



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

## **“PERFIL DE RESISTENCIA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN LOS PACIENTES DEL PCT DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE EL PERIODO 2007 - 2017”**

Nombre del Autor: Jamny Sofía García Rosales

Nombre del Asesor: Samuel Pecho Silva

LIMA - PERU

2019

## RESUMEN

**Introducción:** La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y la resistencia a los medicamentos antituberculosos de uso común está aumentando. En 2016, hubo aproximadamente 10,4 millones de casos de tuberculosis con 1,67 millones de muertes, lo que convierte a la tuberculosis en la novena causa de muerte en todo el mundo. Los informes de tuberculosis MDR y tuberculosis XDR están aumentando progresivamente. El Diagnóstico oportuno y el acceso inmediato a un tratamiento efectivo es vital para prevenir la transmisión e inhibir la aparición de resistencia a otros medicamentos durante la terapia inadecuada.

**Enunciado Del Problema:** ¿Cuál es el perfil de resistencia de Mycobacterium Tuberculosis en los pacientes del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 - 2017?

**Hipótesis:** No corresponde por el tipo de Investigación a realizar.

**Objetivo:** Determinar el perfil de resistencia de Mycobacterium Tuberculosis en los pacientes del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

**Materiales y Método:** Estudio Descriptivo - Observacional - Cohorte Retrospectivo Transversal. El estudio se llevará a cabo en el Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017, con las historias clínicas de pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Los resultados del presente estudio permitirán conocer los casos de TBP resistentes y su distribución por perfil de resistencia, lo cual será de importancia para el Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCT), permitirá conocer la tendencia de la enfermedad en los últimos diez años, evaluar los actuales esquemas de tratamiento e instaurar nuevos, establecer estrategias e implementar lineamientos que permitan el control de la enfermedad.

**Palabras Claves:** Tuberculosis MDR, Tuberculosis pre XDR, tuberculosis XDR, prueba de sensibilidad.

## I. INTRODUCCIÓN

---

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y la resistencia a los medicamentos antituberculosos de uso común está aumentando. En 2016, hubo aproximadamente 10,4 millones de casos de tuberculosis con 1,67 millones de muertes, lo que convierte a la tuberculosis en la novena causa de muerte en todo el mundo.<sup>1</sup>

El Informe Mundial de la OMS 2017 sobre la Tuberculosis estimó 490 000 casos de tuberculosis multirresistente (MDR), con menos del 50% de supervivencia en pacientes que recibieron los regímenes de tratamiento recomendados por la OMS.<sup>1-6</sup> El informe revela la extrema necesidad de nuevas terapias y enfoques para mejorar resultados del tratamiento y la gestión del tratamiento de la tuberculosis.<sup>7</sup>

El presente trabajo permitirá conocer en el comportamiento de la resistencia de la Tuberculosis Pulmonar (TBP) mediante el resultado de las Pruebas de Sensibilidad a los Fármacos (PSF) H, R y sus combinaciones según perfil: Monorresistente, Polirresistente, Multirresistente (MDR), pre-XDR y extremadamente resistente (XDR) en casos nuevos y en casos previamente tratados por grupos de alto riesgo y población vulnerable.

Las micobacterias son un grupo de microorganismos que pertenecen género *Mycobacterium* y es el único que hace parte de la familia *Mycobacteriaceae*, del orden *Actinomycetales*, este género de bacterias presentan un elevado contenido de lípidos y ácidos micólicos en su ADN que lo hacen impermeable a los agentes hidrofílicos, esta capa de lípidos en la membrana es la responsable de que no puedan ser teñido por la coloración de Gram, sino que a su vez el método utilizado es Ziehl-Neelsen (ZN)<sup>8</sup> coloración ácida que toman las bacterias con el colorante rojo carbol fucsina, razón por la que estos microorganismos se les llama también “acidorresistentes” o “Bacilos Acido Alcohol Resistentes” (BAAR). Este tipo de microorganismos pueden ser inactivados mediante la exposición a la luz ultravioleta o a temperaturas superiores a los 60°C<sup>9-12</sup>

El *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, es un bacilo curvo de 0,3-0,6 µm de ancho y de 1-4 µm de largo, es el agente causal de la mayoría de los casos la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Usualmente la TB compromete el pulmón, por su órgano de origen se denomina tuberculosis pulmonar, pero también puede afectar otros órganos como: riñones, ganglios linfáticos, hueso, sistema nervioso central, órganos genitales, pericardio, peritoneo, articulaciones entre otros, en este caso se denomina tuberculosis extrapulmonar<sup>13-15</sup>

Con respecto a la historia natural de la infección, esta se da mediante la inhalación de gotitas de aerosol que contienen *M. tuberculosis* con posterior deposición en los pulmones que conduce a uno de los cuatro posibles resultados: Eliminación inmediata del organismo, enfermedad primaria: inicio inmediato de la enfermedad activa, infección latente y enfermedad de reactivación: aparición de la enfermedad activa muchos años después de un período de infección latente. Entre los individuos con infección latente y sin problemas médicos subyacentes, la enfermedad de reactivación ocurre en aproximadamente 5 a 10 por ciento de los casos. El riesgo de reactivación aumenta notablemente en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otras afecciones médicas. Estos resultados están determinados por la interacción de factores atribuibles tanto al organismo como al huésped. En población de alto riesgo y grupos vulnerables el estar expuestos al agente podría tener más posibilidad de desarrollar la enfermedad tuberculosa, dado a que hay afecciones del sistema

inmune que al estar débil favorecen el ciclo de la enfermedad. En el grupo considerado de alto riesgo de desarrollar TB se encuentran; bebés, niños pequeños, personas con Infección por VIH (el virus que causa el SIDA) y pacientes con enfermedades como: silicosis, hemofilia, diabetes, enfermedad renal grave y cáncer. En situaciones con tratamientos médicos con corticoesteroides, tratamiento para artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn, trasplantados de órganos, gastrectomía, bajo peso corporal, consumo alcohol en exceso y consumo drogas o sustancias nocivas también hay una deficiente inmunidad. <sup>16-20</sup>

La TBP se transmite principalmente por la inhalación de partículas de secreciones respiratorias generadas por personas infectadas al toser, estornudar y hablar, estas partículas denominadas “núcleo de gotitas” se mantienen suspendidas en el ambiente por horas por su pequeño tamaño que oscila entre 1-5 micras, estas contienen entre uno y cinco bacilos por microgota y son las realmente infecciosas, su tamaño hace que sean fácilmente transportadas por corrientes de aire y ser llevadas a lugares donde se encuentran personas susceptibles. <sup>21</sup> Al ser inhaladas las partículas infecciosas estas llegan al alveolo donde se establece una infección focalizada que posteriormente puede diseminarse por vía hematogena como linfática hacia otros órganos del cuerpo humano, durante el transcurso de 2 a 12 semanas el sistema inmune logra contrarrestar la multiplicación del bacilo, pero sin embargo este puede quedar viable por varios años y se denomina infección tuberculosa latente (TBL), esto significa que la persona está infectada más “no enferma” siendo asintomática y no transmisora de la enfermedad, pero los bacilos pueden ser reactivados en cualquier momento, especialmente en situaciones en las que la respuesta inmune no es capaz de controlar la infección, como se comentó en el párrafo anterior. <sup>21-24</sup>

La infección causada por M. tuberculosis tiene un tiempo de generación prolongado y la capacidad para entrar en periodos de latencia con actividad metabólica limitada dificulta la acción de los fármacos empleados para tratamiento. <sup>25-26</sup> Existen cuatro diferentes bacilos que actúan en función a la localización y actividad metabólica; estos son, bacilos que se multiplican activamente, bacilos semi-inactivados intracelulares, bacilos semi-inactivos que presentan periodos de metabolismo activo y la población de bacilos completamente inactivos que no son afectados por los medicamentos y son los que normalmente desaparecen y rara vez causan recaídas. <sup>26</sup> Por otra parte el M. tuberculosis tiene la capacidad de multiplicarse en los tejidos (cavidades pulmonares) donde los medicamentos pueden actuar fácilmente de acuerdo al tipo de población bacilar y localización. La resistencia a los fármacos antituberculosos, se debe distinguir los tres tipos de resistencias; La resistencia natural que es la que presentan las cepas salvajes como resultado de su multiplicación continua, la resistencia adquirida o secundaria cuando se prescribe una mala pauta terapéutica o administración irregular de la medicación y se produce la selección de los bacilos resistentes naturales y la resistencia primaria o inicial cuando un paciente portador de una resistencia adquirida contagia a un paciente que no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso (caso nuevo). <sup>22,25,27</sup> La resistencia natural de las micobacterias a los medicamentos, se presenta por el hecho de poseer una pared bacteriana compleja (hidrófoba) y permeable, condición es la que hace que la TB sea tratada con medicamentos específicos con actividad antituberculosa (H y R son los principalmente propuestos por la OMS). <sup>25</sup>

La detección rápida y precisa de la tuberculosis es esencial para orientar el tratamiento, aunque la detección de casos y las tasas de notificación siguen siendo bajas, con un 40% estimado de casos incidentes que no se pueden identificar. La microscopía de esputo (usando la tinción de Ziehl-Neelsen o Kinyoun) para identificar bacilos resistentes al ácido M. tuberculosis sigue siendo la prueba más utilizada para la tuberculosis. Es una prueba de bajo costo con baja sensibilidad que puede realizarse en laboratorios básicos de atención primaria de la salud. Una muestra debe

contener al menos  $10^4$  unidades formadoras de colonias (UFC) / ml para producir una muestra positiva.<sup>28</sup> La microscopía de muestras teñidas con un colorante de fluorocromo (como la auramina O) proporciona una alternativa más fácil, más eficiente y aproximadamente 10 veces más sensible. Sin embargo, la detección microscópica de micobacterias no distingue a *M. tuberculosis* de las micobacterias no tuberculosas. Se recomienda el examen de muestras múltiples. Las pruebas sensibles para la tuberculosis, como el cultivo y las pruebas para la resistencia a los medicamentos, se han basado históricamente en centros especializados o laboratorios de referencia, que no pueden acceder a la mayoría de la población.

En cuanto a los métodos fenotípicos convencionales se encuentran; el de proporciones en medio de Lowenstein Jensen y Middlebrook 7H9, la metodología Bactec MGIT 960 MT® y la tamización molecular actualmente avalados por OPS/OMS. El método de proporciones es una metodología estandarizada siguiendo los criterios emitidos por sus autores Canetti, Rist y Groosset en 1969, compara el número de colonias desarrolladas en medios con diferentes diluciones de antibióticos, respecto a las desarrolladas en los medios sin antibióticos, interpretando el resultado a través de la proporción de colonias capaces de crecer en presencia del fármaco. Este método es considerado el Gold Estándar debido a que se correlaciona muy bien con los síntomas clínicos del paciente. Adicionalmente, debido a las variaciones realizadas en el transcurso de los años permite evaluar fármacos de primera línea (S, H, R y E) y de segunda línea (Kanamicina, Amikacina, Capreomicina y Ofloxacina), también permite evaluar Etionamida y Cicloserina. Entre las ventajas se encuentran la alta reproducibilidad y su bajo costo; sin embargo la desventaja es que toma mucho tiempo, en promedio de 60 a 90 días para emitir un resultado debido a que la muestra es primero cultivada, y si el cultivo es positivo para *Mycobacterium tuberculosis* se realiza la prueba de susceptibilidad.<sup>29-32</sup> Bactec MGIT 960 MT® es el método de cultivo bacteriológico semiautomatizado que agiliza el diagnóstico, permite obtener resultados de pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos y a gran escala en un menor tiempo comparado con método de las proporciones, sin embargo tiene un costo mucho más alto. La ventaja considerable es que es no radioactivo lo cual hace más seguro el trabajo para el personal de laboratorio. Este sistema automatizado usa un medio de cultivo Middlebrook 7H9 el cual detecta el consumo de oxígeno mediante unos sensores fluorométricos. La sensibilidad de este método es del 100% para H y R, el resultado puede ser informado en promedio de 6,5 días para el método directo y 9,9 días adicionales para el método indirecto. Este también permite evaluar otros fármacos de segunda línea.<sup>29,31,32</sup> Los métodos moleculares empleados avalados por OPS/OMS son consideradas como de tamización, estos son sistema cerrado de PCR en tiempo real (Xpert MTB/RIF®) y PCR más hibridación (Genotype MDR plus®), estos métodos identifican el 95% de los aislamientos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y determinan resistencia a H y/o R. Los resultados de estos siempre se deben confirmar con una prueba fenotípica convencional que amplíe el espectro de sensibilidad a otros medicamentos y poder detectar mutaciones poco frecuentes.<sup>229,30</sup>

El diagnóstico incompleto sigue siendo un problema, especialmente en los países donde los pacientes se enfrentan a importantes barreras geográficas y socioeconómicas cuando acceden a la atención de la salud. En la mayoría de los países con una gran carga de tuberculosis, la detección de casos se basa en pacientes que informan síntomas a un establecimiento de atención de la salud. Los retrasos en el acceso al tratamiento efectivo brindan mayores oportunidades para la transmisión y la continuación de la epidemia. El acceso a las pruebas de resistencia a los medicamentos sigue siendo inadecuado. En 2016, solo el 33% de los pacientes con tuberculosis confirmada bacteriológicamente que no se trataron previamente se sometieron a pruebas de resistencia a la rifampicina, mientras que el 60% de los pacientes que habían recibido tratamiento antituberculoso durante al menos 1 mes se consideraron con mayor riesgo de resistencia.<sup>1</sup> Las tasas de éxito del tratamiento durante 2016

fueron del 83%, pero los resultados fueron considerablemente peores para la enfermedad resistente a los medicamentos. En 2014, las tasas de éxito del tratamiento fueron del 54% para la tuberculosis multirresistente (resistencia a al menos isoniazida y rifampicina) y del 30% para la tuberculosis resistente a los medicamentos (XDR) (resistencia adicional a las fluoroquinolonas y medicamentos inyectables de segunda línea).<sup>1</sup>

Se lanzó una nueva versión de la prueba (Xpert MTB / RIF Ultra), que se dice que tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico y una precisión mejorada para la detección de resistencia a la rifampicina.<sup>33</sup> Un estudio multicéntrico<sup>34</sup> informó una mayor sensibilidad, especialmente entre los casos de enfermedad paucibacilar, pero con una pérdida concurrente de especificidad del 98% al 96%. La detección de resistencia a la rifampicina fue la misma para ambas versiones de la prueba (95%). El nuevo cartucho Xpert MTB / RIF Ultra fue aprobado por la OMS como reemplazo del cartucho Xpert MTB / RIF en marzo de 2017.<sup>35</sup> Es especialmente alentador el aumento de la capacidad para detectar la meningitis tuberculosa, en la cual la sensibilidad para la meningitis tuberculosa probable o definitiva 70% (95% CI 47-87) para Xpert Ultra, en comparación con 43% (23-66) para Xpert MTB / RIF, y 43% (23-66) para cultivo.<sup>36</sup>

El cribado de la infección latente de tuberculosis ofrece la oportunidad de prevenir la progresión a la enfermedad activa, con ensayos de liberación de interferón- $\gamma$  (IGRA) en entornos de baja prevalencia de tuberculosis.<sup>37</sup> Sin embargo, la incapacidad de los IGRA para diferenciar la infección tuberculosa latente de la enfermedad activa llevó a la OMS no respaldar su uso en países con una alta carga de tuberculosis.<sup>38</sup> No hay pruebas precisas disponibles para predecir la progresión a enfermedad activa, recaída después del tratamiento o protección después de la vacunación.

Los informes de tuberculosis MDR y tuberculosis XDR están aumentando en todo el mundo. El acceso inmediato a un tratamiento efectivo es vital para prevenir la transmisión e inhibir la aparición de resistencia a otros medicamentos durante la terapia inadecuada. Los métodos basados en el cultivo fenotípico siguen siendo el pilar de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos en los laboratorios de referencia, pero tardan semanas y requieren estrictas precauciones de seguridad microbiológica. Los métodos varían según los laboratorios, y para algunos medicamentos el vínculo entre el punto de corte microbiológico y la eficacia clínica sigue siendo incierto.<sup>39</sup> En 2017, la OMS inició un proceso sistemático para reevaluar las concentraciones críticas de algunos fármacos de segunda línea y revisar las concentraciones críticas para los fármacos nuevos y reutilizados.<sup>40</sup> La secuenciación de genes se utiliza cada vez más para detectar la resistencia a los medicamentos de M tuberculosis porque proporciona una mayor precisión que otras tecnologías de detección de resistencia a los medicamentos. Las mutaciones de resistencia no están completamente caracterizadas para todos los medicamentos antituberculosos, y son particularmente deficientes para los fármacos de segunda línea y fármacos nuevos utilizados para tratar la tuberculosis MDR y XDR<sup>41</sup>.

Los tratamientos para pacientes con tuberculosis susceptible a medicamentos duran al menos 6 meses, lo que requiere que el paciente tome un promedio de diez pastillas por día durante la fase intensiva. La OMS recomienda el tratamiento de la tuberculosis susceptible a los medicamentos con una fase intensiva inicial de 2 meses (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol diariamente), continuada con terapia dual isoniacida y rifampicina durante los últimos 4 meses. El curso completo del tratamiento para la enfermedad es de alrededor de US \$ 20, y el éxito del tratamiento en condiciones programáticas es aproximadamente del 85%. La taxonomía de los fármacos antituberculosos y sus combinaciones está experimentando una rápida transformación

como resultado de los nuevos datos de los ensayos clínicos y los metaanálisis. <sup>42,43</sup> La clasificación actualizada de nuevos fármacos antituberculosos por parte de la OMS (ANEXO N°1) guía a los médicos a construir un fármaco eficaz régimen de tratamiento resistente que es específico del paciente, basado en un mínimo de cuatro fármacos activos. <sup>44</sup> El régimen recomienda dos medicamentos centrales (una fluoroquinolona de última generación y un aminoglucósido inyectable), y luego la adición de otros medicamentos esenciales (p. ej., etionamida o protionamida), cicloserina o terizidona, linezolid y clofazimina); si se requieren más medicamentos debido a la resistencia o la intolerancia, se deben agregar medicamentos no esenciales como la bedaquilina (especialmente si el paciente es resistente a las quinolonas) o delamanid (no se recomienda la combinación de estos dos medicamentos). Los medicamentos no esenciales, como el ácido para-aminosalicílico, carbapenémicos con clavulanato están reservados para pacientes con tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos (XDR), con pocas opciones terapéuticas. Podría agregarse pirazinamida y etambutol, pero no deberían contarse como fármacos activos en el régimen. <sup>44,45</sup>

Frente a todo lo anteriormente explicado se plantea la siguiente pregunta ¿Cuál es el perfil de resistencia de Mycobacterium Tuberculosis en los pacientes del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 - 2017?, la cual no corresponde una hipótesis por el tipo de Investigación a realizar. Los resultados del presente estudio permitirán conocer los casos de TBP resistentes y su distribución por perfil de resistencia, lo cual será de importancia para el Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCT), permitirá conocer la tendencia de la enfermedad en los últimos diez años, evaluar los actuales esquemas de tratamiento e instaurar nuevos, establecer estrategias e implementar lineamientos que permitan el control de la enfermedad.

## **II. OBJETIVOS**

---

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar el perfil de resistencia de Mycobacterium Tuberculosis en los pacientes del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar el perfil de resistencia de Mycobacterium Tuberculosis a fármacos antituberculosos de primera línea en los pacientes del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017.
- Determinar el perfil de resistencia de Mycobacterium Tuberculosis a fármacos antituberculosos de segunda línea en los pacientes del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017.
- Determinar el perfil de resistencia de Mycobacterium Tuberculosis a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea en los pacientes del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017.

- Analizar el perfil de resistencia a los fármacos antituberculosos según grupos de riesgo, vulnerabilidad y otras condiciones en casos nuevos al tratamiento y en casos previamente tratados en los pacientes del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017

### III. MATERIAL Y MÉTODO

---

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Descriptivo - Observacional - Cohorte Retrospectivo Transversal.

#### **POBLACIÓN:**

Historias Clínicas de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar con Prueba de Sensibilidad que indica Resistencia Antimicrobiana a cualquier fármaco de primera y segunda línea del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

#### **MUESTRA:**

Historia Clínica de paciente con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar con Prueba de Sensibilidad que indica Resistencia Antimicrobiana a cualquier fármaco de primera y segunda línea del PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017 perteneciente a la población objetivo.

#### **Criterios de Inclusión**

- Paciente adulto mayor o igual de 18 años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y prueba de sensibilidad que indique resistente a fármacos antituberculosos de primera línea, segunda línea, primera y segunda línea admitido en el PCT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017

#### **Criterios de Exclusión**

- Paciente con diagnóstico de tuberculosis extrapulmoar

#### **Tipo de Muestreo**

Muestreo Aleatorio Simple – Para estimación de proporciones.

**Tamaño Muestral:** ANEXON°2

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

### Escala de medición y definición operacional de las variables <sup>46</sup>

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN
SEXO	Cualitativa	Nominal	<b>Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo (masculino, femenino)</b>
EDAD	Cuantitativa discreta	Intervalo	Tiempo que ha vivido una persona
OCUPACIÓN	Cualitativa	Nominal	Trabajo, empleo, oficio.
PROCEDENCIA	Cualitativa	Nominal	Área geográfica a la que pertenece el caso empleado para el estudio.
VARIABLES CLÍNICAS	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN
CASO TUBERCULOSIS PULMONAR	Cualitativa	Nominal	Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con confirmación bacteriológica (baciloscopia, cultivo o prueba molecular).
POBLACIÓN DE RIESGO	Cualitativa	Nominal	<p>Conjunto de personas que, por sus características genéticas, físicas o sociales, son más propensas a padecer una enfermedad determinada. Se toma en cuenta factores de riesgo y comorbilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Desnutrición, Diabetes ,ERC, tratamiento inmunosupresores , infección VIH.</li> <li>-Farmacodependencia</li> <li>-Residentes en albergues geriátricos ,Fuerzas militares ,Ámbito escolar ,Personas Privadas de la Libertad (PPL) ,Trabajadores en salud</li> <li>-Fracaso a esquema con medicamentos de 1º línea</li> <li>-Contacto de caso confirmado de TB resistente</li> <li>-Recaída dentro de los siguientes 6 meses de haber sido dado de alta de un esquema con medicamentos de primera línea.</li> <li>-Recaída luego de haber sido dado de alta con medicamentos de segunda línea.</li> <li>-Antecedente de tratamientos múltiples (más de dos episodios previos de TB).</li> <li>-Antecedente de irregularidad al tratamiento, abandono o terapia no supervisada.</li> <li>-Tiempo de retraso en el Diagnóstico</li> </ul>

VARIABLES DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN
PRUEBA DE SENSIBILIDAD	Cualitativa	Nominal	Son ensayos <i>in vitro</i> que sirven para detectar la resistencia a medicamentos antituberculosis. Se denominan PS directas cuando se realizan a partir de las muestras clínicas (por ejemplo esputo); y PS indirectas cuando requieren cultivo para aislar la <i>Micobacteria</i> .
MONORESISTENTE	Cualitativa	Nominal	Caso en el que se demuestra, a través de una Prueba de Sensibilidad (PS) convencional, resistencia solamente a un medicamento anti-tuberculosis.
POLIRESISTENTE	Cualitativa	Nominal	Caso en el que se demuestra, a través de una PS convencional, resistencia a más de un medicamento anti-tuberculosis sin cumplir criterio de TB MDR.
MDR	Cualitativa	Nominal	Caso con resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales.
PRE-XDR	Cualitativa	Nominal	La TB pre-XDR además de una resistencia mínima a H y R, agrega la resistencia como mínimo a una fluoroquinolona o a un inyectable de segunda línea (kanamicina, amikacina o capreomicina)
XDR	Cualitativa	Nominal	Caso con resistencia simultánea a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales.

## PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

El estudio se llevará a cabo en el Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2007 – 2017, para lo cual se emitió la solicitud correspondiente a dicho hospital para poder acceder a las historias clínicas de pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. La recolección de datos de las historias clínicas que ingresen al estudio se realizará en base a las fichas (ANEXO N° 3) creadas con el paquete estadístico Numbers versión 5.0.1 (5579).

## PLAN DE ANÁLISIS

**Modelo estadístico:** Para el procesamiento de los datos se empleará el paquete estadístico SPSS y Numbers versión 5.0.1 (5579) con los cuales se construirá tablas (de una y doble entrada con sus valores absolutos y relativos) y gráficos correspondientes.

Para el análisis de la información, los casos se clasificarán como monoresistentes, poliresistentes, MDR, pre-XDR y XDR y se agruparán de acuerdo a datos sociodemográficos, según si los pacientes habían recibido o no tratamiento previo, según población de riesgo y por seguimiento de tratamiento. Se empleó el programa

estadístico SPSS para calcular la proporción de los perfiles de resistencia, con un intervalo de confianza del 95 % y una significación estadística de  $p < 0,05$ .

## ASPECTOS ÉTICOS

La investigación se realizó a través de las historias clínicas de la población en estudio; por tal motivo se emitió la solicitud correspondiente al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para poder acceder a dichas historias clínicas.

Según las pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos, este estudio pertenece a la categoría I, considerándose sin riesgo, debido a que no se modificó ninguna variable.

Se tendrá suma consideración y respeto de las normas que rigen sobre el manejo de información de los pacientes asumidas en el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.<sup>47</sup>

**Art. 63°:** Que se respete la confidencialidad del acto médico y del registro clínico.

**Art. 89°:** El médico debe mantener el secreto profesional para proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos que le ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente.

**Art. 95°:** El médico debe mantener el anonimato del paciente cuando la información contenida en la historia clínica sea utilizada para fines de investigación o docencia.

## IV.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. WHO. Global tuberculosis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700061.
3. Mitnick CD, White RA, Lu C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J* 2016; 48: 1160–70.
4. Dheda K, Limberis JD, Pietersen E, et al. Outcomes, infectiousness, and transmission dynamics of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and home-discharged patients with programmatically incurable tuberculosis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 269–81.
5. Günther G, Lange C, Alexandru S, et al. Treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1103–05.
6. Zignol M, Dean AS, Falzon D, et al. Twenty years of global surveillance of antituberculosis-drug resistance. *N Engl J Med* 2016; 375: 1081–89.
7. Zumla A, Abubakar I. Clinical trial research in focus: overcoming barriers in MDR-TB clinical trials. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 247–48.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva; 2013.

9. Cortes Sierra E. Descripción de técnicas fenotípicas y moleculares para a identificación de Mycobacterium tuberculosis y micobacterias atípicas en el laboratorio clínico. In. Bogotá D.C: Servicio de publicaciones e intercambio científico; Pontificia Universidad Javeriana; 2009. p. 19-29.
10. Cercenado E, Cantón. Procedimientos en microbiología clínica, Recomendaciones de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. In Micobacterias. 9th ed.; 2005. p. 6-38.
11. Laboratorios Britania S.A. Ziehl Neelsen. [Online].; 2012 [cited 2004 octubre 11. Available from: [http://www.britanialab.com/productos/183\\_inserto\\_es.pdf](http://www.britanialab.com/productos/183_inserto_es.pdf).
12. Gorocica P, Jimenez Martínez MdC, Garfias Y, COL y. Componentes glicosilados de la envoltura de Mycobacterium tuberculosis que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. 2005; p. 1-12.
13. Vélez H, Borrero J, Restrepo J, Rojas W. Fundamentos de medicina. 5th ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 1996.
14. Sociedad Argentina de Pediatría. Criterios de diagnóstico y tratamiento de tuberculosis pulmonar. Arch argent pediatr. 2002; 2(100): p. 159-178.
15. Ministerio de Salud Dirección de Promoción y Prevención. Guía de atención de la Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar Bogotá D.C; Editores Ltda; 2004.
16. Ministerio de la Protección Social. Circular externa 000058 de 2009. Documento Oficial de Estado. República de Colombia.
17. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades CDC. Tuberculosis. [Online]; 2011 [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/risk.htm>.
18. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades CDC, Tuberculosis. [Online]; 2012 [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/default.htm>.
19. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Tuberculosis. [Online]. Bogotá D.C.; 2014 [cited 2014 octubre 5. Available from: [http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/pro\\_o\\_tuberculosis\\_2014.pdf](http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/pro_o_tuberculosis_2014.pdf).
20. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis Revisión 2013. 2013;: p. 3-5
21. Huaroto L, Espinoza M. Recomendaciones para el control de la transmisión de tuberculosis en hospitales. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2009; 3(26): p. 364- 369.
22. Caminero J. Guia de tuberculosis para médicos especialistas Paris: Compogravure; 2003.
23. Rojas W, Anaya M, Aristizabal B, Cano LE, Lopera D. Inmunología de Rojas. 16th ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 2012.
24. Abbas K, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 6th ed.: Esevier
25. Pere C. Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. Barcelona; 2009;27(8):474–480.
26. Castillo A. Medicamentos antituberculosos. Rev. Peruana de pediatría. 2004;: p. 52-56.
27. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. Bogotá D.C; 2013.
28. Allen BW, Mitchison DA. Counts of viable tubercle bacilli in sputum related to smear and culture gradings. Med Lab Sci 1992; 49:94.
29. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública Tuberculosis Frarmaco-rresistente. Bogotá D.C.; 2014.
30. Instituto Nacional de Salud. Reseña grupo de micobacterias. [Online]. [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://ins.gov.co:81/lineas-de-accion/Red-NacionalLaboratorios/Documents/RESE%C3%91A%20MICOBACTERIAS.pdf>.

31. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de tuberculosis, norma y guía técnica. In.; 2008. p. 20-38.
32. Ugarte Gil , Ponce Alvarez , Moore DA. Drug susceptibility tests for *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Med Per*. 2008; 3(25): p. 171-175.
33. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. *mBio* 2017; 8: 00812–17.
34. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 2017; 18: 76–84.
35. WHO. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization, 2017.
36. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 18: 68–75.
37. Pai M, Behr M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection and interferon-gamma release assays. *Microbiol Spectr* 2016; 4: 1–10.
38. WHO. Strategic and technical advisory group for tuberculosis report of 10th meeting. Geneva: World Health Organization, 2010.
39. Dheda K, Limberis JD, Pietersen E, et al. Outcomes, infectiousness, and transmission dynamics of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and home-discharged patients with programmatically incurable tuberculosis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 269–81.
40. WHO. Critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2017. <https://www.finddx.org/publication/supplement-critical-concentrations-for-dst-for-tb-drugs/> (accessed Feb 25, 2018).
41. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701354.
42. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700648.
43. Tiberi S, Scardigli A, Centis R, et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *Int J Infect Dis* 2017; 56: 181–84.
44. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, et al. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602308.
45. Caminero JA, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J* 2015; 46: 887–93.
46. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis 2013. Disponible en: [http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/190.223.45.115/newtb/Archivos/norma\\_tecnica.pdf](http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/190.223.45.115/newtb/Archivos/norma_tecnica.pdf)
47. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima, Octubre 2007.

## V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

---

### 1. Insumos de escritorio:

<b>Código</b>	<b>Caracterización del bien</b>	<b>Finalidad</b>	<b>Unidades</b>	<b>Valor de la unidad</b>	<b>Total</b>
5.3.11.49	Papel bond A4 de 80g	Apuntes, informes y encuestas	3 cientos	S/. 0.08	S/. 8.00
5.3.11.49	Lapiceros	Apuntes	10 unid	S/. 1.00	S/.10.00
5.3.11.49	Fólder plastificado	Apuntes	03 unid	S/. 3.5	S/.10.50
5.3.11.49	Correctores	Apuntes y fichas	03 unid	S/. 3.50	S/. 10.50
		<b>TOTAL</b>			<b>S/. 39.00</b>

### 2. Pagos por servicios:

<b>Código</b>	<b>Caracterización del bien</b>	<b>Finalidad</b>	<b>Unidades</b>	<b>Valor de la unidad</b>	<b>Total</b>
5.3.11.39	Digitación	Presentación del proyecto y hoja de recolección de datos	14 hojas	S/. 0.30	S/. 5.20
5.3.11.58	Internet	Información	20 h	S/. 1.00	S/. 20.00
5.3.11.32	Movilidad local	Traslado	18 pasajes	S/. 0.70	S/. 12.60
5.3.11.39	Impresiones	Presentación del informe	14 hojas	S/. 0.50	S/. 7.00

<b>5.3.11.39</b>	<b>Fotocopias</b>	Ficha de recolección de datos	100 hojas	S/. 0.10	S/. 10.00
<b>5.3.11.39</b>	<b>Espiralado</b>	Presentación del proyecto e informe	2 unid.	S/. 4.00	S/.8.00
<b>TOTAL</b>					<b>S/. 62.80</b>

### 3. Resumen económico:

ITEM	MONTO TOTAL
<b>Insumo de escritorio</b>	S/. 39.00
<b>Pago por servicios</b>	S/. 62.80
<b>Total</b>	<b>S/.101.80</b>

Proyecto autofinanciado.

### 4. Cronograma:

ETAPAS	INICIO	TÉRMINO	DURACIÓN
<b>Diseño del Proyecto</b>	11-10-17	11-03-18	05 meses
<b>Recolección de datos</b>	4-06-18	04-12-18	06 meses
<b>Procesamiento y Análisis de datos</b>	05-12-18	05-02-19	02 meses
<b>Elaboración de Informe</b>	6-02-19	06-04-19	02 meses
<b>Total</b>			15 meses

### ANEXO N° 1

#### WHO CATEGORISATION OF SECOND-LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS RECOMMENDED FOR TREATMENT OF RIFAMPICIN-RESISTANT AND MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

**Group A: fluoroquinolones**

- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Gatifloxacin

**Group B: second-line injectable drugs**

- Amikacin
- Capreomycin
- Kanamycin
- Streptomycin\*

**Group C: other core second-line drugs**

- Ethionamide or prothionamid
- Cycloserine or terizidone
- Linezolid
- Clofazimine

**Group D: add-on drugs (not part of the core multidrug-resistant regimen)****D1**

- Pyrazinamide
- Ethambutol
- High-dose isoniazid

**D2**

- Bedaquiline
- Delamanid

**D3**

- Para-aminosalicylic acid
- Imipenem plus cilastatin (requires clavulanate)
- Meropenem (requires clavulanate)
- Amoxicillin plus clavulanate
- Thioacetazone†

\*Caution: streptomycin is frequently resistant and unlikely to be active against drug-resistant tuberculosis. †Thioacetazone can give serious adverse events. HIV-negative status needed before administering thioacetazone. Not to be administered to people who are HIV-positive.

## ANEXO N° 2

### TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral se empleó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \times P \times Q}{E^2}$$

**Donde:**

**n** = Tamaño de la muestra.

**Z<sub>α/2</sub> = 1.96** , para un **α = 0.05**.

**P = 0.43**, Proporción de resistencia a fármacos antituberculosos según muestra piloto realizada en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins e un periodo de 6 meses.

**Q = 1- P = 0.57**

**E = 0.05**, Precisión o error admitido (en este caso deseamos un 5 %).

$$n = \frac{(1.96)^2 \times (0.8402) \times (0.1598)}{(0.05)^2}$$

$$n \approx 376$$

## ANEXO N° 3

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>AÑO DEL 1° DIAGNÓSTICO DE TB:</b>		<b>AÑO DEL DIAGNÓSTICO DE TBP RESISTENTE:</b>			
<b>NUEVO AL TRATAMIENTO:</b>		<b>PREVIAMENTE TRATADO(indicar esquema())</b>			
<b>AUTOGENERADO:</b>		<b>EDAD:</b>	<b>SEXO:</b>		
<b>OCUPACIÓN:</b>		<b>PROCEDENCIA:</b>			
<b>POBLACIÓN VULNERABLE (ESPECIFICAR):</b>					
<b>PRUEBA DE SENSIBILIDAD UTILIZADA:</b>					
	<b>MONORESISTENTE</b>	<b>POLIRESISTENTE</b>	<b>MDR</b>	<b>PRE-XDR</b>	<b>XDR</b>
<b>ESPECIFICAR DROGAS</b>					
<b>SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO</b>					
<b>PACIENTE CURADO</b>		<b>PACIENTE FALLECIDO</b>		<b>FRACASOS</b>	<b>RECAÍDAS</b>