



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSTGRADO

“PROPUESTA DE REGÍMENES TERAPÉUTICOS ANTI-TUBERCULOSIS BASADOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD A ISONIACIDA Y RIFAMPICINA, INS 2007 - 2009”

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA**

Carlos Alberto Mendoza Ticona

LIMA – PERÚ

2011

ASESOR DE LA TESIS:

MG. FRINE SAMALVIDES DONGO

JURADO DE LA TESIS:

PRESIDENTE: MG. LEANDRO HUAYANAY

SECRETARIO: MG. JUAN LEMA OSORES

VOCAL: MG. PEDRO LEGUA LEIVA

Lista de abreviaturas:

Cs	Cicloserina
Cx	Ciprofloxacina
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos de Insumos y Drogas
E	Etambutol
Et	Etionamida
ESNPCT	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis
H	Isoniacida
INS	Instituto Nacional de Salud
LRNM	Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias
Lx	Levofloxacina
MODS	Prueba de Susceptibilidad a drogas por observación microscópica (Microscopic Observation Drug Susceptibility)
Mx	Moxifloxacina
NRA	Prueba de reducción de nitrato (Nitrate Reduction Assay)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAS	Ac. Para amino salicílico
PS	Prueba de susceptibilidad
R	Rifampicina
TB-MDR	Tuberculosis multidrogorresistente
TB-XDR	Tuberculosis extensamente/extremadamente resistente
Z	Pirazinamida

Resumen

ANTECEDENTE: Las pruebas rápidas disponibles para diagnosticar TB-MDR solo detectan susceptibilidad a rifampicina (R) o a R y a isoniacida (H).

OBJETIVO: Modelar y seleccionar regímenes para tratar la tuberculosis de acuerdo a su susceptibilidad a H y R.

MÉTODOS: Entre 2007 y 2009 el INS evaluó la susceptibilidad de 13830 aislamientos de *M. Tuberculosis* por métodos convencionales. Los aislamientos se clasificaron según la susceptibilidad a H y R en 4 grupos: G1: H y R sensibles (s), 6155(48,2%); G2: H resistente (r) y Rs, 1975(14,3%); G3: Hs y Rr, 379(2,7%) y G4: Hr y Rr (TB-MDR), 5321(38,5%). Según sensibilidad a las demás drogas y las guías de la OMS, se elaboraron regímenes para cada grupo determinando la proporción de aislamientos susceptibles a 3 o 4 drogas. Se seleccionaron los regímenes con las mayores proporciones de aislamientos susceptibles y con menor costo. Los resultados se ajustaron a edad, género, procedencia y tratamiento previo.

RESULTADOS: Los regímenes seleccionados y su proporción (P) de cepas susceptibles a (n) drogas fueron: G1: HRZ/P(3)=0,995 y HRZE/P(4)=0,991; G2: RZECx/P(3)=0,989 y RZECxKm/P(4)=0,977; G3:HZECx/P(3)=(0,968 y HZECxKm/P(4)=0,954 y G4:EZCxKmCsPAS/P(4)=0,89 y EZCxKmCsPASEt/P(4)=0,923. La procedencia y el tratamiento previo modificaron estadísticamente la posibilidad de tener cuatro drogas efectivas en los regímenes para el G4, el peor escenario fue para pacientes antes tratados de Lima. Se prefirieron regímenes con Km por su menor costo. HRZ fue el más económico (22,8 USD) y EZCxKmCsPASEt el más costoso (2193,6 USD).

CONCLUSIÓN: Basados en la susceptibilidad completa convencional, en tres años de producción del INS, fue posible modelar y seleccionar regímenes basados en la susceptibilidad a H y R que incluyan 3 o 4 drogas activas como indicador de una alta probabilidad de cura. Las nuevas quinolonas deben reemplazar Cx.

Palabras clave: Regímenes anti-Tuberculosis, TB-MDR, Pruebas rápidas, Perú.

Abstract

BACKGROUND: Currently available rapid MDR-TB tests only detect susceptibility to rifampicin (R) or isoniazid (H).

OBJECTIVE: To stratify tuberculosis based on H and R susceptibility and design optimal anti-TB regimens for each group.

METHODS: Between 2007 and 2009, 13,830 *M. tuberculosis* strains were evaluated with conventional DST at the National Institute of Health in Peru. They were classified in four groups: G1: H and R sensitive (s), (n=6,155; 48.2%); G2: H resistant (r) and Rs, (n=1,975; 14.3%); G3: Hs and Rr, (n=379; 2.7%), and G4: Hr and Rr (MDR-TB), (n=5,321; 38.5%). Using the sensitivity to 11 other commonly used drugs and WHO guidelines, optimal anti-TB regimens were designed. Regimens with highest proportion of susceptible strains to 3 or 4 drugs for each group that had the lowest costs were selected. The results controlled for age, sex, place of residence, and previous treatment.

RESULTS: The regimens selected and the proportion (P) of susceptible strains to (n) drugs were: G1: HRZ/P(3)=0.995 and HRZE/P(4)=0.991; G2: RZECx/P(3)=0.989 and RZECxKm/P(4)=0.977; G3:HZECx/P(3)=0.968 and HZECxKm/P(4)=0.954; and G4:EZCxKmCsPAS/P(4)=0.89 and EZCxKmCsPASEt/P(4)=0.923. Previous tuberculosis treatment and place of residency modified the possibility for containing four effective drugs for group 4 with previously treated patients living in Lima being at highest risk. The cheapest regimen was HRZ (22.80 USD) while the most expensive was EZCxKmCsPAS (2,193.60 USD).

CONCLUSION: It is possible to stratify based on H and R DSTs and select standard regimens that include 3 or 4 active drugs with high expected cure rates. New fluoroquinolones must replace Cx.

Key words: Anti - tuberculosis regimens, rapid tests, MDR-TB, Peru

Introducción

El incremento progresivo de la resistencia a drogas anti-tuberculosis constituye una barrera para controlar la tuberculosis (TB) en el mundo. ^[1,2] Cada año se producen medio millón de casos nuevos de TB multidrogorresistente (TB-MDR), definida por la resistencia simultánea a isoniacida (H) y rifampicina (R). En el 2009, 58 países reportaron casos de TB-MDR con resistencia extendida a las quinolonas y drogas parenterales de segunda línea, patrón de resistencia que recientemente se ha definido como TB extensa o extremadamente resistente (TB-XDR). ^[3,4]

En países en desarrollo existe una escasa capacidad de los laboratorios de tuberculosis para realizar pruebas de susceptibilidad (PS), por lo que sólo el 7% de los casos de TB-MDR son diagnosticados cada año. ^[3,5] Ante esta grave situación mundial, en los últimos años se viene desarrollando y validando pruebas fenotípicas y genotípicas de diagnóstico rápido para la susceptibilidad a R y H que permiten diagnosticarla TB-MDR en un periodo corto de tiempo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los programas nacionales adopten este tipo de pruebas; ^[6,7] sin embargo, sus guías de tratamiento no proponen regímenes o planteamientos terapéuticos específicos basados exclusivamente en la susceptibilidad a H y R. ^[8,9]

En Perú, la TB-MDR y la TB-XDR constituyen un importante problema de salud pública ^[3, 10,11] por lo que progresivamente se viene impulsando el fortalecimiento de la Red de Laboratorios para incrementar su capacidad de producir pruebas de susceptibilidad convencional y rápida. Desde el año 2005 el Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias (LRNM) del Instituto Nacional de Salud (INS), realiza la prueba de susceptibilidad a cinco drogas de primera línea y seis de segunda línea por el método de proporciones en agar Middlebrook 7H10 y los Laboratorios Regionales de

las Direcciones de Salud Lima Ciudad y Lima Este procesan la prueba de susceptibilidad directa por el ensayo de la nitrato reductasa (NRA) o prueba Griess. [12,13] Asimismo, desde el 2008 las regiones de Lima Sur, Callao y Arequipa procesan la prueba MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility). [14-16] Recientemente, debido a la alta prevalencia de TB-MDR en casos nuevos en Perú (5,3%), [17] el INS viene descentralizando las pruebas MODS y Griess en 12 regiones de salud para cubrir las zonas de alta prevalencia de TB-MDR y el LRNM viene validando las pruebas moleculares Genotype® MTBDR*plus* [18] y Genotype®MTBDR*sl*, [19], para detectar TB-MDR y TB-XDR en un plazo menor de 2 días.

En Perú se han desarrollado o validado casi todas las pruebas rápidas actualmente aprobadas por la OMS como MODS, NRA, Genotype® MTBDR*plus* y Gene Xpert MTB/Rif, a pesar de ello; la guía de tratamiento para la TB [20] tampoco considera las opciones terapéuticas basados solamente en la susceptibilidad a H y R. Por otro lado, los médicos frecuentemente consideran que la susceptibilidad a sólo dos drogas es insuficiente para elaborar regímenes anti-TB efectivos que normalmente demanda por lo menos cuatro drogas.

Según datos no publicados del INS, en condiciones operativas existe una demora entre 3 a 5 meses para obtener una PS convencional a partir de la fecha de colección de muestra y hasta un 35% de pruebas rápidas con resistencia a H o R no tienen PS convencional, por lo que en estas condiciones los clínicos disponen transitoriamente por 4 meses la susceptibilidad a H y R; y en la tercera parte de los casos no tendrán una prueba convencional para elaborar regímenes individualizados.

Con la finalidad de contribuir con la terapéutica de la TB en escenarios donde se dispone de PS rápidas y una alta proporción de casos de TB resistente, en el presente estudio nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo general.

Modelar y seleccionar regímenes para tratar la TB de acuerdo a la susceptibilidad a H y R por pruebas de susceptibilidad convencional del INS entre 2007 y 2009.

Objetivos específicos.

- i) Describir la edad, género, procedencia y antecedente de tratamiento de los pacientes cuyos aislamientos de micobacterias se estudiaron en el INS entre el 2007 y 2009.
- ii) Determinar la frecuencia absoluta y proporcional de los cuatro grupos generados por la susceptibilidad a H y R en los aislamientos de *M. tuberculosis* en el INS entre el 2007 y 2009.
- iii) Determinar la sensibilidad a las otras drogas de primera y segunda línea para cada grupo generado por la susceptibilidad a H y R.
- iv) Seleccionar los regímenes anti-TB para cada grupo con la mayor probabilidad de contener tres o cuatro drogas efectivas mediante un modelo aplicado a la base del INS.
- v) Seleccionar los regímenes más costo-efectivos para cada grupo de acuerdo a los precios de las drogas disponibles en el país.
- vi) Ajustar la probabilidad de contener tres o cuatro drogas efectivas de acuerdo a la edad, género, lugar de procedencia y antecedente de tratamiento.

Material y Métodos

Escenario de estudio.

En Perú se estima que cada año se producen entre 35000 a 50000 casos de TB. También se estima que cada año se reportan 17000 casos de TB pulmonar con baciloscopía de esputo positiva, 2500 casos de TB-MDR y 100 casos de TB-XDR. La tasa de incidencia nacional de TB es de 109 casos por 100000 habitantes, la segunda en importancia después de Haití. La prevalencia de TB-MDR primaria y secundaria es de 5,3% y 23,6%, respectivamente. El 60% de casos de TB, el 80% de TB-MDR y el 90% de TB-XDR se producen en Lima-Callao y el 60% son varones, principalmente población económicamente activa.^[21-23]

El LRNM del INS-Perú pertenece a la Red de Laboratorios de Tuberculosis de la OMS y participa en las rondas de evaluación externa de la calidad de los Laboratorios Supranacionales de la OMS. El LRNM recibe cultivos de *M. tuberculosis* de todas las regiones del Perú y evalúa la susceptibilidad a las siguientes drogas: H a dosis baja y alta, R, etambutol (E), estreptomina (S), ciprofloxacina (Cx), kanamicina (Km), capreomicina (Cm), etionamida (Et), cicloserina (Cs) y ácido *p*-amino salicílico (PAS) por el método de proporciones en agar 7H10,^[24] y pirazinamida (Z) por los métodos BACTEC 460 (Becton Dickinson, Cockinville, Maryland USA) y reacción de la pirazinamidasa (reacción de Wayne).^[25] Utiliza cepas de referencia ATCC y H37Rv como control interno de la calidad, lo que garantiza que los resultados sean confiables para su posterior análisis.

El LRNM procesa pruebas de susceptibilidad a cepas procedentes de todas las regiones de salud del Perú. De esta forma, recibe la totalidad de cepas resistentes a H o R de sus laboratorios de referencia regional que procesan pruebas de susceptibilidad convencional o por métodos rápidos: Lima Sur, Lima Este, Lima Ciudad, Callao, Arequipa, Lambayeque y Lima Provincias. Asimismo, recibe cepas de *M. tuberculosis* directamente de las otras regiones del país, como la selva del país.

Clasificación de las cepas de M. tuberculosis de acuerdo a su susceptibilidad a H y R.

Los resultados de las pruebas de susceptibilidad del INS entre el 2007 y 2009 se publicaron en los sistemas informáticos PHLIS, e-CHASQUI y NETLAB consecutivamente. Al inicio del estudio se procedió a crear una sola base de datos en el programa Excel (Microsoft Office 2007), salvando duplicidades y verificando potenciales errores de digitación contrastando información con los formatos impresos de investigación bacteriológica para la solicitud de las PS.

El estudio incluyó a la totalidad de pacientes cuyos aislamientos de *M. tuberculosis* fueron procesados exitosamente en el LRNM entre el primero de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2009. Las cepas de *M. tuberculosis* fueron clasificadas en 4 grupos según el resultado de susceptibilidad a H y R de la siguiente manera:

- Grupo 1: sensible a H y R
- Grupo 2: resistente a H y sensible a R
- Grupo 3: sensible a H y resistentes a R y
- Grupo 4: resistente a H y R (TB-MDR).

Entre los cuatro grupos se comparó el número de cepas por paciente y su distribución según la edad, género, región de salud de procedencia y antecedente de tratamiento previo de cada paciente. La región de procedencia se clasificó en tres grupos importantes, procedentes de Lima o Callao, procedentes de otras provincias y dato no registrado; esto debido a que existe una mayor proporción de resistencia entre los pacientes que proceden de Lima y Callao con respecto al resto del país. El antecedente de tratamiento previo se clasificó en: nuevo, antes tratado y no registrado, de acuerdo al dato consignado en la base electrónica que es tomado de los formatos de solicitud de investigación bacteriológica. Los datos no registrados fueron considerados como datos perdidos para el análisis.

Determinación de la sensibilidad a las otras drogas anti-TB.

Para cada uno de los cuatro grupos de cepas generados por la susceptibilidad a H y R se determinó la sensibilidad e intervalo de confianza al 95% (IC 95%) a cada una de las otras drogas de primera y segunda línea evaluadas en el LRNM del INS. Los valores de sensibilidad de cada droga en los grupos 2, 3 y 4 se compararon con respecto al grupo 1 usando la prueba Chi cuadrado.

Fase de modelación y selección de regímenes.

Considerando los valores de sensibilidad obtenidos y basados en los principios vigentes de terapéutica de la TB y TB resistente propuestos por la OMS, ^[8,9] se modelaron regímenes anti-tuberculosos para cada grupo utilizando los siguientes criterios:

- i) Uso de drogas anti-TB disponibles en el Perú.
- ii) Consideración de los valores de sensibilidad a las drogas de primera y segunda línea en el país.
- iii) Uso de drogas según el orden jerárquico de los grupos 1 al 5 de fármacos anti-tuberculosis de acuerdo a su potencia propuesto por la OMS:

Grupo I: Drogas orales de primera línea,

Grupo II: Drogas parenterales (aminoglucósidos y capreomicina),

Grupo III: Fluoroquinolonas,

Grupo IV: Drogas orales de segunda línea y

Grupo V: Drogas con efectividad incierta.

Los regímenes modelados se probaron en la base de datos de perfiles de resistencia del total aislamientos evaluados en el LRNM del INS entre 2007 y 2009. Se procedió a clasificar cada aislamiento como efectivo (valor de “1”) si contenía tres o cuatro drogas activas en el régimen evaluado y no efectivo (valor de “0”) en caso contrario.

Para cada régimen propuesto se determinó la proporción y el IC 95%, de las cepas susceptibles a 3 y 4 drogas anti-tuberculosas contenidas en cada régimen. Se seleccionaron los regímenes con las mayores proporciones de cepas susceptibles en cada grupo.

Estimación de costos.

La Dirección General de Medicamentos de Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud proporcionó los precios de las drogas anti-TB con los que el Estado

Peruano realizó sus compras en el año 2009. Los costos totales de los regímenes se estimaron según la duración de las fases de los regímenes como lo establece la actual norma técnica de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis en Perú (ESNPCT).^[20] Brevemente, los esquemas para la TB sensible duran 6 meses en total, con una fase diaria de dos meses y una fase de continuación de dos veces por semana de cuatro meses. En el caso de la TB resistente a H o R (pre-MDR), el esquema es diario y dura entre 6 a 9 meses luego de la negativización del cultivo de esputo; y en caso de la TB-MDR, el tratamiento es diario hasta 18 meses luego de la negativización del cultivo de esputo. En los últimos casos, para efectos de la estimación de los costos, se consideró la negativización al segundo mes de tratamiento.

[8,9]

Ajuste de la probabilidad de los regímenes seleccionados según edad, género, procedencia y antecedente de tratamiento.

En un modelo de análisis multi-variado de regresión logística, evaluamos si la posibilidad de incluir tres o cuatro drogas efectivas en los regímenes seleccionados fue modificada por la edad, género, lugar de residencia e historia de tratamiento de los participantes.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron en el programa Stata 10.0 (College Station, TX). La significancia estadística fue establecida a un valor de $p < 0.05$. Todos los resultados se reportaron con intervalos de confianza al 95%.

Finalmente, en un subgrupo de personas co-infectadas con VIH y TB se evaluó si los regímenes seleccionados tenían similares resultados en esta población de pacientes.

Consideraciones éticas.

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y contó con la autorización correspondiente del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Salud.

Resultados

Entre los años 2007 y 2009 el LRNM emitió 13830 resultados de PS a drogas de primera línea en cultivos de *M. tuberculosis* aislados de 12126 personas procedentes de todo el Perú. La distribución de las cepas de *M. tuberculosis* de acuerdo a su susceptibilidad a H y R fue:

- Grupo 1: 6155 (44,5%) cepas sensibles a H y R;
- Grupo 2: 1975 (14,3%) cepas resistentes a H y sensibles a R;
- Grupo 3: 379 (2,7%) cepas sensibles a H y resistentes a R; y
- Grupo 4: 5321 (38,5%) cepas resistentes a H y R (TB-MDR).

El 64,5% de las personas evaluadas fueron de sexo masculino y la edad promedio fue de $33,4 \pm 15,4$ años con un rango de <1 a 96 años. Las personas con TB-MDR tuvieron menor edad ($31,8 \pm 13,8$ años) que el resto de grupos ($P < 0,001$). La mayor proporción de casos de TB-MDR (52,9%) estuvo entre 15 y 29 años.

El 66% de las personas con todas las formas de tuberculosis y el 81% de las personas con TB-MDR procedieron de Lima y Callao. Hubo una mayor proporción de personas nunca tratadas en los grupos 1 y 2, y una mayor proporción de antes tratados en los grupos 3 y 4, (Tabla 1).

En la tabla 2 y en la figura 1, se presenta los valores porcentuales de la sensibilidad a las drogas anti-TB según los grupos generados por la susceptibilidad a H y R. En el grupo 1, las cepas fueron altamente sensibles ($\geq 99\%$) a casi todas las drogas; sin embargo, las sensibilidades más bajas fueron para S y Et y la sensibilidad a E y Z fue de casi 100%. En el grupo 2, el 92,6% de las cepas fueron sensibles a E y Z y sólo el 47% fue sensible a S. En cambio Cx y Cs tuvieron valores de sensibilidad $\geq 99\%$. En el

grupo 3, E tuvo el valor más alto de sensibilidad entre las drogas de primera línea con 94,1%, Cx, Cm, PAS y Cs tuvieron una sensibilidad alta $\geq 98\%$. En el grupo 4, la sensibilidad a E y a Z estuvo alrededor de 60%, mientras que la sensibilidad a dosis altas de H fue de sólo 19,7 % y a S fue de 43%. Entre las drogas de segunda línea, Cx, PAS y Cs tuvieron una sensibilidad $\geq 90\%$, las drogas parenterales entre 80 y 85% y la sensibilidad más baja fue a Et con 73%.

En general, independiente del grupo de susceptibilidad a H y R, las drogas con menor sensibilidad fueron S con 64,4% y Et con 84,7%. En la mayoría de drogas hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo 1 y los otros grupos, siendo la sensibilidad menor en los grupos 2, 3 y 4 con respecto al grupo 1 (Tabla 2).

De los 13830 aislamientos, 12311 (89%) tuvieron PS completa a 11 drogas de primera y segunda línea y fueron considerados para el modelaje de regímenes anti-tuberculosis. La proporción de cepas susceptibles a por lo menos tres o cuatro drogas y su IC 95% para los regímenes modelados para cada grupo, se presentan en las tablas 3 y 4.

En el grupo 1, el 99,5% de las cepas fue susceptible a las tres drogas del régimen HRZ y el 99,1% fue susceptible a las cuatro drogas del régimen HRZE. En el grupo 2, el 98,9% de cepas fue susceptible a ≥ 3 drogas del régimen REZCx y el 98,4% fue susceptible a ≥ 4 drogas del régimen REZCx Cm. En el grupo 3, el 96,8% de cepas fue susceptible a ≥ 3 drogas del régimen HEZCx y el 95,7% fue sensibles a ≥ 4 drogas del régimen HEZCx Cm. En el grupo TB-MDR el 93,1% de cepas fue susceptible a ≥ 4 drogas del régimen EZCx Cm PASEt y el 90,6% lo fue al régimen EZCx Cm PAS.

En la tabla 5 se presentan la estimación de los costos de los regímenes seleccionados según precios en Perú. Los regímenes que contienen capreomicina fueron entre 2 a 6

veces más costosos que los que contienen kanamicina y la diferencia en su efectividad no fue significativa, por lo que se optó por seleccionar los regímenes que contenían kanamicina. El costo en las drogas para tratar una persona con TB sensible a H y R es de 26 dólares, mientras que para a una persona con TB-MDR es de 2200 dólares.

En la tabla 6 se presentan un resumen de los regímenes propuestos para cada uno de los grupos. Los regímenes seleccionados y su proporción (p) de cepas susceptibles a (n) drogas fueron:

- Grupo 1: HRZ/p(3)=0,995 y HRZE/p(4)=0,991
- Grupo 2: RZECx/p(3)=0,989 y RZECxKm/p(4)=0,977
- Grupo 3: HZECx/P(3)=(0,968 y HZECxKm/p(4)=0,954 y
- Grupo 4: EZCxKmCsPAS /p (4)=0,89 y EZCxKmCsPASEt/p (4)=0,923.

En el grupo de TB-MDR se propone dos regímenes de seis y siete drogas, variando en la inclusión de Et para incrementar la posibilidad de 4 drogas efectivas.

Los resultados del análisis multi-variado se presentan en las tablas 7 y 8. Según el modelo de regresión logística la posibilidad de contener tres o cuatro drogas efectivas en los regímenes seleccionados para los grupos 1 y 3 fue independiente a la edad, género, lugar de residencia y antecedente de tratamiento de los pacientes. En el grupo 2, el régimen REZCxKm tuvo mayor posibilidad de tener 4 drogas activas en las cepas aisladas de varones que en las aisladas de mujeres (OR 2,57 IC 95% 1,02-6,45; P=0,043). En el grupo 4 de TB-MDR, ambos regímenes seleccionados no se afectaron por la edad o el género, pero tuvieron menor probabilidad de contener 4 drogas si las cepas aisladas provenían de personas residentes en Lima/Callao o eran de personas con antecedente de tratamiento anti-TB previo. Sin embargo, en todos los escenarios

posibles se supera una proporción mayor a 0,85 que es aceptable en esta forma de tuberculosis. El peor escenario para el régimen EZCxKmCsPAS fue para personas procedentes de Lima/Callao y con historia de tratamiento previo (87,8%) y el mejor escenario fue para aquellos procedentes de otras provincias y sin tratamiento previo (96,3%), (Figura 2).

La evaluación de los regímenes seleccionados en un subgrupo de aislamientos de *M. tuberculosis* procedentes de 135 personas co-infectadas con TB y VIH fue similar a lo reportado en toda la población evaluada en los grupos 1 al 3. Sin embargo, la proporción de cepas sensibles a 4 drogas en los regímenes propuestos para TB-MDR fue menor con respecto a la población total. Así, el régimen EZCxKmCsPAS tuvo cuatro drogas susceptibles en el 72% (IC 95% 61 – 83) de cepas de y el régimen EZCxKmCsPASEt tuvo cuatro drogas susceptibles en el 85% (IC 95% 77% - 95%) de cepas, ambos valores estadísticamente menores que la población total.

Finalmente, en la figura 3 se propone un nuevo modelo para tratar la tuberculosis en escenarios donde se dispone del acceso universal a la susceptibilidad rápida a H y R, que resume la aplicación de los regímenes modelados y seleccionados en esta tesis.

Discusión

El incremento del uso de las pruebas rápidas para detectar la susceptibilidad a H y R en los últimos años y el impulso por implementar su acceso a todo paciente con TB pulmonar en el Perú y el mundo, hacen que los resultados de este estudio sean relevantes para direccionar la terapia antituberculosa. Analizando la base de datos de los últimos tres años del LRNM del Perú hemos modelado y seleccionado los regímenes con mayor probabilidad de contener un número suficiente de drogas efectivas al menor costo posible, para los cuatro resultados que se obtienen al combinar la susceptibilidad a H y R. Este ejercicio operacional podría fácilmente ser reproducido en otros países que ya empezaron o están en proceso de implementar el uso de pruebas rápidas de susceptibilidad a H y R como una intervención de salud pública.

Si consideramos que entre el 80 al 90% de los casos de TB en Perú son susceptibles a H y R, ^[17]una contribución principal de este estudio es demostrar que una alta proporción (99,2%) de estas cepas son susceptibles también a E y Z, con las que se completa el régimen para pacientes nunca tratados en Perú.^[20] Esto implica que en Perú, y posible en otros países, los pacientes con una prueba rápida susceptible a H y R, independientemente de su edad, sexo, procedencia y antecedente de tratamiento, se beneficiarían con el régimen uno por su elevada probabilidad de contener tres o cuatro drogas efectivas. La utilización del régimen HRZ, en personas con TB sensible a H y R brinda una alta posibilidad (99,5%) de que las tres drogas sean efectivas, por lo que podría usarse en personas sin factores clínicos de mal pronóstico (extensión de lesión, presencia de cavernas, co-morbilidad, inmunodeficiencia adquirida, uso de corticoides, neoplasia, etc.) al momento de su diagnóstico, y de esta forma, reducir los efectos adversos asociados a etambutol y el número de tabletas si se usan presentaciones

combinadas fijas, permitiendo mejorar la adherencia, con la misma eficacia ^[26] debido a que la combinación HRZ actúa sobre los diferentes tipos de poblaciones del *M. tuberculosis*. ^[27]

Por el tipo de cepas que se procesan en el LRNM, los aislamientos del grupo 1 no son representativos del país. Como se describió el LRNM recibe cepas de pacientes con factores de riesgo para TB resistente o como parte de la evaluación externa de la calidad de los laboratorios regionales. Para evaluar si realmente las cepas sensibles a H y R son altamente susceptibles a las otras drogas de primera línea, analizamos la base de datos del último estudio de vigilancia nacional de la resistencia a drogas anti-tuberculosis en Perú en el 2006,^[17] donde se estudiaron 2169 cepas de *M. tuberculosis* representativas de todo el país; de ellas 1831 (84,4%) fueron sensibles a H y R, siendo 1830 (99,95%, IC 95% 99,83 - 100,0) sensibles a E y 1599 (87,3%; IC 95% 85,8 - 89,0) sensibles a S. La sensibilidad a ambas drogas en nuestro estudio y en el estudio de vigilancia nacional fue muy similar, por lo que los resultados de los regímenes para el grupo 1 serían confiables y representativos del país. Cabe mencionar que el estudio de vigilancia nacional no evaluó la susceptibilidad a Z.

Las actuales guías de la OMS para tratar la TB resistente no MDR (mono o poli-resistente) ^[9] parten desde la concepción de que se cuenta con una perfil completo de susceptibilidad a las drogas de primera línea. No se han realizado ensayos clínicos controlados y aleatorizados para determinar los mejores regímenes para estas formas de TB resistente no MDR, pero cuando se decide cambiar los regímenes primarios, las guías recomiendan utilizar los regímenes más efectivos lo más pronto posible sin guardar drogas para potenciales fracasos. ^[9] Con estas premisas la guía de la OMS propone el régimen REZ para el caso de resistencia a H (\pm S). Según nuestros

resultados ese régimen lograría un 87% de cepas susceptibles a tres drogas en el grupo 2, subiría a 98,9% si añadimos Cx y a 99,7% si añadimos Cx y Km; por lo que proponemos usar REZCx en casos de no tener marcadores de mal pronóstico clínico iniciales y REZCxKm en caso de presentarlos. En los regímenes propuestos que incluyen Cx, se debe cambiar esta droga por levofloxacin (Lx) o moxifloxacin (Mx) por su relativa mejor efectividad anti-tuberculosis. [28]

En personas con TB resistente a R (grupo 3), la guía de OMS propone el régimen HEZ más una fluoroquinolona, cambiar E o Z por un inyectable cuando una de ellas es resistente y cambiar ambas drogas por un inyectable más una droga oral de segunda línea si las dos son resistentes. [9] Los regímenes que proponemos son similares a los de OMS y no se afectan por la edad, sexo, lugar de residencia y antecedente de tratamiento. Algunos autores recomiendan usar rifampicina como marcador sustitutivo de TB-MDR, [29] por lo que se prescribiría regímenes para TB-MDR evitando el beneficio de H y empleando drogas de segunda línea probablemente de manera innecesaria. Según nuestra base, en tres años de 5700 cepas resistentes a rifampicina, 379 (6,7%) no cumplieron el criterio de TB-MDR.

Para el grupo 4 (TB-MDR), el régimen EZCxKmCsPAS estaría indicado para personas sin marcadores clínicos de mal pronóstico, residentes en provincia y en nunca tratados de Lima y Callao. Se podría añadir Et en casos de presencia de marcadores de mal pronóstico clínico y para personas antes tratadas de Lima y Callao. Sin embargo, es importante destacar que Et es la droga con menor sensibilidad entre las drogas de segunda línea y potencia la toxicidad gástrica del PAS por lo que debe hacerse todo lo posible por evitar su uso simultáneo. [30] Si bien el lugar de residencia y el antecedente de tratamiento afectaron los resultados de estos regímenes, en todos los escenarios

posibles se logra una proporción de cepas sensibles a por lo menos cuatro drogas por encima del 85%, (Figura 2) que es un valor aceptable si consideramos la cronicidad y dificultad del tratamiento de la TB-MDR y el objetivo de la OMS de identificar al 70% y curar a por lo menos el 85% de casos de TB.

El antiguo régimen estandarizado para tratar TB-MDR consistía en EZCxKmEt, en nuestro modelaje en la base del LRNM este régimen alcanzó una proporción de 58,5% de cepas con 4 drogas efectivas. Una cohorte de casos de TB-MDR en Perú tuvo un 48% de cura en estos pacientes usando este régimen, lo que se correlaciona con la baja probabilidad de tener cuatro drogas efectivas en estos pacientes. ^[31]

Este estudio tiene varias limitaciones. Para el caso de cepas sensibles no se tiene una muestra representativa del país debido a que regularmente el INS procesa cepas de personas en riesgo de TB resistente. Sin embargo, este grupo constituyó el más numeroso en la base de datos con el 44,5% y los resultados de susceptibilidad a por lo menos E y S fueron similares a una muestra representativa del país tomada para el tercer estudio de vigilancia nacional. La representatividad de los otros tres grupos estuvo garantizada por los flujos de muestras y cultivos de la Red de Laboratorios de Perú, que logran que las cepas resistentes a por lo menos H o R sean evaluadas para drogas de segunda línea en el LRNM.

Este estudio constituye un ejercicio teórico de modelaje de acuerdo a estándares de terapéutica anti-tuberculosis. Las posibilidades de contener un número de drogas suficiente en diversos regímenes, es uno de los varios criterios que podrían garantizar la efectividad de un régimen para curar la TB. El uso previo de drogas con acción anti-TB, la adherencia al tratamiento y la co-morbilidad son factores determinantes de la respuesta al tratamiento que no se han incluido en el análisis. Para solucionar estas

interrogantes deben hacerse estudios operacionales para evaluar la implementación de estos regímenes como una política nacional en áreas con acceso universal a las pruebas de diagnóstico rápido a H y R. Una de las variables que ha mostrado ser determinante en el perfil de resistencia y en la eficacia de los regímenes para TB-MDR es el número de regímenes usados previamente. ^[32]Lamentablemente, esta información no se reporta al LRNM al momento de solicitar PS por lo que no se ha podido evaluar en el modelo multi-variado.

Según el estudio de vigilancia nacional del año 2006, el 5.9% de los casos de TB-MDR cumplen el criterio de TB-XDR en Perú. ^[17] En la base de datos de este estudio esta proporción fue bastante similar; de 5321 cepas de TB-MDR, 327 (6,1%) cumplieron criterio de TB-XDR, de ellas, el 86% no cumplieron el criterio de contener 4 drogas efectivas en los regímenes planteados para el grupo 4 de TB-MDR. Cómo es conocido en series de Perú y otros países, los pacientes con TB-XDR, han tenido una importante polifarmacia previa. ^[33-35] Los clínicos deberían considerar las drogas usadas previamente por el individuo cuando se decide optar por los regímenes propuestos y hacer los ajustes cuando se disponga de la PS convencional.

Los regímenes evaluados en un subgrupo de personas con VIH y TB-MDR han mostrado una probabilidad menor de contener por lo menos cuatro drogas efectivas, con respecto a la población total de personas con TB-MDR. Este hallazgo refuerza la asociación de resistencia a drogas anti-TB y la infección por el virus del VIH, lo que hace aún más difícil la terapéutica en la co-infección TB y VIH.

Los regímenes propuestos en la tabla 6 se basan en la probabilidad de contener tres o cuatro drogas efectivas. Estos regímenes podrían usarse siguiendo escalas de marcadores clínicos de mal pronóstico reconocidos al momento de diagnosticar TB.

Se concluye que a través de la evaluación del registro de resultados confiables de PS realizadas en laboratorios de referencia y siguiendo guías de terapia anti-TB, se pueden modelar y seleccionar regímenes transitorios basados en la susceptibilidad exclusiva a H y R que sean válidos para escenarios de donde son tomados los datos y posiblemente para escenarios similares. Recomendamos este ejercicio a otros laboratorios de referencia nacional similares al nuestro, principalmente donde se viene impulsando la universalización del acceso al diagnóstico de TB-MDR por pruebas rápidas.

Referencias bibliográficas.

1. Chiang C, Centis R y Migliori G. Drug-resistant tuberculosis: Past, present, future. *Respirology* (2010) 15, 413–432.
2. Sharma S y Mohan A. Multidrug –resistant tuberculosis: A menace that threatens to destabilize tuberculosis control. *Chest* 2006;130:261-272.
3. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. 2010.
4. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis— implications for global public health. *N Engl J Med* 2007;356:656-9.
5. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, Floyd K, Jaramillo E, et al. MDR Tuberculosis – Critical Steps for prevention and control. *N Engl J Med* 2010;363:1050-8.
6. World Health Organization. Global Task Force outlines measures to combat XDR-TB worldwide. Oct 17, 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np29/en/index.html>
7. World Health Organization. Molecular line probe assays for rapid screening of Patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) Policy statement. Disponible en: http://www.who.int/tb/dots/laboratory/lpa_policy.pdf.
8. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed.2009 (WHO/HTM/ TB/2009.420). Geneva,2010
9. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2008/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/index.html
10. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411
11. OPS/OMS. Tuberculosis en las Américas. Reporte Regional 2009 HSD/CD/T/002-10. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2701&Itemid=259
12. Solis LA, Shin SS, Han LL, et al. Validation of a rapid method for detection of M. tuberculosis resistance to isoniazid and rifampin in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:760–764.
13. Asencios L, Yale G, Yagui M. Programmatic implementation of rapid DST for Mycobacterium tuberculosis in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:743-9
14. Caviedes L, Lee TS, Gilman RH, et al. Rapid, efficient detection and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in sputum by microscopic observation of broth cultures. *J Clin Microbiol* 2000;38:1203-8.
15. Coronel J, Roper M, Mitchell S, et al. MODS accreditation process for regional reference laboratories in Peru: validation by GenoType® MTBDRplus. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1475-80.

16. Mendoza A, Castillo E, Gamarra N, et al. Reliability of the MODS assay decentralization process in three health regions in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.* (In press)
17. Asencios L, Quispe N, Mendoza A, et al. Vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosos, Perú 2005 - 2006. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2009-26:278-87.
18. Hilleman D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the Genotype MTBDRplus Assay for rifampicin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2007;45:2635–2640.
19. Hillemann D, Rüsck-Gerdes S and Richter E. Feasibility of the GenoType® MTBDRsl Assay for fluoroquinolone, amikacin/capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* doi:10.1128/JCM.00081-09
20. MINSA, PERU. Actualización del sub numeral 7. Tratamiento de la tuberculosis, de las disposiciones específicas, N°041-MINSA/DGSP-V.01 “Norma Técnica de Salud para el control de la Tuberculosis” aprobada por R.M. N° 383-2006/MINSA. 2010.
21. Bonilla C. Situación de la tuberculosis en el Perú. *Acta Med Per* 2008; 25:163-170
22. MINSA – ESN PCT. Situación de la Tuberculosis en el Perú. Informe de Gestión – 2008. Disponible en:
<ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/InfEvaluacion2008.pdf>
23. World Health Organization. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Fourth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394. Disponible en:
www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf
24. Kent and Kubica. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. USDHHS. Centers for Disease Control, Atlanta, Ga. 1985.
25. McClatchy J, Tsang A, and Cernich M. Use of Pyrazinamidase Activity in *Mycobacterium tuberculosis* as a Rapid Method for Determination of Pyrazinamide Susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20: 556-557
26. Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707–712.
27. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:796–806.
28. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 ;23:CD004795.
29. Shah NS, Lan NT, Huyen MN, et al. Validation of the line-probe assay for rapid detection of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:247-52.

30. Nathanson E et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(11):1382–1384.
31. Suarez P G, Floyd K, Portocarrero J, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359: 1980–1989.
32. Rich M, Socci A, Mitnick C, et al. Representative drug susceptibility patterns for guiding design of retreatment regimens for MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:290-296.
33. Shin SS, Keshavjee S, Gelmanova IY, Atwood S, et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:426-32.
34. Bonilla CA, Crossa A, Jave HO, et al. *PLoS One*. Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: cure is possible. 2008 ;3(8):e2957.
35. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2008;359:563-74.

Tabla 1 Comparación de características demográficas según grupo de susceptibilidad a H y R, INS-Perú, 2007 – 2009.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	P*	Total
Número de personas	5848 (48,2)	1855 (15,3)	337(2,8)	4086 (33,7)		12126
Número de PS, n (%)	6155 (44,5)	1975 (14,3)	379 (2,7)	5321 (38,5)		13830
PS por persona	1,05	1,06	1,12	1,3	<0,001	1,14
PS completas (11 drogas)	5249 (85,3)	1823 (92,3)	352 (92,9)	4887 (91,8)		12311
Promedio de edad ± DE, años	34,6 ± 16,4	33,8 ± 15,7	32,6 ± 14,2	31,8 ± 13,8	<0,001	33,4 ± 15,4
Grupos de edad †						
Menores de 15 años, n (%)	192 (3,7)	54 (3,1)	7 (2,2)	102 (2,2)	<0,001	355 (3,0)
Entre 15 y 29 años, n (%)	2275 (44,3)	809 (46,1)	166 (50,9)	2446 (52,9)	<0,001	5696 (48,1)
Entre 30 y 44 años, n (%)	1422 (27,7)	514 (29,3)	93 (28,5)	1299 (28,1)	0,655	3328 (28,1)
Entre 45 y 59 años, n (%)	729 (14,2)	226 (12,8)	40 (12,3)	518 (11,2)	<0,001	1513 (12,8)
Más de 60 años, n (%)	515 (10,3)	153 (8,7)	20 (6,3)	260 (5,6)	<0,001	948 (8,0)
No registrado, n (%)	1022 (16,6)	219 (11,1)	53 (14,0)	696 (13,1)	<0,001	696 (13,1)
Género						
Femenino, n (%)	2099 (34,1)	660 (33,4)	131 (34,6)	2074 (39,0)	<0,001	4964 (35,9)
Masculino, n (%)	4052 (65,9)	1314 (66,6)	248 (65,4)	3243 (61,0)		8857 (64,1)
Procedencia						
Lima y Callao, n (%)	2987 (48,5)	1534 (77,7)	278 (73,4)	4312 (81,0)	<0,001	9111 (65,9)
Provincias, n (%)	3168 (51,5)	441 (22,3)	101 (26,7)	1009 (19,0)		4719 (34,1)
Antecedente de tratamiento †						
Nunca tratado, n (%)	2645 (64,8)	949 (65,1)	94 (39,2)	1183 (40,6)	<0,001	4871 (56,0)
Antes tratado, n (%)	1434 (35,2)	509 (34,9)	146 (60,8)	1733 (59,4)		3822 (44,0)
No registrado, n (%)	2076 (33,7)	517 (26,2)	139 (36,7)	2405 (45,2)	<0,001	5137 (37,1)

* Comparación del promedio de edad por ANOVA, el resto por Chi cuadrado con grados de libertad: 3.

†Para estimar la proporción el denominador no incluye datos no registrados.

Grupo 1: sensible a H y a R; Grupo 2: resistente a H y sensible a R; Grupo 3: sensible a H y resistente a R; Grupo 4: resistente a H y a R (TB-MDR).

Tabla 2. Comparación de la susceptibilidad de *M. tuberculosis* a drogas anti-TB según la susceptibilidad a H y R, INS-Perú, 2007 – 2009.

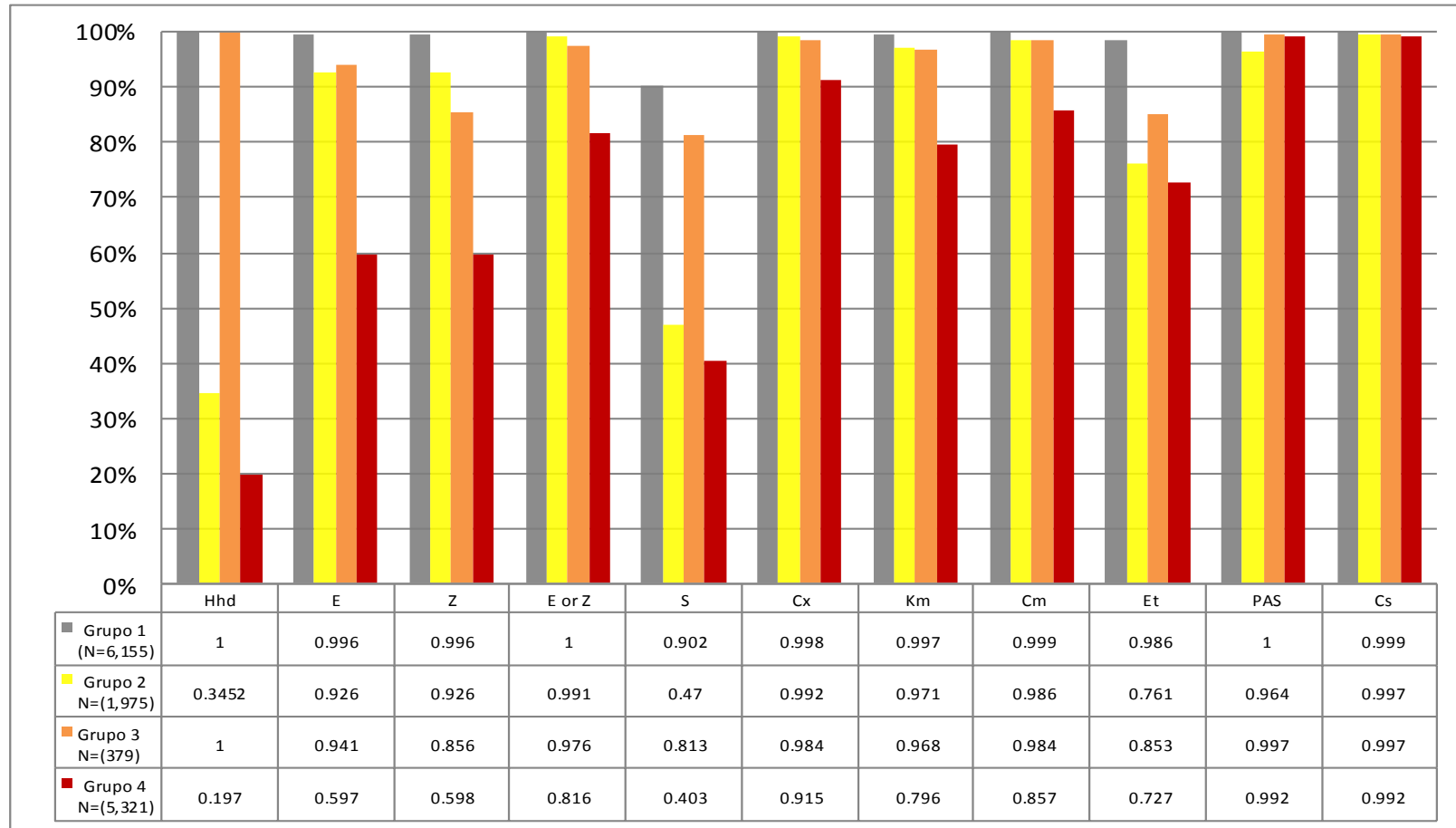
Drogas	Grupo 1	Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Total
	n/N (%) IC 95%	n/N (%) IC 95%	<i>p</i> *	n/N (%) IC 95%	<i>p</i> *	n/N (%) IC 95%	<i>p</i> *	n/N (%) IC 95%
Hda	5447/5447 (100) ----	648/1877 (34,52) 32,7 - 36,7	<0,001	347/347 (100)	----	981/4976 (19,7) 18,6 – 20,8	<0,001	7054/11995 (58,8) (58,9 – 59,7)
E	6127/6149 (99,6) 99,5 – 99,8	1826/1972 (92,6) 91,5 - 93,8	<0,001	353/375 (94,1) 91,7 – 96,5	<0,001	3173/5319 (59,7) 58,3 – 61,0	<0,001	10174/12311 (82,6) (82,0 – 83,4)
Z	5894/5919 (99,6) 99,4 - 99,7	1752/1893 (92,6) 91,4 – 93,7	<0,001	314/367 (85,6) 81,9 – 81,9	<0,001	3038/5078 (59,8) 58,5 – 61,2	<0,001	10144/12311 (82,4) (81,8 – 83,1)
E o Z	6155/6155 (100) -----	1948/1966 (99,1) 98,7 – 99,5	<0,001	368/377 (97,6) 96,1 - 99,2	<0,001	4249/5207 (81,6) 80,5 – 82,7	<0,001	11364/12311 (92,3) (91,7 – 92,8)
E y Z	5866/5913 (99,2) 99,0 – 99,4	1630/1891 (86,2) 84,6 – 87,8	<0,001	299/364 (82,1) 78,2 – 86,1	<0,001	1962/5976 (38,7) 37,3 – 40,0	<0,001	8954/12311 (72,7) (71,9 – 73,6)
S	5546/6151 (90,2) 89,4 – 90,9	927/1972 (47,0) 44,8 – 49,2	<0,001	305/375 (81,3) 77,4 – 85,3	<0,001	2146/5321 (40,3) 39,0 – 41,6	<0,001	7928 /12311 (64,4) (63,7 - 65,3)
Cx	5573/5582 (99,8) 99,7 – 99,9	1914/929 (99,2) 98,8 – 99,6	<0,001	367/373 (98,4) 97,1 – 99,6	<0,001	4799/5245 (91,5) 90,7 – 92,3	<0,001	11868/12311 (96,4) (96,1 – 96,7)
Km	5564/5579 (99,7) 99,6 – 99,9	1873/1929 (97,1) 96,3 – 97,8	<0,001	361/373 (96,8) 95,0 – 98,6	<0,001	4177/5246 (79,6) 78,5 – 80,7	<0,001	11250/12311 (91,4) (90,9 – 91,9)
Cm	5488/5496 (99,9) 99,8 – 100	1884/1910 (98,6) 98,1 – 99,2	<0,001	363/369 (98,4) 97,1 – 99,7	<0,001	4421/5160 (85,7) 84,7 – 86,7	<0,001	11573/12311 (94,0) (93,6 – 94,4)
Et	5501/5579 (98,6) 98,3 – 98,9	1467/1929 (76,1) 74,1 – 80,0	<0,001	318/373 (85,3) 81,6 – 88,9	<0,001	3799/5226 (72,7) 71,5 – 73,9	<0,001	10432/12311 (84,7) (84,1 – 85,4)
PAS	5572/5574 (100) 99,9 – 100	1858/1928 (96,4) 95,5 – 97,2	<0,001	372/373 (99,7) 99,2 – 100	0,053	4994/5226 (95,6) 95,0 – 96,1	<0,001	12032/12311 (97,7) (97,5 – 98,0)
Cs	5570/5574 (99,9) 99,8 – 100	1921/1927 (99,7) 99,4 – 99,9	0,013	370/371 (99,7) 99,2 – 100	0,203	5193/5234 (99,2) 98,9 – 99,5	<0,001	12269 / 12311 (99,7) (99,6 – 99,8)

n= número de cultivos sensibles / N= número total de cultivos evaluados.

Hda: isoniácida a dosis altas. E: etambutol; Z: pirazinamida; E o Z: sensible a E o a Z; E y Z: sensible a E y a Z; S: estreptomycinina;

Cx: ciprofloxacina, Km: kanamicina; Cm: capreomicina; Et: Etionamida; PAS: Ac. para amino-salicílico; Cs: cicloserina.

* Valor de P por Chi cuadrado, comparación con respecto al grupo1.



H: isoniacida R: rifampicina E: etambutol; Z: pirazinamida; S: estreptomina; Cx: ciprofloxacina, Km: kanamicina; Cm: capreomicina; Et: Etionamida; PAS: Ac. para amino-salicílico; Cs: cicloserina.

Figura 1. Susceptibilidad de *M. tuberculosis* a drogas anti-TB basado en la susceptibilidad a H y R, INS-Perú, 2007 – 2009.

Tabla 3. Proporción de cepas susceptibles a tres y cuatro drogas anti-TB según los regímenes basados en H y R para los grupos 1, 2 y 3; INS – Perú, 2007 – 2009.

Regímenes evaluados	Grupo 1 N=5249		Grupo 2 N=1823		Grupo 3 N=352	
	Proporción de cepas susceptibles a:		Proporción de cepas susceptibles a:		Proporción de cepas susceptibles a:	
	≥ 3 drogas (IC 95%)	≥ 4 drogas (IC 95%)	≥ 3 drogas (IC 95%)	≥ 4 drogas (IC 95%)	≥ 3 drogas (IC 95%)	≥ 4 drogas (IC 95%)
HRZ	0,995 (0,994 – 0,997)	NA	NA	NA	NA	NA
HREZ	1,00 (1,0 – 1,0)	0,991 (0,98 – 0,99)	0,865 (0,85 – 0,88)	NA	0,815 (0,77 – 0,85)	NA
HREZS	1,0 (1,0 – 1,0)	0,997 (0,996 – 0,998)	0,922 (0,91 – 0,93)	0,417 (0,39 – 0,44)	0,935 (0,91 – 0,96)	0,682 (0,63 – 0,73)
REZ	0,991 (0,989 – 0,994)	NA	0,87 (0,85 – 0,88)	NA	NA	NA
REZCx	0,99 (0,999 – 1,00)	0,989 (0,987 – 0,993)	0,989 (0,984 – 0,99)	0,860 (0,844 – 0,876)	NA	NA
REZCxKm	1,0 (1,0 – 1,0)	0,999 (0,999 – 1,00)	0,997 (0,995 – 0,999)	0,977 (0,970 – 0,984)	NA	NA
REZCx Cm	1,0 (1,0 – 1,0)	0,999 (0,999 – 1,00)	0,998 (0,996 – 1,00)	0,984 (0,978 – 0,989)	NA	NA
HEZ	0,991 (0,988 – 0,994)	NA	NA	NA	0,815 (0,774 – 0,856)	NA
HEZCx	0,999 (0,999 – 1,00)	0,989 (0,987 – 0,992)	NA	NA	0,968 (0,950 – 0,987)	0,804 (0,762 – 0,846)
HEZCxKm	1,0 (1,00 – 1,00)	0,999 (0,999 – 1,00)	NA	NA	0,994 (0,986 – 1,00)	0,954 (0,933 – 0,976)
HEZCx Cm	1,00 (1,00 – 1,00)	0,999 (0,999 – 1,00)	NA	NA	0,997 (0,991 – 1,00)	0,957 (0,936 – 0,978)

H: isoniacida R: rifampicina E: etambutol; Z: pirazinamida; S: estreptomicina; Cx: ciprofloxacina, Km: kanamicina; Cm: capreomicina; Et: Etionamida; PAS: Ac. para amino-salicílico; Cs: cicloserina. NA: No aplica

Tabla 4. Proporción de cepas susceptibles a cuatro drogas anti-TB según los regímenes basados en H y R para el grupo 4 (TB-MDR); INS – Perú, 2007 – 2009.

Grupo 4 /N= 4887			
Regímenes basados en	Proporción de cepas susceptibles a ≥ 4 drogas (IC 95%)	Regímenes basados en	Proporción de cepas susceptibles a ≥ 4 drogas (IC 95%)
kanamicina		capreomicina	
EZCxKm	0,348 (0,334 – 0,361)	EZCxKm	0,359 (0,345 – 0,372)
EZCxKmEt*	0,585 (0,572 – 0,599)	EZCxKmEt	0,612 (0,598 – 0,625)
EZCxKmPAS	0,664 (0,652 – 0,678)	EZCxKmPAS	0,700 (0,688 – 0,713)
EZCxKmCs	0,672 (0,659 – 0,686)	EZCxKmCs	0,709 (0,696 – 0,722)
EZCxKmCsEt	0,826 (0,816 – 0,837)	EZCxKmCsEt	0,849 (0,838 – 0,858)
EZCxKmCsPAS	0,890 (0,882 – 0,899)	EZCxKmCsPAS	0,906 (0,898 – 0,914)
EZCxKmCsPASEt†	0,923 (0,916 – 0,931)	EZCxKmCsPASEt	0,931 (0,924 – 0,939)

H: isoniácida R: rifampicina E: etambutol; Z: pirazinamida; S: estreptomina; Cx: ciprofloxacina, Km: kanamicina; Cm: capreomicina; Et: Etionamida; PAS: Ac. para amino-salicílico; Cs: cicloserina.

* Antiguo régimen estandarizado, Ministerio de Salud - PERU.

†Actual régimen estandarizado, Ministerio de Salud - PERU.

Tabla 5. Estimación de costos de los regímenes con mayor probabilidad de contener suficientes drogas activas, INS-Perú, 2007 – 2009.

Régimen	Costo mensual fase 1, US\$	Tiempo en meses, fase 1	Costo mensual en fase 2 US\$	Tiempo en meses, fase 2	Costo total en US\$	Costo total en nuevos soles*
HRZ	6.84	2	2.28	4	22.80	63.85
HREZ	8.45	2	2.28	4	26.01	72.85
HREZS	14.92	3	2.02	5	54.90	153.72
REZCx	9.81	12			117.76	329.73
REZCxKm	26.10	3	9.81	9	166.51	466.23
REZCxCm	318.93	3	9.81	9	1045.12	2926.35
HEZCx	8.11	18			145.92	408.57
HEZCxKm	24.36	3	8.11	15	194.67	545.07
HEZCxCm	317.23	3	8.11	15	1073.28	3005.19
EZCxKmCsPAS	110.80	8	94.55	12	2020.91	5658.55
EZCxKmCsPASEt	119.43	8	103.18	12	2193.62	6142.15
EZCxCmCsPAS	403.67	8	94.55	12	4363.88	12218.87
EZCxCmCsPASEt	412.30	8	103.18	12	4536.60	12702.47

H: isoniacida R: rifampicina E: etambutol; Z: pirazinamida; S: estreptomycin; Cx: ciprofloxacina, Km: kanamicina; Cm: capreomicina; Et: Etionamida; PAS: Ac. para amino-salicílico; Cs: cicloserina.

* Cambio 1 dólar americano = 2,8 nuevos soles

Tiempos estimados de acuerdo a recomendaciones de la OMS. [8]

La fase 1 contempla el periodo inicial de terapia oral diaria o el uso de drogas orales y parenterales simultáneamente.

La fase 2 contempla el periodo de continuación o el uso solo de drogas orales.

Para TB MDR se considera la conversión del cultivo de esputo al segundo mes de terapia, uso de agentes parenterales 6 meses después de conversión del cultivo y la duración de todo el tratamiento de 18 meses después de conversión del cultivo de esputo.

Fuente: Costos proporcionados por la DIGEMID.

Tabla 6. Propuesta de regímenes terapéuticos basados en la susceptibilidad a H y R, INS 2007 – 2009, Perú.

Resultado de prueba de susceptibilidad rápida a H y R	Regímenes propuestos*		Comentarios
Grupo 1. Sensible a ambas drogas	HRZ	HRZE	Dos fases convencionales.
Posibilidad de 3 drogas efectivas:	99,5%	1,0 (1,0 -1,0)	Duración 6 meses
Posibilidad de 4 drogas efectivas:	-----	99,1%	
Costo en USD:	22,8	26,01	
Grupo 2. Resistente a H	RZECx	RZECxKm	Una sola fase diaria x 6 a 9 meses. Agente parenteral por 3 a 6 meses
Posibilidad de 3 drogas efectivas:	98,9%	99,7%	
Posibilidad de 4 drogas efectivas:	86,0%	97,7%	
Costo en USD:	117,8	166,5	
Grupo 3. Resistente a R	HZECx	HZECxKm	Una sola fase diaria por 12 a 18 meses, agente parenteral por 3 a 6 meses
Posibilidad de 3 drogas efectivas:	96,8%	99,4%	
Posibilidad de 4 drogas efectivas:	80,4%	95,4%	
Costo en USD:	145,9	194,7	
Grupo 4. Resistente a H y R (TB-MDR)	ZECxKmCsPAS	ZECxKmCsPASEt	Una sola fase 18 meses después de obtener cultivo negativo.
Posibilidad de 4 drogas efectivas:	89,0%	92,3%	
Costo en USD:	2020,9	2193,6	

H: isoniacida R: rifampicina E: etambutol; Z: pirazinamida; Cx: ciprofloxacina, Km: kanamicina; Et: Etionamida; PAS: Ac. para amino-salicílico; Cs: cicloserina.

* Los regímenes para cada grupo podría elegirse siguiendo marcadores de mal pronóstico clínico: enfermedad pulmonar extensa (más de un lóbulo pulmonar comprometido o caverna) o TB extrapulmonar e inmunodeficiencia (VIH, diabetes, desnutrición, extremos de la vida, otras comorbilidades importantes).

Se recomienda cambiar la Cx por nuevas quinolonas: levofloxacina o moxifloxacino.

Tabla 7. Factores asociados a la posibilidad de contener drogas efectivas en los regímenes basados en H y R, INS 2007 - 2009.

Regímenes para personas sin marcadores clínicos de mal pronóstico.

Regímenes y Factores evaluados	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
HRZ				
Edad	1,02 (0,99 – 1,05)	0,198	----	---
Sexo masculino	0,54 (0,20 – 1,44)	0,219	----	---
Sexo femenino	1,0			
Procedente de Lima	0,66 (0,29 – 1,48)	0,314	----	----
Procedente de provincias	1,0			
Antes tratado	1,21 (0,42 – 3,50)	0,720	----	----
Nunca tratado	1,0			
RZECx*				
Edad	0,98 (0,96 – 1,01)	0,380	0,99 (0,95 – 1,03)	0,702
Sexo masculino	3,49 (1,37 – 8,90)	0,009	3,51 (0,97 – 12,7)	0,055
Sexo femenino	1,0		1,0	
Antes tratado	0,52 (0,17 – 1,63)	0,263	0,42 (0,11 – 1,55)	0,195
Nunca tratado	1,0		1,0	
HZECx†				
Edad	1,05 (0,99 – 1,12)	0,106	1,06 (0,91 – 1,22)	0,448
Sexo masculino	1,08 (0,31 – 3,8)	0,904	1,72 (0,09 – 33,9)	0,722
Sexo femenino	1,0		1,0	
Procedente de Lima	0,60 (0,13 – 2,84)	0,520	----	----
Procedente de provincias	1,0			
ZECxKmCsPAS				
Edad	1,00(0,99 – 1,00)	0,580	1,00 (0,99 – 1,01)	0,751
Sexo masculino	1,03 (0,86 – 1,24)	0,752	1,22 (0,91 – 1,65)	0,183
Sexo femenino	1,0		1,0	
Procedente de Lima	0,40 (0,29 – 0,55)	<0,001	0,431 (0,27 – 0,69)	<0,001
Procedente de provincias	1,0		1,0	
Antes tratado	0,52(0,38- 0,71)	<0,001	0,507 (0,37 – 0,70)	<0,001
Nunca tratado	1,0		1,0	

H: isoniácida R: rifampicina E: etambutol; Z: pirazinamida; Cx: ciprofloxacina, Km: kanamicina; Et: Etionamida; PAS: Ac. para amino-salicílico; Cs: cicloserina.

* El 100 % de procedentes de provincias son potencialmente efectivos con este régimen.

†El 100% de nunca tratados son potencialmente efectivos a este régimen.

Tabla 8. Factores asociados a la posibilidad de contener cuatro drogas efectivas en los regímenes basados en H y R, INS 2007 - 2009.**Regímenes para personas con marcadores clínicos de mal pronóstico.**

Regímenes y factores evaluados	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
HRZE				
Edad	1,02 (0,99 – 1,04)	0,057	1,01 (0,99 – 1,03)	0,362
Sexo masculino	0,83 (0,44 – 1,59)	0,578	0,68 (0,29 – 1,60)	0,378
Sexo femenino	1,0		1,0	
Procedente de Lima	0,46 (0,25 – 0,85)	0,014	0,52 (0,24 – 1,12)	0,096
Procedente de provincias	1,0		1,0	
Antes tratado	0,92 (0,45 – 1,88)	0,820	0,85 (0,40 – 1,79)	0,672
Nunca tratado	1,0		1,0	
RZECxKm				
Edad	0,98 (0,96 – 1,00)	0,037	0,99 (0,97 – 1,02)	0,661
Sexo masculino	2,25 (1,22 – 4,16)	0,009	2,57 (1,02 – 6,45)	0,043
Sexo femenino	1,0		1,0	
Procedente de Lima	0,48 (0,19 – 1,23)	0,125	0,41 (0,09 – 1,79)	0,233
Procedente de provincias	1,0		1,0	
Antes tratado	0,47 (0,20 – 1,12)	0,089	0,41 (0,16 – 1,04)	0,060
Nunca tratado	1,0		1,0	
HZECxKm				
Edad	1,06 (1,00 – 1,12)	0,044	1,06 (0,96 – 1,16)	0,272
Sexo masculino	1,14 (0,40 – 3,21)	0,807	0,74 (0,13 – 4,41)	0,744
Sexo femenino	1,0		1,0	
Procedente de Lima	0,38 (0,08 – 1,70)	0,205		
Procedente de provincias	1,0			
Antes tratado	1,54 (0,30 – 7,81)	0,602	1,42 (0,27 – 7,36)	0,677
Nunca tratado	1,0		1,0	
ZECxKmCsPASEt				
Edad	1,00 (0,99 – 1,01)	0,346	1,00 (0,99 – 1,02)	0,659
Sexo masculino	1,12 (0,91 – 1,39)	0,292	1,42 (0,99 – 2,05)	0,057
Sexo femenino	1,0		1,0	
Procedente de Lima	0,37 (0,25 – 0,54)	<0,001	0,42 (0,23 – 0,75)	0,004
Procedente de provincias	1,0		1,0	
Antes tratado	0,51 (0,35 – 0,75)	0,001	0,49 (0,33 – 0,73)	0,001
Nunca tratado	1,0		1,0	

H: isoniacida R: rifampicina E: etambutol; Z: pirazinamida; Cx: ciprofloxacina, Km: kanamicina; Et: Etionamida; PAS: Ac. para amino-salicílico; Cs: cicloserina.

* El 100 % de procedentes de provincias son potencialmente efectivos con este régimen.

** El 100% de nunca tratados son potencialmente efectivos a este régimen.

RÉGIMEN	Población Total N (Posibilidad) IC 95%	Lugar de Procedencia N (Posibilidad) IC 95%	Antecedente de Tratamiento N (Posibilidad) IC 95%
EZCxKmCsPAS	4887 (0,890) 0,881 – 0,899	Lima y Callao 3999 (0,890) 0,873 – 0,910	Antes tratados 1264 (0,878) 0,868 – 0,888
			Nunca tratados 956 (0,944) 0,930 – 0,960
		Provincias 888 (0,947) 0,932 – 0,961	Antes tratados 364 (0,950) 0,928 – 0,973
			Nunca tratados 164 (0,963) 0,934 – 0,992
EZCxKmCsPASEt	4887 (0,923) 0,916 – 0,931	Lima y Callao 3999 (0,914) 0,905 – 0,922	Antes tratados 1264 (0,908) 0,904 – 0,912
			Nunca tratados 956 (0,962) 0,950 – 0,974
		Provincias 888 (0,966) 0,954 – 0,978	Antes tratados 364 (0,964) 0,945 – 0,983
			Nunca tratados 164 (0,988) 0,971 – 1,00

Figura 2. Posibilidad de contener 4 droga activas en los regímenes para TB-MDR, según procedencia y antecedente de tratamiento, INS-Peru, 2007 – 2009.

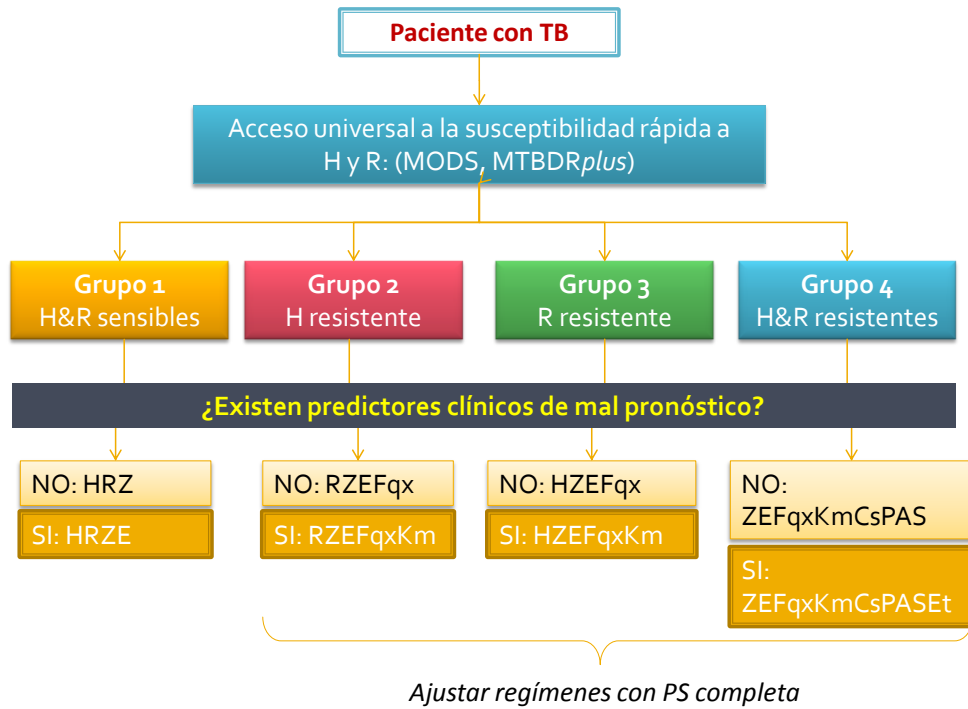


Figura 3. Propuesta de un nuevo modelo de tratamiento de la tuberculosis basado en el acceso universal a la susceptibilidad rápida a INH y RIF.