



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

ALTERACIONES EN LA MORFOLOGÍA BACILAR COMO
PREDICTOR DE RESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS

PRESENTADA POR
VÍCTOR RAÚL GERARDO ARÁMBULO TIMANÁ

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

LIMA – PERÚ

2013



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

ALTERACIONES EN LA MORFOLOGÍA BACILAR COMO
PREDICTOR DE RESISTENCIA DEL
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

TESIS

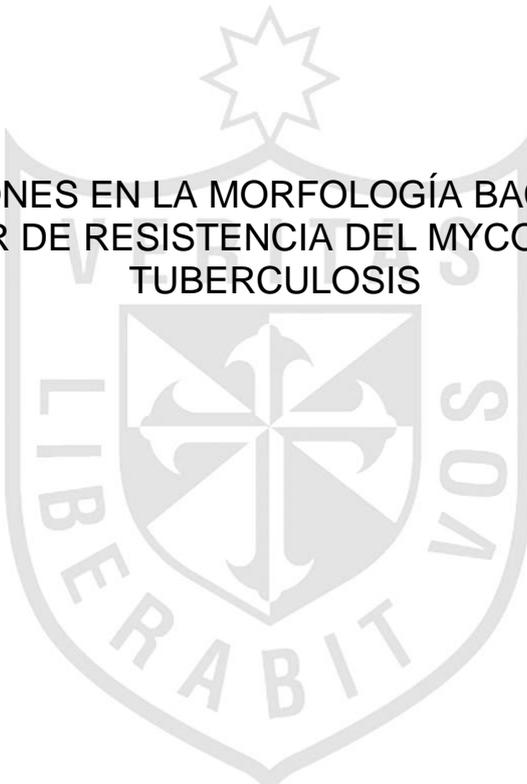
PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

PRESENTADO POR

VÍCTOR RAÚL GERARDO ARÁMBULO TIMANÁ

LIMA - PERÚ

2013



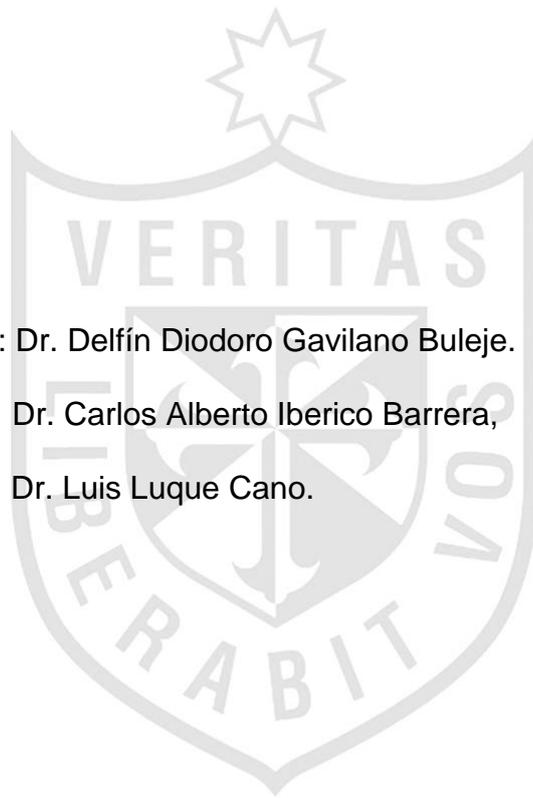
ALTERACIONES EN LA MORFOLOGÍA BACILAR COMO
PREDICTOR DE RESISTENCIA DEL MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS

Asesor: Epifanio Sánchez Garavito,
médico neumólogo.

Jurado:

Presidente: Dr. Delfín Diodoro Gavilano Buleje.

Miembros: Dr. Carlos Alberto Iberico Barrera,
Dr. Luis Luque Cano.



Dedicatoria,

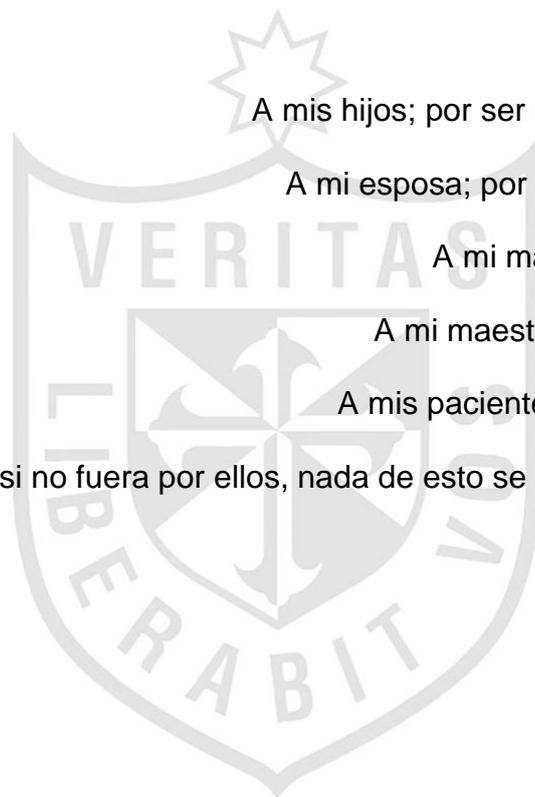
A mis hijos; por ser el móvil de mi esfuerzo.

A mi esposa; por todo el apoyo brindado.

A mi madre; por su insistencia.

A mi maestro; por su comprensión.

A mis pacientes; por su colaboración;
si no fuera por ellos, nada de esto se hubiera podido realizar.



Agradecimientos

Uno muy especial al personal de la Estrategia Sanitaria de TBC, al equipo de laboratorio del Hospital Nacional Sergio E. Bernales y al biólogo Walter Gonzales Custodio.



ÍNDICE

	Página
RESUMEN (español e inglés).....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
MATERIAL Y MÉTODO.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ANEXOS.....	26

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue estudiar la utilidad de la alteración de la morfología bacilar del *Mycobacterium tuberculosis* como predictor de multidrogorresistencia.

Materiales y método; Estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis que acudieron, en el periodo de un año, al Hospital Nacional Sergio E. Bernales, no eran contactos de TBC MDR ni habían recibido tratamientos previos. Se les realizó una baciloscopia de esputo, mediante la coloración de Ziehl-Neelsen, y se consignó si tenían alteración en la morfología bacilar; luego, se analizaron los resultados de las pruebas de sensibilidad para comparar si había relación entre alteración y multidrogorresistencia.

Resultados: Se incluyeron 92 pacientes. Dos presentaron alteración morfológica bacilar y fueron MDR. Siete tuvieron alteración morfológica y no fueron MDR, predominó el sexo masculino entre 20 y 39 años de edad, al realizar la prueba de las hipótesis mediante la versión de verosimilitud del chi cuadrado, el valor de $p= 0,097$.

Conclusión: Las alteraciones en la morfología bacilar detectadas mediante la baciloscopia directa, no tendrían valor para ser utilizadas como prueba predictora de la multidrogorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis*.

Abstract.

The objective of this study was to investigate the usefulness of altered bacillary morphology of mycobacterium tuberculosis as predictor of multidrug resistance.

Materials and methods: This prospective study included patients diagnosed with tuberculosis who attended the National Hospital Sergio E. Bernales for a period of one year and were not MDR TB contacts and had not received previous treatment. They underwent sputum smears by Ziehl-Neelsen, and then any altered bacillary morphology was recorded and the results analyzed by way of Sensitivity Tests to compare whether there was a relationship between alteration and multidrug resistance.

Results: We included 92 patients studied. two patients showed bacillus morphological alteration and were MDR. Seven patients were not MDR and had morphological alterations. There was a predominance of males between 20 and 39 years of age when performing a hypothesis test using the likelihood ratio chi square test, with a p value = 0.097.

Conclusion: Alterations in bacillary morphology of Mycobacterium tuberculosis detected by direct smear would not be of use as multidrug resistance predictor.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis multidrogorresistente (TBC MDR) en nuestro ámbito sigue en incremento. Existe hasta la fecha demora en el diagnóstico y, por ende, en su tratamiento, ya que requiere de pruebas de sensibilidad por laboratorios autorizados y cuyo resultado tiene una demora variable de varias semanas a tres meses. El diagnóstico de TBC se realiza mediante la identificación del bacilo con la coloración de Ziehl Neelsen. A pesar de los múltiples avances efectuados en los últimos años en el diagnóstico, dicha tinción continúa siendo la base para el diagnóstico y el seguimiento, por su sencillez, rapidez, reproducibilidad en todos los ámbitos, bajo costo y porque detecta los casos contagiosos de la comunidad (1).

La otra técnica básica en el diagnóstico de la TBC es el cultivo, único método que puede asegurar con certeza la existencia de TBC, si se acompaña de identificación, y el único que es completamente válido para evaluar el seguimiento del enfermo y asegurar su curación. Tiene, además, la importante ventaja de una mayor sensibilidad que la baciloscopia. El inconveniente de la larga espera necesaria para obtener el resultado, superior a 2-4 semanas, incluso con los métodos más rápidos y el complejo procesamiento de la muestra limitan tremendamente su utilidad para la decisión clínica (1).

Contando que actualmente disponemos con pruebas rápidas de identificación de resistencia, de ellas la más rápida emplea un tiempo de 8 a 9 días, pero estas a su vez no están disponibles en todo el país.

Existen pruebas de identificación molecular de la resistencia, que identifican las mutaciones genéticas y dan un resultado en horas o días, pero son demasiado costosas y complejas para su realización, además de poco accesibles por lo antes mencionado.

De contar con un método de diagnóstico que permita la identificación del M. Tuberculosis resistente mediante la observación directa, contando que en todo el territorio nacional se realiza lectura de baciloscopias, sería de gran utilidad por ser un método rápido y barato, que permitiría el inicio del tratamiento para TB MDR de manera oportuna. Al ser una teoría innovadora, sería conveniente demostrar su utilidad, con lo cual se dispondría de un instrumento más para poder identificar la resistencia y así luchar contra esta enfermedad con índices crecientes y de difícil manejo.

Como aspecto justificativo de la investigación, se podría mencionar que a inicios de 1998 se publicaron los primeros resultados del retratamiento con esquema dos para los pacientes con fracaso al primer tratamiento. Allí se informó que un 4,5% de ellos volvía a fracasar. Luego, cada año siguiente la proporción de fracasos se fue incrementando hasta llegar oficialmente a 44% de fracasos reiterativos y 14% de fallecidos.

Se estima que los costos anuales de la TBC en Perú llegan a varios cientos de millones de dólares. Los costos que ocasionó la TBC en el Perú durante los años 1990-1999 superaron los mil millones de dólares, de los cuales el programa de control de TBC aportaba 4,2 % del costo total; los costos asumidos por las familias llegaron al 25,7 %; y la sociedad asumía el 53,1 %. La suma de los costos de hospitalización, por haber recibido un tratamiento secuencial inapropiado, son muy altos. De haber recibido desde el inicio el retratamiento para TBC multirresistente, hubiese significado un ahorro para la sociedad, la familia y el Estado (2).

Según el análisis de la información disponible, no se encontraron antecedentes de estudios o información que estableciera alguna relación entre la morfología bacilar y su variación, como sugerencia de multidrogoresistencia del *Mycobacterium tuberculosis*. Asimismo, se hicieron las consultas respectivas a distinguidos profesionales del Instituto Nacional de Salud: Dr. Luis Ascensos, Dra. Neyda Quispe y al Dr. Iván Sabogal, consultor de tuberculosis de Otsuka manifestó que no tenía conocimiento de trabajos publicados que evaluaran la relación entre alteración morfológica bacilar y resistencia del *Mycobacterium tuberculosis*.

Se podría mencionar alguna información vinculante como es el desarrollo del MODS (observación microscópica de la susceptibilidad de las drogas), que consiste en la detección de las características de crecimiento del *M tuberculosis*, trabajo publicado por Caviedes et al, a finales de 1990, quien trabajó bajo la supervisión de Bob Gilman en los laboratorios de la Universidad Peruana Cayetano Heredia,

Lima, Perú (3).

Otra información vinculante podría ser la demostración de que la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* se produce por mutaciones genéticas y tomando el principio de que el fenotipo es la expresión del genotipo, estas expresiones podrían traducirse a través de características morfológicas (4).

El objetivo principal de la investigación fue estudiar la utilidad de la alteración de la morfología bacilar del *Mycobacterium tuberculosis* como predictor de multidrogorresistencia; y los objetivos específicos, correlacionar los hallazgos de anormalidad en la morfología bacilar presentados como fragmentación de los bacilos de Koch, mediante la baciloscopia directa y su relación con la resistencia así como determinar en qué grado las alteraciones morfológicas bacilares podrían indicar resistencia a drogas antituberculosas y plantear la posibilidad del uso de las alteraciones en la morfología bacilar como herramienta para el diagnóstico temprano de tuberculosis multidrogorresistente.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo prospectivo, transversal, descriptivo y de observación de baciloscopías y los resultados de las pruebas de sensibilidad convencionales.

Se examinaron 97 pacientes, es decir, todos los pacientes sintomáticos respiratorios que acudieron a la estrategia sanitaria de control de Tuberculosis del Hospital Nacional Sergio E. Bernales durante el periodo comprendido entre el 2010 a marzo del 2011; los que tuvieron baciloscopía positiva sin antecedentes de tratamiento antituberculoso, que no eran contactos de pacientes con TB MDR, sin tener en cuenta la edad ni condiciones socioeconómicas. A todos los pacientes con baciloscopia positiva, se les realizó: morfología bacilar, cultivo mediante el método Ogawa. A 80 pacientes se les realizó la prueba de sensibilidad mediante el método convencional y a 17 pacientes se les realizó la prueba de sensibilidad mediante el método Griess.

Fueron excluidos 5 pacientes. En uno el cultivo fue de 6 colonias; en otro, fue negativo, en un tercero fue contaminado; en otro, no se envió la muestra para prueba de sensibilidad y en otro no se pudo obtener el resultado.

Los resultados de pruebas de sensibilidad fueron obtenidos de los registros de la estrategia sanitaria del hospital, del EMR y del portal del INS.

Los criterios que se tomaron en cuenta para multidrogorresistencia son los establecidos internacionalmente, es decir, la resistencia simultanea a isoniacida y rifampicina.

Los instrumentos no necesitaron validación ya que son los oficialmente utilizados y están validados por la estrategia sanitaria de control de tuberculosis.

La variable alteración morfológica no fue posible dividirla según porcentaje de alteración, debido a la dificultad de consignar porcentajes exactos. Quedó dividida de la siguiente manera: con alteración y sin alteración. Pasó a ser una variable cualitativa. Asimismo, la variable prueba de sensibilidad fue modificada a MDR y No MDR, ya que era imposible establecer patrones de resistencia, debido a que las pruebas de sensibilidad fueron obtenidas por distintos métodos, es decir, Griess y convencional. Cabe mencionar que, para fines del presente estudio, no hubo ningún inconveniente, ya que lo que se pretendía establecer era la relación entre cambios morfológicos y la existencia de multidrogorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis*.

Se realizó la contrastación de la hipótesis mediante la prueba del Chi cuadrado. Los datos fueron procesados con la ayuda del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 19. Se ingresaron tanto las variables cualitativas como cuantitativas y se analizó la relación entre alteración morfológica y resistencia.

RESULTADOS

TABLA # 1

RESULTADOS POR VARIABLES

VARIABLE			Total
Sexo	Masculino	Recuento (%)	58 (63,00 %)
	Femenino	Recuento (%)	34 (37,00 %)
Grupos de edad	0 a 19 años	Recuento (%)	16 (17,40 %)
	20 a 39 años	Recuento (%)	53 (57,60 %)
	40 a 59 años	Recuento (%)	14 (15,20 %)
	60 a 79 años	Recuento (%)	8 (8,70 %)
	80 a 100 años	Recuento (%)	1 (1,10 %)
Tipo de muestra	Seroso	Recuento (%)	5 (5,40 %)
	Mucoso	Recuento (%)	34 (37,00 %)
	Mucopurulento	Recuento (%)	37 (40,20 %)
	Hemoptoico	Recuento (%)	16 (17,40 %)
Baciloscopia	Paucibacilar	Recuento (%)	0 (0 %)
	Una cruz	Recuento (%)	43 (46,70 %)
	Dos cruces	Recuento (%)	21 (22,80 %)
	Tres cruces	Recuento (%)	28 (30,40 %)
Cultivo	Positivo	Recuento (%)	92 (100,00 %)

	Negativo	Recuento (%)	0 (0 %)
Alteración morfológica	sin alteración	Recuento (%)	83 (90,20 %)
	con alteración	Recuento (%)	9 (9,80 %)
Prueba de sensibilidad	No MDR	Recuento (%)	86 (93,50 %)
	MDR	Recuento (%)	6 (6,50 %)

Fuente: SPSS.

Leyenda: Resultados en porcentajes de cada una de las variables del estudio.

Como se podrá observar el 63 % de los pacientes fueron del sexo masculino. Respecto al grupo de edad, el más afectado fue el comprendido entre 20 y 39 años, con un 57,6 %. El tipo de muestra de esputo que mayor prevaleció fue el mucopurulento con un 40,2 %. Los resultados de la baciloscopia de mayor prevalencia fueron de una cruz con un 46,7 %. En lo que concierne al cultivo, fue 100% positivo, ya que los negativos fueron descartados del presente estudio. En cuanto a la alteración morfológica, el 90,2 % no tuvo alteración, contra el 9,8 % con alteración. Por último, la prueba de sensibilidad dió como resultado que el 6,5 % de los pacientes fueron MDR, contra el 93,5 % que fueron no MDR.

Tabla # 2

Alteración morfológica/prueba de sensibilidad			
	Prueba de sensibilidad		Total
	No MDR	MDR	

Alteración morfológica	sin alteración	Recuento	79	4	83
		% del total	(85,9 %)	(4,3 %)	(90,2 %)
	con alteración	Recuento	7	2	9
		% del total	(7,6 %)	(2,2 %)	(9,8 %)
Total		Recuento	86	6	92
		% del total	(93,5 %)	(6,5 %)	(100,0 %)

Fuente: SPSS.

Leyenda: Relación existente entre la alteración morfológica y los resultados de la prueba de sensibilidad expresados en porcentajes.

TABLA # 3

Pruebas de chi-cuadrado.						
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4,034 ^a	1	,045	,104	,104	
Corrección por continuidad	1,684	1	,194			
Razón de verosimilitudes	2,761	1	,097	,104	,104	
Estadístico exacto de Fisher				,104	,104	
Asociación lineal por lineal	3,990	1	,046	,104	,104	,093
N de casos válidos	92					

Fuente: SPSS.

Leyenda: Resultados estadísticos de la prueba del chi cuadrado y la razón de verosimilitud del chi cuadrado.

Los resultados de la prueba del chi cuadrado, arrojan un valor de 4,034 para un intervalo de confianza del 95 %; el valor de $p = 0,045$, es decir, es significativo, por lo que se rechaza la hipótesis nula y queda la hipótesis alterna; pero como los casos se han tomado de manera deliberada, estudiando todos los pacientes con BK positivo a los que se les pudo realizar la prueba de sensibilidad, y está establecido que para las pruebas diagnósticas como lo es la materia de este estudio, se debería conocer la razón de verosimilitud del chi cuadrado (5); en este caso el valor es de 2,761, con un valor de $p = 0,097$, el cual no es significativo y, por lo tanto, la conclusión de este estudio es que la alteración morfológica bacilar no está relacionada a los resultados de la prueba de sensibilidad, por lo que no se acepta como una prueba predictora de resistencia.

DISCUSIÓN

Existe un Plan Global para fortalecer el control de la tuberculosis multidrogoresistente, con acciones específicas que permitan prevenir, diagnosticar y tratar todos los casos diagnosticados de TBC MDR, para el 2015, como fortalecer los servicios de laboratorio y promover la investigación. Estas acciones están se están poniendo en marcha pero con varias dificultades(6).

En un estudio realizado en Villa El Salvador, la tuberculosis presenta altos niveles de resistencia y la multidrogoresistencia fue de 8,42 %, valores similares a los encontrados en nuestro estudio, lo que revela la existencia de grupos genéticos con relación epidemiológica o clonal sin evidencia de transmisión de cepas resistentes a múltiples drogas (7).

La detección temprana de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogoresistente (TBC MDR) es de importancia primordial, para el manejo del paciente y el control de infecciones. **No están disponibles métodos óptimos para la identificación de *Mycobacterium* la tuberculosis resistente a los fármacos, de una manera oportuna y asequible en entornos con recursos limitados, como es el caso del**

Perú. MODS, es un método alternativo óptimo para la identificación de TBC-MDR de manera oportuna y asequible en entornos como el nuestro (8).

Morcillo et al publicaron un estudio comparativo entre los métodos MTT, MGIT y el gold standard: el método de las proporciones (MP). Encontraron que el ensayo MTT cuyos resultados estaban disponibles en 9 días contra 5,4 días del MGIT y 23 días del MP; podría ser empleado por los laboratorios clínicos como una alternativa sencilla, rápida y económica, a fin de evaluar la sensibilidad micobacteriana, principalmente a H, S y R, para la pronta identificación de aislamientos TBC MDR, que permita tomar medidas de control y eviten la diseminación de esta peligrosa enfermedad (9).

Actualmente, se están utilizando las pruebas moleculares para la detección temprana de la multidrogoresistencia: Genotype MTBDRplus ofrece nuevas perspectivas de la detección de la tuberculosis y micobacterias no tuberculosas a nivel molecular. Tienen la ventaja de poder realizarse a partir de una muestra de frotis positivo y del cultivo. Los resultados se obtienen en 48 horas, en comparación con los métodos convencionales que demoran de 1 a 2 meses (10).

Los bacilos acidorresistentes tienen entre 1 y 10 μm de largo. Con la coloración de Ziehl Neelsen se observan como bastoncitos delgados, ligeramente curvos, rojo fucsia, destacándose claramente contra el fondo azul; existen alteraciones morfológicas identificadas ante la lectura del BK, específicamente la fragmentación del bacilo, la cual podría ser útil para predecir un posible patrón de resistencia del bacilo identificado (11).

Según los resultados de este estudio, el 33 % de los pacientes con MDR tuvieron alteraciones en la lectura de baciloscopia, a comparación del 8,1 % (7 pacientes) que no fueron MDR, lo que al parecer podría sugerir alguna relación, ya que el porcentaje de MDR es mayor en los que tienen alteración morfológica. Sin embargo, si quisiéramos implementar esta prueba (alteración morfológica), tendríamos más pacientes que no son MDR que pacientes realmente MDR a los que debiéramos iniciar un esquema estandarizado hasta esperar la prueba de sensibilidad convencional o rápida.

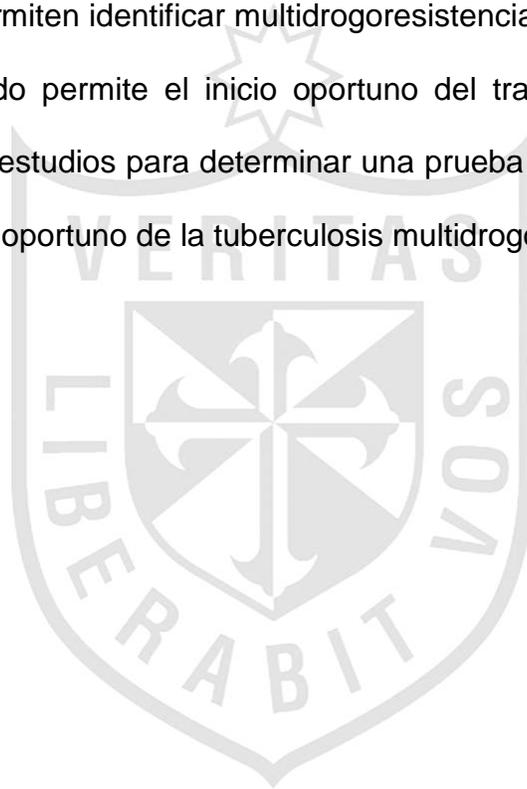
Asimismo, es pertinente mencionar que los pacientes más afectados son del sexo masculino y del grupo de la población económicamente activa. A su vez, las cifras encontradas de pacientes con MDR, en este caso MDR primarios, se encuentran dentro de los porcentajes previstos.

Este estudio tiene la limitación de que solo se estudiaron 92 casos de pacientes con tuberculosis, pero lo ideal sería realizar un estudio con un mayor número de casos a los que se podría aplicar la misma metodología, y, así, establecer con mayor precisión si es que la alteración en la baciloscopia podría estar reflejada en la multidrogoresistencia, ya que como se mencionó anteriormente el tercio de los pacientes que fueron MDR tuvieron alteración en la morfología bacilar, en este caso solo fueron 6 pacientes MDR.

Establecer un nuevo método predictor sencillo, rápido, práctico y económico para MDR, hubiese sido de mucha utilidad para iniciar un esquema

estandarizado para MDR debido al tiempo prolongado en que se obtienen los resultados de la prueba de sensibilidad en nuestro medio y así podríamos incrementar los índices de curación de este tipo de tuberculosis.

Al existir múltiples métodos para detectar multidrogoresistencia, los métodos rápidos tienen cierta complejidad y no están al alcance de todos. Los métodos moleculares son costosos, pero permiten identificar multidrogoresistencia de manera más precoz. Aun así ningún método permite el inicio oportuno del tratamiento, por lo que se deberían realizar más estudios para determinar una prueba accesible y sencilla para acceder al tratamiento oportuno de la tuberculosis multidrogoresistente.



CONCLUSIONES

Según el análisis, en la población del estudio realizado, en particular las alteraciones en la morfología bacilar detectadas mediante la baciloscopia directa, no tendrían valor para ser implementadas como prueba diagnóstica predictiva relacionada a la multidrogorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis*. Se correría el riesgo de dar tratamiento estandarizado a pacientes con tuberculosis no MDR.

Se necesita realizar un estudio con mayor población de pacientes, para poder establecer con certeza que las alteraciones en la morfología no se relacionan realmente a algún grado de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis*.

Actualmente, la única alternativa para la detección temprana de la multidrogorresistencia son las pruebas moleculares, que además ofrecen nuevas perspectivas para la detección de la tuberculosis y de las micobacterias no tuberculosas.

Otro aspecto a estudiar podría ser la identificación mediante microscopía electrónica de las probables alteraciones a nivel de la pared del *Mycobacterium tuberculosis* y su relación con la resistencia a antibióticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Respira. Libro del año SEPAR-2008 sobre la Tuberculosis y la Solidaridad, ISBN: 78-84-936373-7-8. D.L.: B-24125/09.
2. Oswaldo Jave Castillo. La tuberculosis multirresistente en el Perú. Cuaderno de trabajo 1. Foro Salud y Observatorio del derecho a la Salud – CIES Redes Jóvenes. Lima. Agosto del 2003.
3. Luz Caviedes, Tien-Shun Lee, Robert h. Gilman, Patricia Sheen, Emily Spellman, Ellen h. Lee, Douglas e. Berg, Sonia Montenegro-James, and the tuberculosis working group in Perú. Rapid, Efficient Detection and Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis in Sputum by Microscopic Observation of Broth Cultures. Journal of Clinical Microbiology, mar. 2000, p. 1203–1208.
4. Y. Zhang, W. W. Yew. Mecanismos de drogo-resistencia del Mycobacterium tuberculosis. Internal Journal Tuberculosis lung dis 13(11):1320–1330 (2009). The Unión.
5. Estadística Española. Vol. 38, Núm. 141, págs: 193 a 217. 1996.
6. Anzures A, Gonzales N. Emergencia mundial de Tuberculosis MDR y XDR. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXII Núm 85. Julio – Setiembre 2008.

7. Luis Capcha, Martha Urbina, Lucy Vásquez, Luis Asencios, Neyda Quispe, Elena Leo, Christian Baldeviano, Amparo Zavaleta. Perfiles genéticos (IS6110) y patrones de resistencia en aislamientos de *M. tuberculosis* de pacientes con tuberculosis pulmonar. Lima Sur, Perú. Rev. Peruana de Med. Exp. Salud Publica 22(1), (2005).
8. Girum Shiferaw y col de Ethiopian Health and Nutrition Research Institute, Addis Ababa, Ethiopia,¹ and Medical Faculty, Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia. Evaluación del método de observación microscópica de sensibilidad a drogas para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiples drogas. Journal of Clinical Microbiology, (April. 2007).
9. Morcillo N, Davenport S, Testan B, Cordero A, Bernardelli A. Determinación rápida de la sensibilidad de *m. tuberculosis* a los antibióticos: comparación del ensayo MTT y el sistema BACTEC MGIT con el método de las proporciones en Agar. Comunicación oral 020 PPO. Congreso Argentino de medicina respiratoria 2000.
10. Aleksandra Safianowska, Renata Walkiewicz, Patrycja Nejman-Gryz, Ryszarda Chazan, Hanna Grubek-Jaworska. Diagnostic utility of the molecular assay GenoType MTBC (HAIN Lifescience, Germany) for identification of tuberculous mycobacteria. Pneumonologia i Alergologia Polska 2009, vol. 77, no 6, pages 517–520.
11. OPS. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte I Baciloscopía. 2008.

ANEXOS

Tabla 1. De contingencia prueba de sensibilidad/ alteración morfológica.

			Alteración morfológica		Total
			sin alteración	con alteración	
Prueba de sensibilidad	No MDR	Recuento	79	7	86
		(% dentro de P.S)	91,9%	8,1%	100,0%
	MDR	Recuento	4	2	6
		(% dentro de P.S)	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Recuento	83	9	92
		(% dentro de P.S)	90,2%	9,8%	100,0%

Gráfico 2. Sexo y prueba de sensibilidad.

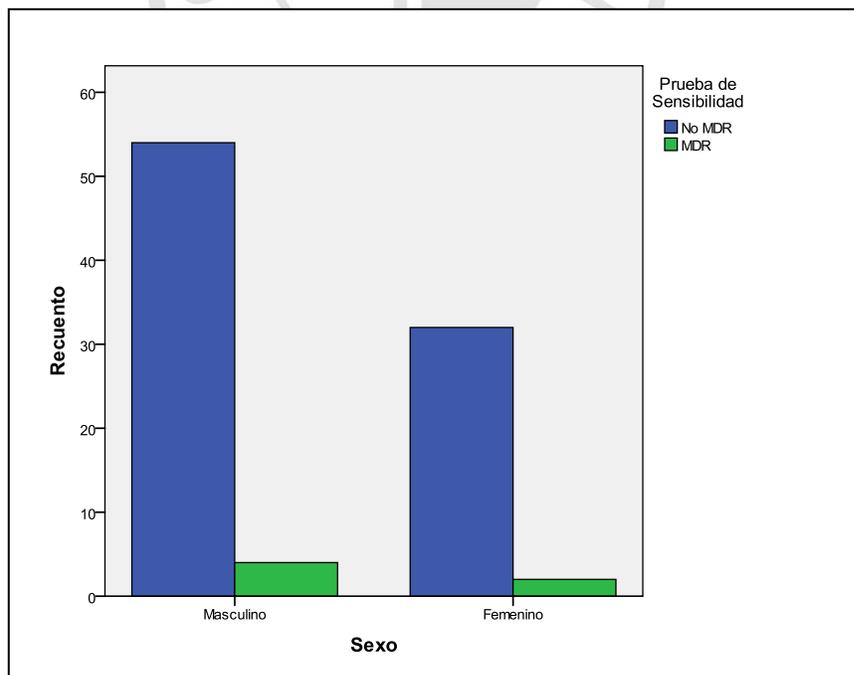


Gráfico 3. Grupos de edad y prueba de sensibilidad.

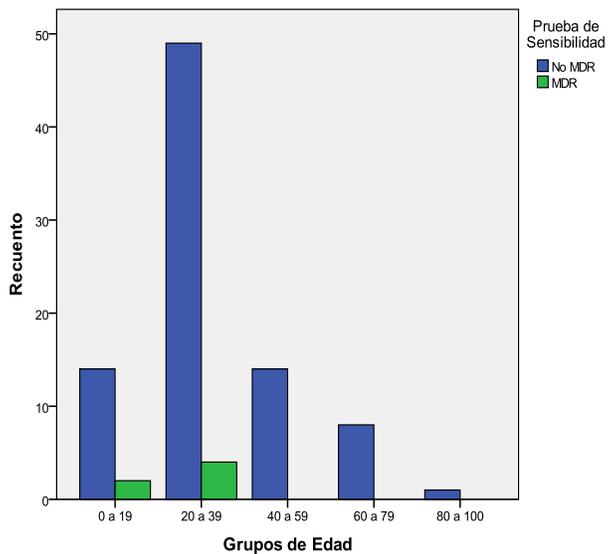


Gráfico 4. Baciloscopia y prueba de sensibilidad.

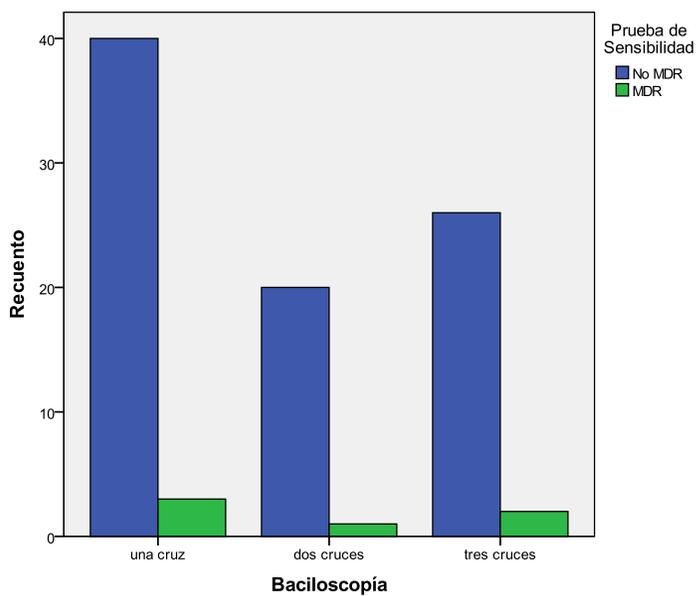


Gráfico 5. Resumen de resultados:

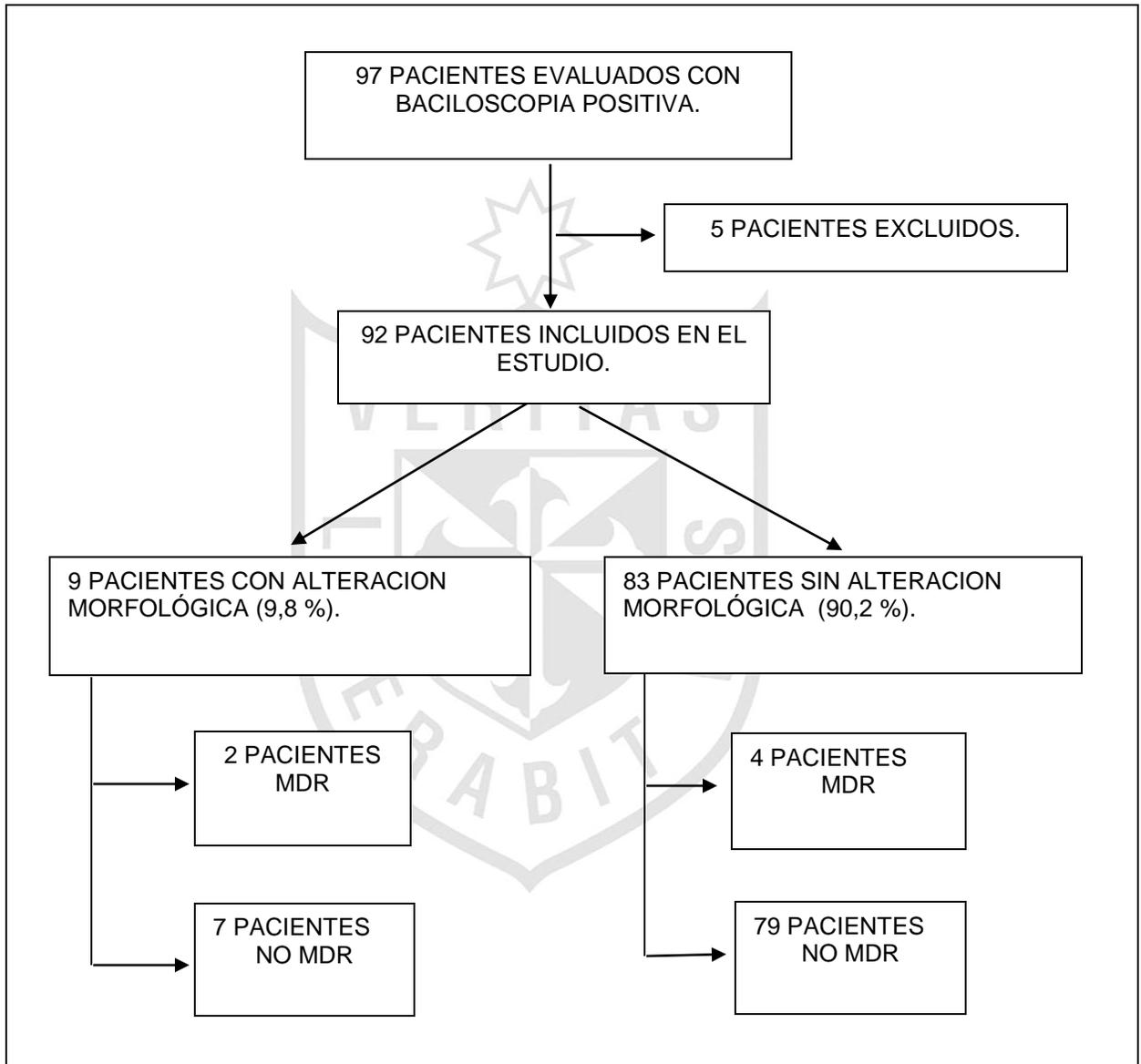


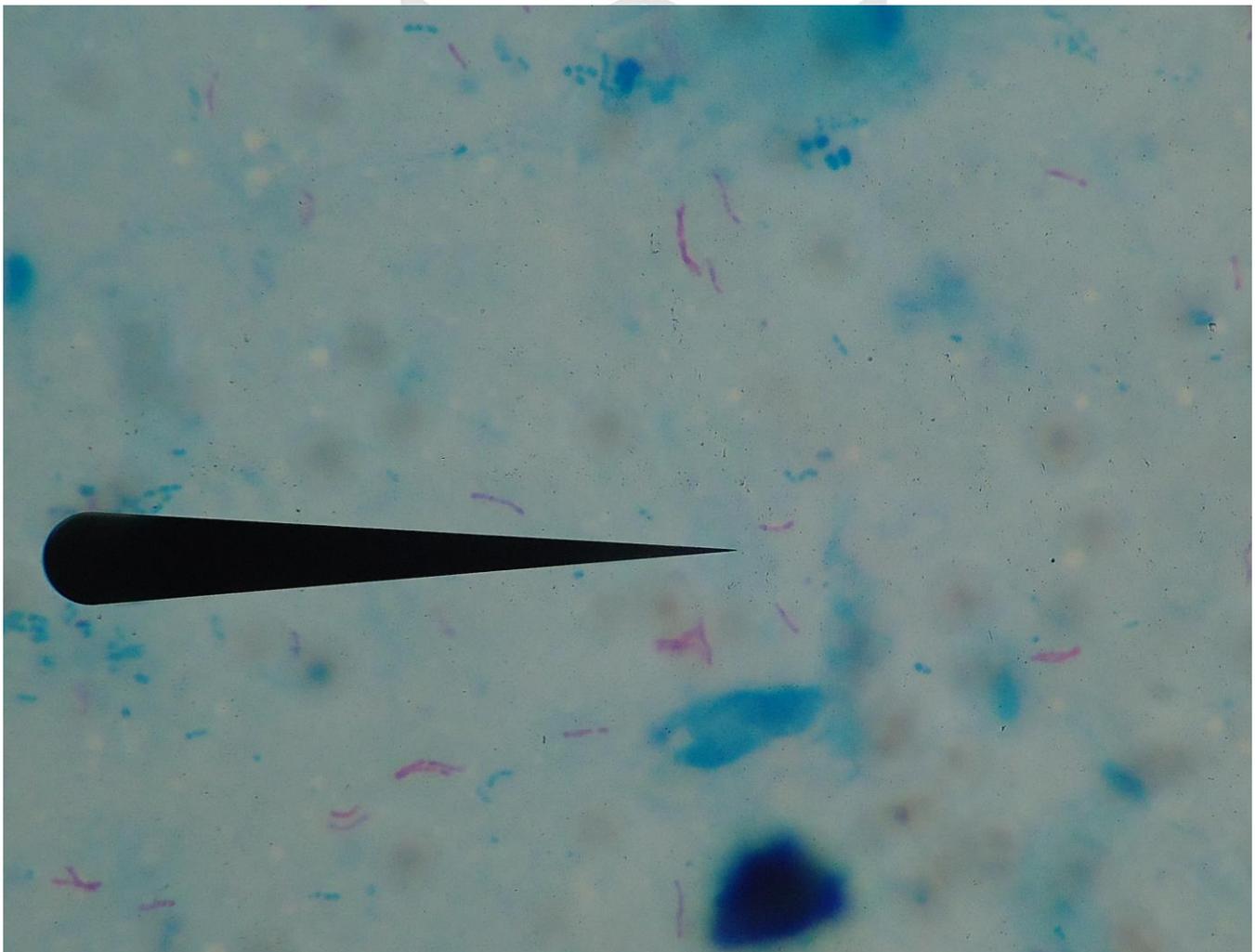
Tabla 6. Recolección de datos.

Nº	FECHA	INICIALES	EDAD	SEXO	CULTIVO	TIPO	BK	MORFOLOGIA	P.SENSIBIL.
01	05-03-10	S. O. N.	46	F	+	S	+	Normal	Sensible
02	08-03-10	H.T. G.	30	F	++	M	+	Normal	Sensible
03	08-03-10	T. H. T.	40	F	+	S	++	Normal	Sensible
04	09-03-10	S. LL. J.	18	M	6 Col	S	+	alteración	
05	11-03-10	B. C. A.	64	F	+++	M	++	Normal	R(S)
06	11-03-10	C. P. R.	39	M	+++	MP	+++	Normal	R(S-H)
07	12-03-10	C. D. O.	49	M	+	MP	++	Normal	Sensible
08	12-03-10	S. R. D.	20	F	+++	MP	+	Normal	R(S)
09	20-03-10	A. B. G.	22	F	+++	M	++	Normal	Sensible
10	23-03-10	CH. LL. C.	51	M	+++	MP	++	Normal	Sensible
11	03-04-10	S. B. Y.	18	F	+++	M	++	Normal	R(H)
12	03-04-10	L. B. M. A.	29	M	+++	HP	+	Normal	R(S)
13	05-04-10	A. C. J.	36	M	++	M	+	Normal	Sensible
14	05-04-10	G. Z. G.	18	M	+++	MP	+	Normal	R(HRSE)
15	07-04-10	P. C. J.	42	M	+Griess	M	++	Normal	Sensible
16	09-04-10	C. S. A.	78	M	+++	MP	+++	Normal	R(S)
17	15-04-10	L. R. J.	35	M	+++	MP	++	alteración	R(HR)
18	15-04-10	S. Z. J.	18	F	+	S	+	Normal	Sensible
19	17-04-10	R. N. P.	23	M	++	MP	+	Normal	Sensible
20	21-04-10	A. O. U.	38	M	+	S	+	Normal	R(S)
21	22-04-10	B. M. R.	20	M	+	MP	+	Normal	Sensible
22	22-04-10	H. A. L.	17	M	+	M	+	Normal	Sensible
23	23-04-10	F. T. A.	33	M	+	MP	+	alteración	Sensible
24	26-04-10	O. CH. J.	15	M	+	M	+	Normal	Sensible
25	28-04-10	D. G. J.	15	M	+Griess	MP	+	Normal	R(S)
26	29-04-10	P. O. R.	25	F	+++	MP	+++	Normal	Sensible
27	03-05-10	R. M. A.	44	M	+	M	+	Normal	Sensible
28	03-05-10	H. M. J.	28	M	+Griess	MP	+++	Normal	R(S)
29	05-05-10	V. C. Y.	21	F	+	MP	+++	Normal	Sensible
30	11-05-10	R. N. J.	29	M	+	M	+	Normal	R(H)
31	18-05-10	R. S. S.	18	F	+	HP	+	alteración	R(HR)
32	18-05-10	M. B. F.	73	F	+++	MP	+++	Normal	Sensible
33	19-05-10	A. G. L.	44	M	+	M	+	Normal	Sensible
34	24-05-10	A. I. K.	29	F	+	HP	+	Normal	Sensible
35	26-05-10	P. V. A.	21	F	+Griess	MP	+++	Normal	R(HR)
36	27-05-10	L. G. H.	25	F	+Griess	MP	+	Normal	Sensible
37	28-05-10	M. O. E.	27	F	++	M	+	Normal	R(S)
38	02-06-10	T. M. E.	74	M	++	M	+	Normal	Sensible
39	08-06-10	R. G. R.	30	M	+++	MP	+++	Normal	Sensible
40	14-06-10	P. P. J.	53	F	++	MP	++	alteración	Sensible
41	18-06-10	A. S. J.	63	M	+Griess	MP	++	alteración	Sensible

42	05-07-10	M. D. F.	38	M	+Griess	MP	+++	Normal	Sensible
43	21-07-10	S. J. D.	26	M	++	HP	++	Normal	Sensible
44	22-07-10	V. A. M.	20		+++	MP	++	Normal	Sensible
45	31-07-10	P. B. A.	35	M	+	M	+	Normal	Sensible
46	02-08-10	R. C. R.	33	M	+	S	+	Normal	Sensible
47	03-08-10	S. F. A.	22	M	+	MP	++	Normal	Sensible
48	03-08-10	M. G. L.	39	M	+	HP	+	Normal	Sensible
49	14-08-10	CH. D. R.	37	M	+	M	+	Normal	R(H)
50	21-08-10	E. C. J.	16	F	+Griess	MP	+++	Normal	R(HES)
51	25-08-10	Z. C. P.	21	F	+Griess	HP	+	Normal	Sensible
52	02-09-10	A. A. K.	17	F	+	M	+	Normal	Sensible
53	06-09-10	P. H. G.	15	M	+++	HP	+++	Normal	Sensible
54	08-09-10	C. G. M.	53	M	+++	HP	++	alteración	Sensible
55	18-09-10	T. C. J.	21	M	+++	M	+++	Normal	Sensible
56	28-09-10	J. R. G.	54	M	7 Col	M	+	Normal	No se envió
57	05-10-10	R. M. G.	16	M	+++	MP	+++	Normal	Sensible
58	09-10-10	S. N. S.	37	F	+++	M	+++	Normal	Sensible
59	11-10-10	T. R. I.	13	F	++	M	+++	alteración	R(HS)
60	13-10-10	Q. M. M.	17	M	+	MP	+++	Normal	Sensible
61	30-10-10	P. A. D.	27	F	+	MP	+	Normal	Sensible
62	02-11-10	N. B. R.	67	F	+++	MP	+++	Normal	Sensible
63	02-11-10	P. M. T.	20	M	+Griess	MP	++	Normal	Sensible
64	03-11-10	H. A. M.	39	M	+	HP	+	Normal	Sensible
65	09-12-10	A. B. J.	26	M	+Griess	M	+++	Normal	Sensible
66	13-12-10	F. C. K.	17	F	+Griess	MP	+++	Normal	Sensible
67	20-12-10	C. H. C.	23	F	++	M	+	Normal	R(H)
68	28-12-10	I. N. M.	30	F	+Griess	M	+	Normal	Sensible
69	28-12-10	Q. H. A.	20	M	+++	M	+++	Normal	R(S)
70	14-01-11	V. S. R.	20	M	+++	M	+++	Normal	R(HS)
71	14-01-11	S. M. S. D.	23	M	+	HP	++	Normal	R(S)
72	14-01-11	T. O. M.	62	F	+Griess	M	++	alteración	Sensible
73	14-01-11	F. C. L.	23	F	+	M	+	Normal	Sensible
74	27-01-11	S. D. Y.	47	M	++	M	+	Normal	Sensible
75	08-02-11	A. L. L.	59	M	+++	HP	+	Normal	Sensible
76	11-02-11	C. P. P.	31	M	negativo	M	+	Normal	
77	11-02-11	CH. L. J.	24	M	+	M	+	Normal	Sensible
78	11-02-11	F. H. P.	42	M	contami	M	+	Normal	
79	11-02-11	T. J. D.	22	M	+++	M	+++	Normal	R(HRES)
80	12-02-11	N. R.F.	53	M	+++	MP	+++	Normal	Sensible
81	12-02-11	C. C. G.	21	M	++	MP	+++	Normal	Sensible
82	12-02-11	CH. U.J.	17	M	+	MP	+	Normal	No sale
83	16-02-11	M. G. L. A.	22	M	+	HP	+	Normal	Sensible
84	17-02-11	H. V. S.	22	F	+	M	+	Normal	Sensible
85	18-02-11	T.T. J.	30	M	+++	MP	+	Normal	Sensible
86	19-02-11	D. G. E.	19	M	+	M	+	Normal	Sensible

87	23-02-11	C. P.J. L.	17	M	+++	HP	+	Normal	Sensible
88	25-02-11	G.C. J. C.	38	M	+	H	+	Normal	R(HS)
89	26-02-11	G.R.Y.	27	M	+	HP	+	Normal	R(HR)
90	28-02-11	M. C. S.	37	F	+Griess	MP	+++	Normal	Sensible
91	28-02-11	CH.P. G.	82	M	+Griess	MP	+++	Normal	Sensible
92	01-03-11	A.D. R.	20	M	+Griess	M	++	Alteración	Sensible
93	01-03-11	E.P. J.	75	M	+++	MP	+++	Normal	Sensible
94	04-03-11	R.H. C. A.	30	M	+++	MP	++	Normal	R(S)
95	04-03-11	A. H. J. V.	44	M	+++	M	+++	Normal	Sensible
96	04-03-11	CH. C. S.	22	F	+	H	+++	Normal	Sensible
97	04-03-11	H. R. M.	52	F	+++	M	++	Normal	Sensible

Gráfico 7. Alteración morfológica bacilar (fragmentación) mediante baciloscopia.



GLOSARIO

Baciloscopía directa (BK): Es la visualización microscópica de las micobacterias después de la tinción específica. Incapaz de distinguir entre las especies de micobacterias descritas en la literatura.

EMR: Registro Medico Electrónico.

Esquema Estandarizado: Es un esquema de tratamiento transitorio, uniformizado que el paciente con sospecha de TBC MDR recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad que permita diseñar un esquema individualizado.

Genotype MTBDRplus: Es una prueba molecular que permite identificar las mutaciones más frecuentes asociadas con la resistencia a las drogas antituberculosas de primera línea: Isoniacida y Rifampicina.

Griess: Método de detección de la actividad enzimática de la nitrato-reductasa del *M. tuberculosis* en cultivos de crecimiento para la detección rápida de la susceptibilidad a Isoniacida y Rifampicina.

INS: Instituto Nacional de Salud – Perú.

Medio de Cultivo Ogawa: Medio selectivo para aislamiento y cultivo de microorganismos del género *Mycobacterium*.

Métodos de tinción específica: son métodos que se utilizan para la identificación directa haciendo posible la baciloscopía los más conocidos son: tinción de Ziehl-Neelsen y la coloración con auramina-rodamina.

Método de Ziehl-Neelsen (ZN): se basa en la capacidad de las micobacterias para retener colorante (fucsina) sin decolorarse con el alcohol y el ácido, lo que permite la identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes bacilos.

Método de auramina-rodamina: consiste en la utilización de un tinte de tinción fluorescente para identificación directa del *M. tuberculosis*.

MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube, medio líquido para el aislamiento y crecimiento de micobacterias, está diseñado para realizar pruebas de susceptibilidad.

MODS: Método diagnóstico que consiste en la observación microscópica de la susceptibilidad de las drogas del M. Tuberculosis.

MP: Método de las proporciones: Esta técnica consiste en medir la proporción de bacilos resistentes que existen en una cepa, es considerada el “gold standard”.

MTT: Es una técnica para la determinación de la resistencia a drogas mediante un reactivo de óxido-reducción: el 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2-tetrazolio.

Mycobacterium tuberculosis: bacteria aerobia estricta, es también una micobacteria ácido-alcohol resistente y de crecimiento lento, causante de la Tuberculosis.

SPSS: sistema informático global para el análisis de datos.

TB: TBC: Tuberculosis.

Tuberculosis extremadamente resistente (TBC-XDR): se refiere a M. tuberculosis que es resistente al menos a Isoniacida y Rifampicina (como en la MDR-TB), también es resistente a las fluoroquinolonas y a un inyectable de segunda línea.

Tuberculosis monorresistente: se refiere a M. tuberculosis que es resistente a uno de los fármacos antituberculosos.

Tuberculosis multirresistente (TBC-MDR): se refiere a M. tuberculosis que es resistente al menos a Isoniacida y Rifampicina.

Tuberculosis polirresistente: se refiere a M. tuberculosis que es resistente a dos o más fármacos, sin comprender a su vez a isoniacida y rifampicina.