



Perfil epidemiológico de la tuberculosis extensivamente resistente en el Perú, 2013-2015

Mirtha Gabriela Soto Cabezas¹, César Vladimir Munayco Escate¹, Oscar Escalante Maldonado², Eddy Valencia Torres², Johans Arica Gutiérrez³, Martín Javier Alfredo Yagui Moscoso³

Forma de citar

Soto Cabezas MG, Munayco Escate CV, Escalante Maldonado O, Valencia Torres E, Arica Gutiérrez J, Yagui Moscoso MJA. Perfil epidemiológico de la tuberculosis extensivamente resistente en el Perú, 2013-2015. Rev Panam Salud Publica. 2020;44:e29. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.29>

RESUMEN

Objetivo. Describir las características clínico-epidemiológicas y el perfil de resistencia de los casos de tuberculosis extensivamente resistente (TB-XDR) diagnosticados en Perú entre los años 2013 y 2015.

Métodos. Estudio descriptivo que incluyó a los pacientes que cumplían con la definición de TB-XDR y que fueron notificados al sistema nacional de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud del Perú. Se realizó un análisis descriptivo y se elaboró un mapa de calor basado en la estimación de densidad Kernel para identificar la distribución espacial.

Resultados. Se estimó que los casos de TB-XDR diagnosticados como nuevos representaron 7,3% del total de casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) reportados para el período de estudio, 74% de los casos tenían entre 15 y 44 años y la relación hombre/mujer fue de 1,7. La mitad de los departamentos reportó al menos un caso de TB-XDR, con 42% de casos nuevos sin ningún antecedente de resistencia ni tratamiento previo. En la otra mitad de los departamentos, la mayoría tenían resistencia previa tipo MDR y de tipo pre-XDR. El 57,7% de los casos presentaron resistencia a 5 y 7 drogas y 41,6% presentaba resistencia a 8 y 10 drogas de primera y segunda línea.

Conclusiones. Este estudio ofrece detalles importantes del perfil epidemiológico de la TB-XDR en el Perú, donde se muestra un incremento de los casos de TB-XDR primario; es decir, casos sin antecedentes de enfermedad previa. Además, esta forma de tuberculosis se ha extendido a un mayor número de departamentos del país.

Palabras clave

Tuberculosis extensivamente resistente a drogas; farmacorresistencia bacteriana múltiple; vigilancia epidemiológica; Perú.

La resistencia a fármacos antituberculosis ha complicado el control de esta enfermedad. En el año 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó aproximadamente medio millón de casos nuevos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR) a nivel mundial. En América Latina, Perú concentra 30% de los casos de TB-RR/TB-MDR estimados para la Región, y es el único país de la Región que está dentro de los 30 países con carga alta de TB resistente en el mundo (1, 2).

Dentro de los tipos de resistencia a drogas, la tuberculosis extensivamente resistente (TB-XDR) es la más temida, porque los pacientes son resistentes a los medicamentos más poderosos para el tratamiento de esa enfermedad y las opciones de tratamiento son limitadas. Además, este tipo de TB incrementa la mortalidad, los costos de atención, la demanda a establecimientos de salud con mayor capacidad resolutoria y el uso de nuevas drogas, así como de personal de salud con mayor preparación. Por otro lado, la TB-XDR constituye un desafío para el control

¹ Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud, Lima, Perú. ✉ Mirtha Gabriela Soto Cabezas, gamis11@gmail.com

² Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

³ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

de infecciones al interior de los establecimientos de salud, instituciones cerradas y domicilios de los pacientes afectados (3, 4).

El Perú no es ajeno a este problema de salud pública. El Ministerio de Salud informó que, entre los años 2013 y 2017, se identificaron en promedio 93 casos de TB-XDR por año (mínimo de 77 y máximo de 109) (5, 6).

Por otro lado, Bonilla et al. (7) estimaron la incidencia de TB-XDR en el Perú entre los años 1997 y 2007, y detectaron 6% de pacientes con TB-XDR en 1 989 pacientes TB-MDR, con 91% de estos casos procedentes de la ciudad de Lima. La cohorte de tratamiento para TB-XDR (43 pacientes) mostró 46% de curación y 22% de mortalidad.

Dalton et al. (8) realizaron un estudio prospectivo (2005-2008) en 1 248 pacientes con TB-MDR en ocho países incluido el Perú. Exploraron datos clínicos y epidemiológicos para identificar factores de riesgo asociados a TB-XDR y hallaron que 6,7% de pacientes tenían TB-XDR y que el tratamiento previo con medicamentos de segunda línea aumentaba el riesgo de TB-XDR en más de cuatro veces.

A casi 14 años de identificarse la TB-XDR como tal, se conocen varios factores relacionados con el desarrollo y propagación de esta enfermedad (3, 4, 9), por lo que es importante generar información clave para utilizar en la prevención y control de esta enfermedad.

El presente estudio tiene por objetivo describir las características clínico-epidemiológicas y el perfil de resistencia de los casos de TB-XDR diagnosticados en Perú entre los años 2013 y 2015, con base en la información de la vigilancia epidemiológica de tuberculosis (VTB) y del sistema informático de laboratorio (NETLAB) del Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de TB-XDR por prueba de sensibilidad a drogas notificados al sistema nacional de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud del Perú, durante los años 2013, 2014 y 2015.

Fuentes de información

La VTB se realiza en el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú (CDC-Perú) desde el 2012 y se basa en la notificación sistemática de casos diagnosticados con tuberculosis a través de una ficha epidemiológica completada por el personal de salud que realiza el diagnóstico del caso en todos los establecimientos de salud (ES) del país. La notificación de casos se realiza en el aplicativo electrónico SIEPI-TB disponible en la página web del CDC-Perú.

La notificación de los pacientes con TB resistente se realiza cuando se conoce el resultado del perfil de sensibilidad; para establecer la fecha de diagnóstico de la enfermedad se toma la fecha de resultado de la prueba de sensibilidad. El personal responsable de la VTB del CDC-Perú proveyó asistencia técnica y el monitoreo de la calidad de la información de manera semanal, esto incluyó la revisión semanal de los resultados de prueba de sensibilidad en el NETLAB, para asegurar la notificación de todos los casos resistentes al sistema nacional de vigilancia epidemiológica.

De la base de datos de la VTB, se seleccionaron las variables edad, sexo, ocupación, lugar de residencia, antecedente de contacto, comorbilidades, órgano afectado, baciloscopia de diagnóstico, cultivo y condición de ingreso.

Los resultados de prueba de susceptibilidad a drogas de primera y segunda línea se obtuvieron del NETLAB del Instituto Nacional de Salud.

El NETLAB es un aplicativo basado en la web desarrollado en ASP.NET®, que utiliza una base de datos SQL Server®, el cual permite el registro de muestras de laboratorio de las principales enfermedades de importancia en salud pública en Perú, entre ellas la tuberculosis.

El Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias (LRNM) del Perú utilizó el método de las proporciones en agar en placa (APP) para el diagnóstico de la resistencia a medicamentos antituberculosis de primera y de segunda línea. Sin embargo, es importante resaltar que, en agosto del año 2015, el LRNM realizó la validación e implementación de la prueba de susceptibilidad a levofloxacina en reemplazo de la ciprofloxacina.

Definición de variables y análisis de datos

Se definió la TB-XDR como la TB en un paciente con una cepa de *Micobacterium tuberculosis* con resistencia simultánea a rifampicina, isoniazida, a uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) y al menos una fluoroquinolona (ciprofloxacina o levofloxacina).

También se utilizó la definición de TB-pre-XDR, cuando un caso presentó resistencia TB-MDR y resistencia a fluoroquinolonas o a inyectables de segunda línea, pero no a ambos grupos de medicamentos (10).

Se realizó un análisis descriptivo con base en la obtención de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 11.0®.

Además, se realizó un análisis espacial previa georreferenciación de los casos de TB XDR en el programa R, a través de la librería “ggmap” y la función “geocode”, que permitió identificar la dirección de residencia del paciente y transformarla en coordenadas geográficas. Para garantizar que las coordenadas obtenidas con el programa R reflejaran la ubicación exacta o aproximada, se revisaron una a una en forma manual. Estas coordenadas fueron migradas a ArcGIS® para la identificación de zonas de alta densidad de casos. En relación con la distribución espacial de los casos en Lima y Callao, se elaboró un mapa de calor con base en la estimación de densidad Kernel (KDE, por sus siglas en inglés) (11).

Aspectos éticos

Esta investigación corresponde a datos de fuente secundaria y para el análisis se omitieron datos de identificación de pacientes, como el documento nacional de identidad y nombres y apellidos, a fin de garantizar la confidencialidad de la información. Además, el acceso y uso de la base de VTB fueron aprobados por el CDC-Perú.

RESULTADOS

Entre el 2013 y 2015, se notificaron al sistema de vigilancia del país 291 casos de TB-XDR. De estos, se excluyeron 17 casos

CUADRO 1. Características demográficas de los pacientes con TB-XDR, Perú, 2013-2015

| Características epidemiológicas | Frecuencia N = 274 | Porcentaje (%) |
|--|--------------------|----------------|
| Grupo de edad | | |
| Menores de 15 años | 2 | 0,7 |
| 15 a 34 años | 140 | 51,1 |
| 35 a 44 años | 64 | 23,4 |
| 45 a 64 años | 59 | 21,5 |
| 65 o más años | 9 | 3,3 |
| Sexo | | |
| Masculino | 174 | 63,5 |
| Femenino | 100 | 36,5 |
| Ocupación | | |
| Su casa ^a /desempleado | 90 | 32,8 |
| Estudiante | 28 | 10,2 |
| Ocupaciones elementales | 18 | 6,6 |
| Conductor en transporte público | 14 | 5,1 |
| Vendedor/comerciante | 10 | 3,6 |
| Profesionales | 10 | 3,6 |
| No registra | 104 | 38,0 |
| Lugar de residencia | | |
| Lima y Callao | 240 | 87,6 |
| Ica | 10 | 3,6 |
| La Libertad | 5 | 1,8 |
| Ancash | 4 | 1,5 |
| Otros ^b | 15 | 5,5 |
| Antecedentes de contacto con casos de TB en general | | |
| Sí | 108 | 39,4 |
| No | 166 | 60,6 |
| Antecedentes de contacto con casos de TB-MDR y/o TB-XDR | | |
| Ambos | 62 | 22,6 |
| TB-MDR | 30 | 10,9 |
| TB-XDR | 32 | 11,7 |
| Comorbilidades y factores de riesgo | | |
| VIH positivo | 21 | 7,7 |
| Diabetes | 24 | 8,8 |
| Consumo de alcohol | 12 | 4,4 |
| Consumo de drogas | 25 | 9,1 |
| Grupos de riesgo | | |
| Gestante | 3 | 1,1 |
| Personas privadas de libertad | 24 | 8,8 |
| Trabajador de salud | 6 | 2,2 |

^a Incluye personas dedicadas al cuidado doméstico de su casa y jubilados.

^b Departamentos de Ucayali, Lambayeque, Piura, Arequipa, Tacna, Puno, Junín, Huancayo y Ayacucho.

Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos del Sistema de vigilancia epidemiológica y del Registro NETLAB.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; TB, tuberculosis; TB-MDR, tuberculosis resistente a múltiples drogas; TB-XDR, tuberculosis extensivamente resistente.

del estudio: en dos de ellos no se encontró perfil de sensibilidad registrado en NETLAB y 15 casos no cumplían con la definición de TB-XDR utilizada para el presente estudio (tres casos eran TB-MDR, dos eran polirresistentes y 10 eran TB-pre-XDR), con un total de 274 casos finales incluidos.

Con respecto a las características sociodemográficas de los pacientes, la mediana de la edad fue 34 años (mínimo de 3 años y máximo de 90 años), 74% de los casos tenían entre 15 y 44 años, y la relación hombre mujer fue de 1,7 aunque en el grupo etario más afectado fue de 2,4. Casi la mitad de los casos reportaron como ocupación al momento del diagnóstico de la enfermedad, trabajo doméstico o cuidado de sus hijos en su casa, ser jubilados, estar desempleado o ser estudiante (cuadro 1).

Del total de casos, 39,4% reportó el antecedente de contacto cercano con un paciente con TB; la mitad de estos refirió que el contacto fue con un caso de TB-MDR o de TB-XDR. Dentro de las comorbilidades descritas, 21 casos (7,7%) tenían serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y 24 (8,8%) tenían diabetes. Entre los factores sociales, se encontró que 12 (4,4%) de los casos reportaron consumo de alcohol y 25 (9,1%), consumo de drogas. Se reportaron tres casos en gestantes, 24 casos eran personas privadas de libertad albergadas en establecimientos penitenciarios y 6 fueron trabajadores de salud (cuadro 1).

Solo se reportó un caso de TB extrapulmonar (de localización meníngea). La gran mayoría de los casos (90,1%) tuvo el primer

CUADRO 2. Características clínicas de los casos TB-XDR, Perú, 2013-2015

| Características | Frecuencia N=274 | Porcentaje (%) |
|--|------------------|----------------|
| Localización | | |
| Pulmonar | 273 | 99,6 |
| Extrapulmonar (meníngea) | 1 | 0,4 |
| Prueba de primera BK al momento del diagnóstico de la TB | | |
| Negativo ^a | 37 | 13,5 |
| Positivo (+) | 85 | 31,0 |
| Positivo (++) | 70 | 25,5 |
| Positivo (+++) | 82 | 29,9 |
| Cultivo | | |
| Positivo en el primer cultivo | 247 | 90,1 |
| Positivo en cultivos posteriores | 27 | 9,9 |
| Condición de ingreso por tratamiento anterior para TB | | |
| Nunca tratado | 115 | 42,0 |
| Recaída | 49 | 17,9 |
| Fracaso | 63 | 23,0 |
| Abandono recuperado | 47 | 17,2 |
| Distribución de casos de TB-XDR, según perfil de resistencia previo | | |
| Con antecedente de resistencia TB-XDR | 26 | 9,5 |
| Con antecedente de resistencia TB-MDR | 79 | 28,8 |
| Con antecedente de resistencia TB-pre-XDR | 46 | 16,8 |
| Con antecedente de otros tipos de resistencia | 8 | 2,9 |
| Sin antecedente de resistencia | 115 | 42,0 |

^a Estos casos tuvieron otras muestras de BK o cultivo positivas en las que se pudo realizar el perfil de sensibilidad para el diagnóstico de la TB-XDR.

Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos del Sistema de vigilancia epidemiológica y del Registro NETLAB.

BK, baciloscopia; TB, tuberculosis; TB-XDR, tuberculosis extensivamente resistente; TB-MDR, tuberculosis resistente a múltiples drogas.

cultivo positivo; en el resto de los casos (9,9%) se tuvo registro de otros cultivos positivos en los que se realizó la prueba de sensibilidad para el diagnóstico de la TB-XDR. Del total de casos, 237 tuvieron resultado de baciloscopia (BK) positiva al momento del diagnóstico de la enfermedad; de estos, 31% fueron positivos (+), 25,5% positivos (++) y 30% positivos (+++). Con respecto al antecedente de tratamiento para TB, más de la mitad de los casos fueron nuevos (42%) o recaídas (18%); de los restantes, 23% fracasaron con esquemas que habían recibido antes y 17,2% fueron abandonos recuperados (cuadro 2).

Del total de casos, se identificó que 26 (9,5%) habían sido diagnosticados como casos de TB-XDR en los años previos al período de estudio. Los 248 restantes fueron casos diagnosticados por primera vez como TB-XDR en el período de estudio; de estos, casi la mitad fueron casos de TB-XDR sin ningún tipo de resistencia previa y, de la otra mitad, la mayoría fueron casos con resistencia previa tipo MDR y de tipo pre-XDR (cuadro 2).

Se estimó que los casos diagnosticados como nuevos en el período de estudio (248) representaron 7,3% del total de casos de TB-MDR reportados por el Ministerio de Salud para este mismo período.

Se reportó al menos un caso de TB-XDR en 13 de los 24 departamentos del Perú, aunque el mayor número de casos se concentró en cuatro departamentos: Lima incluida la provincia de Callao (87,4%), seguido de Ica (3,6%), La Libertad (1,8%) y Ancash (1,5%) (cuadro 1 y figura 1).

En relación con la distribución espacial de los casos en Lima y Callao, en la figura 2 se muestran las áreas de alta densidad (concentración en el espacio) de casos en color rojo. Se diferencian dos grandes grupos: uno que comprende los distritos de

Lima, El Agustino, Ate, Santa Anita, San Luis y La Victoria, y el otro en el distrito de San Juan de Lurigancho.

Con respecto al perfil de resistencia, de los 274 casos notificados solo 3 (1,1%) de los casos fueron resistentes a cuatro drogas (rifampicina, isoniacida, un inyectable de segunda línea y una fluoroquinolona), 57,7% (157) de los casos presentaron resistencia para 5 a 7 drogas a la vez, y 41,6% presentaban resistencia simultánea a más de 8 drogas de primera y segunda línea (cuadro 3).

Sobre la resistencia a otras drogas de primera línea, se encontró resistencia alta a estreptomina (84%) y etambutol (73%). Para los inyectables de segunda línea, más de la mitad de los casos (146) presentaron resistencia simultánea a kanamicina y capreomicina, 22% fueron resistentes solo a kanamicina y 21% resistente solo a capreomicina. La mayoría de los pacientes fueron sensibles a cicloserina. Con respecto a la resistencia a las fluoroquinolonas, se realizaron pruebas de sensibilidad para ciprofloxacina a 176 pacientes, de los cuales 97% resultaron ser resistentes y se realizaron 106 para levofloxacina, de los cuales 93% resultaron ser resistentes (cuadro 3).

DISCUSIÓN

El presente estudio, muestra que casi la mitad de los casos fueron casos nuevos, sin antecedente de tratamiento previo para cualquier tipo de TB, en un quinto de los casos se reportó el antecedente de contacto con otros casos de TB-XDR o TB-MDR. Además, la TB-XDR afecta a casi todos los distritos de Lima metropolitana y a más de la mitad de los departamentos del país.

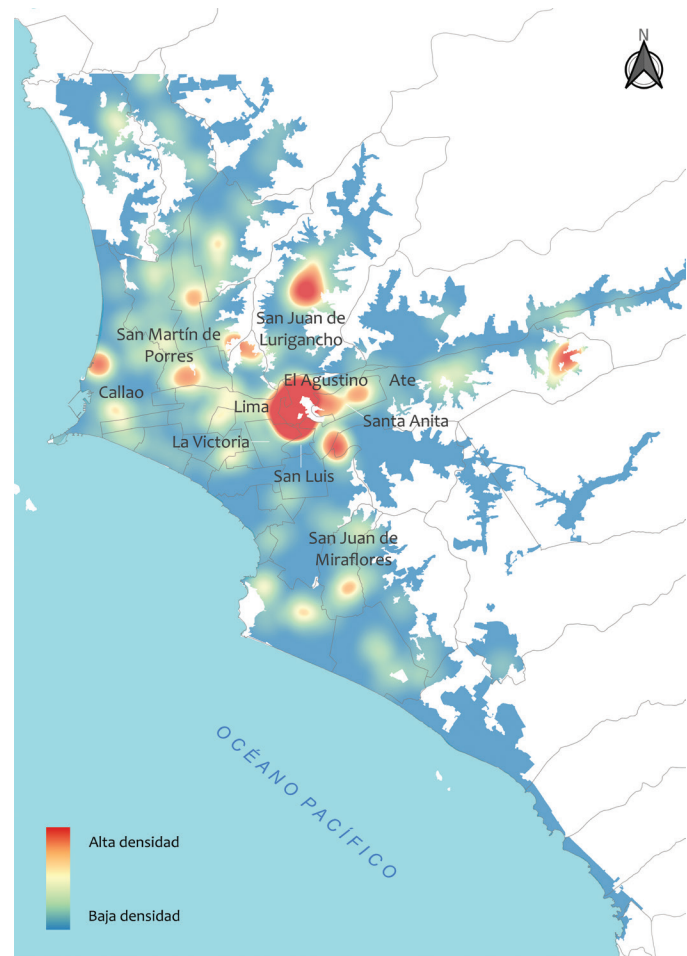
FIGURA 1. Distribución espacial de casos con TB-XDR, Perú, 2013-2015

Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos del Sistema de vigilancia epidemiológica y del Registro NETLAB.

Leyenda: Mapa del Perú dividido en sus 24 departamentos oficiales, los puntos rojos muestran la geoubicación de los casos de TB-XDR. Las fronteras y nombres que se incluyen en este mapa tienen el propósito exclusivo de ilustración, y no implican juicio alguno, ni aval o aceptación por parte de la Revista Panamericana de Salud Pública o la Organización Panamericana de la Salud.

En el Perú, los esquemas de tratamiento para TB se dividen en dos grupos: i) esquemas para TB sensible, y ii) esquemas para TB resistente a medicamentos, este último con base en esquemas estandarizados elaborados a partir de los perfiles de resistencia inicial a isoniácida y rifampicina. Para los esquemas individualizados a partir de la prueba de sensibilidad convencional a medicamentos de primera y segunda línea para el caso de TB-XDR, se implementó el esquema con medicamentos del grupo 5 de la agrupación de medicamentos antituberculosos recomendada por la OMS (3). Por otro lado, desde el año 2012 se implementa en el país el acceso universal a pruebas rápidas directas (a partir de esputo) para detectar resistencia a isoniácida y rifampicina y, prueba de sondas de ADN en línea (Genotype MTBDRplus®) (6). Además, en época reciente se ha incluido el GeneXpert® en varios departamentos.

Los casos nuevos de TB-XDR reportados entre los años 2013 y 2015 al sistema de vigilancia del Perú representan 75% de los casos de TB-XDR reportados en el período de estudio para la Región de las Américas (2). Además, constituyen 7,3% de los casos de TB-MDR reportados por el Ministerio de Salud del

FIGURA 2. Mapa de densidad Kernel de casos de TB-XDR, provincias de Lima y Callao, Perú, 2013-2015

Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos del Sistema de vigilancia epidemiológica y del Registro NETLAB.

Leyenda: Mapa de la provincia de Lima y Callao del Perú. Donde se muestra un mapa de calor para identificar áreas de alta densidad (concentración en el espacio), a mayor intensidad de color hacia el rojo mayor densidad de casos. Las fronteras y nombres que se incluyen en este mapa tienen el propósito exclusivo de ilustración, y no implican juicio alguno, ni aval o aceptación por parte de la Revista Panamericana de Salud Pública o la Organización Panamericana de la Salud.

Perú para este mismo período (5). Este porcentaje fue 1,3% mayor a lo reportado para el país en años anteriores (7).

Entre los años 2006 y 2008, la TB-XDR en el Perú se concentraba solo en algunos distritos de Lima y Callao (12). Casi 10 años después, nuestro estudio muestra que se ha extendido a casi todos los distritos de Lima y Callao y a más de la mitad de los departamentos del país.

Un estudio realizado en África (13) identificó que los casos de TB-XDR se agrupaban en zonas críticas con más indicadores de pobreza. Nuestro estudio evidenció también zonas de mayor concentración de casos, con frecuencia en áreas con mayor porcentaje de pobreza. La TB es una enfermedad que tiene una estrecha relación con los determinantes sociales de la salud, por lo que su abordaje debe incluir un enfoque multisectorial.

El principal mecanismo de transmisión de la TB es por exposición directa, cercana y prolongada a otras personas que presenten la enfermedad. Esto es similar en los casos de TB resistente: un estudio realizado en el Perú (14) identificó que el contacto con paciente TB-MDR o TB-XDR era un factor de riesgo para desarrollar TB-resistente primaria. Nuestro estudio

CUADRO 3. Perfil de resistencia de los casos TB-XDR, Perú (2013-2015)

| Perfil de resistencia | Frecuencia | Total de resultado | Porcentaje (%) |
|---|------------|--------------------|----------------|
| N° de drogas a la que es resistente | | | |
| 4 | 3 | 274 | 1,09 |
| 5 a 7 | 157 | 274 | 57,30 |
| 8 a 10 | 114 | 274 | 41,61 |
| Resistencia otras drogas de primera línea | | | |
| Resistencia a etambutol | 199 | 270 | 73,70 |
| Resistencia a estreptomina | 230 | 273 | 84,25 |
| Resistencia a etionamida | 148 | 271 | 54,61 |
| Resistencia a ácido paraaminosalicílico | 24 | 271 | 8,86 |
| Resistencia a pirazinamida | 126 | 214 | 58,88 |
| Resistencia a inyectables de segunda línea | | | |
| Resistencia solo a kanamicina | 60 | 274 | 21,90 |
| Resistencia solo a capreomicina | 58 | 274 | 21,17 |
| Resistencia solo a cicloserina | 1 | 274 | 0,36 |
| Resistencia a kanamicina y capreomicina | 146 | 274 | 53,28 |
| Resistencia a kanamicina y cicloserina | 0 | 274 | 0,00 |
| Resistencia a capreomicina y cicloserina | 4 | 274 | 1,46 |
| Resistencia a los 3 inyectables | 5 | 274 | 1,82 |
| Resistencia a quinolonas | | | |
| Resistencia a levofloxacina | 99 | 106 | 93,40 |
| Resistencia a ciprofloxacina | 171 | 176 | 97,16 |

Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos del Sistema de vigilancia epidemiológica y del Registro NETLAB.

identificó que 40% de los casos refirió el antecedente de contacto con un paciente con TB; en 12% de estos se pudo identificar que el contacto era un caso TB-XDR y en 11% TB-MDR. Nuestro estudio no pudo identificar cuántos de estos casos fueron captados por el estudio de contactos, pero en otro estudio (15) se ha descrito 40% de infección latente y más probabilidad de presentar hallazgos anormales en la radiografía de tórax en contactos de casos de TB-MDR que de TB sensible. Por otra parte, Otero et al. (16) identificaron que 59% de contactos diagnosticados con TB ocurrió luego de seis meses del diagnóstico del caso índice; es decir, no fueron captados como parte de las actividades programadas por el programa de control. Cabe aclarar que este estudio no evaluó si era similar o no en casos de TB resistente.

Nuestro estudio muestra que casi la mitad (42%) de los casos de TB-XDR no tuvieron tratamiento antituberculoso previo, cifra cuatro veces mayor a lo reportado 10 años antes para nuestro país (7), donde solo 12% de casos de TB-XDR no tenían tratamiento previo. Bhering et al. (17) reportaron, en Brasil, una cifra menor (29%) a la de nuestro estudio. Es importante también mencionar los esfuerzos del país por mejorar el acceso y la cobertura del diagnóstico de la TB resistente (6) que contribuye a evidenciar, en cierta medida, el incremento de la transmisión de la TB-XDR en comunidad.

Por otro lado, es importante resaltar que, todavía, un grupo de pacientes tuvo el antecedente de haber recibido tratamiento antituberculoso previo (aproximadamente 58%), y que fue menor que lo reportado en estudios anteriores para nuestro país (7) y para Brasil (17). Se ha descrito que el tratamiento previo con drogas de segunda línea, así como la prescripción inadecuada de terapia combinada de medicamentos para la tuberculosis, incluida la selección, dosificación y dispensación incorrectas del medicamento, además de retrasos en el diagnóstico de tuberculosis farmacorresistente, pueden contribuir con

la aparición de un mayor número de formas resistentes (4,8,18) y el consiguiente aumento en la proporción de casos de TB-XDR primaria. Además, en su estudio sobre el manejo programático de pacientes TB-pre-XDR en el Perú, Alarcón et al. (10) identificaron que el antecedente de tratamiento previo se asociaba con resultados de tratamiento no exitoso en este grupo de pacientes.

Casi la mitad de los casos nuevos de TB-XDR de nuestro estudio fueron diagnosticados antes con algún tipo de resistencia, el mayor porcentaje con resistencia MDR y pre-XDR. La revisión de Flor de Lima y Tavares del año 2014 describe que los casos de TB-pre-XDR tienen un mayor riesgo de desarrollar TB-XDR (19). Alarcón et al. (10) describen que no se utilizaban las mismas estrategias de tratamiento en los pacientes con TB-pre-XDR que en los casos de TB-XDR, y que los pacientes con este tipo de TB habían tenido tasas de éxito de tratamiento más bajas que los casos de TB-XDR.

Se ha descrito que factores de riesgo como el desempleo, el abuso del alcohol y el consumo de sustancias psicoactivas se asociaron con la resistencia a las drogas de segunda línea (4, 8, 19). En nuestro estudio, se reportó casi 10% de casos con antecedente de consumo de drogas y 4% con alcoholismo. Se ha descrito también la asociación de estos factores con fallas en el tratamiento (20-22), por lo que resulta importante conocer e identificar a los pacientes con este perfil y trabajar acciones de control y prevención específicas.

Las comorbilidades más frecuentes encontradas en nuestro estudio fueron VIH y diabetes, que se presentaron casi en el 10% de los casos. Esto también fue señalado por otros estudios donde se ha descrito porcentajes mayores al de nuestro estudio, con la TB-XDR identificada como un factor de riesgo para desarrollar diabetes o viceversa, y también se reportó mayor porcentaje de comorbilidad VIH en pacientes con TB resistente que con TB sensible (17, 19).

Un alto porcentaje de casos presentaron resistencia simultánea a más de 8 drogas. La estreptomycinina y el etambutol son las drogas de primera línea con mayor porcentaje de resistencia. La kanamicina y la capreomicina son los inyectables de segunda línea que reportaron mayor porcentaje de resistencia. La TB-XDR es producida por bacterias resistentes a las drogas antituberculosas más efectivas, y se puede presentar un alto porcentaje de resistencia a las demás drogas de primera línea y a la mayoría de segunda línea, como se muestra en el presente reporte. Pocos estudios (4, 10, 17, 23) han evaluado los diferentes patrones de resistencia de la TB-XDR y, más aún, su relación con el fracaso del tratamiento de TB resistente.

Este estudio tiene limitaciones que son inherentes a estudios retrospectivos de fuentes secundarias. Con respecto a la falta de registro de información para ampliar el análisis de algunas variables; por ejemplo, se pudo obtener datos de antecedente de tratamiento previo, aunque no se logró identificar la cantidad de tratamientos previos o el tipo de esquema recibido: esta información hubiera sido más específica para analizar su relación con el perfil de resistencia presentado. Por otro lado, la definición de XDR utilizada en este estudio es diferente a la definición recomendada por la OMS (3), dado que en nuestro país no se realizaron pruebas de sensibilidad para todas las fluoroquinolonas a la vez. Hasta mediados del año 2015, solo estaba implementada la detección de resistencia para ciprofloxacina; recién en ese año se implementó la metodología para las pruebas de resistencia para levofloxacina, pero no se realizan para otras fluoroquinolonas. Por lo tanto, es probable que exista una subestimación de la carga real de TB-XDR, ya que antes del 2015 no se identificaron los casos resistentes a levofloxacino. Por otra parte, no se estarían identificando los casos con resistencia a moxifloxacina, que es un medicamento que se utiliza como parte del esquema nacional. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, el estudio aporta información relevante y

útil para las acciones de prevención y control de la TB-XDR en el país y en América Latina.

CONCLUSIONES

Este estudio proporciona detalles importantes del perfil epidemiológico de la TB-XDR en el Perú, donde se muestra un incremento de los casos de TB-XDR primaria; es decir, casos sin antecedentes de enfermedad previa, un alto porcentaje de casos con resistencia simultánea a más de 8 drogas y una extensión de la enfermedad a más departamentos del país (se han reportado casos en más de la mitad de los departamentos del Perú). Esto pone en evidencia la necesidad de evaluar el control de infecciones o la aplicación de medidas más efectivas para reducir la transmisión de TB, sobre todo en las áreas identificadas como críticas o calientes (aquellas que concentran el mayor número de casos).

Contribuciones de los autores. MGSC y MJAYM concibieron el estudio original, MGSC, OEM y EVT recolectaron los datos, MGSC, JAG, OEM y EVT analizaron los datos, MGSC, CVME y MJAYM interpretaron los resultados y escribieron el manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

Agradecimientos. Los autores agradecen a la Red Nacional de Epidemiología por los esfuerzos y el trabajo dedicado en la implementación y desarrollo de la vigilancia de tuberculosis en el Perú.

Conflicto de intereses. Ninguno declarado por los autores.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la *RPSP/PAJPH* y/o de la OPS.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. [Internet]. Geneva. WHO; 2018 [citado 1 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis in las Américas, 2018 [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2018 [citado 14 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49510>
- World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014. [Internet]. WHO; 2014 [citado 14 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/pdf/Bookshelf_NBK247420.pdf
- Wilson JW, Tsukayama DT. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Principles of Resistance, Diagnosis, and Management. Mayo Clinic Proceedings. 1 de abril de 2016;91(4):482-95.
- Ministerio de Salud. DPCTB: Tablero de datos. Sala situacional. [Internet]. Lima, Perú: Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis; 2015-2018. 2018 [citado 27 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>
- Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. junio de 2017;34:299-310.
- Bonilla CA, Crossa A, Jave HO, Mitnick CD, Jamanca RB, Herrera C, et al. Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: cure is possible. PLoS ONE. 13 de agosto de 2008;3(8):e2957.
- Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Campos Caoili J, Cho S-N, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. Lancet. 20 de octubre de 2012;380(9851):1406-17.
- Tiberi S, Zumla A, Migliori GB. Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Epidemiology, Clinical Features, Management and Treatment. Infect Dis Clin North Am. 2019;33(4):1063-85.
- Alarcón V, Alarcón-Arrascue E, Mendoza-Ticona A, Obregón G, Cornejo J, Vargas D, et al. Programmatic management of patients with pre-extensively drug-resistant tuberculosis in Peru, 2011-2014. Int J Tuberc Lung Dis. 01 de 2018;22(10):1220-6.
- Bowman A, Azzalini A. Applied smoothing techniques for data analysis : the kernel approach with S-Plus illustrations. Oxford New York: Oxford University Press; 1997:xi-193.
- Del Castillo H, Mendoza-Ticona A, Saravia JC, Somocurcio JG. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas (TB MDR/XDR) en el Perú: situación y propuestas para su control. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. julio de 2009;26(3):380-6.
- Peterson ML, Gandhi NR, Clennon J, Nelson KN, Morris N, Ismail N, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis «hotspots» and sociodemographic associations in Durban, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 01 de 2019;23(6):720-7.
- Avalos-Rodríguez AC, Imán-Izquierdo FJC, Virú-Loza MA, Cabrera-Rivero J, Zárate-Robles AE, Meza-Monterrey MC, et al.

- Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*. julio de 2014;75(3):233-6.
15. Fox GJ, Anh NT, Nhung NV, Loi NT, Hoa NB, Ngoc Anh LT, et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 01 de 2017;21(3):297-302.
 16. Otero L, Shah L, Verdonck K, Battaglioli T, Brewer T, Gotuzzo E, et al. A prospective longitudinal study of tuberculosis among household contacts of smear-positive tuberculosis cases in Lima, Peru. *BMC Infect Dis*. 8 de junio de 2016;16:259.
 17. Bhering M, Duarte R, Kritski A. Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000-2016. *PLOS ONE*. 20 de noviembre de 2019;14(11):e0218299.
 18. Ennassiri W, Jaouhari S, Cherki W, Charof R, Filali-Maltouf A, Lahlou O. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Morocco. *J Glob Antimicrob Resist*. diciembre de 2017;11:75-80.
 19. Flor de Lima B, Tavares M. Risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis: a review. *Clin Respir J*. enero de 2014;8(1):11-23.
 20. Kurbatova EV, Taylor A, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis (Edinb)*. septiembre de 2012;92(5):397-403.
 21. Di Gennaro F, Pizzol D, Cebola B, Stubbs B, Monno L, Saracino A, et al. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2017;103:44-51.
 22. Kendall EA, Theron D, Franke MF, van Helden P, Victor TC, Murray MB, et al. Alcohol, hospital discharge, and socioeconomic risk factors for default from multidrug resistant tuberculosis treatment in rural South Africa: a retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e83480.
 23. Wu X, Yang J, Tan G, Liu H, Liu Y, Guo Y, et al. Drug Resistance Characteristics of Mycobacterium tuberculosis Isolates From Patients With Tuberculosis to 12 Antituberculous Drugs in China. *Front Cell Infect Microbiol [Internet]*. 2019 [citado 31 de enero de 2020];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00345/full>

Manuscrito recibido el 25 de setiembre de 2019. Aceptado para su publicación, tras revisión, el 7 de febrero de 2020.

Epidemiological profile of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru, 2013-2015

ABSTRACT

Objective. Describe the clinical and epidemiological characteristics and resistance profile of cases of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) diagnosed in Peru from 2013 to 2015.

Methods. This descriptive study included patients who met the definition of XDR-TB and were reported to the national epidemiological surveillance system of Peru's Ministry of Health. It used a descriptive analysis and, to identify spatial distribution, a heat map based on kernel density estimation.

Results. It was estimated that XDR-TB cases diagnosed as new represented 7.3% of all multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases reported during the study period; 74% of patients were aged 15 to 44 years old; and the male-female ratio was 1.7. Half of the country's departments reported at least one case of XDR-TB, and 42% of new cases had no history of resistance or previous treatment. In the other half of the departments, the majority had previous MDR and pre-XDR resistance. Among the cases, 57.7% presented resistance to 5 and 7 first- and second-line drugs and 41.6% presented resistance to 8 and 10 drugs.

Conclusions. This study offers important details of the epidemiological profile of XDR-TB in Peru, where there has been an increase in cases of primary XDR-TB; that is, cases with no prior history of disease. Furthermore, this form of tuberculosis has spread to a greater number of departments in the country.

Keywords

Extensively drug-resistant tuberculosis; drug resistance, multiple, bacterial; epidemiological monitoring; Peru.

Perfil epidemiológico da tuberculose extremamente resistente no Peru, 2013-2015

RESUMO

Objetivo. Descrever as características clínico-epidemiológicas e o perfil de resistência dos casos de tuberculose extremamente resistente (TB-XDR) diagnosticados no Peru entre 2013 e 2015.

Métodos. Estudo descritivo que incluiu pacientes que cumpriam a definição de TB-XDR e foram notificados ao sistema nacional de vigilância epidemiológica do Ministério da Saúde do Peru. Foi realizada uma análise descritiva e elaborado um mapa de calor (heat map) com base na estimativa de densidade de Kernel para identificar a distribuição espacial.

Resultados. Estimou-se que os casos de TB-XDR diagnosticados como novos representaram 7,3% do número total de casos de tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR) notificados no período do estudo, 74% dos casos tiveram entre 15 e 44 anos de idade, e a relação homem/mulher foi de 1,7. A metade dos departamentos notificou pelo menos um caso de TB-XDR, e 42% dos casos novos não tinham histórico de resistência ou tratamento prévio. Na outra metade dos departamentos, a maioria tinha resistência prévia do tipo MDR e pré-XDR. Ao todo, 57,7% dos casos apresentaram resistência a 5 e 7 medicamentos e 41,6% apresentaram resistência a 8 e 10 medicamentos de primeira e segunda linha.

Conclusões. Este estudo apresenta detalhes importantes do perfil epidemiológico da TB-XDR no Peru, onde se observa um aumento no número de casos de TB-XDR primária, isto é, casos sem histórico de doença anterior. Além disso, esta forma de TB estendeu-se a um maior número de departamentos do país.

Palavras-chave

Tuberculose extensivamente resistente a medicamentos; farmacorresistência bacteriana múltipla; monitoramento epidemiológico; Peru.
