



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

Patrón de resistencia a drogas antituberculosas en cultivo de secreciones en personal de salud del Hospital Cayetano Heredia de enero del 2012 a abril del 2018.

Nombre del Autor: Capriny Magdalena Bernal Turpo

Nombre del Asesor: Enrique Sergio Valdivia Nuñez

LIMA – PERÚ

2019

II) RESUMEN

El presente estudio tiene como finalidad determinar los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos, la variación de los patrones de resistencia en cada cultivo, los factores que predisponen a tener resistencia a fármacos antituberculosos, así como la ubicación donde estuvo laborando el personal de salud cuando adquirió la infección por el *Mycobacterium tuberculosis*. Será un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. Se tomarán datos de la historia clínica, los cultivos y la sensibilidad serán tomados de la página electrónica del Instituto Nacional de Salud, NETLAB. Se recolectarán los datos en una ficha elaborada para este estudio. Dichos datos nos permitirán conocer los patrones de resistencia, determinar áreas de riesgo de contagio y así tomar medidas preventivas de protección y elaborar un esquema de tratamiento adecuado para el personal de salud de nuestro hospital.

Palabras clave: Tuberculosis, multidrogoresistencia, personal de salud.

INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) es actualmente una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. Es producida por el *Mycobacterium tuberculosis*. Según los últimos reportes hay más de 10 millones de personas infectadas por este bacilo de las cuales 1,6 millones fallecieron debido a esta enfermedad (1), siendo aún más grave la presencia de tuberculosis multirresistente (TB-MDR) que actualmente constituye una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2017 hubo 558 000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina, de los cuales el 82% padecían TB-MDR (1).

El control de la TB en el Perú comienza a inicios de los años 40 con la vacunación con la BCG. A mediados de los 60 se inicia la antibioticoterapia gratuita con isoniacida y estreptomina. En los últimos años de la década de los 70, la seguridad social incorpora los esquemas acortados con rifampicina, isoniacida y pirazinamida (1,2,5)

A comienzos de los 90, en el Perú, se presenta un incremento de los casos reportados de TB-MDR. Sin embargo, los organismos y expertos internacionales sostenían que la TB-MDR era escasamente transmisible y que podía ser controlada aplicando el DOTS (del inglés: *Directly Observed Treatment, Short Course*). A finales de 1997 el programa mundial de TB de la OMS admitió que la TB-MDR era igual de transmisible que la cepa sensible y que había que tratarla. A finales de la década de 1990 se incrementa exponencialmente los casos de TB-MDR y aparecen los primeros casos de TB extremadamente resistente (TB-XDR). Contradictoriamente a este incremento de resistencia en el Perú, en los años 1996-2000, se indica solo realizar pruebas de sensibilidad a pacientes que fracasaban en dos oportunidades al tratamiento. En el año 2001 era necesaria la firma del médico neumólogo o del consultor del Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio (CERI) para autorizar la realización de pruebas de sensibilidad (PS), así como el inicio del tratamiento TB-MDR. En el año 2005 se propone universalizar las PS y brindar el tratamiento para TB-MDR de manera precoz. Para el año 2007 se inició el uso de pruebas rápidas de sensibilidad en América Latina. En el Perú se empezó con el método de la nitrato-reductasa (método GRIESS), seguido años después por el *Microscopic Observation Drug Susceptibility* (MODS). Ambos métodos brindaban resultados en 30 días. Para el año 2010 se inicia el uso de pruebas rápidas moleculares en el Perú y en América Latina (Genotype Plus MDRTB); facilitando la detección de TB-MDR (2,5). Para el año 2017 en el Perú se reportaron 21 860 casos de resistencia a rifampicina, 1508 pacientes con TB-MDR y 83 pacientes con TB-XDR (1). Para el año 2018 en el Perú se reportaron 31 668 casos de TB con una tasa de incidencia de 99.5 por 100,000 habitantes, siendo la ciudad con mayor incidencia Ucayali con 198.1, seguida del Callao con 191.8 y Lima en el cuarto lugar de incidencia con 170.1. La mayor cantidad de casos captados se realizó en los hospitales del ministerio de salud (MINSA) con 22458 casos (10).

Así mismo la detección de la resistencia a medicamentos antituberculosos desde el diagnóstico con el uso de las nuevas pruebas rápidas moleculares (Genotype Plus MDRTB, GeneXpert MTB/RIF) ha hecho que, a nivel mundial, la incidencia de TB se esté reduciendo a un ritmo del 2% anual (1)

Debido a que el personal de salud tiene contacto con estos pacientes, su posibilidad de contagio de TB es mayor, siendo los últimos registros reportados de casos de TB en el

personal de salud desde el año 2013 hasta el 2018, de un total de 1709 casos, de los cuales 1227 tenían localización pulmonar. De estos 814 casos estaban ubicados en hospitales públicos siendo la localización más frecuente de contagio del personal de salud los consultorios externos con 356 casos reportados, seguidos de hospitalización con 166 casos y emergencia con 124 casos reportados. Además, la ciudad con mayor cantidad de casos reportados fue Lima metropolitana con 863 casos teniendo casos de resistencia a medicamentos reportada como monoresistencia 38 casos, 61 casos fueron TB-MDR y 7 casos fueron TB- XDR (10).

Es por esta razón se han realizado estudios de TB en el personal de salud como el estudio realizado en hospital Hipólito Unanue del 2006 al 2013. En este estudio se observó que el 53,6% de los casos tuvo TB pulmonar sensible y el 14,3% TB-MDR con la prueba de Genotype plus MDRTB (3).

El principal vehículo por el cual surge la resistencia a los medicamentos por *M. tuberculosis* es mediante mutaciones en genes que codifican dianas farmacológicas o enzimas habilitantes (6,8). Asimismo, existe una resistencia adquirida que surge principalmente de las mutaciones cromosómicas bajo la presión selectiva del uso de antibióticos (6). Es así que se describen dos tipos de resistencia como son la *resistencia primaria*, la cual se produce cuando las cepas resistentes se transmiten a un nuevo huésped y la *resistencia secundaria*, que se produce debido a cambios fenotípicos después de una resistencia inicial a los medicamentos (6,8). Teniendo como factores de riesgo la exposición previa a medicamentos antituberculosos por abandonos al tratamiento, recaída dentro de los primeros seis meses de haber culminado el esquema de tratamiento, recaída posterior a haber culminado el tratamiento con medicamentos de segunda línea, antecedentes de tratamientos múltiples y el uso irregular del tratamiento antituberculoso, abandono y terapia no supervisada. En otros estudios clínicos se observó que pacientes con tuberculosis en menores de 65 años tenían 2,5 veces más probabilidades de tener TB-MDR que aquellos que son mayores de 65 años (6,7).

Los factores de riesgo socioeconómicos o conductuales para la TB-MDR son la atención médica deficiente, ser usuarios de drogas intravenosas, personas sin hogar y estar recluso en un centro penitenciario. La presencia de estos factores mostró tener el doble de incidencia de TB-MDR (4,9).

Las comorbilidades también son factores de riesgo para TB-MDR, como la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia renal crónica. La obesidad asociada a la diabetes mellitus tipo 2 puede asociarse a una concentración subterapéutica del fármaco lo que podría conducir a la resistencia adquirida. Otro factor de riesgo importante es ser trabajador de salud por la exposición constante a pacientes con TB e incluso TB resistente (4,9).

La resistencia de bajo nivel a la isoniacida es definida como una concentración mínima inhibitoria (CMI) para *M. tuberculosis* mayor de 0,1 mg/ml pero menor de 1 mg/ml. Se asocia sobre todo a mutaciones puntuales o deleciones cortas dentro del gen catalasa-peroxidasa (katG), conservando cierto grado de actividad enzimática. La resistencia en la región reguladora de un gen secundario involucrado en la síntesis del ácido micólico (inhA) también confiere resistencia a la isoniacida (4-9).

Aproximadamente el 95% de la resistencia a la rifampicina deriva de una mutación o deleción puntual en una región de 81 pares de bases del gen que codifica la subunidad b de la ARN polimerasa (rpoB) (9).

La resistencia al etambutol se asocia con mutaciones puntuales en la enzima arabinosil transferasa embB, la cual es codificada por el gen embB (9).

La resistencia primaria a estreptomocina se observa con mayor frecuencia en poblaciones de pacientes con incidencia elevada de resistencia a isoniacida y en el 80% de las cepas resistentes a isoniacida-rifampicina. Esta resistencia a ésta se relaciona con mutaciones que afectan a la proteína de unión ribosómica (4-9).

La resistencia a la amikacina y a la kanamicina proviene del cambio A-a-G en un par de bases en la región 1400 del gen rrs del ARN ribosómico 16-S (4,6,7,8,9)

La mayoría de las mutaciones de resistencia PAS adquiridas en M. tuberculosis se han asignado hasta ahora a thyA, folC, dfrA y ribD(4).

La resistencia a pirazinamida primaria se observa en menos del 1% de las cepas, pero casi el 50% de las cepas de TB-MDR con resistencia a la combinación de isoniacida y rifampicina. Presentando mutaciones en el gen que codifica la pirazinamidasa (pncA) y la proteína S1 ribosomal 30S (rpsA). La sobreexpresión de rpsA aumenta la resistencia a pirazinamida (4).

Dentro de la resistencia intrínseca el M. tuberculosis ha desarrollado múltiples mecanismos moleculares que permiten neutralizar la citotoxicidad de la mayoría de los productos químicos tóxicos, incluidos los antibióticos (permeabilidad de la pared celular, mecanismos de resistencia especializado, alteración del objetivos, mimetismo objetivo modificación de drogas, degradación de drogas, eflujo de drogas, actividad bactericida de drogas y estrés oxidativo en micobacterias y tolerancia fenotípica (4-9).

Por todo lo descrito previamente es importante determinar los patrones de resistencia y variación de los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos del personal de salud asimismo ubicar el lugar donde se encontraba laborando y que factores de riesgo predispone que este personal de salud adquiera la enfermedad. Dichos datos ayudaran a poder tomar medidas preventivas y elaborar un esquema de tratamiento adecuado para el personal de salud de nuestro hospital.

IV) OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos en el personal de salud del hospital Cayetano Heredia de enero del 2012 a abril del 2018.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar las características epidemiológicas de los trabajadores de salud con tuberculosis pulmonar / extrapulmonar del hospital Cayetano Heredia de enero del 2012 a abril del 2018.
- Determinar los patrones de resistencia más frecuentes en el personal del salud con tuberculosis pulmonar /extrapulmonar del hospital Cayetano Heredia de enero del 2012 a abril del 2018.
- Determinar la variación de los patrones de resistencia en cada cultivo en el personal de salud del hospital Cayetano Heredia de enero del 2012 a abril del 2018.

- Determinar la ubicación donde estuvo laborando el personal de salud cuando adquirió la infección por el *Micobacterium Tuberculosis* del hospital Cayetano Heredia de enero del 2012 a abril del 2018.

V) MATERIALES Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

El estudio es descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

POBLACION

Se incluirá a todos los trabajadores del hospital Cayetano Heredia que tuvieron tuberculosis en cualquiera de sus formas pulmonar y extrapulmonar desde enero del 2012 hasta abril del 2018, que cuenten con los siguientes criterios de inclusión:

- Tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar
- Cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*
- Prueba de sensibilidad a drogas de primera y segunda línea
- Tiempo de trabajo en el hospital mínimo de 6 meses

Criterios de exclusión

- Historias clínicas incompletas
- No disponibilidad de resultados de cultivo ni pruebas de sensibilidad

MUESTRA

- Es toda la población que cumpla los criterios de inclusión y exclusión

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES	INDICADORES	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO	
Patrones de resistencia	Cultivos	Resistencias a fármacos contra la tuberculosis	Datos de INS tomados mediante de NETLAB en ficha de recolección de datos	
Factores que predisponen a tener resistencia	Edad	Razón	Datos de Historia clínica	
	Comorbilidades	Determinar enfermedades asociadas	Datos de Historia clínica	
	Uso previo de fármacos antituberculosos	Abandono de tratamiento		Datos de Historia clínica
		Recaída dentro de los 6 meses		Datos de Historia clínica
		Recaída después del alta		Datos de Historia clínica
		Uso irregular de fármaco contra la tuberculosis		Datos de Historia clínica
	Estado nutricional	IMC	Datos de Historia clínica	
	Ocupación	Nominal	Datos de Historia clínica	
Uso de drogas	Nominal	Datos de Historia clínica		
Ubicación	Área del hospital donde labora	Nominal	Datos de Historia clínica	

PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS

- En colaboración con medicina ocupacional se tomaran los datos del personal de salud con diagnóstico de tuberculosis en sus formas pulmonar y extrapulmonar desde enero del 2012 hasta abril del 2018.
- Se recolectara información mediante fichas de recolección de datos (anexo1) adaptada para el estudio donde se recolectará los datos de sensibilidad publicados en el NETLAB (laboratorio de Instituto Nacional de Salud) y la historia clínica de los trabajadores del hospital Cayetano Heredia que cumplan con los criterios de inclusión.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS RECURSOS:

Bienes:

CANTIDAD	DESCRIPCION	PRECIO UNITARIO	TOTAL
2	CD REGABABLE	2.00	4.00
1 MILLAR	PAPEL BOND A4	23.00	23.00
1	TONER DE IMPRESORA	60.00	60.00
50	COPIAS	5.00	5.00
GLOBAL	MATERIAL DE ESCRITORIO	20.00	20.00
		TOTAL	112.00

Servicios:

DESCRIPCION	TOTAL
LUZ	40.00
INTERNET	70.00
TRANSPORTE	50.00
TELEFONIA	20.00
TOTAL	180.00

Humanos:

- Capriny Bernal Turpo

Materiales:

- Se utilizará una ficha de recolección de datos
- Equipos, dispositivos, material de oficina, etc.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

Se solicitará la aprobación por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

Se empleara estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio, mediana) y medidas de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se mostrarán como porcentajes. Para el análisis de datos se empleó el paquete estadístico SPSS v. 22.0

VI) BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la salud (18 de setiembre del 2018). Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Jave O., Contreras M., Hernández A. Situación de la tuberculosis multirresistente en Perú. Acta médica del Peruana. [online]. 2017, vol.34, n.2, pp.114-125. ISSN 1728-5917.
3. Nakandakari M., De la Rosa D.,Gutierrez J., Bryson W. Tuberculosis en trabajadores de salud: Estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. Revista Médica Herediana [online]. 2014, vol.25, n.3, pp.129-134. ISSN 1018-130X.
4. Nguyen L., Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update, Department of Molecular Biology and Microbiology, School of Medicine, Case Western Reserve University, 10900 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44106, USA Arch Toxicol. 2016 July; 90(7): 1585–1604. doi:10.1007/s00204-016-1727-6.
5. Alarcón V., Alarcón E., Figueroa C., Mendoza A., Tuberculosis En El Perú: Situación Epidemiológica, Avances Y Desafíos Para Su Control, Revista Peruana Medicina Experimental y Salud Pública. [online]. 2017, vol.34, n.2, pp.299-310. ISSN 1726-4634. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2384>.
6. Dheda K., GumboT, Maartens GThe epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosiswww.thelancet.com/respiratory Published online March 23, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30079-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6) 3
7. Nahid P.,Dorman S.,Alipanah N. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10.
8. Palomino J. ,Martin A. Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* *Antibiotics* 2014, 3, 317-340; doi:10.3390/antibiotics3030317
9. Al-Saeedi M. Al-Hajoj S. Diversity and evolution of drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* *Infect Drug Resist.* 2017; 10: 333–342. doi: 10.2147/IDR.S144446
10. Sala situacional de Tuberculosis en el Perú. Ministerio de salud del Peru.2019

VII) CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	1/5/18	20/6/18	21/6/18	30/6/18	1/7/18	1/9/18	1/11/18	1/12/18
Arqueo bibliográfico								
Elaboración del Marco Teórico								
Elaboración de Ficha de recolección de datos								
Recolección de Datos								
Procesamiento de Datos								
Análisis de los Datos								
Revisión y corrección del borrado								
Presentación del informe								

VIII) ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS			
NOMBRE		EDAD:	
SEXO:		FECHA :	
BACILOSCOPIA	GEN	TIPO DE MUESTRA	
BK +			
BK++			
BK+++			
SENSIBILIDAD		FECHAS	
ISONIACIDA DOSIS BAJAS			
ISONIACIDA DOSIS ALTAS			
RIFAMPICINA			
ETAMBUTOL			
PIRAZINAMIDA			
LEVOFLOXACINO			
MOXIFLOXACINO			
AMIKACINA			
ESTREPTOMICINA			
CAPREOMICINA			
CICLOSERINA			
ETIONAMIDA			
OTROS			
UBICACIÓN LABORAL			
ANTECEDENTE DE CONTACTO			
LOCALIZACION DE LA TUBERCULOSIS			
TUBERCULOSIS PULMONAR			
TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR			
OCUPACION EN EL HOSPITAL			
VINCULO LABORAL			
COMORBILIDADES			
DROGAS			
USO ANTERIOR DE FARMACOS CONTRA LA TUBERCULOSIS			