

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**PREVALENCIA DE MUTACIÓN GENÉTICA EN  
PACIENTES CON TUBERCULOSIS RESISTENTE A  
ISONIACIDA EN LIMA NORTE DURANTE EL PERIODO  
2016-2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR**  
TANTA LARTIGA, LUIS ARTURO

**ASESOR**  
M. C. FÉLIX K. LLANOS TEJADA, MÉDICO NEUMÓLOGO

**LIMA, PERÚ 2019**

## AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por guiar mi camino y bendecirme con una familia maravillosa.

A mis padres Mauro y Gladys que confiaron en mí y me brindaron su apoyo y fortaleza en los momentos más difíciles, son ellos mi inspiración y fortaleza a dar lo mejor.

A mis hermanos Pablo y Carlos que me apoyaron a lo largo de toda mi carrera. A mi mejor amiga Pamela por brindarme su infinito apoyo y cariño a lo largo de todos estos años de estudio.

A mi asesor de tesis el Dr. Llanos Tejada por brindarme su conocimiento y paciencia en la realización de este trabajo.

Al Dr. Hugo Pérez Centeno por su amistad y ayuda en la realización de este trabajo, la generosidad y amabilidad han sido un gran apoyo.

**DEDICATORIA**

*Dedico esta obra  
para todas aquellas  
personas que por  
medio del estudio  
buscan cambiar su  
realidad.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de mutación genética en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

**Materiales y Método:** Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, se tomó a todos los pacientes del Programa contra la Tuberculosis durante el Periodo 2016-2018 pertenecientes a la jurisdicción del Hospital Nacional Sergio Bernales. Mediante los datos obtenidos de los 324 pacientes, se buscaron los resultados de la Prueba GenoType® MTBDR Plus registrados en el sistema NetLab del Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud. Se obtuvo 148 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión seguido se procedió a asociar con chi cuadrado,  $p < 0.05$ .

**Resultados:** La edad fue  $33.03 \pm 14.82$  años, 50.68% fue de sexo masculino presentando MDR, 42.3% presentó mutación genética, la presencia de Resistencia a Isoniacida fue de 12% y MDR de 34%, 61.5% presentó mutación al gen KatG, los pacientes con DM-2 y VIH (+) presentaron una correlación entre la MDR en un 80% y 88.9% respectivamente, 50% presentó una relación entre el gen KatG y la farmacodependencia, 48.6% presentó correlación entre el gen InhA y la resistencia a Etionamida, los pacientes Antes tratados presentaron un riesgo de presentar MDR en un 94.2%, pacientes nunca tratados presentaron como gen mutado más frecuente al gen KatG en 63.5%.

**Conclusión:** La prevalencia de mutación genética al Mycobacterium Tuberculosis encontrado en Lima Norte es considerable. Es necesario la instauración de nuevas estrategias para reducir el número de resistencia a fármacos antituberculosos y así evitar las alteraciones genéticas.

**Palabras clave:** Mutación genética, Prueba Genotype, Etionamida

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the prevalence of genetic mutation in patients with Isoniazid-Resistant Tuberculosis in Lima Norte during the period 2016-2018.

**Materials and Methods:** A descriptive cross-sectional observational study was carried out. All patients of the Tuberculosis Program were taken during the 2016-2018 Period belonging to the jurisdiction of the Sergio Bernales National Hospital. Using the data obtained from the 324 patients, the results of the GenoType® MTBDR Plus Test registered in the NetLab system of the National Reference Laboratory of the National Institute of Health were searched. We obtained 148 patients who fulfilled all the inclusion criteria followed and proceeded to associate with chi-square,  $p < 0.05$ .

**Results:** The age was  $33.03 \pm 14.82$  years, 50.68% were male with MDR, 42.3% presented genetic mutation, the presence of Isoniacida Resistance was 12% and MDR of 34%, 61.5% presented mutation to the KatG gene, patients with DM-2 and HIV (+) presented a correlation between MDR in 80% and 88.9% respectively, 50% presented a relationship between the KatG gene and drug dependence, 48.6% presented a correlation between the InhA gene and resistance to Ethionamide, patients Previously treated had a risk of developing MDR in 94.2%, never treated patients had as mutated gene more frequent to the KatG gene in 63.5%.

**Conclusion:** The prevalence of genetic mutation to Mycobacterium Tuberculosis found in Lima North is considerable. It is necessary to establish new strategies to reduce the number of resistance to antituberculosis drugs and thus avoid genetic alterations.

**Keywords:** Genetic mutation, Genotype test, Ethionamide

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las enfermedades que causa más muerte en el mundo, afectando principalmente a las poblaciones de estrato social más pobre.

A pesar del conocimiento que se tiene sobre la enfermedad y las estrategias implantadas por las autoridades en la terapéutica, las limitantes hacen que la tuberculosis no presente disminuciones considerables en la incidencia, convirtiendo a esta enfermedad en un grave problema social.

El desconocimiento social sobre la terapéutica y la falta de compromiso al tratamiento provoca una alteración, generando fenómenos de resistencia en su mayoría al núcleo terapéutico, rifampicina e isoniazida (TB-MDR) agudizando el cuadro, lo que conlleva a la prolongación del tratamiento que en su mayoría se acompaña de efectos tóxicos para el paciente.

La aparición y diseminación de cepas resistentes del *Mycobacterium Tuberculosis* al núcleo terapéutico (Rifampicina e Isoniacida) alarmaron a la población mundial, debido al aumento de casos de Tuberculosis Multidrogoresistente (MDR) generaron modificaciones en los esquemas de tratamiento.

En el plan de respuesta a esta amenaza y con el fin de entender mejor la patogénesis de la Tuberculosis, se buscó analizar genéticamente las cepas de la TB. Así, se reveló la existencia de mutaciones en distintos genes, tal como KatG, InhA, Rpo $\beta$ , embB, gyrA, entre otros. Esto abrió una ventana a la investigación que intentaba conocer más sobre estas mutaciones genéticas.

Ante los escasos trabajos sobre las mutaciones genéticas del *Mycobacterium Tuberculosis* en el Perú, este trabajo ayuda a conocer más sobre los fenómenos de Resistencia a la Tuberculosis y la mutación genética, de esta forma ayudar a mejorar los tratamientos a nuestros pacientes y disminuir las tasas de muerte que preocupan a nuestra población.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	2
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE LA INVESTIGACION .....	8
1.1 Planteamiento del Problema.....	8
1.2 Formulación del problema.....	9
1.3 Justificación de la investigación.....	9
1.4 Línea de investigación .....	10
1.5 Objetivos de la investigación .....	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 Antecedentes de la investigación .....	11
2.2 Bases teóricas .....	15
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	28
3.1 Tipo y diseño de Investigación.....	28
3.2 Población y muestra .....	28
3.3 Criterios de selección de la muestra.....	28
3.4 Operacionalización de variables .....	29
3.5 Técnicas de recolección de datos e instrumentos .....	29
3.6 Técnicas para el procesamiento de la información.....	30
3.7 Aspectos Éticos .....	30
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSION.....	31
4.1 Resultados.....	31
4.2 Discusión .....	38
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	40
5.1 Conclusiones .....	40
5.2 Recomendaciones .....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	41
ANEXOS .....	44

# CAPÍTULO I: PROBLEMA DE LA INVESTIGACION

## 1.1 Planteamiento del Problema

La tuberculosis (TB) continúa siendo una problemática para la salud global, según las últimas estadísticas presentadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la tuberculosis para el año 2014 a nivel mundial se estimó que, alrededor de 9.6 millones de personas contrajeron la infección de tuberculosis y 1,5 millones murieron a causa de este padecimiento. Además, se estimó también que 480 mil personas desarrollaron tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y 190 mil murieron a causa de esta enfermedad <sup>(1)</sup>

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa, que afecta principalmente a países en vías de desarrollo, es producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, que ataca principalmente a los pulmones, por lo que resulta fácilmente su transmisión a través de la respiración (el 80% de los casos de TB son de tipo pulmonar).

A pesar de las investigaciones científicas en las últimas décadas y los avances en la terapéutica, la diseminación de las cepas resistentes a los principales fármacos ha ido en aumento, causando un problema a nivel mundial por el incremento de casos registrados. Se calcula que alrededor de 50 millones de personas pueden estar infectadas por el bacilo de la tuberculosis farmacorresistente. <sup>(1)</sup>

En el esquema terapéutico contra M. Tuberculosis, existen dos de las drogas en uso, la rifampicina (R) y la isoniacida (H), quienes recibieron gran atención desde su descubrimiento en los años 1960 por su importancia terapéutica, siendo estas las drogas más importantes del tratamiento y núcleo del esquema de tuberculosis sensible. Cuando el bacilo de la Tuberculosis se vuelve resistente a estos dos antibióticos (R), (H), se produce la multidrogoresistencia (TB MDR).

El Perú tiene el mayor número de casos de TBMDR en América, por lo menos desde mediados de los años 1990 hasta la actualidad <sup>(3)</sup>. A pesar de la mejoría de resultados de la implementación del sistema DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course, o Tratamiento Breve Directamente Observado), basándose principalmente en la supervisión de la toma asegurando el cumplimiento del tratamiento, se ha observado un incremento de casos de TB



multidrogoresistente (TB MDR) y de TB extremadamente resistente (TB XDR). Ante la problemática del incremento del número de pacientes MDR se trataron de buscar relaciones entre alteraciones genéticas desde el punto de vista terapéutico.

En el 2008, la OMS recomendó el uso de métodos moleculares del tipo de sondas en línea, entre los cuales se cuenta la prueba comercial Genotype® MTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany), con sensibilidad de 97 % y especificidad de 99 % para rifampicina, y de 90 % y 99 % para isoniacida respectivamente, en muestras pulmonares con baciloscopia positiva o aislamientos de *M. tuberculosis* en medios de cultivo sólidos o líquidos<sup>(2)</sup>.

Esto abre puertas a futuros estudios moleculares con el fin de favorecer la detección oportuna de la resistencia microbiana en el Perú.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la prevalencia de mutación genética en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018?

## **1.3 Justificación de la investigación**

La Estrategia de Control de Tuberculosis en el Perú, a pesar de ser exitosa en el manejo de TB, el abandono o irregularidad del tratamiento por parte de los pacientes a la terapéutica antimicrobiana, genera la aparición de cepas resistentes al *Mycobacterium Tuberculosis*; como respuesta a esta amenaza la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente sugiere la implementación de Pruebas Moleculares de Laboratorio rápidas y de alta confiabilidad para la tamización de la resistencia.

Según la Dirección de Salud Lima Norte VI – Túpac Amaru, que comprende los distritos de Comas, Independencia y Carabaylo, ubicados en el cono norte de Lima, se reporta más de 1.500 casos de TB por año, siendo este un sector altamente afectado por *M. Tuberculosis*, presentando a su vez alta incidencia en la resistencia a la terapéutica.

Ante esta problemática social del incremento de pacientes con resistencia a la terapia antituberculosa, y su reciente implementación de exámenes moleculares en la multidrogoresistencia; el presente estudio permite conocer la prevalencia de la mutación genética en pacientes resistentes a Isoniacida en Lima Norte. Los estudios referentes a la mutación genética en pacientes con Tuberculosis

Resistente a Isoniacida ayudasen a implementar nuevas estrategias para su manejo. Finalmente, los resultados de este trabajo podrán servir de referencia a los próximos estudios que otros profesionales en la salud deseen desarrollar, ya que se observa un gran campo de estudio referente a este tema.

#### **1.4 Línea de investigación**

Este estudio de investigación se realizó en la rama de Medicina Humana, en el área de Tuberculosis, Siendo la 4ta prioridad según prioridades Nacionales 2016 – 2021. Según el departamento de investigación INICIB de la Universidad Ricardo Palma, este trabajo pertenece al área Clínica.

La obra presentada estuvo aplicada en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales, en el Departamento de Neumología. Para la realización de este trabajo se necesitó del registro de los pacientes atendidos en la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis.

#### **1.5 Objetivos de la investigación**

##### **Objetivo general**

- Determinar la prevalencia de mutación genética en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

##### **Objetivos específicos**

- Identificar que mutación genética es más frecuente del perfil de resistencia de la Isoniacida se asocia con respecto al sexo.
- Identificar si existe asociación entre el perfil de resistencia y pacientes inmunosuprimidos en Lima Norte.
- Determinar la correlación entre comorbilidades y los genes mutados en tuberculosis resistente a Isoniacida en Lima Norte.
- Determinar la frecuencia de ambos genes (KatG – InhA), en los pacientes con resistencia a la Isoniacida en Lima Norte.
- Determinar la asociación entre el gen mutado Resistente a Isoniacida y los casos con antecedente de tratamiento en pacientes de Lima Norte.
- Determinar la prevalencia de Resistencia a isoniazida - Etionamida mediada por el gen InhA en cepas de pacientes con diagnóstico de TB MDR y resistencia a Isoniazida en pacientes de Lima Norte.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

#### Antecedentes Internacionales

**Sánchez-Domínguez** en su estudio “Determinación de la mutación S315T del gen katG en aislados resistentes a Isoniacida de Mycobacterium tuberculosis mediante PCR-RFLP” en el año 2018. Señala que un 74,46% de aislados fenotípicamente resistentes y 4,76% fenotípicamente sensibles presentaron la mutación del gen katG S315T, esto señala que las nuevas pruebas moléculas como el PCR-RFLP resulta ser una alternativa válida y rápida para poder diagnosticar la resistencia a isoniacida, mediante las mutaciones en S315T del gen katG en comparaciones con otros métodos convencionales, mejorando la detección oportuna del Mycobacterium tuberculosis.<sup>(3)</sup>

**Claudia Llerena** en su estudio “Prevalencia de la resistencia de Mycobacterium tuberculosis a quinolonas y fármacos inyectables en Colombia, 2012-2013” presentado en el año 2017. Donde evidencia la presencia de resistencia a fármacos de segunda línea terapéutica en pacientes con diagnóstico de tuberculosis farmacorresistente sin tratamiento o tratadas anteriormente con quinolonas o fármacos inyectables, siendo los fármacos inyectables los que presentaron mayor porcentaje de resistencia. En este estudio también se puede encontrar una mayor resistencia en los casos de personas que tenían antecedente de tratamiento a diferencia de los que no habían sido tratados.

La presencia de resistencia a quinolonas o fármacos inyectables pone en alerta de la resistencia a fármacos, por ello este estudio recomienda el seguimiento de pacientes con el fin de lograr su pronta curación y evitar el incremento de resistencia.<sup>(4)</sup>

**Franco-Sotomayor** en el estudio que tiene como título “Detección de genes asociados a resistencia para isoniacida y rifampicina en cepas de Mycobacterium tuberculosis en Ecuador” en el año 2017. En este trabajo el autor señala la resistencia a los fármacos en cepas de M. tuberculosis multidrogoresistentes utilizando la PCR-RFLP y PCR en tiempo real, en los resultados obtenidos se pudo encontrar una correlación entre la

resistencia a rifampicina e isoniazida y las mutaciones en los genes rpoB y KatG que conducen al fármaco resistencia de estos respectivamente. Los resultados que se obtuvieron se encontraron genes rpoβ (91,6 %) y katG (90,3 %) en cepas de Mycobacterium. Tuberculosis lo que concuerda con datos similares en la bibliografía de diferentes países.<sup>(5)</sup>

**Arias M y Herrera M** en su trabajo “Nuevos métodos para el diagnóstico de la Tuberculosis” presentado en el año 2016, señalan los avances realizacios en los métodos diagnósticos respecto a la tuberculosis en la última década, sus características de sensibilidad y especificidad que hacen recomendable su uso. Entre las pruebas utilizadas se encuentra Genotype®MDRTB plus; donde a partir de muestra directa de esputo presenta una sensibilidad de 95,7% para rifampicina, 95,8% para isoniacida y 95,3% para TB-MDR y a partir de cultivos tiene una sensibilidad de 100% para detectar resistencia a rifampicina, 97,5% para isoniacida y 96,9% para TB-MDR. De esta manera resalta la importancia en los últimos diez años de las tecnologías disponibles para el diagnóstico de la tuberculosis y para el tratamiento oportuno.<sup>(6)</sup>

**Gordillo** en su estudio “Mutaciones Asociadas a Resistencia a Rifampicina e Isoniacida en Aislamientos Clínicos del Complejo Mycobacterium tuberculosis de Pacientes Del Hospital Roosevelt” publicado en el año 2015. En este estudio se buscó determinar la susceptibilidad en drogas de primera línea por un método fenotípico y un método genotípico en este último se utilizó un método molecular Genotype MTBDRplus Según este estudio el porcentaje de cepas TB-MDR más común fue rpoB, InhA MUT1 y katG MUT1. Entre los parámetros considerados en el estudio se evidencio la relación existente entre los perfiles genéticos de resistencia de Mycobaterium tuberculosis en pacientes con infección por VIH.<sup>(7)</sup>

**Rojas Ortiz** en su estudio “Perfil de resistencia de tuberculosis pulmonar a Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones mediante Pruebas de Susceptibilidad a Fármacos antituberculosos, Colombia 2009 a 2013” presentado en el año 2014. En este trabajo realizado en los laboratorios de Colombia, se conocer que pacientes que han sido tratados

previamente presentan mayor porcentaje con respecto a la resistencia terapéutica en comparación de los nunca tratados.<sup>(8)</sup>

**Enrique Bolado-Martínez** en “Mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina o isoniazida en aislamientos clínicos de M. tuberculosis de Sonora, México” presentado en el año 2012. Señala realizar un análisis en regiones específicas de genes asociados con resistencia a isoniazida o rifampicina. En este estudio se pudo detectar nuevas mutaciones, para ello se recomienda realizar un estudio completo de la caracterización genotípica de todas las cepas clínicas de M. Tuberculosis <sup>(9)</sup>

**Pamela Araya** en “Detección de mutaciones asociadas a cepas multidrogo resistente de Mycobacterium tuberculosis en Chile” presentado en el año 2011.

En este estudio se buscó analizar los genes que se asocia al fármaco resistencia provenientes de cepas de distintas áreas geográficas de Chile. Se cree que la resistencia a las drogas tuberculosas se podría deber a una disminución en la permeabilidad de la pared celular o a mecanismos de bombas de eflujo de drogas activas. De esta manera se concluyó que la mutación genética más frecuente correspondió al codón 315 KatG al igual en la región de rpoB, esto indica la importancia de métodos moleculares como pruebas de diagnóstico rápido para M. Tuberculosis <sup>(10)</sup>

#### **Antecedentes Nacionales**

**Rodríguez** en “Perfil de resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos en la población del Seguro Social de Salud (Essalud) - Región La Libertad- Perú” presentado en el año 2017. Donde se demostró que la incidencia de TB MDR era mayor que la resistencia solo a isoniazida; también hubo alta resistencia a rifampicina y Etionamida, convirtiendo en una problemática primordial para la salud pública. Destaca la importancia de las pruebas que detecten resistencia a rifampicina, como Gene Xpert TB test, sería de utilidad para diagnosticar a esta población, al igual serían útiles otras pruebas rápidas que detecten resistencia a isoniazida y rifampicina como las pruebas Genotype MTBDR plus y MODS. Finalmente, el autor enfatiza en universalizar las pruebas rápidas

de sensibilidad como un prueba inicial en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar.<sup>(11)</sup>

**Tarazona** en “Análisis genómico comparativo de cepas peruanas de Mycobacterium tuberculosis” en el año 2016. Donde señala que los análisis realizados a los genomas de MTB (MDR y XDR) contienen regiones de mutación muy diferentes a las aplicadas en la resistencia a fármacos por ello resulta interesante analizar, pues en un futuro puede desempeñar un rol importante en la adaptación y difusión.<sup>(12)</sup>

**Luis Asencios** en su estudio “Prueba molecular Genotype® MTBDRPlus, una alternativa para la detección rápida de tuberculosis multidrogorresistente” presentado en el año 1012. En este estudio la prueba molecular Genotype® MTBDRPlus diseñada principalmente en la detección de resistencia a isoniacida y rifampicina, fue relacionada con el método agar en placa. Los resultados de sensibilidad y especificad obtenidos en este estudio fueron comparados con resultados obtenidos en otras investigaciones. Se debe señalar que para el uso de la prueba Genotype® MTBDRPlus es necesario que la muestra de esputo sea frotis positivo para poder utilizarlo. Finalmente se concluye que la prueba Genotype® MTBDRPlus tiene una alta sensibilidad y especificad para poder detectar la resistencia a INH y RIF, siendo esto una herramienta importante para la detección rápida de la resistencia a las drogas antituberculosas.<sup>(13)</sup>

**Julio Torres** en “Conglomerado de casos de Tuberculosis Multidrogorresistente en un colegio del distrito de Ica, Perú” en el año 2011.

Donde describe la evolución y las características de los casos de un conglomerado de tuberculosis multidrogoresistente (MDR), en un colegio ubicado en una zona urbano-marginal en Ica – Perú. Entre el 2001 y 2009, se identificaron 15 escolares con tuberculosis, 7 fueron mujeres con una edad aproximado al momento del diagnóstico de 15 años. En los resultados que se obtuvo, 12 casos fueron MDR y 7 fueron resistentes a las drogas de 1era línea (RHEZS), 5 de los casos recibieron tres diferentes esquemas de tratamiento antituberculoso; el tiempo aproximado de

tratamiento contra la tb fue de 37 meses (mínimo 21 y máximo 59 meses). Trece casos curaron y dos fallecieron. De esta forma el autor menciona, a los centros educativos como instituciones donde presenta mayor vulnerabilidad a presentar brotes de enfermedades infectocontagiosas, debido a su alta tasa de contacto y tiempo de exposición prolongado.<sup>(14)</sup>

**Luis Capcha** presentó un estudio denominado “Perfiles genéticos (IS6110) y patrones de resistencia en aislamientos de M. tuberculosis de pacientes con tuberculosis pulmonar. Lima Sur, Perú” en el año 2006.

En este estudio se buscó conocer los perfiles genéticos del M. Tuberculosis y determinar el patrón de resistencia a drogas mediante el marcador genético IS6110 (RFLP-IS6110). De los 144 pacientes reclutados procedentes de servicios de salud del distrito Villa María del Triunfo y del Hospital María Auxiliadora, 128 pacientes cumplieron con criterios de inclusión, siendo la edad media 24.52 años y 76 (59.37%) fueron de sexo masculino. Finalmente se pudo observar que en 118 cepas aisladas de Mycobacterium tuberculosis se detectaron 97 perfiles genéticos entre 2 a 15 bandas por perfil. El 29,7% de los aislamientos dio como resultado a 14 clusters genéticos a diferencia del resto que mostró patrones variables de bandas. Por otra parte, se vio que los pacientes anteriormente tratados por fármacos presentaron mayor porcentaje que los Nunca tratados.<sup>(15)</sup>

## 2.2 Bases teóricas

### Generalidades de la Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada en la mayor cantidad de casos por el bacilo Mycobacterium Tuberculosis, usualmente la TB afecta el pulmón, siendo su órgano de origen, denominando tuberculosis pulmonar o tuberculosis primaria (TBP) pero se vio que también puede dañar a otros órganos como: pleural, riñones, intestino, peritoneal, genital, ganglios, hueso, sistema nervioso central, pericardio, articulaciones, a ello se denomina como tuberculosis extrapulmonar.<sup>(17)</sup>

La tuberculosis es considerada la principal causa de mortalidad en países subdesarrollados afectando a personas entre los 15 a 49 años. A pesar

de contar con la terapéutica, la situación actual de la tuberculosis en el mundo refleja carencias económicas y sociales; incluso los países desarrollados se ven afectados por eso la tuberculosis es considerado de distribución universal. (18) (19)

En la tuberculosis la vía de contagio es la respiratoria, transmitiendo de persona a persona, al inicio la multiplicación de los bacilos es lenta produciendo una leve inflamación. La respuesta inmunitaria del huésped contiene la infección, sin embargo, las bacterias que sobreviven tienen la capacidad de reactivarse después de 6 a 10 semanas. (20)

### Generalidades del Mycobacterium Tuberculosis

El Mycobacterium tuberculosis o bacilo de Koch, pertenece a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actynomycetales, es un bacilo curvo de un aproximado 0.3 – 0.6 µm de ancho y de 1–4 µm de largo, siendo el agente causal de la mayor parte de los casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. (21)

El metabolismo presente en las mycobacterias es variable, entre ellas podemos encontrar mycobacterias de crecimiento rápido como M. porcinum que crecen en menos de tres días en medios simples, así como mycobacterias que crecen lentamente, por ejemplo, en 3 a 5 semanas se puede observar colonias para Mycobacterium Tuberculosis. El crecimiento de las mycobacterias suele ser variable y depende en cierta circunstancia de una atmosfera optima de 5-10% de CO<sub>2</sub>, al igual que de una temperatura optima; el M. Tuberculosis lo hace a 37 °C con un rango entre 30 y 42 °C. (22)

Tabla 1: Clasificación modificada de Runyon sobre las micobacterias más frecuentemente aisladas en muestras de laboratorio (23).

Mycobacterias de crecimiento lento			MNT de crecimiento rápido
Grupo I. Fotocromógenas	Grupo II. Escotocromógenas	Grupo III. No cromógenas	Grupo IV. No cromógenas
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. flavescens</i>	<i>M. africanum</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. goodii</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. gastri</i>	<i>M. mucogenicum</i>
	<i>M. xenopi</i>	<i>M. genavense</i>	<i>M. peregrinum</i>
		<i>M. haemophilum</i>	<i>M. porcinum</i>
		<i>M. intracellulare</i>	
		<i>M. malmoense</i>	
		<i>M. nonchromogenicum</i>	
		<i>M. shimoidei</i>	
		<i>M. terrae</i>	
		<i>M. triviale</i>	
		<i>M. tuberculosis</i>	
		<i>M. ulcerans</i>	

Fuente: Alcalde Fernández F, Moreno JE, González Martín J, Palacios JJ. Recomendaciones de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Micobacterias.CIMC. 2005;(9): p. 2-9.



Las micobacterias que son de crecimiento rápido y que presentan escasa importancia clínica incluyen a los grupos *Mycobacterium abscessus* y *M. smegmatis*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*.

A diferencia del grupo de micobacterias que son de crecimiento lento que presentan mayor importancia a nivel de la Salud Pública, en ellas se encuentra el conocido *Mycobacterium Tuberculosis*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. bovis* BCG; *M. pinnipedii* y *M. canettii*, *M. africanum*. Además podemos encontrar al *Mycobacterium Avium*-intracelular y otras micobacterias infecciosas que son oportunistas afectando principalmente a las personas inmunosuprimidas como son los pacientes con SIDA. <sup>(18)(24)</sup>

En 95% de los casos, los pacientes inmunocompetentes controlan la infección primaria, ya que pueden formar un granuloma caseoso, el cual engloba por completo al bacilo y así poder controlar su proliferación; sin embargo, el patógeno nunca es erradicado por completo del organismo (infección persistente), razón por la cual el *M. Tuberculosis* se considera como el patógeno más hábil por su capacidad de mantención en un estado de latencia con una opción de reactivación en el futuro. A diferencia, de las personas con infección por HIV o inmunodeprimidos, tienen un riesgo de 5 a 10% anual de reactivación <sup>(25)</sup>

### **El problema de la Tuberculosis en el mundo**

La tuberculosis en el mundo continúa siendo una carga pesada en lo que va de los años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el informe mundial sobre la tuberculosis del año 2017 planteó como objetivo específico reducir la tasa de mortalidad en un 90%, y los nuevos casos anuales en un 80% de aquí a 2030, en comparación con las cifras de 2015.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el 2016 se reportaron 6,3 millones de casos nuevos de Tuberculosis (frente a los 6,1 millones de 2015), lo que resulta ser el 61% de la incidencia estimada de 10,4 millones; los últimos datos acerca de los tratamientos muestran una tasa de éxito terapéutico del 83%, muy parecido al de los últimos años. Además se notificaron 476 744 casos de Tuberculosis en personas con VIH positivos, de los cuales el 85% se encontraba en TARGA. <sup>(26)</sup>

Como se puede observar en la Figura N°1, la OMS presento en el último reporte sobre la Tuberculosis, una lista de países con alta carga de tuberculosis, esta lista será utilizada por la OMS durante el periodo 2016 – 2020.

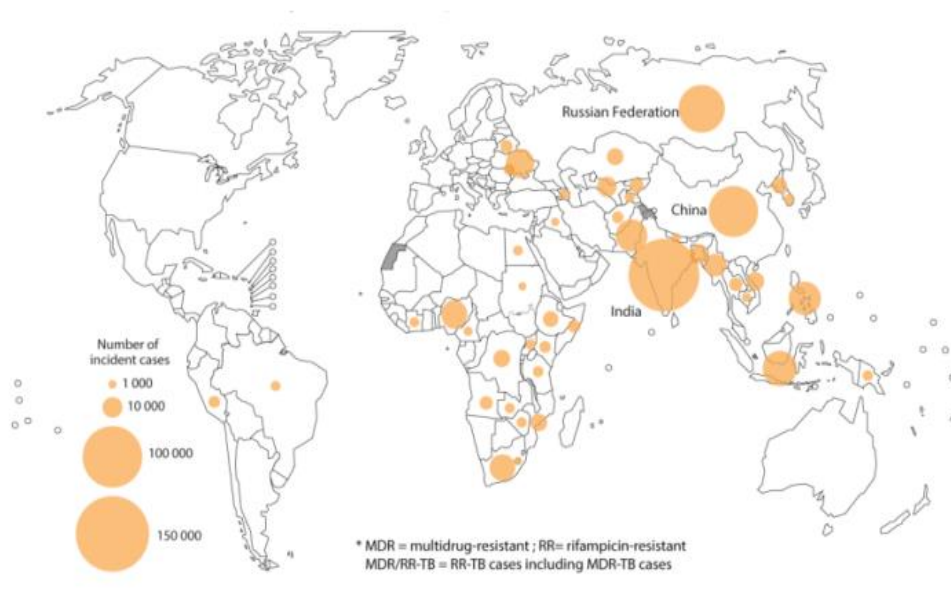


Figura N°1: Incidencia estimada de MDR/RR-TB en 2015, en países con al menos con 1000 casos (OMS, Global Tuberculosis Report 2017)

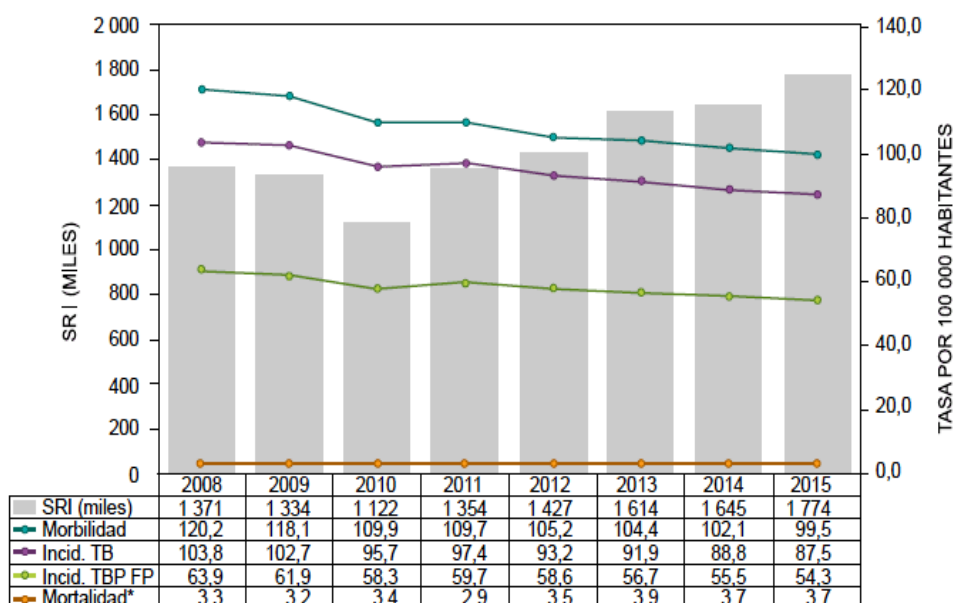
### Tuberculosis en el Perú

La Tuberculosis en el Perú ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte, y el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos (AVISA), afectando principalmente los estatus sociales más pobres <sup>(10)</sup>

Según la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del Ministerio de Salud del Perú, en el 2017 se registró 31087 casos de Tuberculosis. Siendo las regiones mas afectadas Lima, Callao, Tacna, La Libertad, Madre de Dios, Ucayali, Loreto, Ica, Cuzco, Arequipa, Moquegua, en estas 12 regiones se concentran un alto riesgo de padecer TB. <sup>(25)</sup>

El MINSA recientemente ha implementado el “Plan de Intervención de Prevención y Control de Tuberculosis en Lima Metropolitana y Regiones priorizadas de Callao, Ica, La Libertad y Loreto 2018–2020”, ya que, según las últimas fuentes, son estas regiones las que concentran el 75% de la morbilidad de la TB del país. El objetivo de este plan es disminuir

considerablemente la incidencia de la tuberculosis sensible y multidrogorresistente en Lima Metropolitana y en diferentes regiones. En la Figura N°2, se muestra los principales indicadores epidemiológicos que son analizados cada año por la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT) entre los años 2008 - 2015: tasa de incidencia, tasa de morbilidad, tasa de incidencia de TB pulmonar frotis positivo y tasa de defunciones durante el tratamiento.



\*Expresada en número de defunciones durante el tratamiento por 100 mil habitantes

Figura N°2: Principales indicadores epidemiológicos y número de sintomáticos respiratorios identificados (SRI), Perú 2008 – 2015.

En el año 2015 se notificaron 30 988 casos de TB, y la tasa de incidencia ha sido la menor reportada en los últimos 25 años, con 87,6 casos nuevos de TB por cada 100 mil habitantes <sup>(28)</sup>. A través de la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, se busca reducir el número de incidencia, permitiendo un diagnóstico y tratamiento efectivo, además se busca contribuir con la prevención y control de la Tuberculosis.

## El problema de la Tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR) en el mundo

La TB MDR se ha convertido en un problema emergente en el mundo, convirtiéndose en el mayor desafío para el control y tratamiento de la TB. El M. Tuberculosis genera cambios en los sitios de acción de los medicamentos antituberculosos adquiriendo resistencia. La MDR es definida por los bacilos que presentan resistencia principalmente al núcleo terapéutico, Isoniacida (INH) y Rifampicina (RIF), las drogas más potentes de la primera línea de tratamiento.

Según el Reporte Global de la Tuberculosis, se estima que el 3,3% de los casos nuevos y 20,2% de los casos con tratamiento previo tienen Tuberculosis MDR. En el 2014, se registraron cerca de 190 mil muertes por infección de Tuberculosis MDR. Como muestra la Figura N°3 las mayores incidencias se encuentran en el este de Europa y Asia Central.

(27)(29)

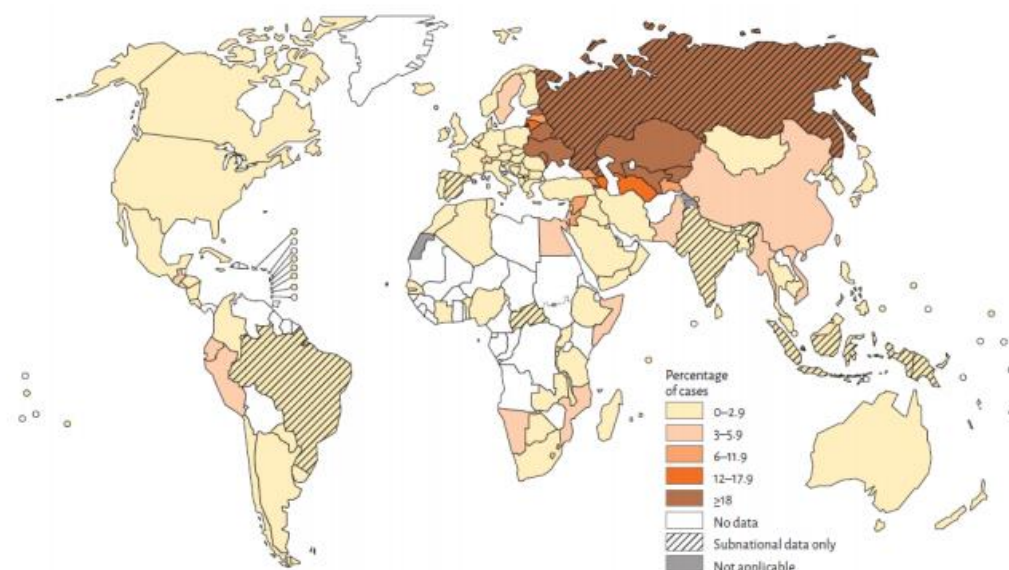


Figura N°3: Porcentajes de casos nuevos de TB MDR en 2014. La figura está basada en los años más recientes de los que se dispone información, la cual varía entre los países. TB XDR ha sido reportada por 92 países. Un porcentaje estimado: 9,7% (95% CI: 7,4%-12%) de los casos MDR son TB XDR. [WHO Global tuberculosis report 2015].

## El problema de la TB multidrogoresistente (TB MDR) en el Perú

Según lo planteado en el Reporte Mundial de la Tuberculosis presentado en el año 2017, el Perú se encuentra ubicado en la lista de los 30 países con mas alta carga de Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) para el periodo 2016 – 2020, ya que presenta cifras superiores a los 1000 casos de TB MDR.

A nivel de las Américas, el Perú se encuentra ubicado en el 3er lugar de los países con alta tasa de incidencia, luego Haití y Bolivia.

De acuerdo a la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis, la Tuberculosis resistente a medicamentos (TB DR) se clasifica: I) Tuberculosis resistente a isoniacida (H), si la resistencia es solamente a isoniacida, no a rifampicina; II) Tuberculosis resistente a rifampicina (R), si la resistencia es solamente a rifampicina, no isoniacida; III) TB multidrogorresistente (TB MDR), si la resistencia es tanto a Isoniazida y Rifampicina, y IV) TB extensamente resistente (TB XDR), si además de presentar TB MDR (H y R), presenta resistencia a una fluoroquinolona y a un inyectable de 2da línea <sup>(11)</sup>.

En la Figura N°4 se muestran los casos notificados entre los años 2008 y 2015. De la misma forma se presenta el incremento de uso de las pruebas de sensibilidad rápida (PSR) para detectar resistencia a H y R por los métodos Genotype® MTBDRplus, nitrato reductasa (Griess) y MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility), este último desarrollado en el Perú por Cavedes et al. <sup>(13)</sup>. Como se puede observar existe un incremento notable en el uso de las Pruebas de sensibilidad rápida (PSR), de 2636 pruebas en el 2008 a 26 500 en el 2015, esto ha contribuido a disminuir el tiempo de detección de los pacientes con TB DR y llevó a que los pacientes tengan un acceso oportuno a medicamentos más potentes.

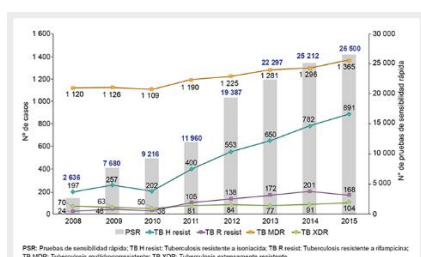


Figura N°4: Casos notificados de TB resistente a medicamentos y pruebas de sensibilidad rápida (PSR), Perú 2008 – 2015. Fuente ESNPCT - MINSA

### **Resistencia farmacológica del M. Tuberculosis.**

A pesar del conocimiento de la fisiopatología y los nuevos avances científicos, la tuberculosis sigue siendo la principal causa de muerte en el mundo. Esta enfermedad ha incrementado su incidencia con la diseminación de la infección por VIH; la aparición y diseminación de cepas resistentes a los fármacos de la tuberculosis incrementó el número de casos de tuberculosis multirresistente (TB-MDR) en los últimos años.

Desde el inicio de la terapéutica de la tuberculosis en los años 1950, comenzó a observarse resistencia en la administración de fármacos, como se vio al emplearse la estreptomina como monoterapia, para poder evitar este problema las estrategias implementaron la asociación con ácido para-amino-salicílico (PAS) e isoniazida, donde redujeron el periodo de tratamiento (18 a 24 meses), al creer haber encontrado una terapia definitiva generó confianza y falta de interés de generar nuevos esquemas terapéuticos, como consecuencia se produjo la aparición de resistencia a isoniazida, convirtiéndose en una potente problemática social, la resistencia a isoniazida y estreptomina fue generando enfermos crónicos que no se morían, pero aumentaban la tasa de farmacorresistencia.

En 1993 se publica datos alarmantes de resistencia a fármacos antituberculosos utilizados en esquemas de tratamiento de 2da línea: resistencia a pirazinamida (32%), tiamida (40%), cicloserina (58%), Acido para amino salicílico (PAS) (52%) <sup>(18)</sup>

El M. Tuberculosis presenta 3 tipos de resistencia; la resistencia natural, que es dado por cepas salvajes como resultado de su constante multiplicación; la resistencia adquirida o secundaria cuando se ve afectado por una administración de medicamentos de forma irregular provocando bacilos resistentes naturales y finalmente la resistencia primaria o inicial, causada por el contagio de un paciente portador de la resistencia adquirida, a un paciente que no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso (caso nuevo) <sup>(30)</sup>

La Multidrogoresistencia (TB-MDR) es reconocida como resistencia a las drogas a isoniazida (INH) y rifampicina (RIF) de manera simultánea, que

son agentes antituberculosos de primera línea y eje del tratamiento actual; La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el 2014 se diagnosticaron 9,6 millones de casos nuevos de tuberculosis, de los cuales 480.000 serían multirresistentes, pero las dos estimaciones resultaron inferiores a los casos efectivamente notificados a nivel mundial.<sup>(31)</sup>

La Tuberculosis debe ser tratada con drogas de 1era línea como Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomina. Sin embargo, esta primera línea muchas veces fracasa por diversas razones como: mal compromiso del paciente a la adherencia del tratamiento, pésima calidad de los farmacos, contagios de personas con cepas resistentes, mala absorción de los medicamentos.<sup>(30)(32)</sup>

### **Resistencia a Isoniazida**

La isoniazida o hidracida del ácido isonicotínico (H), es una droga ampliamente utilizada por su efecto bactericida, la mayor parte de las cepas son inhibidas “in vitro” en concentraciones entre 0.02 a 0.05 µg/mL.<sup>(33)</sup>

La estructura de la isoniazida está formada por un anillo de piridina y un grupo hidrazida, estos componentes presentan actividad contra M. Tuberculosis. Una vez activada, la H es capaz de inhibir la biosíntesis de ácidos micólicos, esenciales para la pared de M. Tuberculosis.

Existen varios genes involucrados en la resistencia a la isoniazida: katG, InhA, ahpC, kasA, ndh. El gen más frecuente y considerado el más importante (50%) el gen katG (S315T) que codifica la enzima catalasa-peroxidasa que convierte la pro-droga INH en su forma activa, el segundo gen InhA (enoyl acyl carrier protein reductase) entre el 7% al 25% de los aislamientos resistentes, involucrada en la síntesis de ácidos micólicos. Se han reportado mutaciones adicionales ubicadas en los genes ahpC y kas A. (21)<sup>(29)</sup>

Hay que tener en cuenta que la mutación de un sitio de acción no siempre conlleva a resistencia. La probabilidad de que se genere resistencia para INH es (1:10<sup>8</sup>), RIF es (1:10<sup>8</sup>), Etambutol (EB) (1:10<sup>6</sup>) y estreptomina

(S) ( $1:10^5$ ); por lo que la probabilidad para que se dé una doble mutación a medicamentos como INH y RIF es de  $(1:10^{16})^{10}$ .

### **Genotipificación**

Ante la emergencia que generó la alta incidencia de TB MDR en el mundo, los métodos de tipificación molecular del M. Tuberculosis comenzaron a tener mayor importancia en el diagnóstico. Desde su aparición en los años 90 la genotipificación fue aplicada con gran éxito, lo que abrió una puerta a los estudios moleculares, permitiendo establecer mejoras en las estrategias del campo de la Salud Pública.

El incremento de las cepas resistentes al Mycobacterium tuberculosis pone en riesgo a la población de infectarse con estas cepas; es por ello de la necesidad de la detección rápida de TB-MDR a partir de las muestras de esputo.

Su utilización se basa en la descripción del genoma de Mycobacterium Tuberculosis y la detección de los genes relacionados con la resistencia. La ventaja de estos métodos es que permite la identificación de resistencia en cuestión de horas y de esta forma poder utilizarla.

El método radica en la extracción del material genético con amplificación mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la región que contiene el gen y de esta forma poder detectar las mutaciones que presenten resistencia.

### **GenoType® MTBDR Plus**

La prueba molecular GenoType®MTBDRplus es un método que va permitir identificar rápidamente las mutaciones más frecuentes asociadas con la resistencia a drogas antituberculosas de primera línea: Isoniacida (INH) y rifampicina (RIF).

Esta prueba molecular utiliza tiras reactivas de nitrocelulosa (tecnología DNA Strip) que contienen regiones parciales de los genes rpoB, katG e inhA fijadas sobre ella. La prueba se basa en un PCR multiplex que va a generar múltiples sondas mediante una hibridación reversa, reconocen las mutaciones genéticas más frecuentes asociadas con la resistencia a INH y RIF. <sup>(32)</sup>



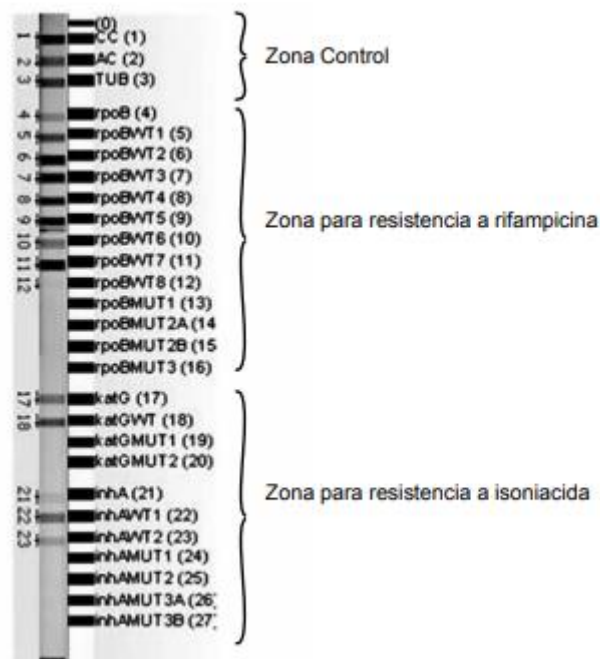


Figura N°5: Patrón representativo de las zonas de reacción en cada tira reactiva (DNA Strip) del sistema a Genotype®MTBDRplus

Esta técnica molecular está disponible comercialmente, a partir de muestras ya sean de esputo baciloscopia positiva y/o cultivos, detectando mediante hibridación de sondas específicas una variedad de mutaciones en el fragmento de 81 pb del gen *rpoB* así como la mutación del codón 315 del gen *katG* y mutaciones en la región promotora del gen *InhA*, la ventaja que presenta esta prueba es que reporta una sensibilidad para determinar resistencia a rifampicina del 98,1% y para isoniazida del 90,2% con una especificidad de 97,8% y 100% para cada medicamento respectivamente. La versión 2,0 es útil en muestras baciloscopia negativas<sup>(33)</sup>

### Tratamiento de la Tuberculosis

El tratamiento de la Tuberculosis se basa en las terapias combinadas de corta duración, utilizando drogas de capacidad bactericida, capacidad esterilizante, y capacidad de prevención contra la resistencia.

En la actualidad existen enfermedades que pueden favorecer el desarrollo de diversas formas de resistencia a los fármacos antituberculosos como la Inmunosupresión VIH/SIDA y la Diabetes Mellitus, lo que genera un manejo y control más detallado.

La aparición de cepas resistentes del M. Tuberculosis implica un reto para los programas nacionales de salud, generando modificaciones en los tratamientos convirtiéndose en tratamientos prolongados de un mínimo de 20 meses de duración asociado muchas veces de reacciones adversas. Los medicamentos antituberculosos de primera línea son los más utilizados por el PNCT (Programa Nacional de Control de Tuberculosis): Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomicina. Los medicamentos presentan características específicas; la isoniacida, rifampicina y pirazinamida son considerados los medicamentos más potentes, contra todas las cepas de Tuberculosis. La isoniacida (H) es la hidracida del ácido isonicotínico. Es un fármaco bactericida, que actúa sobre poblaciones de multiplicación continua; la rifampicina (R) es un derivado semisintético de la rifamicina, es un complejo antibiótico macrólido que inhibe la síntesis de ácido ribonucleico en un amplio rango de agentes patógenos, interfiere con duplicación de material genético del Mycobacterium Tuberculosis, la importancia de su descubrimiento e introducción fue que permitió el acortamiento de la duración del tratamiento; la Pirazinamida (Z) es un derivado sintético de la Nicotinamida, es activa en medio ácido contra los bacilos que se encuentran en el interior de macrófagos, este fármaco fue dejado de lado durante algunos años por su efecto hepatotóxico a dosis altas, sin embargo se revaloró su importancia reajustando su dosis, de esta forma se permitió junto a la Rifampicina crear los nuevos esquemas terapéuticos.<sup>(31) (34)</sup>

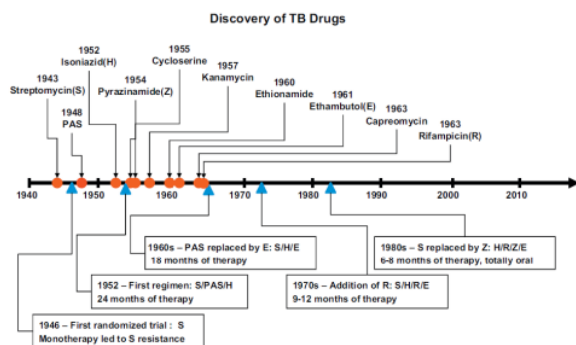


Figura N°6: Descubrimiento a lo largo de los años de Drogas Antituberculosas.

En el Perú se ha trabajado con estrategias generando una experiencia internacional en el manejo de la tuberculosis. Existen 3 estrategias que son recomendadas por la Organización Mundial de la Salud:

- Tratamientos estandarizados
- Tratamientos Individualizados
- Tratamientos Empíricos

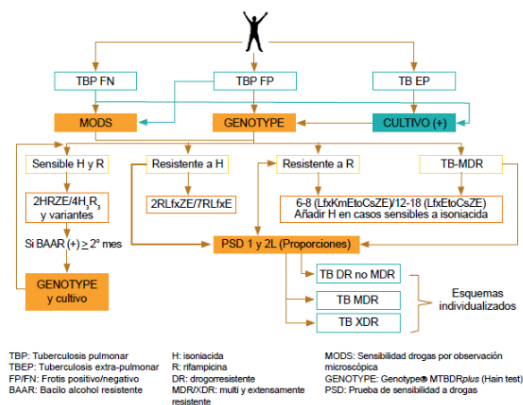


Figura N°7 Algoritmo de tratamiento de la TB en el Perú según susceptibilidad a isoniacida y rifampicina. Fuente adaptada de la Norma Técnica de Salud 204 - Minsa

	Activación y sitio de acción	Mecanismos de resistencia	Efecto de la resistencia
INH	Requiere de una catalasa peroxidasa para su activación y actúa disminuyendo la producción de ácidos micólicos de la pared bacteriana.	Alteración del gen <i>katG</i> (alteración de la diana).	Alteración de la catalasa peroxidasa impidiendo la activación de la INH.
RIF	Inhibe la RNA polimerasa de la micobacteria.	-Mutación gen <i>rpoB</i> (alteración de la diana). -Alteración de la permeabilidad de la membrana.	-Disminuye la afinidad del antibiótico en el sitio de acción. -Disminuye la concentración intracelular de RIF.
PZA	Requiere medios ácidos para su activación.	-Producción de grupos amonio. -Mutación del gen <i>pncA</i> (alteración de la diana).	-Alcaliniza el fagolisosoma e inactiva el fármaco. - Producción de pirazinimidasa.
EB	Impide el ingreso de D-arabinosa en el arabinogalactan alterando la formación de la pared celular.	Sobreexpresión de genes homólogos <i>embKCAB</i> (alteración de la diana).	Producción de proteínas con actividad arabinosiltransferasa.

Tabla N°2: Fármacos antituberculosos y mecanismos de Resistencia por parte de la M. Tuberculosis.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo y diseño de Investigación**

Este estudio es de tipo observacional descriptivo transversal. Se realizó una descripción de la frecuencia de mutación genética teniendo como apoyo a la prueba molecular GenoType® MTBDR Plus, esta prueba molecular nos permite conocer el Gen mutado del Mycobacterium Tuberculosis. Actualmente esta prueba se encuentra avalada por OPS/OMS. El periodo de análisis comprendido en el estudio fue desde el año 2016 al 2018.

El presente trabajo de investigación se ha desarrollado en el contexto de IV CURSO – TALLER DE TITULACION POR TESIS según enfoque publicado.<sup>36</sup>

Se realizó este tipo de estudio, dado que no se cuentan con antecedentes actuales del tema, a pesar del alto porcentaje de pacientes con resistencia al M. Tuberculosis en Lima Norte. Así mismo, estos estudios moleculares abren una ventana a futuras investigaciones epidemiológicas para mejorar una de las problemáticas más afectadas como es la Tuberculosis en el Perú.

### **3.2 Población y muestra**

#### **Población**

- El presente estudio presenta un total de 324 pacientes atendidos en el Programa contra la Tuberculosis por la jurisdicción de Lima Norte durante el periodo 2016 – 2018.

#### **Muestra**

- En la presente investigación se consideró a todos los pacientes en el periodo 2016 – 2018, siendo un número de 148 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión considerados para este estudio.

### **3.3 Criterios de selección de la muestra**

#### **Criterio de Inclusión**

- Pacientes atendidos por el Programa Contra la Tuberculosis en el Hospital Nacional Sergio Bernales en el año 2016 – 2018.
- Paciente con diagnóstico de Tuberculosis Resistente a Isoniacida.
- Pacientes con resultados de la prueba GenoType® MTBDR Plus.
- Pacientes con Resistencia a Isoniacida con comorbilidades
- Pacientes con antecedente de tratamiento y pacientes nuevos en el Programa Contra la Tuberculosis.

### Criterios de Exclusión

- Pacientes que no estén registrados en el Programa Contra la Tuberculosis en el Hospital Nacional Sergio Bernales en el año 2016 – 2018.
- Paciente con tuberculosis no pertenecientes a la Dirección de Salud Lima Norte VI – Tupac Amaru
- Pacientes con diagnóstico de otros tipos de Tuberculosis
- Pacientes que no presenten resultado de la Prueba Genotype Plus
- Pacientes con Tuberculosis Sensible.
- Pacientes con Resistencia a Rifampicina

### 3.4 Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Naturaleza	Indicador	Definición operacional	Definición conceptual
Edad	Independiente	Cuantitativa	Tiempo en años	Años cumplidos	Periodo comprendido desde el nacimiento y el momento de la realización del estudio.
Sexo	Independiente	Cualitativa	Tipo de sexo	Condición orgánica masculino o femenino	Característica fenotípica de la persona
Comorbilidades	Independiente	Cualitativa	Enfermedad	Si presenta 1 o más enfermedades	Presencia o ausencia de enfermedad
Inmunosuprimido	Independiente	Cualitativa	Enfermedad	Condición patológica VIH positivo, VIH negativo	Disminución de las reacciones inmunitarias
Resistencia Etionamida	Independiente	Cualitativa	Fármaco	Condición de asociación: Resistente o sensible	Fármaco de primera línea en tratamiento de tuberculosis

### 3.5 Técnicas de recolección de datos e instrumentos

En este estudio se utilizó la metodología de GenoType® MTBDRplus es una técnica molecular aprobada por la Organización Mundial de la Salud para la detección de las mutaciones del complejo M. tuberculosis; se procedió a la tabulación de todos los pacientes registrados en la base de datos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Lima Norte durante el periodo 2016 – 2018. Se procedió a buscar los resultados de la Prueba GenoType® MTBDRplus registrados en el Instituto Nacional de Salud (INS) disponible en [www.netlab](http://www.netlab)

### **3.6 Técnicas para el procesamiento de la información**

Una vez obtenido la información se registró a la base de datos del programa Microsoft Excel 2016 y posteriormente a SPSS versión 24 donde se pudo elaborar las tablas y gráficos

Se realizó un análisis mediante la distribución de frecuencias para determinar las mutaciones genéticas en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018. El Nivel de Confianza empleado fue del 95% (IC: 95%).

Se analizaron las variables edad, sexo, comorbilidades presentes en algunos pacientes y la asociación con la inmunosupresión y corresponsencia a otros fármacos. Los resultados se presentaron en cuadros y gráficos, expresados en valores nominales y porcentuales. Para el análisis se utilizó Chi Cuadrado,  $p < 0.05$ .

### **3.7 Aspectos Éticos**

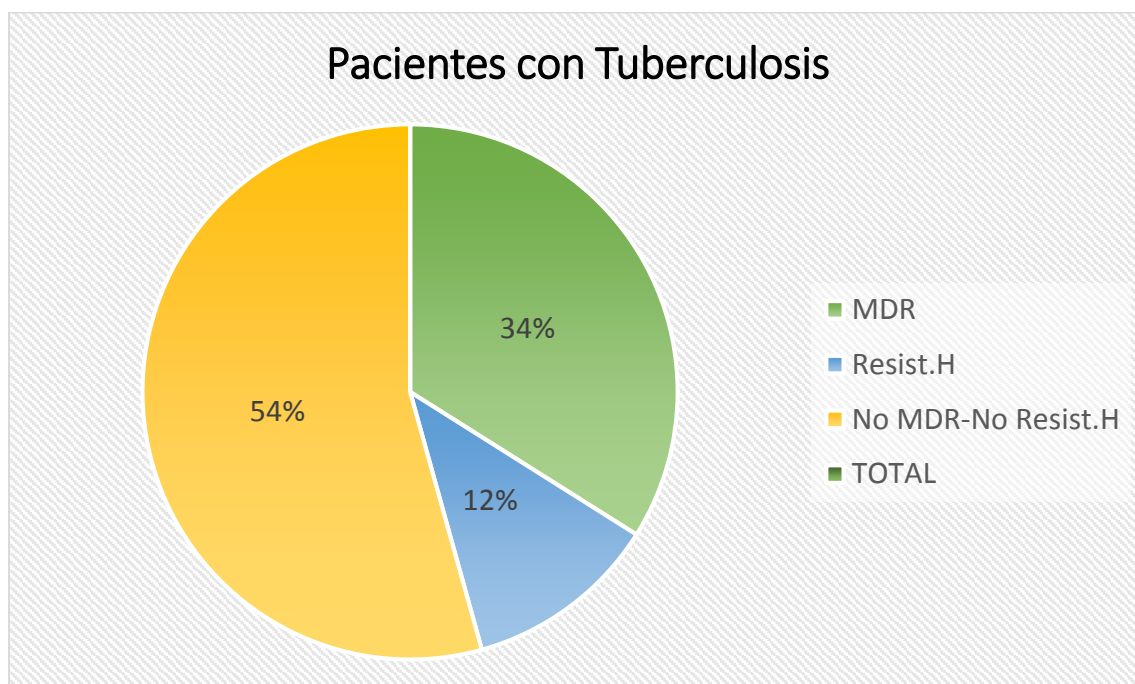
El presente trabajo no colisiona con los aspectos éticos. Toda información de cada paciente involucrado en el estudio se mantuvo en anonimato. Además, es importante tener en cuenta que la información de cada paciente solo fue utilizada por el autor de este trabajo por lo que los datos recolectados de los pacientes son y serán manejados de manera confidencial y no perjudicando de ninguna manera a los participantes del estudio.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSION

### 4.1 Resultados

El presente estudio describe las características de resistencia genotípicas, basados en la técnica molecular GenoType®MTBDR plus. De los 324 pacientes registrados, solo 148 presentaron resistencia a Isoniacida (46%), la edad fue  $33.03 \pm 14.82$  años.

**Gráfico N°1:** Recuento de pacientes Resistentes a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016 - 2018.



Fuente: Ficha de recolección de datos

El gráfico muestra que la mayoría de los pacientes no presentaban resistencia MDR ni Resistencia a Isoniacida en un 54% (176 pacientes).

**TABLA N°1:** Distribución de resultados de la Prueba Genotype en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>MDR</b>	110	74,3
<b>Resistencia H</b>	38	25,7
<b>Total</b>	148	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

El mayor porcentaje de la muestra tomada presento Multidrogoresistencia (MDR), en un 74.3%.

**TABLA N°2:** Distribución de los pacientes que presentaron mutación genética en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Mutación Genética</b>	137	42.3%
<b>Negativo</b>	187	57.7%
<b>Total</b>	324	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

La frecuencia de mutación genética es de 42.3%

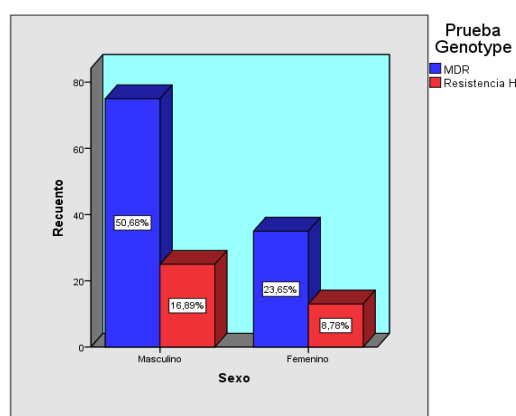
**TABLA N°3:** Distribución de los genes mutados encontrados en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Negativo</b>	11	7,4
<b>KatG</b>	91	61,5
<b>InhA</b>	38	25,7
<b>Ambos (KatG-InhA)</b>	8	5,4
<b>Total</b>	148	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos

La mutación más frecuente hallada es en el gen KatG (61.5%)

**GRAFICO N°2:** Distribución de la relación entre sexo y resultados de la Prueba Genotype en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.



Fuente: Ficha de recolección de datos



Como se puede apreciar en el gráfico, el 50% de pacientes del sexo masculino presenta MDR y el 23% fueron de sexo femenino.

**TABLA N°4:** Distribución de la relación entre el sexo y gen mutado en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Sexo	Gen mutado				Total	Nivel de Significancia
	Negativo	KatG	InhA	Ambos (KatG-InhA)		
<b>Masculino</b>	6 6%	68 68%	23 23%	3 3%	100 100%	0.68
<b>Femenino</b>	5 10.4%	23 47.9%	15 31.3%	5 10.4%	48 100%	
<b>Total</b>	11 7.43%	91 61.5%	38 25.7%	8 5.4%	148 100%	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

El gen mutado más frecuente tanto como en el sexo masculino como en el femenino, es el gen KatG; presentando un  $p > 0.05$ .

**TABLA N°5:** Distribución de la relación entre comorbilidad y Prueba Genotype en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Comorbilidades		Prueba Genotype		Nivel de significancia
		MDR	Resistencia H	
DM-2	DM	80%	20%	0.596
	Niega DM-2	73.7%	26.3%	
VIH	VIH (+)	88.9%	11.1%	0.302
	VIH (-)	73.4%	26.6%	
Psicopatología	Depresión	89.5%	10.5%	0.105
	Niega Depresión	72.1%	27.9%	
ASMA	Asma	100%	0%	0.403
	Niega Asma	74%	26%	
HTA	HTA	100%	0%	0.555
	Niega HTA	74.1%	25.9%	
Artritis Reumatoide	AR	100%	0%	0.555
	Niega AR	74.1%	25.9%	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla nos muestra las comorbilidades halladas en el estudio; donde se evidencia el mayor porcentaje con relación a la Multidrogoresistencia (MDR), sin embargo, esta asociación no presenta grado de significancia ( $p > 0.05$ )

**TABLA N°6:** Distribución de la relación entre comorbilidad y el Gen Mutado en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Comorbilidades		Gen Mutado				Nivel de significancia
		Negativo	KatG	InhA	Ambos (KatG-InhA)	
DM-2	DM	0%	60%	33.3%	6.7%	0.642
	Niega DM-2	8.3%	61.7%	24.8%	5.3%	
VIH	VIH (+)	0%	77.8%	22.2%	0%	0.642
	VIH (-)	7.9%	60.4%	25.9%	5.8%	
Psicopatología	Depresión	15.8%	57.9%	15.8%	10.5%	0.263
	Niega Depresión	6.2%	62%	27.1%	4.7%	
ASMA	Asma	0%	50%	0%	50%	0.43
	Niega Asma	7.5%	61.6%	26%	4.8%	
HTA	HTA	0%	100%	0%	0%	0.889
	Niega HTA	7.5%	61.2%	25.9%	5.4%	
Artritis Reumatoide	AR	0%	100%	0%	0%	0.889
	Niega AR	7.5%	61.2%	25.9%	5.4%	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla nos muestra como gen mutado más frecuente al KatG al asociarlo a las comorbilidades, sin embargo, no presenta un grado de significancia ( $p > 0.05$ )

**TABLA N°7:** Distribución de la relación entre Hábitos Nocivos y Prueba Genotype en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Hábitos Nocivos		Prueba Genotype		
		MDR	Resistencia H	Nivel de significancia
Farmacodependencia	SI	87.5%	12.5%	0.106
	NO	71.8%	28.2%	
Consumo de Drogas	SI	100%	0%	0.555
	NO	74.1%	25.9%	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Como se puede apreciar, los pacientes consumidores de drogas tienen como riesgo presentar MDR, sin embargo, esta correlación no presenta un grado de significancia ( $p > 0.05$ )

**TABLA N°8:** Distribución de la relación entre Hábitos Nocivos y Gen Mutado en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Hábitos Nocivos		Gen Mutado				Nivel de significancia
		Negativo	KatG	InhA	Ambos (KatG-InhA)	
Farmacodependencia	SI	20.8%	50%	20.8%	8.3%	0.041
	NO	4.8%	63.7%	26.6%	4.8%	
Consumo de Drogas	SI	0%	100%	0%	0%	0.889
	NO	7.5%	61.2%	25.9%	5.4%	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La relación entre la farmacodependencia y la mutación de genes, a favor del gen INHA, presenta un grado de significancia ( $p < 0.05$ ), a diferencia de la asociación entre el consumo de drogas que presenta un grado de significancia ( $p > 0.05$ )

**TABLA N°9:** Distribución de la Relación con otros fármacos antituberculosos y Prueba Genotype en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Relación con otros fármacos		Prueba Genotype		
		MDR	Resistencia H	Nivel de significancia
Etionamida	Sensible	75%	24.3%	0.515
	Resistente	70.3%	29.7%	
Etambutol	Sensible	64.6%	35.4%	0.000
	Resistente	92.3%	7.7%	
Estreptomina	Sensible	70.7%	29.3%	0.054
	Resistente	87.5%	12.5%	
Pirazinamida	Sensible	65.4%	34.6%	0.000
	Resistente	97.6%	2.4%	
Kanamicina	Sensible	73%	27%	0.111
	Resistente	100%	0%	
Levofloxacino	Sensible	73.2%	26.8%	0.142
	Resistente	100%	0%	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La resistencia a Etambutol y Pirazinamida presentaron asociación con la MDR, ambas asociaciones presentaron un grado de significancia ( $p < 0.05$ )

**TABLA N°10:** Distribución de la Relación con otros fármacos antituberculosos y Mutación genética en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Relación con otros fármacos		Gen Mutado				Nivel de significancia	de
		Negativo	KatG	InhA	Ambos (KatG-InhA)		
Etionamida	Sensible	9%	70.3%	18%	2.7%	0.000	
	Resistente	2.7%	35.1%	48.6%	13.5%		
Etambutol	Sensible	4.2%	52.1%	38.5%	5.2%	0.000	
	Resistente	13.5%	78.8%	1.9%	5.8%		
Estreptomina	Sensible	6%	56%	31%	6.9%	0.007	
	Resistente	12.5%	81.3%	6.3%	0%		
Pirazinamida	Sensible	6.5%	62.6%	25.2%	5.6%	0.908	
	Resistente	9.8%	58.5%	26.8%	4.9%		
Kanamicina	Sensible	7.1%	61.7%	27%	4.3%	0.022	
	Resistente	14.3%	57.1%	0%	28.6%		
Levofloxacino	Sensible	7.7%	61.3%	26.8%	4.2%	0.011	
	Resistente	0%	66.7%	0%	33.3%		

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Mediante la tabla se demuestra que la resistencia a Etionamida presenta asociación a la mutación del gen *InhA* con un grado de significancia ( $p < 0.05$ )

La resistencia a Etambutol, Estreptomina, Kanamicina, Levofloxacino presenta asociación a la mutación del gen *KatG* con un grado de significancia ( $p < 0.05$ )

NOTA: La asociación entre la resistencia a levofloxacino y *KatG* puede deberse al escaso número de pacientes resistentes a levofloxacino de la población evaluada.

**TABLA N°11:** Distribución de la relación entre Antecedente de Tratamiento y resultados de la Prueba Genotype en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Antecedente Tratamiento	Prueba Genotype			Nivel de significancia
	MDR	Resistencia H	Total	
Nunca tratado	61 63,5%	35 36,5%	96 100,0%	0.000
Antes tratado	49 94,2%	3 5,8%	52 100,0%	
Total	110 74,3%	38 25,7%	148 100,0%	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Como se puede apreciar en la tabla N°10, los pacientes Antes tratado presentan mayor riesgo de ser MDR antes que Resistente a Isoniacida; a diferencia del Nunca Tratado que puede ser Resistente a Isoniacida. Existe un grado de asociación entre el antecedente de Tratamiento y la Resistencia MDR ( $P < 0.05$ )

**TABLA N°12:** Distribución de la relación entre Antecedente de Tratamiento y gen mutado en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.

Antecedente Tratamiento	Gen mutado				Total	Nivel de significancia
	Negativo	KatG	InhA	Ambos (KatG-InhA)		
Nunca tratado	2 2,1%	61 63,5%	28 29,2%	5 5,2%	96 100,0%	0.007
Antes tratado	9 17,3%	30 57,7%	10 19,2%	3 5,8%	52 100,0%	
Total	11 7,4%	91 61,5%	38 25,7%	8 5,4%	148 100,0%	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Los pacientes Nunca Tratados presentan mayor riesgo de presentar mutación en el gen *KatG*. Existe un grado de asociación entre antecedente de Tratamiento y la mutación genética del M. Tuberculosis, a favor del gen *KatG* ( $P < 0.05$ )

## 4.2 Discusión

Ante la instauración reciente de técnicas moleculares con el fin de detectar precozmente la tuberculosis resistente y multidrogoresistencia en el país, es importante continuar promoviendo las investigaciones que generen resultados que permitan aplicar beneficios en la terapéutica.

Este estudio es la primera descripción en Lima Norte que busca conocer la frecuencia de mutaciones genéticas en la Resistencia a Isoniacida y la Multidrogoresistencia

El resultado encontrado refleja una realidad muy parecida a lo explicado por Capcha et. al, donde en su estudio halló un 54.78% con el patrón de multidrogoresistencia (MDR), sin embargo, nuestra muestra estudiada fue mayor (324 pacientes) en donde presentó un 34% de MDR y 12% de Resistencia a Isoniacida.

La mutación en KatG fue la más detectada en un 61.5%, resultados similares describió Pamela Araya et. 2011 y Claudia Llerena et. 2017

En cuanto al sexo, se encontró al sexo masculino más frecuente, al igual que Luis Capcha et. al, encontrando un (59.37%), y Diego Molina et (52.6% )

En un estudio realizado en Santiago de Chile por Tania Herrera y col, concluye que los pacientes Diabéticos constituyen un grupo de riesgo para Tuberculosis, similar a lo encontrado en nuestro estudio, sin embargo, esta correlación no presenta una significancia estadística. A pesar de ello la “Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis” indica que a todos los pacientes con Tuberculosis se tiene que realizar despistaje de DM.

Asimismo, la infección con Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH) no demuestra un riesgo para presentar TB MDR con respecto a resistencia aislada a Isoniacida, datos similares expone A. Cecilia Avalos et. al (2014)

La relación que se presentó en nuestro trabajo entre las comorbilidades y los genes mutados, no presentó una significancia estadística, ante el reducido número de estudios se vio imposible comparar esta asociación, mediante ello nuestros resultados quedan como un antecedente para próximos estudios.

Según Liliana Villa et. al, en su estudio obtuvo resultados en donde el factor social como la farmacodependencia y la drogadicción eran un factor de riesgo

para infección de Tuberculosis, datos similares se demostró en nuestro estudio sin embargo no demostró ser estadísticamente significativo.

En el presente estudio, el factor social como la farmacodependencia, drogadicción presentaba un riesgo para tener una infección MDR, sin embargo, no resultó ser estadísticamente significativo; según Liliana Villa et. al en su estudio obtuvo resultados en donde el factor social como la farmacodependencia, drogadicción era un factor de riesgo para infección de Tuberculosis,

En Colombia, un estudio identificó la prevalencia de corresponsencia a isoniazida – Etionamida mediada por mutaciones en el gen *InhA* en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogaresistente y resistente a isoniazida, reportando una prevalencia de 8.6%; los datos presentados en este trabajo hallaron una correlación en un 13.5%.

Algunos estudios muestran una asociación de KatG con resistencia a Etambutol y Estreptomina o ambas, como en el estudio de Van Doorn 2006. Esto se comprobó en nuestro estudio donde se vio altos porcentajes de resistencia a Etambutol y Estreptomina (78.8% y 81.3% respectivamente) con la mutación en KatG.

Así mismo se encontró una asociación significativamente estadística entre la resistencia a Kanamicina y Levofloxacino con la mutación en KatG, sin embargo, el escaso número de pacientes resistentes que hayan presentado mutación en el gen *InhA*, nos lleva a recomendar un estudio con una muestra más amplia.

En nuestro estudio se pudo observar que los pacientes antes tratados, presentan un riesgo mayor a presentar TB MDR, datos similares lo explica Bravo Gutiérrez et. al, donde obtuvo 7.45% de posibilidades para tener tuberculosis MDR, de igual forma concluye en el estudio presentado por Rodríguez Hidalgo et. al.

Así mismo se demostró que pacientes Nunca tratados presentan mayor riesgo a presentar alteración en el gen KatG, siendo estadísticamente significativos, tal como lo señala Jenny Sánchez et.

# CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## 5.1 Conclusiones

- La tasa de resistencia al Mycobacterium Tuberculosis en este estudio fue similar a la reportada en varios países en los últimos años.
- El porcentaje de pacientes con Resistencia a Isoniacida y MDR, es aproximadamente 46%, un dato alarmante, en donde se tiene que trabajar implementando estrategias con el fin de reducir ese número.
- En este estudio se observa que la prevalencia de mutación genética al Mycobacterium Tuberculosis en Lima Norte es de 42.3%.
- La mutación genética que se observa con más frecuencia es el sexo masculino.
- El gen mutado con mayor porcentaje fue el gen KatG en un 61.5%.
- La relación entre pacientes con diagnóstico de VIH y la infección de MDR no presenta una asociación estadísticamente significativa.
- El antecedente de tratamiento y la mutación genética del M. Tuberculosis con respecto al gen KatG presentó una asociación estadísticamente significativa.
- Con respecto a la Etionamida presentó una corresponsencia a isoniazida mediada por mutaciones en el gen InhA en los pacientes con Tuberculosis MDR; a diferencia del Etambutol y Estreptomina que presentaron mutaciones mediadas en el gen KatG.

## 5.2 Recomendaciones

- Con este estudio nos vemos abocados a insistir sobre la importancia de una terapia vigilada y educación social, con la finalidad de reducir los estándares de resistencia.
- En la actualidad es imprescindible disponer de métodos genotípicos específicos los cuales permiten la detección temprana (horas), favoreciendo a una terapia precoz y efectiva
- Hay una necesidad prioritaria de investigar más sobre las bases genéticas de las resistencias para poder entender mejor la biología de la tuberculosis.
- Es importante reconocer la importancia de nuevos métodos de diagnóstico, sin embargo, estos no pueden reemplazar a los métodos estándares: cultivo y el tradicional DST. Se recomienda englobar estos métodos diagnósticos para mejorar las estrategias.
- Se recomienda descentralizar los laboratorios con tecnología de nivel, para que el diagnóstico de la Tuberculosis sea oportuno y pueda ser accesible a nivel de todo el país, de igual forma se recomienda que la demora entre la toma de muestra y los resultados de métodos diagnósticos sea reducida para que el manejo sea precoz y oportuno.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Casal M. Resistencias a fármacos en Mycobacterium. Rev Esp Quimioter. :5.
2. Ugarte-Gil C, Ponce Alvarez M, Moore DAJ. Pruebas de sensibilidad para Mycobacterium tuberculosis. Acta Médica Peru. julio de 2008;25(3):171-5.
3. Sánchez-Domínguez J, Nicola-Salas E, Morey-León G. Determinación de la mutación S315T del gen katG en aislados resistentes a Isoniacida de Mycobacterium tuberculosis mediante PCR-RFLP. Infectio. 2 de julio de 2018;22(4):178-84.
4. Llerena C, Zabaleta A, Valbuena A, Murcia M. Prevalence of Mycobacterium tuberculosis resistance to quinolones and injectables in Colombia, 2012-2013. Biomédica. 24 de enero de 2017;37(1):96.
5. 18-detección-de-genes-asociados-a-resistencia-para-isoniacida-y-rifampicina-en-cepas-de-mycobacterium-tuberculosis-en-ecuador\_1.pdf [internet]. [citado 6 de agosto de 2018]. disponible en: [http://www.inspilib.gob.ec/wp-content/uploads/2017/12/18-detecci%  
c3%93n-de-genes-asociados-a-resistencia-para-isoniacida-y-rifampicina-en-cepas-de-mycobacterium-tuberculosis-en-ecuador\\_1.pdf](http://www.inspilib.gob.ec/wp-content/uploads/2017/12/18-detecci%c3%93n-de-genes-asociados-a-resistencia-para-isoniacida-y-rifampicina-en-cepas-de-mycobacterium-tuberculosis-en-ecuador_1.pdf)
6. Arias M F, Herrera M T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev Chil Enfermedades Respir. diciembre de 2016;32(4):254-9.
7. revista-amig-mayo-agosto-2015-articulo-2.pdf [Internet]. [citado 5 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://asomigua.org/wp-content/uploads/2015/06/revista-amig-mayo-agosto-2015-articulo-2.pdf>
8. Bibliotecas DN de, Rojas Ortiz MY, Rojas Ortiz MY, Rojas Ortiz MY. Repositorio institucional UN [Internet] [masters]. Universidad Nacional de Colombia; 2014 [citado 5 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/46637/>
9. Bolado-Martínez E, Pérez-Mendoza A, Alegría-Morquecho FM, Candia-Plata M del C, Aguayo-Verdugo M del R, Álvarez-Hernández G. Mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina o isoniazida en aislamientos clínicos de M. tuberculosis de Sonora, México. Salud Pública México. abril de 2012;54(2):167-70.
10. Araya P, Velasco M, Tognarelli J, Arias F, Leiva T, Sccapatticio A, et al. Detección de mutaciones asociadas a cepas multidrogo resistente de Mycobacterium tuberculosis en Chile. Rev Médica Chile. abril de 2011;139(4):467-73.
11. Hidalgo LAR, Sánchez GEA, Tuñoque CAC. Perfil de resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos en la población del Seguro Social de Salud (Essalud) - Región La Libertad- Perú. Rev Médica Trujillo [Internet]. 31 de diciembre de 2017 [citado 5 de agosto de 2018];12(4). Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1651>

12. Tarazona D, Galarza M, Levano KS, Guio H. Análisis genómico comparativo de cepas peruanas de *Mycobacterium tuberculosis*. Rev Peru Med Exp Salud Publica. abril de 2016;33(2):256-63.
13. Asencios L, Galarza M, Quispe N, Vásquez L, Leo E, Valencia E, et al. Prueba molecular Genotype® MTBDRplus, una alternativa para la detección rápida de tuberculosis multidrogorresistente. Rev Peru Med Exp Salud Publica. marzo de 2012;29(1):92-8.
14. Torres J, Sardón V, Soto MG, Anicama R, Arroyo-Hernández H, Munayco CV. Conglomerado de casos de tuberculosis multidrogorresistente en un colegio del distrito de Ica, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. julio de 2011;28(3):497-502.
15. Capcha A L, Urbina B M, Vásquez C L, Asencios S L, Quispe T N, Leo H E, et al. Perfiles genéticos (IS6110) y patrones de resistencia en aislamientos de *M. tuberculosis* de pacientes con tuberculosis pulmonar. Lima Sur, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. marzo de 2005;22(1):4-11.
16. Calderón E R, Asencios S L, Quispe T N, Custodio G W, Montoya P Y. Detección rápida de resistencia a drogas en *Mycobacterium tuberculosis* mediante PCR-SSCP y PCR- Heteroduplex. Rev Peru Med Exp Salud Publica. abril de 2003;20(2):65-71.
17. Ramírez-Lapausa et al. - 2015 - Tuberculosis extrapulmonar, una revisión.pdf [Internet]. [citado 23 de enero de 2019]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v17n1/02\\_revision.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v17n1/02_revision.pdf)
18. Ramírez DAM. Prevalencia de Corresistencia Isoniazida – Etionamida en una Cohorte de Pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente y Resistente a Isoniazida en Colombia 2012 – 2013. :94.
19. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Offarm. :102-10.
20. Bonachera JC, Rosique MSB. Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. :11.
21. 2759186.2014.pdf [Internet]. [citado 23 de enero de 2019]. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/46637/1/2759186.2014.pdf>
22. micobacterias.pdf [Internet]. [citado 11 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/micobacterias.pdf>
23. seimc-procedimientomicrobiologia9a.pdf [Internet]. [citado 11 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia9a.pdf>
24. Borrero R, Álvarez N, Reyes F, Sarmiento ME, Acosta A. *Mycobacterium tuberculosis*: factores de virulencia. :5.

25. Maulén NP. Factores de virulencia de Mycobacterium tuberculosis. Rev Médica Chile. diciembre de 2011;139(12):1605-10.
26. gtbr2017\_executive\_summary\_es.pdf [Internet]. [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_executive\\_summary\\_es.pdf](https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_es.pdf)
27. 11.pdf [Internet]. [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/11.pdf>
28. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. abril de 2017;34(2):299-310.
29. Organisation mondiale de la santé. Global Tuberculose Report: 2015. Genève (Suisse): Word Health Organization; 2015.
30. 2759186.2014.pdf [Internet]. [citado 5 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/46637/1/2759186.2014.pdf>
31. Organisation mondiale de la santé. Global Tuberculose Report: 2015. Genève (Suisse): Word Health Organization; 2015.
32. Monteserin J. Genotipos de Mycobacterium tuberculosis prevalentes en Argentina y su relación con mutaciones de resistencia a isoniacida. :86.
33. capitulo-5-drogas-antitubercolsas.pdf [Internet]. [citado 24 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-5-drogas-antitubercolsas.pdf>
34. Cuevas-Córdoba B, Zenteno-Cuevas R. Tuberculosis drogorresistente: mecanismos moleculares y métodos diagnósticos. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 1 de noviembre de 2010;28(9):621-8.
35. grandez\_ja.pdf [Internet]. [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: [http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/47/1/grandez\\_ja.pdf](http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/47/1/grandez_ja.pdf)
36. De la Cruz JA, Correa Lopez LE, Alatrística Gutierrez de Bambaren M del S, Sanchez Carlessi HH, Luna Muñoz C, Loo Valverde M, et al. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. Educ Médica (Internet) 2 de agosto de 2018 (citado 16 de enero de 2019). Disponible en <http://www.Sciencedirect.com/science/article/piiS1575181318302122>

# ANEXOS

## Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGIA
¿Cuál es la prevalencia de mutación genética en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018?	GENERAL -Determinar la prevalencia de mutación genética en pacientes con Tuberculosis Resistente a Isoniacida en Lima Norte durante el periodo 2016-2018.	Variables Independientes:  Edad	  Tiempo en años	Tipo de estudio El estudio epidemiológico establecido para el análisis es observacional descriptivo transversal.
	ESPECIFICOS -Identificar que mutación genética es más frecuente del perfil de resistencia de la Isoniacida se asocia con respecto al sexo.	Sexo	Tipo de Sexo	Población  El presente estudio presenta 324 pacientes atendidos en el Programa contra la Tuberculosis por la jurisdicción de Lima Norte durante el periodo 2016 – 2018.
	-Identificar si existe asociación entre el perfil de resistencia y pacientes inmunosuprimidos en Lima Norte.	Comorbilidad	Enfermedades presentes en los pacientes	Muestra  En la presente investigación se consideró a todos los pacientes en el Periodo 2016 – 2018, siendo un número de 148 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión considerados para este estudio.
	-Determinar la correlación entre comorbilidades y los genes mutados en tuberculosis resistente a Isoniacida en Lima Norte.	Inmunosuprimido	Enfermedad de compromiso inmunológico	
	-Determinar la frecuencia de ambos genes (KatG – InhA), en los pacientes con resistencia a la Isoniacida en Lima Norte.	Resistencia Etionamida	Fármaco resistencia	
	-Determinar la asociación entre el gen mutado resistente a Isoniacida y los casos con antecedente de tratamiento en pacientes de Lima Norte.			
	- Determinar la prevalencia de Resistencia a isoniazida - Etionamida mediada por el gen InhA en cepas de pacientes con diagnóstico de TB MDR y resistencia a Isoniazida en pacientes de Lima Norte.			

## Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Naturaleza	Indicador	Definición operacional	Definición conceptual
Edad	Independiente	Cuantitativa	Tiempo en años	Años cumplidos	Periodo comprendido desde el nacimiento y el momento de la realización del estudio.
Sexo	Independiente	Cualitativa	Tipo de sexo	Condición orgánica masculino o femenino	Característica fenotípica de la persona
Comorbilidades	Independiente	Cualitativa	Enfermedad	Si presenta 1 o más enfermedades	Presencia o ausencia de enfermedad
Inmunosuprimido	Independiente	Cualitativa	Enfermedad	Condición patológica VIH positivo, VIH negativo	Disminución de las reacciones inmunitarias
Resistencia Etionamida	Independiente	Cualitativa	Fármaco	Condición de asociación: Resistente o sensible	Fármaco de primera línea en tratamiento de tuberculosis

## Ficha de recolección de datos

Opciones

- ▶ Buscar Paciente
- ▶ Rechazadas por Rom
- ▶ Mostrar Resultados Externo



SISTEMA DE INFORMACION DE LABORATORIO  
**NETLAB**




**DATOS DE LA MUESTRA**

ESTABLECIMIENTO ORIGEN: CENTRO DE SALUD SANTA LUZMILA      F OBTENCIÓN: 07/03/2017

ESTABLECIMIENTO ENVIO: LABORATORIO REFERENCIAL DISA II LIMA SUR      F RECEPCIÓN INS: 10/03/2017

VARIABLES CLINICAS MUESTRA: IN S031436217

VARIABLE	VALOR
Historia Clínica	
Domicilio	
Referencia del domicilio	
Antecedente de tratamiento	Antes tratado abandono
Para diagnostico en:	-
Para control de tratamiento del mes	
Para control to esquema	-
Recaida dentro de los 6 meses	<input type="checkbox"/>
Tuberculosis multitratada	<input type="checkbox"/>
Abandono a Cualquier Esquema	<input type="checkbox"/>
Tratamiento modificado por RAFA	<input type="checkbox"/>
Inmunosupresion por VIH	<input type="checkbox"/>
Inmunosupresion por Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>
Inmunosupresion por Corticoides	<input type="checkbox"/>
Otra Inmunosupresion	
Contacto con fracaso	<input type="checkbox"/>
Contacto con fallecido por TB	<input type="checkbox"/>
Contacto con paciente en tto con 2da línea	<input type="checkbox"/>
Contacto con paciente TB-MDR	<input type="checkbox"/>
Personal/Estudiante de salud	<input type="checkbox"/>
Trabajador o interno del penal	<input type="checkbox"/>
Hospitalización en ultimos 2 años	<input type="checkbox"/>
Otro factor de riesgo para TB-MDR	
Sin factor de riesgo identificado para TB-MDR	<input type="checkbox"/>
Telfono del establecimiento de salud	
Baciloscopia	++
Código de Baciloscopia	350
Fecha Baciloscopia	
Solicitud llenada correctamente	<input type="checkbox"/>
Muestra Refrigerada	<input type="checkbox"/>
Envases sellados	<input type="checkbox"/>

**RESULTADO**

VARIABLE	VALOR	COMENTARIO
Identificación de micobacteria	Complejo M. Tuberculosis	
RIFAMPICINA	Resistente	
ISONIAZIDA	Resistente	
GEN	KATG	
Tipo de muestra	ESPUTO	
Observaciones		
Fecha de resultado	14/03/2017	

[Imprimir](#)