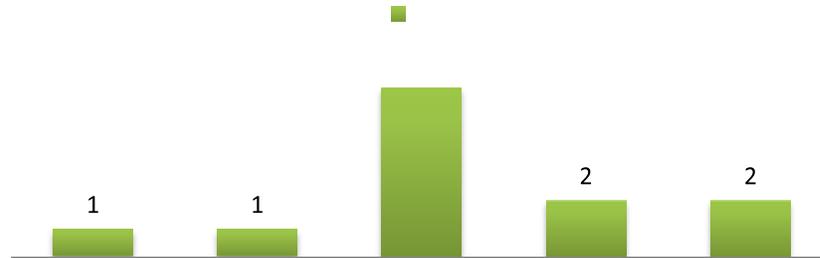
Figura 1. Descripción del tipo de muestras receptadas y analizadas con el kit Xpert[®] MTB/RIF

Se identificaron 167 muestras positivas para infecciones por TB (13 %), 150 (90%) muestras pulmonares y 17 (10 %) extrapulmonares (**Tabla 1**). De estas, 12 presentaron resistencia a rifampicina (7 %): 10 muestras pulmonares y 2 muestras extrapulmonares (**Figura 2**).

Tabla 1. Total de casos analizados para infección por TB			
	POSITIVOS (n = 167)		NEGATIVOS
	Aspirado bronquial	59	201
Pulmonares (90 %)	Espito	83	626
	BAL	5	42
	Tejido pulmonar	3	4
	Líquido pleural	4	106
	Empiema pleural	1	0
	LCR	4	131
	Orina	1	14
Extrapulmonares (10 %)	Tejido de colon	1	0
	Tejido intestinal	1	0
	Tejido linfático	3	3
	Tejido óseo	2	2

Figura 2. a) Total de muestras positivas para infección por TB; **b)** Total de muestras con resistencia a rifampicina, por año.



b) Infecciones por TB con resistencia a rifampicina**Discusión y conclusiones:**

El empleo de técnicas moleculares para el diagnóstico temprano de TB resulta un método efectivo, tanto en tiempo y dinero, debido a su alta sensibilidad y especificidad porque permite no solo la identificación del patógeno, sino también el análisis de resistencia al tratamiento con fármacos de primera línea, como la rifampicina.

Esta importancia se manifiesta cuando el diagnóstico es dirigido hacia muestras no pulmonares (11). En un estudio realizado

en Colombia, en el que se analizaron 376 muestras extrapulmonares, se registró un mayor porcentaje de positividad cuando las muestras fueron analizadas con el kit Xpert MTB/RIF, contrastado con los resultados obtenidos por cultivo y por baciloscopía (12).

Estudios similares, en los que se analizan infecciones por *M. tuberculosis* tanto en muestras respiratorias y no respiratorias, evidencian una mayor sensibilidad de la técnica comparada con las técnicas tradicionales de cultivo y Ziehl-Neelsen, con una sensibilidad del 93 % y una



especificidad del 95 % (13). Por otra parte, es importante destacar la validez de la prueba en la determinación de resistencia a rifampicina, en cuestión de horas, de forma que permita una administración farmacológica efectiva para el paciente.



Bibliografía:

1. **World Health Organization.** Tuberculosis. 2017. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2017. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
2. **Mendoza – Ticona A.** Tuberculosis como enfermedad ocupacional. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2012 Junio; 29(2): 232-236.
3. **Cepheid Innovation.** Xpert® MTB/RIF. Inserto de manejo del kit. 2012.
4. **Tessema B, Nabeta P, Valli E, Albertini A, Collantes J, Huu Lan N, Romancenco R, Tukavdze N, Denkinger C, Dolingera D.** FIND Tuberculosis Strain Bank: a Resource for Researchers and Developers Working on Tests To Detect Mycobacterium tuberculosis and Related Drug Resistance. Journal of Clinical Microbiology. April 2017, Volume 55, Issue 4.
5. **Organización Mundial de la Salud.** Incidencia de tuberculosis. 2015. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2017. Recuperado de: <http://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD?locations=EC>
6. **Organización Mundial de la Salud.** Ecuador. 2017. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2017. Recuperado de: <http://www.who.int/countries/ecu/es/>
7. **World Health Organization.** 2014. Xpert MTB/RIF implementation manual Implementation Manual. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2017. Recuperado de: www.who.int/tb
8. **Singh U, Pandey P, Mehta G, Bhatnagar A, Mohan A, Goyal V, Ahuja V, Ramachandran R, Sachdeva K, Samantaray J.** Genotypic, Phenotypic and Clinical Validation of GeneXpert in Extra-Pulmonary and Pulmonary Tuberculosis in India. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0149258. Febrero 19, 2016.
9. **Lawn S. y Zumla A.** Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert(®) MTB/RIF assay. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2012. 10(6), 631–5. <https://doi.org/10.1586/eri.12.43>
10. **Ministerio de Salud Pública del Ecuador.** 2015. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Fecha de consulta: 7 de Marzo de 2017. Recuperado de: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/OPS-libro-prevencion-tuberculosis.pdf>
11. **World Health Organization.** *Global Tuberculosis Report.* 2016



11. Peñata A., Salazar R., Castaño T., Bustamante J. y Ospina S. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real.

Biomédica 2016; 36 (Supl.1) 78-89. <https://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3088>

12. Vallejo P., Rodríguez J., Searle A., y Farga V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis.

Sección Tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir 2015; 31: 127-131.