

**“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA
DEL *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*
EN PACIENTES QUE INGRESARON A
RETRATAMIENTO DE LOS
ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE
SALUD BONILLA, BEPECA Y
VENTANILLA, DIRESA CALLAO,
2006-2010”.**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO
PRESENTADO POR

Grandez Urbina, Jose Antonio

ASESOR: Dr. Nicanor Domínguez Navarrete

..	1
Resumen: .	3
Abstract: .	5
1 Título . .	7
2 Autor responsable del proyecto .	9
3 Asesor .	11
4. Marco Teórico: .	13
4.1. Generalidades sobre resistencia farmacológica del <i>Mycobacterium tuberculosis</i>: ..	13
4.2. Epidemiología Tuberculosis de la TBC-MDR en el mundo: . .	15
4.3. TBC-MDR en Perú y Latinoamérica: . .	17
4.4. Tuberculosis en Lima y Callao: . .	18
4.5 Tipos de Resistencia . .	18
4.6. Resistencias cruzadas entre fármacos antituberculosos: .	19
4.7. Tratamiento Específico según Norma Técnica: . .	19
5. Introducción: . .	23
5.1. Línea de Investigación . .	23
5.2. Descripción del Proyecto: . .	23
5.3. Planteamiento del Problema: . .	24
5.4. Justificación: . .	25
5.5. Objetivos de la Investigación . .	25
Objetivo General . .	25
Objetivos Secundarios . .	25
6. Antecedentes: . .	27
Antecedentes del Problema . .	27
7. Materiales y Métodos: . .	31
7.1 Operabilización de Variables : . .	31

7.2 Diseño General del Estudio .	31
7.3 Universo de Estudio, Selección y tamaño de muestra, Unidad de Análisis .	31
7.4 Criterios de Inclusión y Exclusión .	32
7.5 Procedimientos para la colección de información .	32
7.6 Instrumentos a utilizar y método para el control de calidad de datos . .	33
7.7 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos. . .	33
7.8 Análisis de Resultados: .	33
7.8.1 Método y Modelos de Análisis de datos según tipo de variable .	33
7.8.2 Programas a Utilizar para el análisis de datos .	33
8. Resultados: . .	35
9. Discusión: . .	37
10. Conclusiones: . .	39
11. Recomendaciones: . .	41
12. Referencias Bibliográficas: . .	43
13. Anexos: .	49
Anexo 1 .	49
..	49
Anexo 2: Anexo13- Libro de Seguimiento para pacientes con esquema retratamiento para TB-MDR .	49
Anexo 3: Gráficos: .	49
Anexo 4: Operacionalizacion de Variables: .	50

Agradecimientos A Mis padres por enseñarme que siempre vale esforzarse, A mis familiares por su apoyo constante en toda mi carrera, A mis amigos porque siempre confiaron en mí cuando todo parecía imposible, A mis maestros que formaron en mí un espíritu crítico y científico, A todos los que apoyaron la realización de este trabajo A todas aquellas personas que ganaron formar parte de mi corazón y mi vida Benjamin Franklin said. "I haven't failed, I've had 10,000 ideas that didn't work".

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

Resumen:

Objetivo: Determinar el Perfil de farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Materiales y mtodos: Se tom a los pacientes con diagnóstico de tuberculosis frotis (+) y pruebas de sensibilidad a fármacos anti-tuberculosos que ingresaron a Re-Tratamiento, se realizaron pruebas de sensibilidad en el Instituto Nacional de Salud (INS), se utilizaron las frecuencias de las variables establecidas y se utilizaron las medidas de tendencia central y de dispersión en las variables cualitativas.

Resultados: La prevalencia farmacorresistencia a uno o más fármacos fue de 29%, Multi-resistencia fue 21%. La frecuencia en general de resistencias fue isoniacida 97,34%(n=404), rifampicina 81,20%(n=337), estreptomocina 46,41%(n=188).

Conclusiones: En el presente trabajo se encontró que existe una elevada prevalencia de TBC resistente en los pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao siendo la forma la de mayor prevalencia la TBC-MDR, siendo el fármaco que con mayor frecuencia genero resistencia en los pacientes con monoresistencia la isoniacida.

Palabras clave: Tratamiento; Tuberculosis fármaco-resistente; Perú (fuente: DeCS BIREME).

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

Abstract:

Objective: To determine the profile of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* retreatment patients admitted to the local health networks Bonilla, Bepeca and Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Materials and Methods: The patients diagnosed with tuberculosis smear (+) and sensitivity to anti-TB drugs that entered re-treatment, sensitivity tests were performed at the National Institute of Health (NIH), were used frequencies of the variables set and used measures of central tendency and dispersion for qualitative variables.

Results: The prevalence of drug resistance to one or more drugs was 29%, Multi-resistance was 21%. The overall frequency of isoniazid resistance was 97.34% (n = 404), 81.20% rifampicin (n = 337), streptomycin 46.41% (n = 188).

Conclusions: In this study we found that there is a high prevalence of resistant TB in patients admitted to retreat establishments Bonilla, Bepeca and Ventanilla Health networks, , Callao being the most prevalent form of MDR-TB being the most commonly drug resistance genus mono-resistencia in patients with isoniazid. **Keywords:** Treatment, Drug-resistant TB, Peru (source: MeSH NLM).

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

1 Título

Perfil de farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

2 Autor responsable del proyecto

Sr. Bachiller en Medicina Humana
José Antonio Grández Urbina

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

3 Asesor

Dr. Nicanor Domínguez Navarrete

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

4. Marco Teórico:

4.1. Generalidades sobre resistencia farmacológica del *Mycobacterium tuberculosis*:

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria responsable de la mayor cantidad de casos de tuberculosis en el mundo. Descrita por Robert Koch en 1882¹

Su genoma está secuenciado, lo cual permitirá aclarar su relación con las otras especies del complejo Mycobacterium siendo los principales patógenos que causan enfermedad pulmonar el *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. celatum*, y *M. szulgai*.

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria alcohol-ácido resistente , frecuentemente incolora, aeróbica estricta. Su crecimiento está subordinado a presencia de oxígeno y al valor del pH circundante. Es muy resistente a las condiciones de frío, congelación y desecación. Por el contrario, es muy sensible a las de calor, luz solar y luz ultravioleta .^{1,2}

El *Mycobacterium tuberculosis* genera resistencia a fármacos de naturaleza cromosómica, aparece por mutación genética espontánea a través de las sucesivas divisiones del bacilo y la intervención humana selecciona a los mutantes resistentes

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

(fármacos erróneamente prescritos, falta de supervisión terapéutica, fármacos de calidad inadecuada), permitiéndoles su reemergencia como consecuencia, fundamentalmente, de la monoterapia real o encubierta.^{3,4}

Las micobacterias presentan una resistencia natural a numerosos antibacterianos, por el hecho de poseer una pared compleja, muy hidrófoba, con una permeabilidad reducida para un gran número de compuestos⁵

En la literatura también se describen productores de enzimas modificantes como betalactamasas y sistemas de flujo que generan mayor resistencia.^{6,7}

Los bacilos, aunque procedan de una sola célula no tienen un comportamiento similar frente a todos los anti-bacilares, así a partir de un determinado número de microorganismos surgen en sucesivas divisiones, mutantes naturales espontáneos que se comportan como resistentes a algunos fármacos⁸

La capacidad de las cepas resistentes para provocar enfermedad dependerá del genotipo salvaje del que provengan, del genotipo de la resistencia y del estado inmunitario del huésped susceptible⁹

Se evidencian diversos factores de riesgo para la adquisición de tuberculosis multidrogoresistente (TBC-MDR) y tuberculosis extremadamente resistente (TBC-XDR); que se ha incrementado en los últimos años.

La adquisición de la TBC-MDR se relaciona con regiones de altas tasas de reconocida resistencia a los medicamentos, tales como Rusia, Kazajistán, Tayikistán y contactos con pacientes con farmacorresistencia.

Se relaciona también con la falla a la respuesta terapéutica empírica particularmente si la adherencia ha sido documentada, múltiples cursos de tratamiento con fluorquinolonas para el tratamiento de síntomas compatibles con neumonía de la comunidad luego posteriormente diagnosticados como Tuberculosis. ^{10,11}

La pobreza, el VIH y el uso de ventilación mecánica asistida son factores de riesgo importantes de resistencia a los medicamento agravando la epidemia de tuberculosis^{10,12,13}

Son también factores de riesgo la reducción financiamiento de los programas de control de la enfermedad, los movimientos migratorios a partir de países con gran incidencia de tuberculosis y el incremento de la incidencia de cepas multidrogoresistente ¹⁴

Por lo tanto la detección precoz de la resistencia a los fármacos antituberculosos es esencial para el correcto control de la tuberculosis resistente.¹⁵

Existiendo actualmente nuevos frmacos antituberculosos y nuevos regmenes teraputicos para la TBC farmacosenible y farmacorresistente que estn siendo investigados en ensayos clinicos o examinados por los organismos de reglamentacin farmaceutica. Asimismo, hay once vacunas para prevenir la TBC que se encuentran en distintas fases de desarrollo.^{16,17}

4.2. Epidemiología Tuberculosis de la TBC-MDR en el mundo:

Más de 2 billones de personas (un tercio de la población mundial) se estima estén infectadas con tuberculosis¹⁶

La incidencia global de tuberculosis tuvo un pico en el 2003 y ahora parece estar decreciendo lentamente¹⁷. En el 2006 la Organización Mundial de la Salud dio a conocer el siguiente estimado:

La cantidad de pacientes con enfermedad activa fue de 14,4 millones, correspondientes a una índice de prevalencia de 219 x 100,000 personas.

La incidencia de nuevos casos fue estimada en 9,2 millones, correspondiéndole un índice de incidencia de 139 x 100,000 habitantes. Doce de quince países con las prevalencias más altas de TBC se encuentran en África, donde el índice de incidencia es de 363 x 100 000 habitantes¹⁷; mencionando algunos países donde la tasa de incidencia ha aumentado que ocupan los principales problemas de salud como India, China, Indonesia, Nigeria, entre otros donde millones de personas adquieren la enfermedad anualmente.¹⁷

Se calcula que en el 2007 hubo 9,27 millones de casos incidentes de TBC en todo el mundo, es decir más que los registrados en 2006, 2000 y 1990. En el 2007 la mayoría de esos casos se registraron en Asia (55%) y África (31%); en las regiones del Mediterráneo Oriental, Europa del Este y América las cifras correspondientes fueron del 6%, 5% y 3%, respectivamente. Los cinco países con mayor número de casos en 2007 fueron la India (2,0 millones), China (1,3 millones), Indonesia (0,53 millones), Nigeria (0,46 millones) y Sudáfrica (0,46 millones). De los 9,27 millones de casos incidentes registrados en 2007, se calcula que 1,37 millones (15%) eran VIH-positivos, de los cuales el 79% correspondió a la Región de África, y el 11% a la Región de Asia Sudoriental.²¹ Se calcula que en 2011 hubo 8,7 millones de nuevos casos de TBC (un 13% coinfectados por el VIH) y que 1,4 millones de personas murieron por esta causa (cerca de 1 millón seronegativas para el VIH, y 430 000 seropositivas).¹⁷

Aunque el número absoluto de casos incidentes de TBC está aumentando debido al crecimiento de la población, la tasa de incidencia está disminuyendo, aunque a ritmo lento (menos del 1% al año). La tasa mundial de incidencia alcanzó su valor máximo (142 casos por 100 000 habitantes) en 2004; en 2007, la estimación fue de 139 casos por 100 000. La tasa de incidencia está disminuyendo en cinco de las seis regiones de la OMS; la excepción es la Región de Europa, donde se mantiene más o menos estable.¹⁷

Los casos prevalentes de TBC en 2007 fueron 13,7 millones (206 por 100 000), es decir, menos que los 13,9 millones (210 por 100 000) estimados en 2006.¹⁷

A nivel mundial, alrededor del 95 por ciento de los casos de tuberculosis ocurren en países en vías de desarrollo. Entre todos los casos nuevos de tuberculosis en 2006,

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

alrededor del 7 por ciento se estimaron en infectados por el VIH, el 85 por ciento de estos casos ocurrieron en África¹⁷

En el 2006 hubo una media de 1,2 millones de casos de TBC-MDR lo que constituye la tasa más alta en Europa del Este.¹⁷

La Tuberculosis es una de las causas que lidera la morbilidad y mortalidad alrededor del mundo. Su manejo es muy complejo debido al incremento en la resistencia a los fármacos antituberculosos comúnmente usados¹⁸

Se calcula que en 2007 hubo 0,5 millones de casos de TBC-MDR, el 85% de los cuales corresponden a 27 países (15 de ellos de la Región de Europa). Los cinco países con mayor número de casos de TBC-MDR son la India (131 000), China (112 000), la Federación de Rusia (43 000), Sudáfrica (16 000) y Bangladesh (15 000). A finales de 2008, 55 países y territorios habían notificado al menos un caso de TBC-XDR.¹⁹

Para el 2012 se han notificado casos de TBC-XDR en 84 países. La proporción de casos de TBC-XDR entre los pacientes con TBC-MDR es del 9,0%. Solo 30 de 107 países que comunicaron datos sobre los resultados del tratamiento alcanzaron la meta de una tasa de éxito terapéutico del 75% o más en pacientes con TBC-MDR.¹⁷

Las tasas de prevalencia y mortalidad están disminuyendo en todo el mundo y en cada una de las seis regiones de la OMS.

Aunque el número de casos de TBC-MDR notificados en los 27 países con

alta carga de TBC-MDR está aumentando y alcanzó casi los 60 000 en todo el mundo en 2011, esto representa tan solo uno de cada cinco casos (19%) que se calcula que padecen esta forma de la enfermedad. En los dos países con mayor número de casos (India y China) esa cifra es inferior a uno de cada 10; se espera que estos países hagan progresos en este ámbito en los próximos 3 años. Según el informe de la OMS 2012.¹⁷

Las regiones de las Américas, Mediterráneo Oriental y Asia Sudoriental están en el buen camino para alcanzar las metas de la Alianza Alto a la Tuberculosis consistentes en reducir a la mitad las tasas de prevalencia y mortalidad en 2015, en comparación con las de 1990.²⁰ La Región del Pacífico Occidental también está en el buen camino para reducir la prevalencia a la mitad, aunque es posible que no alcance por poco la meta referida a la mortalidad. En las regiones de África y Europa no se alcanzará ninguna de las dos. Las grandes diferencias existentes en estas dos regiones entre las tasas de prevalencia y mortalidad registradas en 2007 y las metas fijadas hacen que sea poco probable que en 2015 se logre reducir en todo el mundo ambas tasas a la mitad de sus valores de 1990.²¹

Actualmente en el Informe del año 2012 se dice que los nuevos casos de TBC vienen disminuyendo hace varios años, y entre 2010 y 2011 lo han hecho en una proporción del 2,2%. La mortalidad de la TBC ha disminuido en un 41% desde 1990, y el mundo está en camino de alcanzar la meta mundial consistente en lograr una reducción del 50% en 2015. Camboya es un ejemplo de lo que se puede conseguir en un país de ingresos bajos con alta carga de enfermedad: los nuevos datos muestran una reducción de la prevalencia de la TBC en un 45% desde 2002.¹⁷

El Grupo de Trabajo Mundial de la OMS sobre Medición del Impacto de la TBC ha

hecho recomendaciones sobre cómo medir los progresos efectuados con respecto a la reducción de las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad de la TBC (los tres indicadores principales del impacto). Entre dichas recomendaciones se encuentran el análisis sistemático de los datos de notificación nacionales y subnacionales, combinado con la mejora de los sistemas de vigilancia para medir la incidencia, las encuestas sobre la prevalencia de la TBC que se realizarán entre 2008 y 2015 en 21 países de atención preferente, y el reforzamiento de los sistemas de registro civil para medir la mortalidad por TBC entre otras causas de muerte.^{18,19} La aplicación de las recomendaciones del Grupo de Trabajo es necesaria para mejorar la medición de los progresos hacia la consecución de las metas fijadas para el 2015, así como para medir los progresos que se realicen en materia de control de la TBC en años posteriores.²²

4.3. TBC-MDR en Perú y Latinoamérica:

A nivel de Latinoamérica el Perú ocupa el tercer lugar en prevalencia,⁶ encontrándose en incremento la TBC-MDR.²³⁻²⁶

La prevalencia de TBC-MDR y TBC-XDR está inversamente relacionada con la calidad de los programas nacionales de control de la TBC, destacándose a la TBC XDR como un marcador de negligencia de la salud pública.²⁴

Como se observa en el reporte del año 2012 por la OMS, Perú largamente supera los casos que reportó ese mismo año Colombia, Ecuador, Argentina, Chile o Estados Unidos en todo su territorio, en cuanto a TBC-MDR.¹⁷

La TBC-MDR en Perú, se ve en disminución significativa hasta el año 2007. El año 2005 ingresaron a tratamiento de segunda línea en el país 2 436 casos de TBC-MDR, lo que hace un acumulado desde el año 1996 de 10 332 casos.²⁷

Los años 2006 y 2007 ingresaron 1 825 y 1 785 casos respectivamente, cifra menor a lo reportado el año 2005. Como punto aparte se ha incrementado la capacidad diagnóstica de TBC-MDR Y TBC-XDR, producto de ello se evidencia en el año 2005 que de los casos que iniciaron retratamiento el 33 % no se realizó prueba de sensibilidad, observándose el año 2007 una reducción del 10 % producto de haber mejorado el acceso a pruebas de sensibilidad.²⁷

Según del Castillo la TBC-MDR estaría ingresando en una meseta epidemiológica, para luego continuar con una reducción del 5 % igual como ocurre con la TBC sensible.²⁷

En el contexto peruano, con larga experiencia en tratamiento de TBC-MDR y bajo porcentaje de coinfección con VIH, el porcentaje de curación es pobre (50%), una gran proporción de pacientes con TBC-XDR podrían ser curados con administración temprana de medicamentos de segunda línea.²⁶ Llanos y col. señala que alrededor del 90% de los casos de TBC extremadamente resistente (TBC-XDR) se encuentran en Lima y Callao. La TBC pansensible predomina en la población de 20-59 años (66,05% de casos en 2011) y con mayor tasa de incidencia en los departamentos de la selva (Loreto, Ucayali y Madre de Dios) y Lima-Callao; en el 2010 la tasa de curación en la cohorte de esquema

uno fue 89,5%, menor al 90,0% que se informó en el periodo 2008-2010. En el caso de TB-MDR la tasa de curación en la cohorte del 2007 fue 66,0%, con tasas de abandono mayores al 10,0%.²⁸

4.4. Tuberculosis en Lima y Callao:

El 58 % de casos de TBC, 82 % de casos de TBC-MDR y 93 % de casos de TBC- XDR son notificados por Lima y Callao, esto responde a una situación epidemiológica y social ampliamente descrita en las grandes ciudades por los procesos migratorios como en otras ciudades de Latinoamérica.²⁸

Los casos de TBC-MDR y TBC-XDR están localizados en los distritos que conforman el escenario epidemiológico de alto riesgo.²⁷

Existe ms alta incidencia de casos de TBC-XDR en los distritos de El Agustino, La Victoria, Ate, Santa Anita, San Juan de Lurigancho y el Cercado de Lima; segn el INS. Las tasas de morbilidad estn por encima del promedio nacional adems del alto porcentaje de hacinamiento, los casos de TBC-MDR y TBC-XDR estn localizados en distritos que conforman el escenario epidemiológico de alto riesgo.²⁹

La pobreza y la migración son problemas nacionales que condicionan hacinamiento que no permite cumplir con la indicación efectiva de aislamiento del caso índice, produciéndose contagio y nuevos casos de TBC y TBC-MDR/XDR dentro del grupo familiar. Estos pacientes circulan libremente y se movilizan utilizando nuestro hacinado servicio de transporte pblico, poniendo en riesgo a quienes comparten el mismo espacio reducido y no ventilado. Un estudio realizado en Lima Este encontr un riesgo de hasta 4 veces de contraer TBC activa.³⁰

4.5 Tipos de Resistencia

La OMS define la monorresistencia como resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a uno de los antibióticos de primera línea, mientras que la polirresistencia se refiere a resistencia a dos o más antibióticos de primera línea. TBC-MDR, como se definió anteriormente, es un tipo de polirresistencia en el cual *Mycobacterium tuberculosis* desarrolla resistencia al menos a rifampicina e isoniacida, las drogas más efectivas en la terapia antimicobacteriana, en ausencia o presencia de resistencia a otras drogas.³¹

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* puede ser primaria o secundaria también llamada adquirida. La primaria se define como aquella en la que se presentan cepas aisladas en pacientes que nunca antes han recibido tratamiento antituberculoso.

La secundaria es la consecutiva a una quimioterapia incorrecta provocada por la utilización de un esquema terapéutico inicial erróneo, una indicación inadecuada de

tratamiento de infección tuberculosa (quimioprofilaxis) al no descartar enfermedad activa, o un incumplimiento del tratamiento.³²

4.6. Resistencias cruzadas entre fármacos antituberculosos:

Se evidencia que la rifampicina no presenta resistencia cruzada con otros fármacos antituberculosos a excepción de la rifamicina.

Isoniacida, etambutol y pirazinamida sólo presenta resistencia cruzada con capreomicina (CM).³³

Por otro lado CM presenta características similares a la Estreptomicina(S) en cuanto a su modo de acción sólo presenta resistencia cruzada con S y en sentido unidireccional, es decir, que los resistentes a S no lo serían a CM, pero sí al contrario.³³

Además de la capreomicina, también se pueden considerar fármacos antituberculosos de 2ª línea la clofamicina, la amikacina y las fluorquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino, etc.) que se usaran de acuerdo a la sensibilidad de cada paciente.³³

4.7. Tratamiento Específico según Norma Técnica:

Los medicamentos esenciales más utilizados por el PNCT (Programa Nacional de Control de Tuberculosis) son: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomicina.³³ Se tienen en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos antituberculosos: capacidad bactericida, capacidad esterilizante, y capacidad de prevenir la resistencia.

Por lo que el tratamiento de la Tuberculosis según la Norma Técnica teniendo en consideración los siguientes fundamentos básicos:

1. Tratamientos con asociación de medicamentos (terapia combinada) de alta eficacia que prevenga la selección de bacilos resistentes, evitando así los fracasos de tratamiento.
2. Tiempo suficiente de tratamiento, con un número de tomas que asegure el mínimo porcentaje de recaídas.
3. Reacciones adversas mínimas
4. Administración de medicamentos en boca directamente observado (DOTS) por el personal de salud durante la ingesta del medicamento y que garantice la adherencia y con ello el cumplimiento de la terapia.

DOTS-Plus el cual tiene como objetivo es prevenir el desarrollo y la posterior propagación de la TBC-MDR. DOTS-Plus es una iniciativa en desarrollo para el manejo integral de la TB-MDR, que se basa en elementos de la estrategia DOTS. Así DOTS-Plus tiene en cuenta temas específicos, como el uso de los medicamentos antituberculosos de segunda línea, que necesitan aplicarse en las áreas donde hay niveles significativos de TBC-MDR. 5.

Los medicamentos antituberculosos poseen estas propiedades en grados diferentes. La isoniacida, rifampicina y pirazinamida son los medicamentos bactericidas más potentes, activas contra todas las poblaciones de bacilos tuberculosos. La isoniacida (H) actúa sobre poblaciones de multiplicación continua; la rifampicina (R) interfiere con duplicación de material genético del *Mycobacterium tuberculosis*; la Pirazinamida (Z) es activa en medio ácido contra los bacilos que se encuentren en el interior de los macrófagos. Debido al hecho de que estos tres medicamentos (Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida) pueden eliminar al bacilo en cualquier localización extra o intracelular, se les conoce como el núcleo básico del tratamiento antituberculoso. El etambutol (E) es un fármaco bacteriostático que se asocia a medicamentos bactericidas más potentes para evitar la emergencia de bacilos resistentes.³⁴

En el Perú hemos acumulado en los últimos años una reconocida experiencia internacional en el manejo de Tuberculosis en general y de manera particular de la multidrogoresistencia. Hemos podido incorporar herramientas de diagnóstico para identificar TBC-MDR y la posibilidad de terapéuticas más eficaces.

La conducta en pacientes antes tratados (recaída, abandono, recuperado) según la Norma Técnica Peruana del año 2010 indica que es importante solicitar la Prueba de Sensibilidad oportunamente, al momento del diagnóstico; se aplica el cuestionario estandarizado de factores de riesgo de TBC Resistente en caso de detectarse un factor de riesgo hacer interconsulta al especialista en el tema. Siempre solicitar muestra para cultivo; mientras se continúa con esquema 1.³⁴

Cuando la recaída es dentro de los 6 meses de alta del tratamiento previo con esquema primario, se realizará tratamiento estandarizado para TBC-MDR tan pronto como se disponga de algún cultivo positivo (pidiendo pruebas de sensibilidad).

En paciente multitratados es indispensable garantizar el envío de muestras para pruebas de sensibilidad rápida y convencional.

El paciente con recaída tardía es decir si el último episodio fue hace más de dos años se inicia con esquema 1 hasta tener la prueba de sensibilidad; si es menor de dos años se inicia retratamiento estandarizado para MDR hasta esperar resultados de cultivo.³⁴

El mtodo de MODS (*Microscopic Observation Drug Susceptibility assay*) se basa en un cultivo directo de muestras de esputo en medio liquido, que detecta *Mycobacterium tuberculosis* y evala la susceptibilidad frente a isoniacida y rifampicina directamente de dichas muestras. El mtodo se basa en que el crecimiento bacteriano en forma de cordones se visualiza tempranamente en medio liquido a travs de un microscopio de luz invertida.³³

Empleando un microscopio óptico de luz invertida y una placa de 24 pozos con muestras de esputo de contaminadas y re suspendidas en caldo Middlebrook 7H9 suplementado, se puede examinar y detectar las micro colonias en un promedio de siete días. Es un método mucho más rápido que la detección del crecimiento macroscópico de las colonias en medio sólido. La incorporación de isoniazida y rifampicina en el proceso permite analizar rápida y directamente la detección de TB MDR.³³

La simplicidad de la técnica, la gran sensibilidad del medio y el crecimiento característico de *M. tuberculosis*, la evaluación de la susceptibilidad frente a drogas en un corto tiempo y el bajo costo de los reactivos, son sus mayores ventajas.³³

Sin embargo en el Informe de la OMS del 2012 señala el despliegue mundial de una prueba molecular rápida (Xpert MTB/RIF) permite diagnosticar la TBC y la resistencia a la rifampicina en 100 minutos.

Desde su aprobación por la OMS en diciembre de 2010 hasta finales de

Junio de 2012, 67 países de ingresos bajos y medios habían comprado 1,1 millones de pruebas; en cabeza figura Sudáfrica, que ha adquirido el 37% del total.²¹

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

5. Introducción:

5.1. Línea de Investigación

Áreas Clínicas: Infectología

Salud Pública

Medicina Interna - Neumología

Áreas Básicas: Epidemiología

Farmacología

Microbiología

Genética Médica

5.2. Descripción del Proyecto:

La tuberculosis es una de las causas principales de muerte en el mundo y su tratamiento es todavía una verdadera batalla de pronóstico incierto. El Perú es tercero en prevalencia

en Latinoamérica, encontrándose en Lima y Callao los porcentajes más elevados de enfermedad MDR y XDR, siendo un problema de salud pública muy difícil y costoso de tratar por la mayor duración del tratamiento, medicamentos de mayor costo que causan mayores reacciones adversas y seguido de tasas de fracaso y mortalidad más altas no conociéndose el perfil de farmacorresistencia en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Los principales objetivos de este estudio son determinar el perfil de farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010.

Se utilizó como unidad de estudio 415 Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis frotis (+) y pruebas de sensibilidad a fármacos anti-tuberculosos que ingresaron a Re-Tratamiento atendidos en los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010. Para realizar la susceptibilidad antibiótica se realizaron pruebas de proporciones en los laboratorios del Instituto Nacional de Salud (INS). Para recabar los resultados se utilizaron los libros de registro de seguimiento de retratamiento en cada centro de la Dirección Regional de Salud del Callao. Los resultados se almacenaron en Microsoft Access 2010 y fueron analizados a través de un análisis de frecuencias ambas a un nivel de significancia del 0.05 en STATA 11.1 (TEXAS CORP).

Los resultados ayudaran a buscar nuevas estrategias a fin de mejorar el tratamiento. De esta manera colaborar a disminuir la prevalencia e incidencia de las mismas en la población de la región Callao.

5.3. Planteamiento del Problema:

La tuberculosis actualmente representa una enfermedad endémica con altas tasas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo^{22,23} incrementándose los casos de TBC-MDR y TBC-XDR.^{35,36}

A nivel de Latinoamérica el Perú ocupa el tercer lugar en prevalencia,³⁸ encontrándose en incremento la TBC-MDR²⁷⁻³¹

En Lima y Callao se concentra el 58% de los pacientes con TBC; el 83% de la TBC-MDR y el 93% de la TBC Extremadamente Resistente (TBC-XDR).²⁷

Se conoce que en la región Callao existen elevadas prevalencias de TBC-MDR y XDR pero se desconoce el perfil de farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010 ; de modo que estos datos sirvan como base para otros estudios posteriores.²⁷

Por lo que planteamos la pregunta:

¿Cuál es el Perfil de farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010?

5.4. Justificación:

Los regímenes específicos deben ser basados en el conocimiento de los patrones de susceptibilidad a las drogas del *Mycobacterium tuberculosis*. Si el patrón de susceptibilidad a las drogas está documentado, las drogas que muestran resistencia deben ser discontinuadas y comenzar el régimen estandarizado del PCT-MINSA hasta completar el tratamiento.

Con los resultados que se obtendrán en el siguiente trabajo se determinará la prevalencia de los tipos de farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* así como las asociaciones en resistencia a los fármacos primarios y secundarios en nuestro medio; resultados que incentivarán a las diferentes autoridades de salud a evaluar estrategias a fin de mejorar el tratamiento mostrando información sensible para generar nuevos estudios que colaboren a disminuir la prevalencia e incidencia de las mismas en la población de la región Callao.

5.5. Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Determinar el perfil de farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Objetivos Secundarios

Conocer la prevalencia de farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010 con respecto al total de pacientes con TBC en la región Callao.

Identificar la edad en la cual existe mayor frecuencia de fármaco-resistencia en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Identificar el género en el cual existe mayor frecuencia de fármaco-resistencia en

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Determinar la distribución temporal de la prevalencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Determinar la frecuencia de TBC resistente por redes en los centros de Salud en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

6. Antecedentes:

Antecedentes del Problema

Hernán Del Castillo et al. En Lima 2009 señala que la TBC-MDR y TBC-XDR están incrementando su prevalencia sobre todo en los distritos de Lima y Callao, con lo que declara a la tuberculosis una emergencia nacional, además de concluir que tenemos que cambiar el sistema de control del programa de tuberculosis ya que actualmente esta es ineficiente.²⁷

Bonilla C. en Lima en el 2008 señala que el 58% de la TBC en el Perú, 85% la TBC-MDR y que el 93% de la TBC-XDR se encuentran en Lima y Callao. Además de que para reducir la prevalencia de la tuberculosis se tienen que tomar en cuenta variables como la comorbilidad de TBC-VIH/SIDA, TBC-MDR y TBC-XDR, la discriminación social, el estado económico del paciente y la cultura.²⁹

M. Moreno, J.A. Mirón, en Salamanca en el 2004 señalan que la tasa global de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en su medio es muy alta; por lo cual sugieren realizar antibiograma a todas las cepas para establecer el tratamiento correcto en cada caso, así como promover estrategias que aseguren el cumplimiento terapéutico en todos los pacientes para disminuir la frecuencia de aparición de cepas resistentes a fármacos antituberculosos.³⁷

Ma. de Lourdes García García y col en EE UU en el año 2001 encontraron que un 25% de los pacientes tenían resistencia a cualquier medicamento de primera línea y que de estos 6 de cada 100 tenían resistencia combinada a Isoniacida y Rifampicina. También encontraron una mayor relación con el fracaso al tratamiento y a un incremento en la mortalidad en estos pacientes resistentes.³⁸

Miranda J, Ríos R, Clavijo A, Chacón C, Mattar S. en Montería, Colombia encontraron en 67 personas con tuberculosis pulmonar, la baciloscopia fue positiva en 59(88%), y la edad estuvo entre 14 y 83 años (media 41.5 años). La resistencia fue 29,2% (14/84) y la multidrogoresistencia 6,7% (3/48). Demostrando que en Montería existe una alta tasa de resistencia a los fármacos antituberculosos y una gran variabilidad genética de las cepas del *Mycobacterium tuberculosis*.³⁹

Martínez Mendoza en México el año 2005 concluyeron que los pacientes con TBC-MDR en retratamiento con el esquema estandarizado tuvieron una alta tasa de curación siguiendo un adecuado control y apego al tratamiento por parte de los pacientes por lo cual encuentran en el esquema estandarizado un esquema eficaz.⁴⁰

Llauca Flores, en Penal de San Juan de Lurigancho-Lima el año 2001, encontró que en el análisis de perfil de sensibilidad a drogas, de las 261 cepas aisladas en pacientes nunca tratados el 21.5% (56/261) presentaban algún grado de resistencia siendo el 1.9% (5/261) cepas multirresistente y de las 124 cepas aisladas en pacientes antes tratados el 29% (36/124) presentaban algún grado de resistencia siendo el 8% (10/124) cepas multirresistentes. Asimismo señala que la monorresistencia a estreptomocina es el patrón predominante y representa 30,5% (11/36) en cepas de pacientes nunca tratados y 44,6% (25/56) en cepas de pacientes antes tratados, la monorresistencia a rifampicina fue de 5,6% y 1,8% en cepas de pacientes nunca tratados y antes tratados respectivamente. del total de casos que ingresaron a su estudio, se valoró la susceptibilidad a drogas de primera y segunda línea emitido por el Instituto Nacional de Salud, y se evidenció de manera global que 76,1% fueron sensibles; 23,9% presentaron algún grado de resistencia. El 11,9% fueron monorresistentes; el 8,1% fueron polirresistentes y el 3.9 % fueron multirresistentes.⁴¹

Baldeviano, Quispe et al. en un hospital referencial del Callao-Peru en el 2001, señalan que en cifras globales, la resistencia a drogas (TB-R) y la multidrogoresistencia global (TB-MDR) en pacientes hospitalizados para el periodo estudiado fue 59,4 % y 27,5 %, respectivamente. La resistencia por lo menos a isoniacida fue 43,5 % y por lo menos a rifampicina fue 31,9%. La TBC resistente y la TBC-MDR fueron mayores en pacientes antes tratados con respecto a los pacientes nunca tratados (71,1% frente a 45,2%, y 36,8% frente a 16,1%, respectivamente). Asimismo, la resistencia por lo menos a rifampicina y por lo menos a isoniacida fueron mayores en pacientes antes tratados respecto de los pacientes que nunca recibieron tratamiento (45,5 % frente a 19,4 %; y 63,6 % frente a 25 %). El 10,1% de la población en estudio tuvo resistencia a las cuatro drogas (H, R, S y E) y ello fue observado únicamente en pacientes antes tratados.⁴²

Capcha L. et al. en Lima Sur, Perú en el 2005, encontraron que en el análisis de perfil de sensibilidad a drogas de las cepas estudiadas, mostró de forma global que 39,%

presentaron resistencia de una a más drogas, con un nivel de resistencia primaria y adquirida de 32,63 y 57,57%, respectivamente. En el grupo de los pacientes «nunca tratados», el 67,37% presentaron sensibilidad a todas las drogas de primera línea, el 32,63% mostraron resistencia de una a más drogas. En el grupo de los «antes tratados», 42,43% fueron sensibles a todas las drogas, mientras que el 57,57% fueron resistentes de una a más drogas. Se encontraron 54,78% con el patrón de multidrogoresistencia (MDR), de los cuales 8,42% pertenecían a los «nunca tratados» y 36,36% a los «antes tratados».⁴³

Farmer PE, Walton DA, Becerra MC, en New York en el 2001, menciona que una vez que los pacientes adquieren resistencia a un solo medicamento son más vulnerables de adquirir mayor resistencia, las cepas se vuelven secuencialmente resistentes a diversos agentes y transmiten estas cepas a otros, quienes luego presentan una resistencia en pacientes sin tratamiento previo, anteriormente llamada resistencia primaria.⁴⁴

Organización Mundial de la Salud, en el año 2004 registra que el Perú tiene un porcentaje estimado de TBC-MDR en pacientes con TBC sin tratamiento previo > 3%, y el porcentaje estimado en pacientes con TBC previamente tratada fluctúa entre el 10-20%.⁴⁵

Pablos M. et al. En Londres en 1998, refiere que e n un análisis efectuado en 34 países entre los años 1994 y 1997, se encontró que la prevalencia de resistencia primaria era del 9,96% siendo la isoniacida, estreptomycin, rifampicina y etambutol del 7,3, 6,5, 1,8 y 1,0% respectivamente; la prevalencia de la resistencia secundaria (tratamiento durante un mes o más) se cifra en un 36%,\. En cuanto a la prevalencia de la TBC-MDR primaria era del 1,4% y la secundaria era del 13%, siendo los países más implicados regiones de la Unión Soviética, países de Asia, la República Dominicana y Argentina.^{46,47}

Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. en Lima, Perú, en el 2003 manifiesta que la TBMR apareció aproximadamente hace 18 años en el mundo fundamentalmente consecuencia del fracaso terapéutico. En el Perú la presencia de casos de TBC-MDR es de 3% para los casos nuevos y de 15% para los previamente tratados.⁴⁸

Drobniewski F, Wilson S. en Gran Bretaña en 1998 y Guerrero MI, Suffys el 2001 en Bogotá-Colombia La monorresistencia a isoniacida y a estreptomycin son las más frecuentes, la monorresistencia a rifampicina está a menudo asociada con resistencia a isoniacida y a otros fármacos antituberculosos y es particularmente peligrosa dado que tiene altas posibilidades de evolucionar a TBC-MDR.⁴⁹

El Ministerio de Salud de Perú, en su informe sobre TB en el Perú, el año 2001 registra que en el caso de la zona sur de Lima, los datos epidemiológicos notificados por la Dirección de Salud de Lima Sur señalan que la incidencia de tuberculosis pulmonar frotis positivo (TBPFP) es 125,8 x 100 000 habitantes; y los niveles de resistencia primaria y adquirida en el Perú son de 17,8 y 23,5%, respectivamente (1999). Además, existen algunas zonas de alta incidencia de tuberculosis en los distritos de San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo llamados «bolsones tuberculosos»⁵⁰

Mendoza-Ticona y col. describen que de enero a junio de 2007 se emitieron 2235 resultados de pruebas de susceptibilidad de aislamientos de 1895 pacientes de todo el Perú. De los cuales 698 (36,8%) pacientes tuvieron TBC-MDR y 45 fueron diagnosticados de TBC-XDR (2,4% del total de pacientes y 6,4% de los pacientes con TBC-MDR). Los 45 pacientes con TBC-MDR procedían de las siguientes regiones de salud: Lima-Ciudad: 16 (35,6%), Lima-Este: 14 (31,1%), Callao: 6 (13,3%), Lima-Sur: 3 (6,75), Ica: 2 (4,45), Ancash-Chimbote: 2 (4,4%), Lima provincia: 1 (2,2%) y Arequipa: 1 (2,2%). Diecisiete (38%) fueron mujeres. Hubo diferencia en la edad de ocurrencia de la TB-XDR entre ambos sexos, siendo menor en mujeres (24,4 años, rango: 7 a 45) que en varones (33,5 años, rango: 21 a 58) ($P < 0,05$).

7. Materiales y Métodos:

7.1 Operabilización de Variables :

Anexo 4

7.2 Diseño General del Estudio

Exploratorio Observacional descriptivo retrospectivo transversal

7.3 Universo de Estudio, Selección y tamaño de muestra, Unidad de Análisis

Universo: Todos los pacientes con tuberculosis con diagnóstico de tuberculosis frotis (+) que fueron diagnosticados en los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca

y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Muestra: Se tomó a la totalidad de los Pacientes con diagnóstico de tuberculosis frotis (+) y pruebas de sensibilidad a fármacos anti-tuberculosos que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010 no realizándose muestreo.

Pérdidas: Hasta 10%

Unidad de Análisis y observación: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis con frotis (+) y pruebas de sensibilidad a fármacos anti-tuberculosos que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

7.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico clínico y bacteriológico de tuberculosis frotis (+) y pruebas de sensibilidad a fármacos anti-tuberculosos, que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010

Criterios de Exclusión:

Pacientes que no tengan los datos completos e ilegibles en el Libro de Registro y Seguimiento de pacientes en Retratamiento para tuberculosis del MINSA.

7.5 Procedimientos para la colección de información

Para la recolección de los datos se realizó una visita a los centros de salud Nivel I y Nivel II de la Región Callao en las redes Ventanilla, Bepeca y Bonilla- para recabar datos.

Se obtendrán los datos del Libro de Registro y Seguimiento de pacientes en retratamiento para tuberculosis del MINSA - DIRESA – Callao (Anexo 02) para la recolección de datos³⁴, validado por el MINSA en el año 2000 como implemento para la lucha contra la tuberculosis a nivel nacional en Perú. Los cuales fueron debidamente propuestos mediante criterios de elegibilidad para evitar sesgos de selección. Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas en el INS.³³

Las muestras de esputo se procesaron de acuerdo con el método de Ogawa para el aislamiento de micobacterias³⁴. La prueba de susceptibilidad a drogas de primera línea: rifampicina (RIF), isoniacida (INH), estreptomycin (SM), y etambutol (EMB) fueron desarrolladas por el método de las proporciones de acuerdo con Canetti, Rist y Grosset 34. Para ello, se emplearon las siguientes concentraciones críticas de las drogas antes

mencionadas: RIF: 40,0; INH: 0,2; SM: 4,0 y EMB: 2,0 mg/mL. Se definió resistencia a drogas (TB-R) como resistencia por lo menos a una de las cuatro drogas estudiadas y multidrogorresistencia (TBC-MDR) como resistencia por lo menos a RIF e INH

7.6 Instrumentos a utilizar y método para el control de calidad de datos

Se realizó la toma de datos con el Instrumento de recolección de datos (Anexo 1), terminada la toma de datos se procedió al análisis inicial de tipo exploratorio, descriptivo, identificando errores generados por digitación, variables con valores cerrados o sin valores.

Se utilizó Microsoft Access 2010 para la elaboración de la base de datos, los datos y los resultados fueron almacenados en versión digital codificados en doble back up. La información se encuentra enmascarada.

7.7 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos.

Aprobado por Comité de Ética de la Dirección Regional de Salud del Callao. – Oficio N° 4191-2012-DG/DIRESA CALLAO/COM. ETIC.INV. (Anexo 5)

7.8 Análisis de Resultados:

7.8.1 Método y Modelos de Análisis de datos según tipo de variable

El análisis estadístico descriptivo univariado, se utilizara las medidas de resumen de variables cualitativas y cuantitativas, se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, así como, se evaluarán los supuestos de normalidad (con el test de Shapiro-Wilk), las medidas de tendencia central y dispersión en las variables numéricas.

7.8.2 Programas a Utilizar para el análisis de datos

Se realizara con el software STATA 11.1 (STATA Corp, Texas, US) por el propio

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

investigador.

8. Resultados:

La prevalencia de farmacoresistencia encontramos a nivel Callao es de 29% de todos los pacientes que presentaron tuberculosis durante el año 2006-2010, señalando que la prevalencia por tipo de resistencia de mono-resistencia es 3%, multi-resistencia es 21%, poli-resistencia es 4%, extensamente resistente es 1%. Grafico n°01

La frecuencia en general de la resistencia a fármacos fue : isoniacida 97,34%(n=404), rifampicina 81,20%(n=337), estreptomina 46,41%(n=188), Etambutol 37,59%(n=156), Pirazinamida 24,93%(n=101), etionamida 21,72%(n=88), kanamicina 11,35% (n=46), ciprofloxacino 4,19 % (n=17), capreomicina 3,73%(n=15), cicloserina 1,48% (n=6), PAS 0,98% (n=4), sensible 2,71% (n=11)

En los pacientes con monoresistencia la resistencia fue: isoniacida 66,66%, rifampicina 29,16% y estreptomina 4,16%. En polirresistencia la resistencia fue: isoniacida 91,42%, rifampicina 8,57%, estreptomina 62,85%, etambutol 42,85%, pirazinamida 22,85%, etionamida 8,57%, kanamicina 5,71% y capreomicina 2,85%. La frecuencia de resistencia a fármacos en pacientes TBC-MDR fue: estreptomina 51,60%, etambutol 43,84%, pirazinamida 30,14%, etionamida 23,74%, kanamicina 10,50%, PAS 0,46% cicloserina 1,37%, ciprofloxacino 3,21% y capreomicina 3,20%. Finalmente en el grupo de pacientes con TBC-XDR la frecuencia de resistencia fue: estreptomina 85,71%, etambutol 85,71%, pirazinamida 57,14%, etionamida 71,43%, kanamicina 85,71%, PAS 14,29%, cicloserina 28,17% y capreomicina 57,14%.

En cuanto al sexo 64,6% de la población es de sexo masculino (n=268) y el 35,4% de la población es de sexo femenino(n=147) Grafico n°02

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

La media etárea es 34,16 años \pm 14 (mediana de 30, rango de 8 a 23). La edad que con mayor frecuencia presentó fármaco-resistencia fue 27 años. Grafico 03.

En cuanto a la distribución temporal de la incidencia de casos de tuberculosis en la región Callao fue desde el año 2006 al 2010 de 233 (7,95%); 61 (14,70%); 48 (11,81%); 87 (20,96%) y 185 (44,58%) respectivamente. Grafico n°04

En cuanto a la distribución por redes de salud de los casos de tuberculosis resistente en la región Callao fue de 170(40,96%), 132(31,81%), 113(27,23%) para las redes de Bepeca, Bonilla y Ventanilla respectivamente. Grafico n°05

9. Discusión:

Nuestros resultados reflejan una realidad muy relacionada a la presentada en el informe sobre TBC en la OMS a nivel de Latinoamérica se encuentran una prevalencia de resistencia a la TBC de 24,6%¹⁷ como lo descrito como en Colombia en el año 2006 en un estudio de variabilidad genética de algunas cepas de M. tuberculosis aisladas en la ciudad de Montería en Colombia se demostró que la resistencia global del estudio fue de 29.2%⁵² y en el estudio nacional de vigilancia de la resistencia de M. tuberculosis en Colombia concluyen que la cifra de resistencia global es de 20.7%³⁸. Así como Garcia y col. En Orizaba, Veracruz, Mexico, demuestran que un 25%³⁸ de pacientes demostraron Resistencia a algún fármaco obteniendo prevalencias muy semejantes a nuestros resultados obteniendo 29% de prevalencia.

A nivel nacional, En el Informe Perú (2005) MINSA, concluye que la Resistencia adquirida en el Perú es de 23,5%²⁵, similares a los mostrados en nuestro estudio.

Por otro lado Capcha et. al.⁴³ en el Hospital María auxiliadora encontraron resultados con mayor prevalencia (39%)⁴³ de farmacoresistencia a una o mas drogas, que en nuestro estudio(29%). Observamos un incremento de la prevalencia de la farmacoresistencia (2006-2010), como Hernán Del Castillo y col en el 2009, señalando que tuberculosis MDR y XDR están incrementando su prevalencia sobre todo en los distritos de Lima y Callao²⁷

En cuanto a la Multidrogoresistencia, encontramos un 21% de prevalencia mayor al presentado por Garcia en EEUU y Capcha en un penal de SJL^{38,43}, que describieron un 6% y 8% de MDR respectivamente, señalando una significativa diferencia. Sin embargo

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

Capcha et al encuentran en Lima Sur, Perú un 36% de TBC MDR en los anteriormente tratados cifras superiores a las encontradas en nuestro estudio.⁴³ Debido a esto Moreno et al. señalan que la tasa global de resistencia del Mycobacterium tuberculosis en su medio es muy alta; por lo cual sugieren realizar antibiograma a todas las cepas para establecer el tratamiento correcto en cada caso, así como promover estrategias que aseguren el cumplimiento terapéutico en todos los pacientes para disminuir la frecuencia de aparición de cepas resistentes a fármacos antituberculosos, semejantes a las sugerencias planteadas luego de la realización de este estudio.³⁷

Sobre la monorresistencia bacteriana el fármaco más resistente en nuestro estudio fue la Isoniacida (66,66%) , seguido de la rifampicina (29,16%), encontrándose similitudes con lo reportado por García y col., encontrando isoniacida (36,5%) y a Rifampicina (34%)³⁸ . La monorresistencia, isoniacida y estreptomocina son las más frecuentes (44,53)⁴⁴, en contraste a lo observado en nuestro estudio. Mientras que Llauca et al. informan que la monorresistencia a estreptomocina (44%) mientras que la Rifampicina fue solo de 1,8%, distintos a los mostrados en nuestro estudio en el cual encontramos solo un 4,16% de resistencia a estreptomocina.⁴¹

En cuanto a la población más afectada estuvo entre los 20-48 años encontrando la mayor prevalencia en 27 años, con una edad media de 34,16 años \pm 14 abarcando poblaciones mayores a las mostradas en los resultados de Capcha et al. En el que los pacientes tuvieron una edad media de 24,52 \pm 11,80 años.⁴³

En relación al sexo nuestro estudio demostró una prevalencia de TBC mayor en la población masculina (65%), resultado semejante al demostrado por Capcha et al. en Disa Lima Sur (59,37%).⁴³

10. Conclusiones:

Existe una elevada prevalencia de TBC resistente en los pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao siendo la forma la de mayor prevalencia la TBC-MDR.

El fármaco que con mayor frecuencia genero resistencia en los pacientes con monoresistencia fue la Isoniacida.

El fármaco que con mayor frecuencia genero resistencia concomitantemente a isoniacida y rifampicina en los pacientes con TBC-MDR fue el etambutol.

El fármaco que con mayor frecuencia genero resistencia en los pacientes con polirresistencia fue la isoniacida.

Los fármacos que con mayor frecuencia generaron resistencia en los pacientes con TBC-XDR concomitantemente a Isoniacida, Rifampicina, ciprofloxacino fueron la estreptomicina, etambutol y kanamicina.

El fármaco-resistencia se presentó con mayor frecuencia a la edad de 27 años.

La resistencia bacteriana se presentó con mayor frecuencia en el género masculino.

La resistencia bacteriana se presentó con mayor frecuencia en el año 2010.

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

11. Recomendaciones:

Se recomienda realizar los estudios correspondientes a fin de plantear la posibilidad de disminuir la generación de resistencia por isoniacida y rifampicina en el esquema terapéutico de la tuberculosis así como tener un perfil de resistencia con mayor celeridad y mayor sensibilidad, utilizando pruebas diagnósticas con mejor rendimiento.

Fomentar la educación a la población desde tempranas edades a fin de evitar el contagio de esta enfermedad.

Se sugiere más trabajos de investigación que colabore a identificar los factores de riesgo locales con el fin de disminuir la alta prevalencia en el género masculino.

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

12. Referencias Bibliográficas:

- Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson; & Mitchell, Richard N. (2007). Robbins Basic Pathology (8th ed.). Saunders Elsevier. pp. 516-522
- Raviglione MC, O'Brien RJ (2004). «Tuberculosis». En Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ, eds.. Harrison's Principles of Internal Medicine (16th ed. edición). McGraw-Hill Professional. pp. 953–66.
- Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT).** Guías Latinoamericanas de Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Farmacorresistente. Buenos Aires 2007.
- Baldeviano V., Luna C., Detección sensible y específica de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de muestras clínicas, mediante la amplificación de un elemento repetitivo de la familia REP13E12. *Rev. perú. med. exp. salud pública*, ene./mar. 2007, vol.24, no.1, p.5-12. ISSN 1726-4634.
- Almeida P., Palomino J., Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* : classical and new drugs *J. Antimicrob. Chemother.* (2011)doi: 10.1093/jac/dkr173
- Kwon HH, Tomioka H, Saito H. Distribution and characterization of beta-lactamases of mycobacteria and related organisms. *Tuber Lung Dis*1995;76: 141-8
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393:537-44.
- Normativa sobre tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Recomendaciones

- SEPAR. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Arch Bronconeumol 2002; 38: 441-445.
- Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control; Royal College of Physicians, London, 2006; 1- 2.
- Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Lancet 2009 Apr 15. [Epub ahead of print
- Long R, Chong H, Hoepfner V, et al. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 2009; 48:1354.
- Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. Lancet 2006; 367:926.
- UNAIDS (Joint United Nations programme on HIV/AIDS). Report on the global AIDS epidemic 2006. Disponible en Internet en: <http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006>
- American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-662.
- Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Buchstein S, Kreiswirth BN, Mildvan D. Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 1995;21:1245-52.
- Lönnroth K, Ravignione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. Semin Respir Crit Care Med 2008; 29:481.
- WHO. Global Tuberculosis control. WHO/HTM/TB/2012.393. Geneva: World Health Organization; 2012. Available online at http://www.who.int/tb/publications/global_report/2012/en/index.html
- WHO. Laboratory XDR-TB definitions. Geneva: Meeting of the global XDR TB task force 2006
- WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world report no.3 WHO/HTM/TB/2004.343 Disponible en Internet en: http://www.who.int/tb/publications/who_htm_tb_2004_343/en/
- Horna-Campos OJ, Sánchez-Perez HJ, Sánchez I, Bedoya A, Martín M. Public transportation and pulmonary tuberculosis, Lima, Peru. Emerg Infect Dis. 2007; 13(10):1491-93.
- Tuberculosis Division International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Tuberculosis bacteriology-priorities and indications in high prevalence countries: position of the technical staff of the Tuberculosis Division of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 355-61.
- Granich RM, Oh P, Lewis B, et al. Multidrug resistance among persons with tuberculosis in California, 1994-2003. JAMA 2005; 293:2732.
- Bonilla C.. Situación de la tuberculosis en el Perú: current status. Acta méd. peruana, jul./set. 2008, vol.25, no.3, p.163-170. ISSN 1728-5917.

- Van Rie A, Enarson D. XDR tuberculosis: an indicator of public-health negligence. *Lancet*. 2006; 368: 1554-56.
- César B., Yvonne C.; Evaluación de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis; TBC en el Perú. Informe 2005
- Raviglione M, Smith IM. XDR tuberculosis-implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; 356: 656-9.
- Del Castillo H., Mendoza-Ticona A., Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas (tb mdr/xdr) en el Perú: situación y propuestas para su control *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009; 26(3): 380-86.
- Llanos-Zavalaga LF. *Tuberculosis y salud pública : ¿ derechos individuales o derechos colectivos ?* *Rev Peru Med Exp Salud Pública* . 2012; 29(2):259-64
- Bonilla C., et al. Management of Extensively Drug Resistant Tuberculosis in Peru: Cure is Possible. *Plos One* 2008; Vol 3:8;2957 published online 2008 August 13 (www.plosone.org)
- Arráiz N, Bermúdez V, Urdaneta B. Resistencia a drogas en M. Tuberculosis: Bases moleculares. *AVFT [revista en la Internet]*. 2005 [citado 2012 Dic 25]; 24(1): 23-31. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642005000100004&lng=es
- Boldú J., Cebollero P., Abu J., Prado A. de. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Anales Sis San Navarra [revista en la Internet]*. [citado 2012 Mayo 18]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272007000400008>
- Lado R.,Perez M., Ferreiro R. et al.Tuberculosis resistente a fármacos, *An. Med. Interna (Madrid)* v.21 n.4 Madrid abr. 2004
- Instituto Nacional de Salud. Manual de normas y procedimientos en bacteriología de tuberculosis. Lima: INS; 2010. Serie de Normas Técnicas N° 10.
- Modificación Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis / Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis -- Lima: Ministerio de Salud; 2010, 272 p.
- Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 194:479.
- WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world, report no. 4. http://www.who.int/tb/features_archive/drsreport_launch_26feb08/en/index.html
- Moreno L. Situación epidemiológica de la tuberculosis en el área de salud de Salamanca. Cumplimiento terapéutico y resultados del tratamiento. Tesis para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca, España 2004
- García M., Sifuentes J., Jiménez E. et al Resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* al los antimicrobianos en Orizaba, Veracruz. Implicaciones para el programa de prevención y control de la Tuberculosis. *Revista de Investigación Clínica / Vol. 53, Num. 4 / Julio-Agosto 2001/ pp 315-323*
- Miranda J, Ríos R, Clavijo A, Chacón C, Mattar S.** Estudio preliminar de la susceptibilidad antimicrobiana y variabilidad genética de *Mycobacterium tuberculosis*

- en un área del Caribe colombiano. *Colomb Med* 2006;37:275-286.
- Martínez MD, López SE, Torres CA, Ruiz PV, Mora PM, Salazar LMA. Consideraciones a los resultados de tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TBMDR). Una revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2008;67:34-43.
- Llauca F. Susceptibilidad antimicrobiana y patrones de resistencia de cepas sensibles de *Mycobacterium tuberculosis* en el Establecimiento Penitenciario Lurigáncho Rev. *Diagnostico* 50(2) 2011
- BALDEVIANO V, Christian, QUISPE T, Neyda, BONILLA A, César et al. Perfiles genéticos (RFLP-IS6110) y resistencia a drogas en aislamientos de *M. tuberculosis* de pacientes internados en un hospital referencial del Callao, Perú. *Rev. Perú. med. exp. salud pública*, abr./jun. 2003, vol.20, no.2, p.72-77. ISSN 1726-4634.
- Capcha L, Urbina M, Vásquez L, Asencios S, y cols.** Perfiles genéticos (IS6110) y patrones de resistencia en aislamientos de *M. tuberculosis* de pacientes con tuberculosis pulmonar. Lima Sur, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2005;22(1):4-11.
- Farmer PE, Walton DA, Becerra MC. International Tuberculosis Control in the 21 st Century. In: Friedman LN. *Tuberculosis: Current Concepts and Treatment*. New York: CRC Press, 2001;475-496
- World Health Organization.** Anti-tuberculosis drug resistance. World Report N° 3, 2004. WHO, 2005. [Fecha de acceso febrero 3 de 2006]. URL disponible en: <http://www.who.int/gtb/publicationsdrugresistance/2004/index.htm>
- Pablos Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al.** Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998; 338:1641-1649.
- Schwoebel V, Lambregts CS, Moro ML, Drobniowski F, Hoffner SE, Raviglione MC, Rieder HL.** European recommendations on surveillance of antituberculosis drug resistance. *Euro Surveill.* 2000; 5(10):pii=33. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=33>
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al.** Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Perú. *NEJM* 2003; 348:119-128.
- Drobniowski F, Wilson S.** The rapid diagnosis of isoniazida and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* a molecular story. *J Med Microbiol* 1998;47:189-196.
- Perú, Ministerio de Salud.** Tuberculosis en el Perú. Informe 2000. Lima: MINSA/DGSP; 2001.
- Mendoza-Ticona, Asencios-Solís, Quispe-Torres et al. Evidence of extensively second line drug resistanc e (XDR TB) in Peru, *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2007; 24(3):313
- Instituto Nacional de Salud.** Vigilancia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos. Colombia 2004-2005. URL disponible en: http://www.ins.gov.co/pdf/rnl/informe_final_EVR_2004_2005.pdf
- Guerrero MI, Suffys PN, Vanderborcht B, De Oliveira MM, Cohen IB, León CI. Comparación de métodos moleculares útiles en la detección rápida de

Mycobacterium tuberculosis multirresistente (MTB-MDR). Infectio 2001; 5:203-212.

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE INGRESARON A RETRATAMIENTO DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE LAS REDES DE SALUD

13. Anexos:

Anexo 1

http://cybertesis.urp.edu.pe/urp/2013/grandez_ja/pdf/grandez_ja-TH.anexo1.pdf

Anexo 2: Anexo13- Libro de Seguimiento para pacientes con esquema retratamiento para TB-MDR

http://cybertesis.urp.edu.pe/urp/2013/grandez_ja/pdf/grandez_ja-TH.anexo2.pdf

Anexo 3: Gráficos:

http://cybertesis.urp.edu.pe/urp/2013/grandez_ja/pdf/grandez_ja-TH.anexo3.pdf

Anexo 4: Operacionalizacion de Variables:

http://cybertesis.urp.edu.pe/urp/2013/grandez_ja/pdf/grandez_ja-TH.anexo4.pdf