

Informe de Vigilancia para la resistencia de los antimicrobianos *Mycobacterium tuberculosis* 2012

Resumen Ejecutivo:

Durante el año 2012, el ISP analizó un total de 334 cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, 40,7% procedentes de la Región Metropolitana. El 53% del total de cepas recibidas corresponden a pacientes antes tratados. El 2,6% de las cepas fueron resistentes solo a isoniacida y el 1,8% resistentes solo a rifampicina y el 4,8% fueron MDR. El mayor número de cepas resistentes a dichos fármacos corresponden a pacientes antes tratados (17/31), de las cuales el 3,9% fueron resistentes a isoniazida, el 2,8% a rifampicina y el 2,8% fueron MDR. En pacientes vírgenes a tratamiento, también se presenta resistencia, siendo el 5% MDR y el 1,7% resistente a isoniazida. No se detectó resistencia a antibióticos de segunda línea en las cepas estudiadas incluyendo las cepas MDR.

Antecedentes:

La tuberculosis es una enfermedad re-emergente, que se caracteriza por producir una infección de evolución crónica y que suele afectar a los pulmones, aunque también puede presentarse en otras partes del cuerpo como ganglios ó sistema nervioso central. El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), a través de la Sección Micobacterias, proporciona las directrices técnicas para el diagnóstico de esta enfermedad, correspondientes al Programa de Control y Eliminación de Tuberculosis del Ministerio de Salud de Chile.

La Sección Micobacterias del ISP es el laboratorio de Referencia Nacional para las técnicas diagnósticas de tuberculosis. Se encarga de realizar la identificación y estudios de susceptibilidad a drogas antituberculosas y es responsable de realizar parte del



control de calidad externo de la baciloscopía, examen fundamental para el diagnóstico y control de tratamiento de la enfermedad.

El agente causal es el *Mycobacterium tuberculosis* y su transmisión ocurre de persona a persona a través de las gotitas liberadas desde el aparato respiratorio de pacientes con enfermedad pulmonar activa, y que se diseminan en el aire cuando la persona estornuda, tose, habla, canta, etc. Desde el sistema respiratorio del receptor, la infección se puede diseminar a través de vía circulatoria o linfática y producir la enfermedad en distintos órganos como ganglios, riñones, huesos, etc.

Alrededor de un tercio de la población mundial ha estado expuesta al *Mycobacterium tuberculosis*, pero sólo entre un 5 y 10% desarrolla la infección. En personas sanas el sistema inmunitario actúa formando una barrera alrededor de la bacteria evitando así la enfermedad.

Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis

En el país existe el Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) es de alcance nacional y descentralizado, cuyas normas y actividades técnicas se deben cumplir en todos los niveles de la estructura del Sistema Nacional de Servicios de Salud del país y en las Secretarías Regionales Ministeriales de Salud. Su objetivo es la prevención, reducción de la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad.

La iniciativa se estructura en tres niveles, uno central constituido por el MINSAL y el ISP, un nivel intermedio, conformado en su mayoría por los hospitales base de cada Servicio de Salud, y nivel periférico, que corresponde a todo establecimiento, hospital o consultorio.

A nivel nacional, toda la población es beneficiaria de las actividades del PROCET, independientemente de su condición previsional. Por ello sus acciones están integradas en el Sistema Nacional de Servicios de Salud y son gratuitas.

La duración del tratamiento es de 6 meses en pacientes que nunca antes lo recibieron, es suministrado directamente en el establecimiento al que asiste el paciente y corresponde a una asociación de drogas antituberculosas.

Resistencia

Los fármacos antituberculosos tradicionales han sido usados por décadas y se ha descrito un aumento de la resistencia a estos, en varios países.

Se conoce como tuberculosis multirresistente a la causada por una cepa que no responde al tratamiento a por lo menos isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos de primera línea (estándar) más eficaces. Por lo cual, es necesario el uso de fármacos de segunda línea, lo que implica un aumento en los tiempos y costos del tratamiento.

También se describe, la tuberculosis extremadamente resistente, que solo responde a unos pocos medicamentos, incluso los antituberculosos de segunda línea más eficaces.

Datos de la OMS indican que en 2011, entre los casos notificados de tuberculosis pulmonar hubo unos 310.000 casos de tuberculosis multirresistente. Casi el 60% de ellos correspondían a la India, China y Rusia. Se cree que aproximadamente un 9% de los casos de tuberculosis multirresistente presentaban tuberculosis extremadamente resistente.

En Chile la vigilancia de la resistencia a antimicrobianos se realiza según lo descrito en el artículo 11 del Decreto Supremo N° 158 del Ministerio de Salud.

Material y Método

Se analizaron las bases de datos de la Sección Micobacterias del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), correspondientes a cepas recibidas para vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos, durante el año 2012. Estas fueron depuradas asegurando que cada cepa corresponde a un caso único. Los análisis de resultados que se presentan fueron procesados de acuerdo a la procedencia de la cepa y a la fecha de recepción, consignada en el formulario de envío.

La susceptibilidad de estas cepas fue analizada para fármacos de primera línea por el Método de las Proporciones en medio líquido utilizando la técnica MGIT 960. Se probaron los siguientes fármacos y concentraciones críticas: Estreptomina (1 ug/ml), Isoniacida (0.1 ug/ml), Rifampicina (1ug/ml) y Etambutol (5 ug/ml). Los puntos de corte determinados por ésta técnica es el crecimiento de más de 100 UFC (unidades formadoras de colonias) en cada uno de los tubos de medio líquido con la droga a probar.

Para fármacos de segunda línea se utilizó el Método de las proporciones en medio sólido probando los siguientes fármacos y concentraciones críticas: Kanamicina (30 ug/ml), Etionamida (30 ug/ml), Cicloserina (40 ug/ml), Ciprofloxacina (2 ug/ml), Amikacina (40 ug/ml), Capreomicina (40 ug/ml), Ofloxacina (2 ug/ml). El punto de corte de esta metodología es el crecimiento de más de un 1% de la población total estudiada en los tubos que contienen los fármacos a estudiar.

Resultados de la Vigilancia de Laboratorio

El total de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* analizadas en el año 2012, fue de 334, el 40,7% (136/334) de ellas procedente de la Región Metropolitana. Destaca el número de cepas derivadas por la Región del Biobío (15,3% 51/334) y Tarapacá (10,8% 36/334) (Tabla 1).

Tabla 1. Cepas de *Mycobacterium tuberculosis* recibidas en el ISP según región y establecimiento de procedencia. Chile 2012.

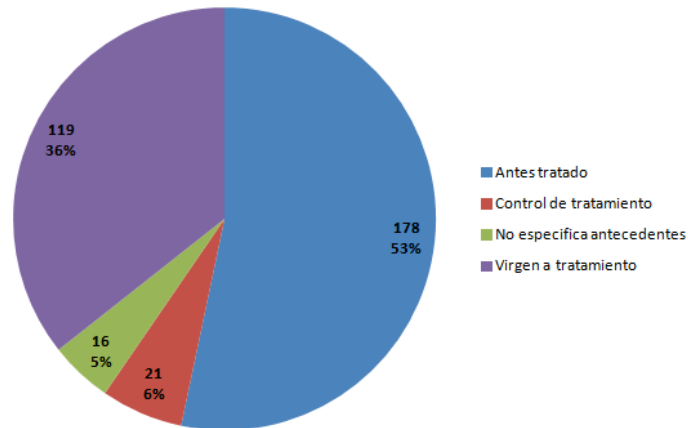
Región	Establecimiento	Total	Total Región
Arica y Parinacota	Hospital de Arica	15	15
Tarapacá	Hospital de Iquique	36	36
Antofagasta	Hospital de Antofagasta	3	3
Atacama	Hospital de Copiapó	6	7
	Hospital de Vallenar	1	
Coquimbo	Hospital de Coquimbo	10	16
	Hospital de Ovalle	5	
	Laboratorio San Andres	1	
Valparaíso	Hospital Dr. Eduardo Pereira Ramírez	7	15
	Hospital de Viña del Mar	4	
	Hospital Naval Almirante Nef	2	
	Hospital Villa Alemana	2	
Metropolitana	Clínica Alemana	4	136
	Clínica Dávila	1	
	Hospital Barros Luco	28	
	Hospital Clínico U.Católica	4	
	Hospital Clínico U. de Chile	2	
	Hospital Dr. Lucio Córdova	4	
	Hospital Dipreca	2	
	Hospital San Borja Arriaran	19	
	Hospital de Melipilla	1	
	Hospital San José	21	
	Hospital San Juan de Dios	23	
	Hospital Sótero del Río	11	
	Instituto Nacional del Tórax	16	
O'Higgins	Hospital de Rancagua	12	12
Maule	Hospital de Curicó	1	4
	Hospital de Talca	3	
Biobío	Hospital de Concepción	25	51
	Hospital de Chillán	5	
	Hospital de Los Ángeles	3	
	Hospital Las Higueras	18	
Araucanía	Hospital de Temuco	15	16
	Hospital de Traiguen	1	
Los Lagos	Hospital Castro	4	17
	Hospital de Puerto Montt	12	
	Hospital Osorno	1	
Aysén	Hospital Regional de Coyhaique	3	3
Magallanes	Hospital de Punta Arenas	2	2
Los Ríos	Hospital Clínico Regional de Valdivia	1	1
Total		334	334

Fuente: Sección Micobacterias. Instituto de Salud Pública de Chile.

La distribución por sexo evidencia un mayor número de cepas recibidas de hombres 74% (246/334).

El 53% (178/334) corresponden a cepas de pacientes antes tratados, mientras que el 36% (119/334) de las cepas corresponden a nuevos casos (Figura 1).

Figura 1. Cepas de *Mycobacterium tuberculosis* recibidas en el ISP según antecedente de tratamiento. Chile 2012.

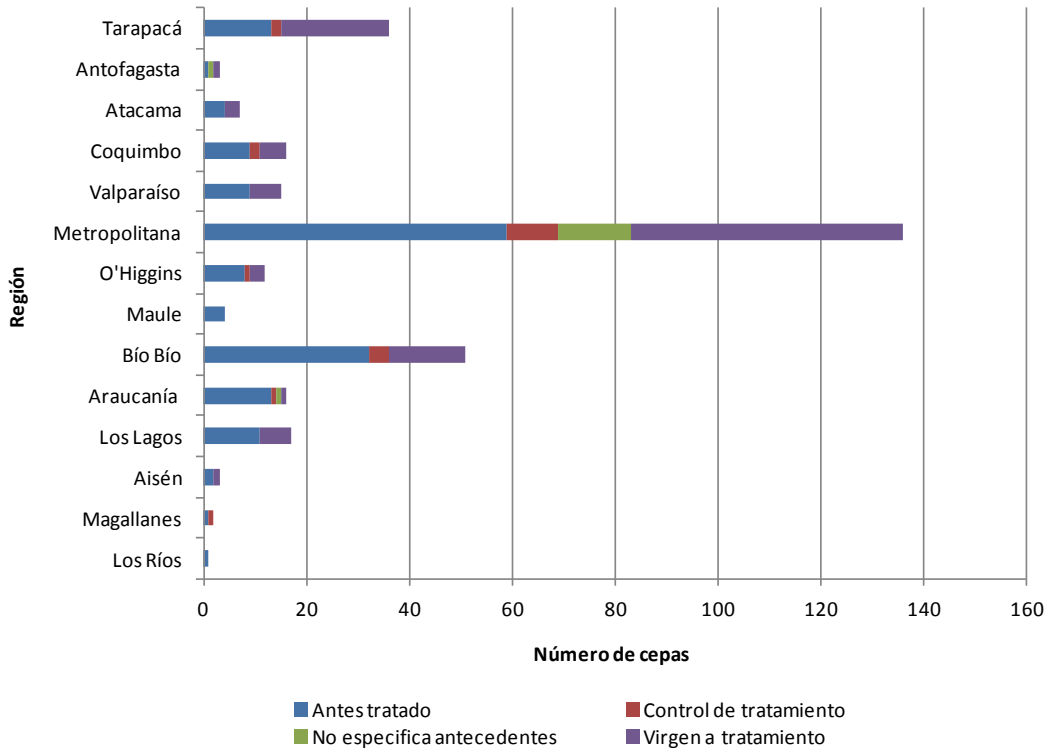


Fuente: Sección Micobacterias, Instituto de Salud Pública de Chile.

El 35% (59/167) de las cepas aisladas de pacientes antes tratados son provenientes de la Región Metropolitana, 19% (32/167) de Biobío, 7,8% (13/167) de Araucanía y 7,8% (13/167) Tarapacá.

En el caso de las cepas de pacientes vírgenes a tratamiento, el 46% (53/115) de las cepas provenía de la Región Metropolitana, 18,2% (21/115) de Tarapacá y 13% (15/115) de Biobío (Figura 2).

Figura 2. Cepas de *Mycobacterium tuberculosis* recibidas en el ISP por región según antecedente de tratamiento. Chile 2012.



Fuente: Sección Micobacterias. Instituto de Salud Pública de Chile.

Análisis de Resistencia antimicrobiana

En la Tabla 2 se describen los resultados del análisis de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* recibidas en el ISP.

El 2,6% (9/334) de las cepas fue resistente solo a isoniacida y el 1,8% (6/334) resistente solo a rifampicina, antibióticos de primera línea. El 4,8% (16/334) de las cepas fueron resistentes a isoniazida y a rifampicina, lo que se denomina cepas multidrogo resistentes (MDR), de estas se realizó el análisis de 12 cepas para resistencia a pirazinamida, resultando el 75% (9/12) resistente a este fármaco.

Ninguna cepa presentó resistencia a etambutol, kanamicina, ethionamida, cicloserina, ciprofloxacina, amikacina, capreomicina y ofloxacina.

Tabla 2. Resistencia total antimicrobiana de cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, según antecedentes de tratamiento, recibidas en el ISP. Chile 2012.

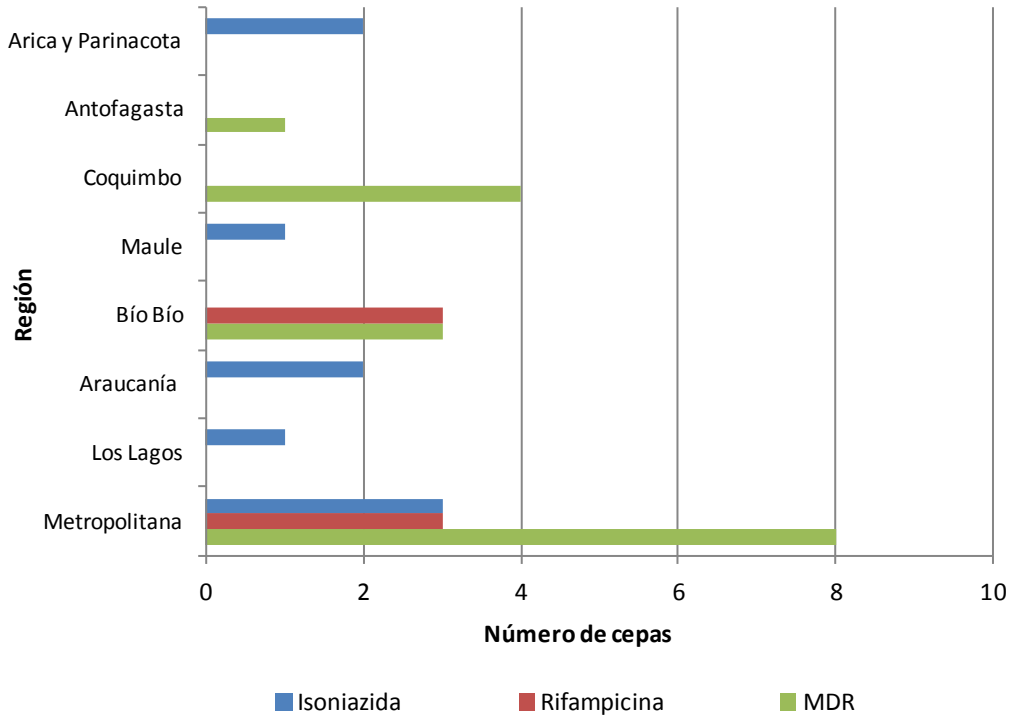
Antibiótico	Cepas Resistentes				Total (%)
	AT	CT	VT	NEA	
Isoniazida	7	0	2	0	9/334 (2,6)
Rifampicina	5	1	0	0	6/334 (1,8)
Isoniazida + Rifampicina	5	3	6	2	16/334 (4,8)
Etambutol	0	0	0	0	0/126
Kanamicina	0	0	0	0	0/14
Ethionamida	0	0	0	0	0/14
Cicloserina	0	0	0	0	0/14
Ciprofloxacino	0	0	0	0	0/13
Amikacina	0	0	0	0	0/14
Capreomicina	0	0	0	0	0/14
Ofloxacino	0	0	0	0	0/14

AT: Antes tratado, CT: Control de tratamiento, VT: Virgen a tratamiento, NEA: No especifica antecedentes.

De las cepas correspondientes a pacientes antes tratados (178), se observa que el 3,9% (7/178) fueron resistentes a isoniazida, el 2,8% (5/178) a rifampicina y el 2,8% fueron MDR (5/178) y el resto no presentó resistencia a ningún fármaco (161).

En pacientes vírgenes a tratamiento, también se presenta resistencia, siendo el 5% (6/119) cepas MDR y el 1,7% (2/119) resistentes solo a isoniazida. En cepas de pacientes en control de tratamiento, se observa que hay un 14% (3/21) de cepas MDR y un 4,7%(1/21) resistentes solo a rifampicina. No se detectó resistencia a antibióticos de segunda línea en las cepas estudiadas incluyendo las cepas MDR.

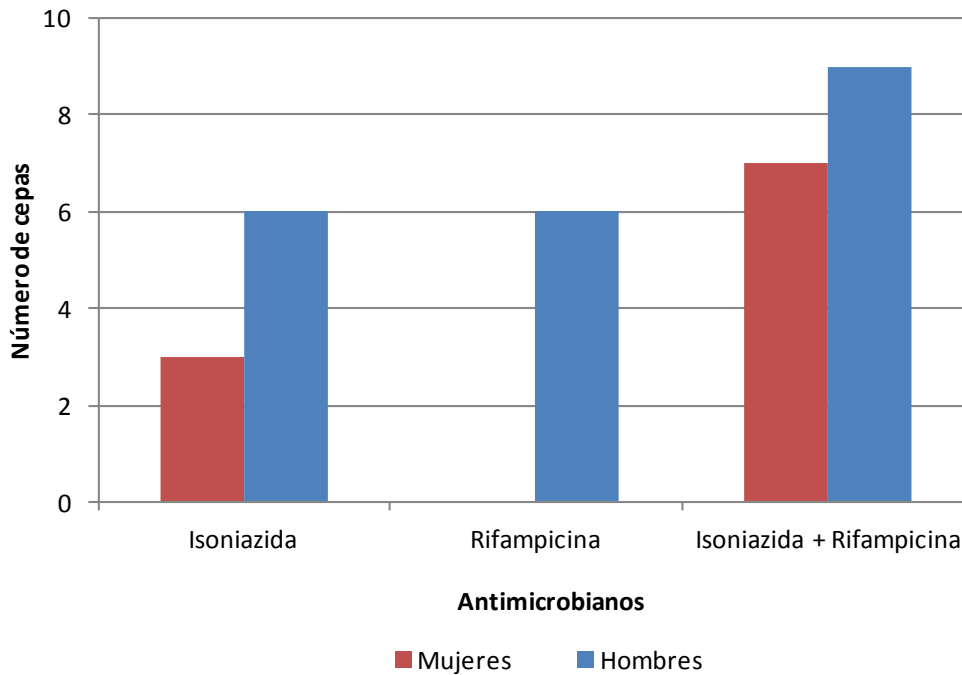
Figura 3. Cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* recibidas en el ISP por región según antimicrobianos. Chile 2012.



Fuente: Sección Micobacterias. Instituto de Salud Pública de Chile.

El 33,3% (3/9) de las cepas resistentes a isoniazida proceden de la Región Metropolitana, seguido por Arica y Araucanía con el 22,2% (2/9) de resistencia en cada región; las cepas con resistencia a rifampicina proceden de las regiones Metropolitana y Biobío con 50% (3/6) cada una. En el caso de las cepas MDR el 50% de las cepas (8/16) eran provenientes de Región Metropolitana y 25% Coquimbo (4/16).

Figura 4. Cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* recibidas en el ISP por sexo según antimicrobianos. Chile 2012.



Fuente: Sección Micobacterias. Instituto de Salud Pública de Chile.

En cuanto a la distribución de la resistencia por sexo, se observa que hay un mayor número de cepas resistentes a isoniazida, rifampicina y MDR en hombres, en los cuales el 66% (6/9) de las cepas resistentes a isoniazida fueron hombres, el 100% (6/6) de las cepas resistentes a rifampicina y en el caso de las MDR el 56% (9/16) fueron cepas aisladas de hombres.

Conclusiones

- Durante el año 2012, el ISP analizó un total de 334 cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, de las cuales el 40,7% de estas era procedentes de la Región Metropolitana.
- El 53% de las cepas recibidas corresponden a pacientes antes tratados, mientras que el 36% corresponden pacientes vírgenes a tratamiento, en ambos casos provenientes principalmente de la Región Metropolitana.
- El 3,9% de las cepas en pacientes antes tratados, son resistentes a isoniazida, el 2,8% a rifampicina y 2,8% MDR. En pacientes vírgenes a tratamiento, el 5% fueron MDR y el 1,7% resistentes solo a isoniazida. En cepas de pacientes en control de tratamiento, un 14% resultaron cepas MDR y un 4,7% resistentes solo a rifampicina.
- No se detectó resistencia a antibióticos de segunda línea en las cepas estudiadas incluyendo las cepas MDR.
- El 33,3% de las cepas resistentes a isoniazida, proceden de la Región Metropolitana así como el 50% de las cepas resistentes a rifampicina. En las regiones de Arica, Maule, Araucanía y Los Lagos solo se presentan cepas con resistencia a isoniazida. En el caso de las cepas MDR el 50% de las cepas eran provenientes de Región Metropolitana y el 25% de Coquimbo.
- El mayor número de cepas resistentes a isoniazida, rifampicina y MDR corresponden a hombres. Del total de cepas resistentes solo a isoniazida el 66% eran hombres, solo a rifampicina 100% y en el caso de las cepas MDR el 56%.



Referencias

- Programa Nacional de Control y Erradicación de la Tuberculosis (PROCET) 2005-2006. Tuberculosis en Chile. Ministerio de Salud, Chile.
- OMS. Tuberculosis [Internet]. WHO. [citado 16 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
- Ministerio de Salud. Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria. Diario Oficial 2005 10 Mayo; Decreto Supremo N° 158/04.