



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL *Mycobacterium
Tuberculosis* EN PACIENTES CON TBC PULMONAR

MADRE DE DIOS 2007-2014

PRESENTADA POR
SERGIO HUBER LUJAN GARCIA

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO EN ESPECIALISTA
EN NEUMOLOGÍA

LIMA – PERÚ

2015



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL *Mycobacterium*
Tuberculosis EN PACIENTES CON TBC PULMONAR
MADRE DE DIOS 2007-2014**

TESIS


**PARA OPTAR AL TÍTULO EN ESPECIALISTA
EN NEUMOLOGIA**

PRESENTADO POR

SERGIO HUBER LUJAN GARCIA

LIMA – PERÚ

2015



**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL *Mycobacterium*
Tuberculosis EN PACIENTES CON TBC PULMONAR
MADRE DE DIOS 2007-2014**

ASESOR:

Dante Vargas Vásquez

Médico Neumólogo CMP 21654 RNE 17529

MIEMBROS DEL JURADO

Presidente: Juan Carlos Velasco Guerrero, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP

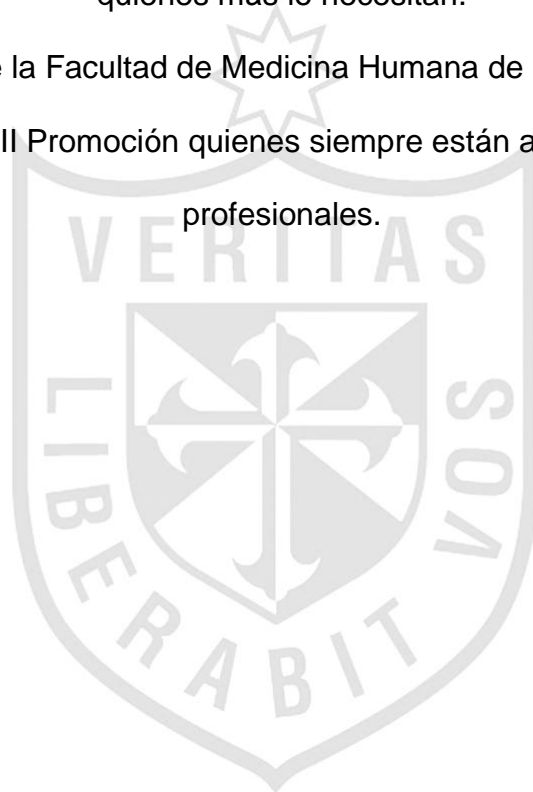
Miembro: Zoel Aníbal Huatuco Collantes, Doctor en Medicina, docente de la Facultad de Medicina – USMP

Miembro: Manuel Jesús Loayza Alarico, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP

A mis Padres Huber y Carmen quienes a través de sus enseñanzas y sus buenos consejos han contribuido a mi logro profesional por el cual estoy eternamente agradecido.

A mi Esposa María Elena, y mis Hijos Adriana y Piero quienes con su amor y cariño han contribuido a querer mas ésta noble profesión en beneficio de quienes más lo necesitan.

A mis Amigos de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres VIII Promoción quienes siempre están al tanto de mis labores profesionales.

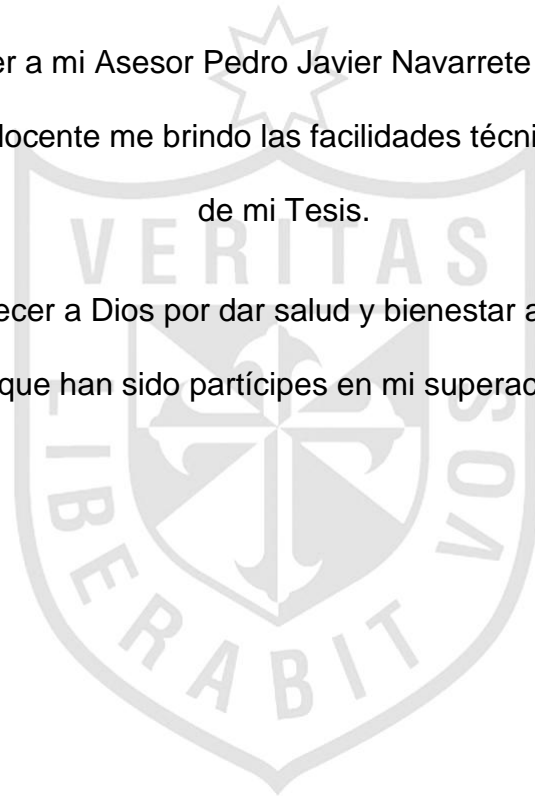


AGRADECIMIENTO A:

Quiero Agradecer a la Dirección Regional de Salud y al Hospital Santa Rosa en Madre de Dios por darme las facilidades laborales y administrativas importantes para el desarrollo del Trabajo de Investigación.

También agradecer a mi Asesor Pedro Javier Navarrete Mejía quien a través de su experiencia docente me brindo las facilidades técnicas en la elaboración de mi Tesis.

Y sobre todo agradecer a Dios por dar salud y bienestar a todas las personas e instituciones que han sido partícipes en mi superación profesional.



INDICE DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCION	5
CAPITULO I: MARCO TEORICO	
1.1 Antecedentes del Estudio	9
1.2 Bases Teóricas	20
1.3 Definiciones Conceptuales	34
1.4 Formulación de Hipótesis	35
CAPITULO II: METODOLOGIA	
2.1 Tipo de Investigación	36
2.2 Muestreo	36
2.3 Técnica de recolección de datos	36
2.4 Procesamiento y Plan de Análisis de los datos	36
2.5 Aspectos éticos	37
CAPITULO III: RESULTADOS	38
CAPITULO IV:	
IV.1 Discusión	49
IV.2 Conclusiones	51
IV.3 Recomendaciones	52
FUENTES DE INFORMACION	53
ANEXOS	
Matriz de Operacionalización de Variable	
Instrumentos de Recolección de datos	

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Resistencia Antimicrobiana en Pacientes con TBC Pulmonar por Etapa de Vida.

Gráfico N° 2: Resistencia Antimicrobiana en Pacientes con TBC Pulmonar por Procedencia.

Gráfico N° 3: Resistencia Antimicrobiana en Pacientes con TBC Pulmonar por Sexo.

Gráfico N° 4: Resistencia Antimicrobiana con Drogas de 1ª Línea en Pacientes con TBC Pulmonar.

Gráfico N° 5: Resistencia Antimicrobiana con Drogas de 2ª Línea en Pacientes con TBC Pulmonar.

Gráfico N° 6: Casos de Pacientes TBC Pulmonar con Resistencia Antimicrobiana a Isoniacida según Sexo.

Gráfico N° 7: Casos de Pacientes TBC Pulmonar con Resistencia Antimicrobiana a Isoniacida según Procedencia.

Gráfico N° 8: Casos de Pacientes TBC Pulmonar con Resistencia Antimicrobiana a Isoniacida según Etapa de Vida.

Gráfico N° 9: Casos de Pacientes TBC Pulmonar con Resistencia Antimicrobiana a Ethionamida según Sexo.

Gráfico N° 10: Casos de Pacientes TBC Pulmonar con Resistencia Antimicrobiana a Ethionamida según Procedencia.

Gráfico N° 11: Casos de Pacientes TBC Pulmonar con Resistencia Antimicrobiana a Ethionamida según Etapa de Vida.

RESUMEN

Objetivo: Conocer el Perfil de Resistencia antimicrobiana del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en el Hospital Santa Rosa de la Región Madre de Dios en el periodo comprendido entre 2007 y 2014.

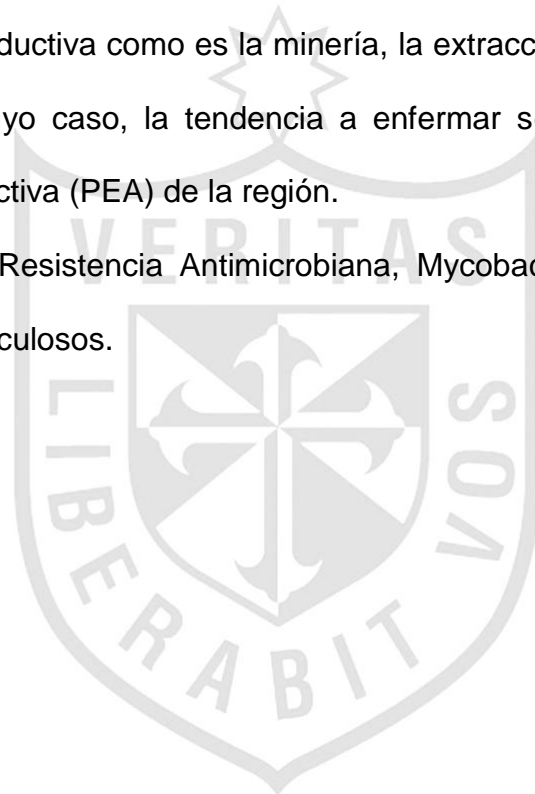
Metodología: La presente Investigación es de tipo Observacional, Retrospectivo, Descriptivo de Corte Transversal, el diseño de tipo No Experimental. Se consideraron a todos los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar con Prueba de Sensibilidad que indica Resistencia Antimicrobiana a cualquier fármaco de primera y segunda línea y que se encuentran registrados en el Libro de Atenciones de pacientes con Tuberculosis Pulmonar farmacoresistente del Hospital Santa Rosa desde el año 2007 al 2014. La Técnica fue Observacional y el Instrumento de Recolección de datos que se utilizó fue una Ficha Matriz elaborada para el levantamiento de Información del Registro de Casos de TBC Pulmonar del Hospital Santa Rosa. Los gráficos fueron diseñados en Excel 2010 para mejor comprensión.

Resultados: La mayor incidencia de Pacientes con TBC Pulmonar Resistente se presenta en el Grupo Etéreo (Ciclo de Vida) entre los 30-64 años (Etapa de Vida Adulto) y 18-29 años (Etapa de Vida Adolescente), la Procedencia fue Urbana en un 78% de los casos y el Género Masculino con mayor casuística. El Fármaco de mayor resistencia antimicrobiana dentro de las Drogas de 1ª

Línea fue la Isoniacida (99 casos) y dentro de las Drogas de 2ª Línea el fármaco responsable fue Ethionamida (19 casos).

Conclusiones: El Patrón de Resistencia Antimicrobiana del *Mycobacterium Tuberculosis* en la Región de Madre de Dios tiene al fármaco Isoniacida como el mayor responsable de las formas de resistencia en pacientes con TBC Pulmonar muy similar al resultado de otras regiones del Perú como en la Libertad o en el Callao. Las características sociodemográficas guardan relación con la actividad productiva como es la minería, la extracción de la madera o de la castaña y en cuyo caso, la tendencia a enfermar se da en la Población Económicamente Activa (PEA) de la región.

Palabras Claves: Resistencia Antimicrobiana, *Mycobacterium Tuberculosis*, Fármacos Antituberculosos.



ABSTRACT

Objective: Know the profile of antimicrobial resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* in patients with pulmonary Tuberculosis in the Hospital Santa Rosa of the Region Madre de Dios in the period between 2007 and 2014.

Methodology: The present study is observational, retrospective, cross-sectional descriptive, non-Experimental type design. We considered all patients with a diagnosis of pulmonary Tuberculosis with sensitivity test that indicates antimicrobial resistance to any drug of first and second line and who are registered in the book of care of patients with Tuberculosis lung farmacoresistant of the Santa Rosa Hospital from 2007 to 2014. The technique was observational and the instrument of collection of data that was used was a tab array developed for the lifting of information of the registration of cases of pulmonary TB in Hospital Santa Rosa. The graphics were designed in Excel 2010 to better understanding.

Results: The increasing incidence of patients with resistant pulmonary TB occurs in the age group (life cycle) between 30-64 years (adult life stage) and 18-29 years (adolescent life stage), the provenance was urban in 78% of cases and men with greater casuistry. The drug increased antimicrobial resistance within 1st line drugs isoniazid (99 cases) and of 2nd line drugs responsible for drug was Ethionamida (19 cases).

Findings: Pattern of antimicrobial resistance of *Mycobacterium Tuberculosis* in the Region of Madre of Dios has the drug isoniazid as being more responsible for the forms of resistance in patients with pulmonary TB, very similar to the

results of other regions of the Peru as in freedom or in Callao. Sociodemographic characteristics are related to the productive activity such as mining, the extraction of wood or chestnut, and in which case, the tendency to get sick is given in the population economically active (EAP) region.

Key words: Antimicrobial resistance, Mycobacterium Tuberculosis, antituberculous drugs.



INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis resistente está ligada a la transmisibilidad y a la virulencia de los bacilos (MDR). Si esto es así, existirían aproximadamente 5 millones de infectados con una tuberculosis MDR en el mundo. Hay trabajos científicos que afirman que todo paciente con tuberculosis MDR tiene el mismo mecanismo infectante que un paciente con tuberculosis sensible; El *Mycobacterium Tuberculosis* de ser resistente a la estreptomina ha pasado a ser resistente a las diversas drogas de primera y segunda línea, particularmente Rifampicina e Isoniacida. Los esfuerzos para tratar de controlar la tuberculosis MDR están relacionados con la capacidad resolutoria del laboratorio para realizar estudios de resistencia a más drogas así como también su desarrollo en el campo de la biología molecular que nos lleve a predecir las multiresistencias. El tema de la tuberculosis MDR viene de atrás, pasa a nuestro presente y se proyecta al futuro con repercusiones no conocidas. ¹ La Tuberculosis Multidrogoresistente (MDR) que se define a la resistencia, al menos, a Rifampicina e Isoniacida es aceptada como una amenaza para el control de la tuberculosis en varias regiones de América del Sur. Los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis multiresistente son menos eficaces, más caros, con más reacciones adversas y requieren mayor tiempo para su administración que los fármacos de primera línea. La cantidad de fármacos de segunda línea para tratar la tuberculosis multidrogoresistente es limitada y las personas con esta enfermedad en los países en desarrollo tienen un difícil acceso a ellas. Las personas fallecen por esta enfermedad, luego de haber diseminado bacilos

multirresistentes en la comunidad. Los nuevos casos infectados por estos pacientes tendrán menor posibilidad de curación, lo cual hace difícil su control ²

La Tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa y que a pesar de los enormes esfuerzos en su control aún seguimos manteniendo una alta tasa de morbilidad dentro de la Región en Madre de Dios, y que presenta las condiciones que han facilitado el incremento de la trasmisión de esta enfermedad en donde existe un importante segmento de la población migrante debido al trabajo de la minería informal, cosecha de castaña o extracción de madera quienes a su vez viven en campamentos provisionales, en condiciones de hacinamiento y sin servicios básicos con inadecuado o nulo acceso a servicios de salud. Esta realidad no es ajena a otras regiones del continente donde según el último reporte de control de la tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en países como en México presenta una tasa de incidencia de 15,054 casos durante el año 2004 y una tasa de prevalencia de 45,710 casos en todas sus formas clínicas de tuberculosis muy a pesar que sus tasas de curación se ha incrementado considerablemente. ³ La tasa de mortalidad causada por esta cepa, en lugares con alta prevalencia de infección por VIH, como Sudáfrica ha hecho que las autoridades sanitarias internacionales declaren en alerta mundial la emergencia de esta micobacteria y han sugerido acciones para su control que incluyen el fortalecimiento de los servicios de laboratorio para la universalización de pruebas de susceptibilidad en regiones de alta incidencia de TB MDR, como es Lima y Callao, y algunas ciudades de la costa y selva peruana incluida Madre de Dios. Por ello, el INS ha considerado la transferencia de pruebas rápidas de diagnóstico de TB MDR

a las diez direcciones de salud donde existe mayor incidencia.⁴ Lamentablemente, los avances en tuberculosis (TB) se producen de forma lenta no sólo se han producido avances en el diagnóstico y el tratamiento, especialmente en el campo del diagnóstico, sino que además hemos asistido a un importante cambio demográfico en España motivado por el incremento de la inmigración. Las Drogas fundamentales en el tratamiento antituberculoso actual, Rifampicina e Isoniacida no pueden administrarse en determinadas situaciones. Los motivos principales son la toxicidad, las interacciones medicamentosas y la creciente aparición de resistencias, también en los países desarrollados debido a la migración desde países con alta prevalencia de tuberculosis y de resistencias. La utilización de pautas sin isoniacida y/o rifampicina (PsHR) en las situaciones descritas incrementa la complejidad, duración, toxicidad y costos del tratamiento, además de dificultar el éxito de éste, que depende del número de drogas de primera línea a utilizar, en particular de Rifampicina e Isoniacida, principales por su poder bactericida importante.⁵ El Objetivo General en el presente trabajo de investigación es: Conocer el Perfil de Resistencia antimicrobiana del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en el Hospital Santa Rosa de la Región Madre de Dios en el periodo comprendido entre 2007 y 2014. Y los Objetivos Específicos fueron: -Determinar el Perfil de Resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con Tuberculosis Pulmonar tratados con Antimicrobianos de Primera Línea. -Determinar el Perfil de Resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con Tuberculosis Pulmonar tratados con Antimicrobianos de Segunda Línea. -Determinar el Perfil de Resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con Tuberculosis

Pulmonar tratados con Antimicrobianos según características sociodemográficas del paciente.

Muy a pesar de los enormes esfuerzos que realiza el Gobierno Regional de Madre de Dios en abastecer de medicamentos anti - TBC a través del Instituto de Gestión en Salud (IGS), Redes y Microrredes para el inicio precoz de tratamiento, el presente trabajo cuenta con una valorable Justificación dado que se evidencia un alto índice de resistencia a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea. Y que a pesar de la Delimitación evidente para los trabajos de investigación existentes como son: -Escasos estudios de investigación relacionada al tema. -Demora en los resultados del INS a pruebas de sensibilidad rápida y cultivos convencionales.

El presente trabajo de investigación propone un instrumento importante para el Control de la enfermedad en la Región de Madre de Dios, el mismo que tiene uno de los promedios más altos en cuanto a incidencia de Tuberculosis en el Perú.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Tost, R et al realizaron el análisis de 85 casos, el estudio se caracteriza por un diseño de tipo no experimental el objetivo era: Determinar si las pautas de tratamiento antituberculoso sin isoniacida y/o rifampicina (PsHR) son efectivas y seguras, y determinar factores que obligan a cambiarlas para ello se realizó un estudio retrospectivo con pacientes tratados con PsHR durante el año 1995 al 2005 en 2 centros especializados de Barcelona, el intervalo de confianza fue del 95%. Participaron 85 pacientes. Un 35% fueron inmigrantes y 34% estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. La causa de no administrar isoniacida y/o rifampicina fue por efecto toxico del fármaco (53%), resistencia a fármacos antituberculosos (39%). Las pautas sin rifampicina fueron las más frecuentes (42%). Se precisó cambiar la PsHR en el 30% de los casos y esto asociado a no ser inmigrante. La toxicidad de las pautas fue elevada (36%), aunque su evolución fue favorable. El 77% de los pacientes tuvo una buena evolución y fueron dados de alta. Las conclusiones fueron que las PsHR, con un buen seguimiento, poseen una efectividad similar a las pautas estándar y, aunque su toxicidad es más elevada, ésta sigue una correcta evolución.⁶

Ortiz realizó un estudio de de tipo no experimental, el Objetivo era evaluar la supervivencia en pacientes que inician tratamiento para Tuberculosis y determinar sus factores pronósticos de la misma en una zona urbano-marginal

de Lima. En el estudio longitudinal retrospectivo que se realizó en una zona urbano-marginal de Lima entre enero 2000 a diciembre de 2005. Se incluyó a 425 pacientes con tasa de mortalidad del 4,5%. Los factores asociados fueron: índice de masa corporal (IMC) $< 18 \text{ kg/m}^2$ al inicio del tratamiento, HR = 4,89 (95% IC: 1,49-16,03) e infección por el VIH, HR = 5,78 (95% IC: 1,11-29,99); mientras que el nivel de educación, HR = 0,28 (95% IC: 0,10-0,83) estuvo asociado con supervivencia. En esta población que comienza tratamiento anti-TBC, el IMC y la infección por VIH fueron asociados con riesgo incrementado de muerte; mientras que un mejor nivel educativo estuvo asociado con buen pronóstico en la supervivencia.⁷

Hidalgo et al desarrollaron un estudio de tipo no experimental fue de carácter descriptivo-transversal, en donde se consignó las características epidemiológicas: edad, sexo, procedencia. Patrón de Sensibilidad: Sensible; Resistentes No MDR, Resistentes MDR, en pacientes con sospecha de TB MDR. Registrados en la UT y DISA la Libertad, en La Región La Libertad (Perú) desde Julio 1998 a Junio 2007. Se encontró que de 794 pacientes registrados el promedio de edad fue de 38.1 años, predominando el sexo masculino (61%). La mayoría procede de la Red Trujillo (84 %), Red Ascope (9%) y Red Virú (4%). El 50% de los casos fueron TB MDR; 50% de los casos se registraron desde el año 1998 al 2004 y 24% desde el año 2005 al 2007. Con respecto a la resistencia a drogas de primera línea, se encontró que el fármaco con mayor resistencia se debe a Isoniacida (H), luego Estreptomina (S), Rifampicina (R), Etambutol (E) y por Pirazinamida (Z). Se concluyó, además disminución en el número de notificaciones de TB MDR. Sin embargo

ésta enfermedad sigue siendo un serio problema de salud pública en el país, afectando a la población económicamente activa.⁸

Culqui desarrollo una investigación no experimental, los Objetivos fueron Identificar a los pobladores indígenas afectados por tuberculosis (TB) en el Perú durante el año 2008. Fue un estudio observacional, descriptivo, realizado desde agosto a diciembre 2009, que incluyó a los pacientes indígenas afectados por tuberculosis que ingresaron al programa durante el año 2008, de las 25 regiones del Perú; los cuales se presentan en tablas y gráficos elaborados en SPSS 16.0 y Excell 2007. Los Resultados fueron que se identificó a 702 indígenas con tuberculosis. El grupo étnico que presenta la mayor cantidad de pacientes con TB son los quechuas (417/702; 59,4%), los indígenas amazónicos (201/702; 28,6%) de los cuales los grupos étnicos que presenta más del 60% de indígenas con TB, son los Ashaninka (Campas), Shipibo y Matsiguenga. En tercer lugar se encuentran los indígenas aymaras quienes presentaron (84/702; 11,97% de todos los pacientes diagnosticados con TB). Cabe mencionar que la distribución de los casos de tuberculosis multidrogoresistente involucra a cinco regiones (nueve casos con TB MDR), siendo mayor el número de casos de TB MDR antes tratado 6 de 9, encontrándose sólo tres casos de TB MDR nuevos, pertenecientes al grupo indígena quechua. Las Conclusiones determinaron la existencia de altas tasas de incidencia en población indígena, lo que hace necesario investigaciones más profundas a fin de contar con un panorama real acerca de la situación de la tuberculosis en población indígena del Perú.⁹

Mendoza desarrollo la investigación no experimental, siendo el objetivo de este trabajo de evaluar la resistencia a isoniacida (INH), rifampicina (RIF), estreptomycin (STR) y etambutol (EMB) de 59 cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, aisladas comprendidos de agosto 2005 a diciembre 2006, en el estado Sucre, Venezuela, utilizando el método de proporciones de Canetti y de nitrato reductasa. Se encontró 6,3% de resistencia primaria y 14,3% de adquirida. Una cepa fue considerada MDR, al presentar resistencia a RIF e INH. Se comparó la prueba de nitrato reductasa con el método de las proporciones, encontrándose 100% de concordancia entre los resultados de los dos métodos para INH, RIF y EMB, y 95,65% para STR. Además, la prueba nitrato reductasa produjo resultados en 10 a 14 días, comparado con 42 días para el método de proporciones, por lo que la primera se postula como una herramienta valiosa para acortar el tiempo en la valoración de la susceptibilidad de *Mycobacterium Tuberculosis*. La secuencia del gen *rpoB* en la cepa resistente a RIF demostró la existencia de una mutación no descrita anteriormente en la región hipervariable de 81 pares de bases, donde se ha reportado el mayor número de mutaciones de cepas resistentes a RIF. Esta mutación produjo un cambio en el codón 456 de TCG > CAG. Al comparar nuestros resultados con los hallados en el último estudio de prevalencia de resistencia realizado en el estado, se demuestra una disminución en la circulación de cepas resistentes en la zona de estudio.¹⁰

Horna realizó un estudio cuyos objetivos fueron Analizar la situación de la tuberculosis pulmonar (TBP) en población usuaria de los servicios de salud a fin de determinar la incidencia de la enfermedad a partir de los nuevos casos

diagnosticados en un período superior a un año como también factores de riesgo atribuibles a la propagación del bacilo en la zona estudiada e identificar grupos poblaciones de mayor riesgo de desarrollar TB. Este trabajo está conformado a partir de tres estudios complementarios: Estudio 1 transversal, dónde se realizó captación de sintomáticos respiratorios en los establecimientos de salud de la Micro-red Santa Clara y del Hospital Local de Vitarte, se aplicó encuesta, se realizó el descarte de TB a través de baciloscopía, y se estudió los factores asociados a la prevalencia. Una vez conocida la situación de la TB, se realizó un estudio 2 de incidencia, a partir de la revisión de historias clínicas y se estimaron las diferentes tasas de TB entre los diferentes grupos estudiados, identificando a aquellos con mayor riesgo a desarrollar la enfermedad. En un último estudio 3, se procedió a evaluar al grupo de mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, mediante el diagnóstico de infección tuberculosa. Los resultados fueron Estudio 1: Se encontró un elevado porcentaje de sintomáticos respiratorios que tuvieron TBP y como factor de riesgo relevante el uso y el tiempo del trayecto en los medios de transporte público llamados “combis”. Según el modelo logístico, hacer uso del transporte público ajustada por todas las variables significativas del bivariado, mostró una OR ajustada de 4,94 (IC 95% 1.06-23.09) de ser positivo a TBP. En función de estos resultados, se postula que si existiese cierto nivel de causalidad como indican los resultados anteriores, el grupo de mayor riesgo estaría formado por los trabajadores de este tipo de servicios públicos. Estudio 2: Las tasas encontradas fueron entre 2,6 y 4,9 veces superiores a las tasas descritas para el país. También se demuestra que el grupo de mayor riesgo de padecer TB en esta zona son los transportistas, con una tasa 11,6 veces,

superior a la descrita de morbilidad para el país y de 2,7 veces para la tasa de TB en hombres en edad laboral de la zona en estudio. La ocupación de chofer y/o cobrador está presente en los enfermos hombres con ocupación conocida en una proporción de 17,76%, muy superior a la estimada en la población de origen, 6,2% OR 3,02 (2.2-4.2) y entre los enfermos MDR, OR=3,14 (1.1-9.1). Estudio 3: Las variables significativas fueron las relacionadas a características laborales, entre ellas la antigüedad mayor de dos años y a la intensidad de exposición mayor de 60 horas semanales. Las variables de antecedentes familiares con TB y socioeconómicos, no fueron significativas. Las conclusiones determinaron que es posible que no sólo se esté produciendo en Lima, Perú, también es posible que esté sucediendo en otros distritos del país y de Latinoamérica; sin embargo, la falta de trabajos de investigación no permite comparar con estos resultados.¹¹

Vasquez et al en desarrollaron un estudio en 66 cepas resistentes y 71 sensibles de *Mycobacterium tuberculosis* en 7 regiones de Bolivia. Los objetivos fueron (a) evaluar los perfiles fenotípicos de resistencia de estos aislamientos, (b) evaluar un método de genotipificación basado en hibridación; y (c) asociar las mutaciones más frecuentes en el gen *rpoβ* con la distribución geográfica y la condición clínica de los pacientes. El test de susceptibilidad fenotípico, fue realizado por el método de las proporciones. El ensayo de genotipificación fue de hibridación con sondas. El análisis de los perfiles de susceptibilidad expresó 10% de cepas monoresistentes a RIF: el resto de estas, también presentaron resistencia a Isoniacida, de estas últimas 15% fueron resistentes a estreptomycin y 2% a Etambutol; 8% resistentes a las 4

drogas de primera línea; se encontraron 1,5% de cepas poliresistentes. El análisis estadístico de test diagnóstico para la evaluar la efectividad del ensayo garantizó una sensibilidad del 79% y una especificidad del 94%. La concordancia entre ambos métodos fue de 0,75. 25% de las cepas expresaron mutaciones indeterminadas, entre las restantes, las mutaciones más frecuente en relación a la distribución geográfica fueron S531L (MUT3) 59% y menos frecuente H526D (MUT2B) 4%. En cuanto a las condiciones clínicas las más frecuentes fueron: fracaso terapéutico 50%, de estas 25% presentaron mutaciones nuevas, recaída en 25%, donde 86% presentaron mutaciones conocidas y 14 % mutaciones nuevas. Este estudio científico además de ser confiable en cuanto a diagnóstico y determinación de susceptibilidad, permite determinar mutaciones específicas, datos que podrían colaborar al desarrollo de fármacos y vacunas nuevas para adelantarse a los nuevos genotipos de *Mycobacterium tuberculosis* que emergerán a corto o largo plazo.¹²

Torres desarrollo una investigación para describir la evolución y las características de los casos de tuberculosis multidrogorresistente (MDR) durante el año 2001, en una Institución educativa localizado en una zona urbano marginal del distrito de Ica, Perú. Se identificó 15 escolares que fueron contactos entre ellos antes de enfermar de tuberculosis. 15 años fue la edad promedio. Doce casos fueron MDR y siete fueron resistentes a las cinco drogas de primera línea (RHEZS), cinco de los casos recibieron tres diferentes esquemas de tratamiento antituberculoso; el tiempo promedio de tratamiento antituberculoso fue de 37 meses (mínimo 21 y máximo 59 meses). Trece casos curaron y dos fallecieron. El presente estudio documenta un conglomerado de

casos de TB-MDR en un centro educativo que, por las condiciones epidemiológicas y la simultaneidad en que aparecieron, podría tratarse de un probable brote de TB-MDR, con un desenlace favorable luego de un tratamiento prolongado.¹³

Arena et al desarrollaron una investigación con el objetivo de analizar factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes con tuberculosis resistente en el municipio de Armenia durante los años 2006-2009. Con respecto al método empleado se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo con base en la notificación de pacientes con tuberculosis resistentes durante el período de estudio. Los datos fueron obtenidos de los registros consignados en las fichas de notificación y las tarjetas individuales de tratamiento categoría IV. Los resultados entre los años 2006 al 2009, 678 pacientes ingresaron en el programa de control de la tuberculosis. De ellos, 14 casos (2,0%) fueron resistentes al menos a un medicamento, y entre estos, 7 (50%) fueron multirresistentes. El 21% estuvo asociado a infección por virus de la inmunodeficiencia humana. La tasa de fallecimientos en pacientes con tuberculosis con farmacoresistencia múltiple fue del 71%. Se encontró amplificación de la resistencia en 2 casos, quienes presentaron deterioro en el estado de salud y fallecieron. La Conclusión fue que en Armenia la resistencia a fármacos es similar a la del resto del país. Se encontraron factores de riesgo conocidos en los casos de resistencia (coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana, farmacodependencia, abandono social) en la mayoría de casos, pero también de resistencia primaria y sin factores de riesgo

con farmacoresistencia múltiple y una alta mortalidad, lo que llama la atención para mejorar la vigilancia y el control de casos en tratamiento en la ciudad.¹⁴

Rodríguez et al investigaron los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en pacientes con tuberculosis pulmonar de la Región La Libertad obteniéndose resultados de 997 pruebas de sensibilidad de Enero 2008 a Diciembre 2010. El 25.2% de las pruebas de sensibilidad presentaron patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea, observándose que la mayor resistencia se presentó a isoniacida, seguido de estreptomina, rifampicina, pirazinamida y por último a etambutol. El 49% de los pacientes con tuberculosis fármaco resistente mostraron patrón de multidrogoresistencia, el 11.6% patrón de poliresistencia y el 39.4% patrón de monoresistencia. Se concluye que hubo un número significativo de casos de tuberculosis resistente en la Región La Libertad, presentándose el patrón de multidrogoresistencia en mayor porcentaje y un número importante de casos de tuberculosis con patrón de monoresistencia a estreptomina e isoniacida.¹⁵

Fescina et al determinaron la incidencia de las entidades comórbidas en pacientes con diagnóstico de tuberculosis y la frecuencia de casos con resistencia a fármacos antituberculosos se incluyeron en el estudio los pacientes mayores de 16 años con tuberculosis confirmada en el Hospital de Clínicas "San José de San Martín". Se utilizó el programa SSPS 15 para el análisis estadístico. De abril de 1997 a marzo del 2010, 687 pacientes fueron tratados por TB confirmada. Las comorbilidades más frecuentes fueron: tabaquismo 14%; enolismo 4.8%; neoplasias 3.3%; EPOC y asma 5.6%; enfermedades hematológicas 2%; enfermedades autoinmunes 3.3%; diabetes

3%; VIH 6.5%; IRC 1.2%. El tabaquismo se presentó más frecuentemente asociado a la forma pulmonar estricta ($p = 0.079$), a diferencia de las enfermedades autoinmunes y hematológicas que se presentaron como formas miliares ($p = 0.001$) y VIH como formas mixtas ($p = 0.002$). La resistencia se presentó más frecuentemente en enfermedades autoinmunes (4%) y HIV (2%), sin valor significativo ($p = 0.779$). Del total de los pacientes, se detectó un $n = 47$ (6.8%) con algún tipo de resistencia a las drogas. En los últimos 4 años se detectaron 2 casos de XDR. No se encontró asociación significativa entre los diferentes tipos de resistencias con presencia de comorbilidades. Sólo se registró un óbito en un paciente con XDR. La presencia de tratamiento previo ($p = 0.001$) y las formas bacilíferas ($p = 0.016$) fueron los factores asociados a un incremento de la resistencia.¹⁶

Avalos et al determinaron los factores de riesgo para TB MDR primaria en pacientes atendidos en centros de salud de Callao, durante los años 2009 al 2010. El diseño: Estudio caso control. El Lugar: Centros de Salud de Callao. Participaron 29 pacientes con TB MDR primaria y 37 con tuberculosis sensible, según los registros del Programa de Control de Tuberculosis y las historias clínicas ubicadas en los centros de salud. Toda la información fue obtenida de fuentes secundarias. Para el cálculo de los OR multivariados se utilizó modelos de regresión logística. Resultados: En el análisis bivariado, el haber tenido contacto con pacientes TB MDR o XDR fue un factor de riesgo significativo (OR: 5,56; IC95%: 1,05 a 29,27); lo mismo se demostró en el análisis multivariado (OR: 14,56; IC95%: 1,52 a 139,54). Además, en el análisis multivariado, la variable edad ≥ 40 años mostró ser un factor protector

significativo (OR: 0,94; IC95%: 0,90 a 0,99). Las conclusiones determinaron que el tener contacto con pacientes TB MDR/XDR fue factor de riesgo y una edad menor a 40 años un factor protector para contraer TB MDR primaria en los pacientes del Callao estudiados.¹⁷

Blanquer et al describieron la resistencia a drogas de primera línea y determinar sus factores asociados, los métodos utilizados en este estudio prospectivo multicéntrico de pacientes tuberculosos adultos con aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y antibiograma de drogas de primera línea en 32 hospitales y un centro extrahospitalario del sistema sanitario nacional durante los años 2010 y 2011. Los resultados obtenidos se estudió a 519 pacientes, 342 españoles y 177 (34,1%) extranjeros, 48 de ellos (9,2%) con resistencia a cualquier fármaco, de los que 35 (6,7%) eran resistentes a isoniacida. Hubo 10 casos multirresistentes (1,9%) y ninguno extremadamente resistente. Se detectó resistencia inicial a isoniacida en 28 de los 487 (5,7%) pacientes sin antecedentes de tratamiento antituberculoso previo, afectando más a los extranjeros ($p < 0,01$), y resistencia adquirida en 7 (22,6%) casos previamente tratados. La multirresistencia fue inicial en 6 casos (1,2%) y adquirida en otros 4 (12,9%). Los factores asociados a tener resistencia inicial a isoniacida fueron ser inmigrante y la convivencia en grupo (OR = 2,3; IC del 95%, 0,98-5,67, y OR = 2,2; IC del 95%, 1,05-7,07, respectivamente). El factor asociado a la existencia de resistencia adquirida a isoniacida fue la edad inferior a 50 años ($p = 0,03$). Las conclusiones fueron que La tasa de resistencia inicial a isoniacida es superior a la estimada, probablemente debida al aumento de la inmigración en los últimos años, lo que recomienda su vigilancia nacional

sistemática. Los individuos inmigrantes y los que conviven en grupo tienen mayor riesgo de resistencia a isoniacida.¹⁸

1.2. BASES TEÓRICAS

TUBERCULOSIS Y ETIOPATOGENIA

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que suele afectar a los pulmones y es causada por una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*). Se transmite de una persona a otra a través de gotículas generadas en el aparato respiratorio de pacientes con enfermedad pulmonar activa.¹⁹ La TB es una enfermedad altamente infecciosa. Su ruta de entrada dentro del organismo es a través del tracto respiratorio, vía inhalatoria, ya que hoy en día la ingestión y la inoculación no tienen importancia epidemiológica. En algunos lugares, en los que aún no se pasteuriza la leche de vaca, *M.bovis* puede penetrar por vía orodigestiva, a través del tejido linfático de la faringe o de la mucosa intestinal. Las partículas infecciosas de los enfermos con TB pulmonar son liberadas al toser, hablar, cantar, reír y estornudar. Al ser expulsadas las gotas infecciosas, sufren un proceso de evaporación y algunas quedan constituidas solamente por un núcleo pequeñísimo con bacilos viables, que pueden permanecer suspendidas en el aire por períodos prolongados de tiempo, como fue demostrado por los estudios de Welles. Las partículas mayores de 10 micras no son infecciosas porque rápidamente caen al suelo, o si son inhaladas chocan contra las paredes de las vías aéreas superiores, llevadas a la orofaringe y luego deglutidas o expectoradas. Las gotitas de 1 a 5 micras de diámetro, en suspensión y con bacilos tuberculosos viables, pueden alcanzar el alvéolo y debido a la distribución del aire dentro de los pulmones, los campos

medios e inferiores son usualmente el sitio de implantación inicial del bacilo. Por tanto, la transmisión de la infección tuberculosa requiere de una combinación de factores entre los que están: 1. Bacilos viables en el esputo del enfermo. 2. Aerosolización del esputo cuando el paciente tose. 3. Concentración suficiente de bacilos suspendidos en el aire. 4. Huésped susceptible. 5. Tiempo suficiente del huésped respirando aire contaminado. Si las condiciones anteriores se conjugan, la TB pulmonar es altamente contagiosa, como fue demostrado por los notables estudios de Riley y otros autores. Una vez en el espacio alveolar, el bacilo tuberculoso es ingerido por el macrófago alveolar, y la mayoría son prontamente destruidos. Sin embargo, cuando un bacilo tuberculoso muy virulento es ingerido por un macrófago alveolar, el bacilo puede multiplicarse en forma intracelular y eventualmente matar el fagocito. Cuando el macrófago actúa eficazmente para destruir los bacilos, lo hace a través de su activación, tanto de los macrófagos alveolares como de los sanguíneos, como resultado de la estimulación por linfoquinas. Estas son sustancias activas biológicamente que son producidas y liberadas por los linfocitos T y comprenden, entre otros, los llamados factores quimiotácticos inhibitorios de migración y las linfoquinas. Debe recordarse que la activación de los macrófagos no solo participa activamente en el control de la infección, sino que también produce la secreción de sustancias dañinas, como el llamado factor de necrosis tumoral (TNF). Este producto es secretado por macrófagos activados que, además de contribuir en unión con el interferón-gamma— a la destrucción de *Mycobacterium tuberculosis*, también es responsable de muchas de las manifestaciones sistémicas de la TB. Fiebre, pérdida de peso y necrosis tisular, son atribuidas a efectos del TNF. El

macrófago, habiendo ingerido exitosamente el bacilo, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Esos macrófagos activados adquieren una tremenda capacidad para fagocitar y matar los bacilos tuberculosos, a través de la producción de sustancias derivadas del oxígeno como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. La efectividad de este paso en el sistema inmune, es el determinante primario que asegura si la infección progresa o no a enfermedad. La TB permanece como el ejemplo clásico de una enfermedad que es controlada casi totalmente por el proceso inmune mediado por células, mostrando al macrófago como la célula causal y al linfocito T como la célula inmunorrespondedora. Este tipo de inmunidad también es llamado resistencia celular adquirida. Esta inmunidad mediada por células es esencialmente un fenómeno local, producido por los macrófagos activados por linfocitos T y sus linfoquinas en el sitio de la infección, y está íntimamente unida al fenómeno de hipersensibilidad retardada de tipo celular. A través de la reacción inmune se forman granulomas y en ellos los bacilos tienden a localizarse en su porción central, la cual a menudo es necrótica (caseum). Linfocitos T del tipo CD4 y monocitos reclutados de la sangre rodean la lesión. Macrófagos tisulares derivados de los monocitos posteriormente se transforman en células epitelioides y se fusionan para formar células gigantes mononucleadas. Ese granuloma dentro de los pulmones y drenando a los ganglios linfáticos, es el llamado complejo primario o Complejo de Ghon. La reacción inmunológica que origina la formación del tubérculo hace posible la destrucción de bacilos que no lo fueron por los macrófagos alveolares y de forma similar, a menudo detiene la progresión de reinfección exógena desde el comienzo. También detiene la progresión de muchas

lesiones pequeñas que, tras diseminación hematológica, se pueden localizar en los pulmones, meninges, bazo, hígado y riñones, controlando, por tanto, la reactivación endógena. La hipersensibilidad retardada (DTH) es una reacción inmunológica del huésped a la infección, pero no participa en la detención o destrucción del germen infeccioso, aunque sí es responsable de la positividad de la prueba cutánea a la tuberculina. También la DTH es responsable de algunos efectos deletéreos de la TB como son la caseosis y la cavitación. La licuefacción del tejido pulmonar parece ser debida a enzimas hidrolíticas de los macrófagos. Durante ese proceso de licuefacción el bacilo se multiplica extracelularmente por primera vez, alcanzando un altísimo número. Más adelante, el caseum es expulsado a través de la vía aérea, resultando en la formación de cavernas en los pulmones y en la aerosolización de los bacilos. Por tanto, mientras se considera que la DTH tiene procesos en detrimento del huésped, la inmunidad mediada por células ejerce acciones benéficas. El balance entre la DTH y la inmunidad mediada por células es diferente entre individuos y está genéticamente determinado. Este balance es un determinante importante de cómo un individuo responderá a una infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*. Antes de que se desarrolle la acción celular inmune, de 4 a 6 semanas después de su implantación en el alvéolo, los bacilos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar a la corriente sanguínea y sembrar, entre otros sitios, los ápices de los pulmones, lo que explica que la localización característica de la TB de reactivación en el adulto ocurra en la mayoría de los casos en los segmentos apicales o posteriores de los lóbulos superiores pulmonares. También, a partir de la infección inicial, por medio de la siembra hematológica precoz, esos bacilos puedan llegar a

cualquier órgano y producir otros focos de infección tuberculosa. Entre 15 y 20% de los pacientes con TB activa tienen formas extrapulmonares de la enfermedad y los sitios más comunes son aquellas áreas bien vascularizadas como los riñones, meninges, médula ósea y huesos largos pero, en general, ningún órgano de la economía es inmune a la siembra tuberculosa. La respuesta del huésped a la infección en esos sitios extrapulmonares es similar a la que ocurre en la reactivación pulmonar. En resumen, el primer encuentro con el bacilo tuberculoso es el hecho más importante en la historia natural de la enfermedad en un individuo. Una vez que los bacilos han hecho su entrada a los pulmones, ellos tienen cuatro destinos potenciales: a) la respuesta inicial del huésped puede ser 100% efectiva y matar todos los bacilos, de tal manera que la persona no podría tener nunca TB en el futuro, b) los organismos pueden comenzar a multiplicarse y, por falta de una respuesta inmune adecuada, crecer en seguida de la infección, causando la enfermedad clínica conocida como TB primaria progresiva, c) los bacilos pueden quedar en estado latente dentro de los macrófagos y nunca causar enfermedad, de tal manera que la persona queda con una infección latente de por vida, y solo manifestarse por una prueba cutánea positiva a la PPD y, d) que esos organismos latentes en estado durmiente puedan, pasado algún tiempo, comenzar a crecer dando como resultado una enfermedad clínica conocida como TB de reactivación. Se ha calculado que solo una minoría de las personas que son infectadas con el bacilo de Koch son capaces de progresar a enfermedad clínica. Se puede decir, en términos generales, que 90% de las personas tendrán controlados los bacilos en estado latente para toda la vida, por medio de sus defensas inmunes; 5% presentará TB primaria progresiva y otro 5% tendrá la

enfermedad en estados tardíos de la vida, lo que se denomina TB de reactivación. Por tanto, la importancia de la respuesta inmunológica del huésped es de suma trascendencia. La inmunología genética ha identificado diferentes cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, y con ello se ha documentado la ocurrencia de diferentes episodios de TB en el mismo paciente, sugiriendo que ha sido re infectado con cepas diferentes a la primera infección. La implicación de esos hallazgos indica que, aunque la primera infección tuberculosa proporciona resistencia considerable contra nuevas infecciones exógenas, esa protección no es completa en ciertas circunstancias excepcionales.²⁰

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA

Todo facultativo que atienda a una persona con tuberculosis debería ser capaz de prescribir un régimen de tratamiento estandarizado apropiado, conseguir un correcto cumplimiento y realizar el apropiado seguimiento. En países de baja endemia es cada vez más frecuente que el médico carezca de la experiencia suficiente para realizar un correcto tratamiento y seguimiento. En estos casos es preferible que el manejo del paciente se lleve a cabo en unidades de atención especializada. Los principios básicos del tratamiento de una persona con tuberculosis, o en la que se sospecha tuberculosis, son los mismos en todos los países. En primer lugar, el diagnóstico se debe establecer rápidamente y con exactitud, en segundo lugar se deben utilizar aquellas pautas estandarizadas que han mostrado ser eficaces y finalmente la respuesta al tratamiento debe monitorizarse. El diagnóstico preciso y el tratamiento son elementos clave de las estrategias de salud pública para el control de la

tuberculosis. El objetivo principal de todo tratamiento antituberculoso es eliminar el bacilo rápidamente y evitar la aparición de resistencias. Las primeras pautas que fueron eficaces en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar se establecieron a principios de la década de 1950 con la combinación de isoniacida, estreptomina y ácido paraaminosalicílico (PAS). Posteriormente el etambutol sustituyó al PAS. Los ensayos posteriores tuvieron el objetivo de reducir la duración de las pautas combinadas iniciales que tenían una duración de 18 a 24 meses. El primer gran ECA multicéntrico realizado en la década de los años 70 mostró que la combinación de rifampicina o pirazinamida con un tratamiento de estreptomina e isoniacida aumentaba la proporción de pacientes con esputo negativo a los dos primeros meses de tratamiento y reducía significativamente las recidivas. Posteriormente se estableció que una pauta de nueve meses con isoniacida y rifampicina suplementada durante los dos primeros meses con etambutol o estreptomina conseguía unas recidivas del 1% a los tres años. El ECA mostró buenos resultados con suplementación durante sólo dos meses¹²¹. Un ECA posterior mostró que el etambutol era tan eficaz como la estreptomina¹²². Finalmente un ECA mostró que añadir pirazinamida (con etambutol o estreptomina) durante los dos primeros meses a una pauta de isoniacida y rifampicina conseguía reducir la duración del tratamiento a seis meses, con resultados similares a una pauta de nueve meses.²¹

Atendiendo a las bases bacteriológicas, para obtener la curación de la TB el régimen terapéutico recomendable de los casos iniciales en España es el de 6 meses, con 4 fármacos de primera línea durante los 2 primeros (isoniacida,

rifampicina, piracinamida y etambutol) y 2 fármacos (isoniacida y rifampicina) durante los 4 restantes (2HRZE/4HR) (A). Se entiende por caso inicial el paciente que nunca ha sido tratado (caso nuevo) y el que ha recibido tratamiento previo, pero durante menos de 1 mes. En la silicotuberculosis se recomienda alargar la pauta hasta 9 meses y en la TB del sistema nervioso central hasta 12 meses; en este último caso se deben añadir 20-40 mg de corticoides en la fase inicial. La indicación de añadir etambutol a todos los pacientes se establece por motivos operativos y para cubrir la posibilidad de una elevada resistencia primaria a isoniacida, que no se conoce con exactitud en todas las comunidades autónomas españolas. No obstante, es muy probable que el mismo esquema sin etambutol continúe siendo válido para la mayoría de los pacientes con TB nacidos en España. El etambutol podrá eliminarse de la pauta terapéutica cuando el antibiograma muestre sensibilidad a los fármacos de primera línea. Se debe tomar la medicación en una única dosis por la mañana y en ayunas, y no ingerir nada hasta pasada media hora. La dosis de etambutol en el niño, especialmente en los menores de 5 años, será de 15 mg/kg de peso al día 28. En la actualidad disponemos de preparados comerciales que combinan dosis fijas de los fármacos de primera línea y facilitan el cumplimiento del tratamiento, al reducir el número de pastillas a tomar, además de prevenir el desarrollo de resistencias, al evitar la monoterapia, en caso de abandono. La recomendación es que se generalice el empleo de las combinaciones fijas para tratar la TB.²²

TUBERCULOSIS RESISTENTE Y OTRAS FORMAS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La mejor opción de manejo para la TB MDR es el retratamiento individualizado, pero las personas con tuberculosis no siempre cuentan con resultados de prueba de sensibilidad en el momento de la decisión terapéutica, lo cual condiciona la necesidad de esquemas de tratamientos intermedios empíricos, en el país denominado esquema estandarizado de retratamiento o esquema empírico de retratamiento:

Retratamiento Individualizado para TB MDR Esquema aprobado por el CERI en base a los resultados de la prueba de sensibilidad. Dicho esquema deberá ser propuesto por el médico consultor y puesto a consideración del CERI y/o CERN para su decisión final. Indicado en: Personas con tuberculosis que cuenten con resultados de pruebas de sensibilidad para fármacos antituberculosis de primera y/o segunda línea del INS o de laboratorios acreditados por el INS para este fin. En la elaboración de los esquemas individualizados debe considerarse la elección de los fármacos en el siguiente orden: **Grupo 1:** Fármacos orales de primera línea (H, R, E, Z), de ser posible se deben utilizar los fármacos de este primer grupo, ya que son más eficaces y son mejor tolerados que los medicamentos de segunda línea. **Grupo 2:** Inyectables (Aminoglicósidos: Capreomicina), si el paciente es sensible se recomienda estreptomina como primera opción. Si es resistente a estreptomina, la segunda opción es kanamicina. Si la cepa es resistente tanto a estreptomina como a kanamicina, entonces la elección es capreomicina. **Grupo 3:** Quinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino) son fármacos de segunda

línea orales y bactericidas contra el *Mycobacterium tuberculosis*, se debe incluir una quinolona en cada régimen. **Grupo 4:** Este grupo incluye a Etionamida, Cicloserina, PAS. son menos tolerados que los medicamentos de los otros grupos. Todos ellos pueden ser incluidos en el esquema de retratamiento. **Grupo 5:** Otros: Amoxicilina/Acido Clavulánico, Claritromicina. En algunos casos que no se puedan utilizar los inyectables del grupo 2 por resistencia a esos medicamentos, se podría considerar la utilización de Amikacina. Cada seis meses deberá ser presentado nuevamente el caso al CERN a través del CERI, según corresponda. **Duración** Aproximadamente 24 meses. Todo expediente de paciente en tratamiento individualizado debe ser reevaluado al menos cada 6 meses en el CERI. Todo paciente en el que se decida prolongar el tratamiento individualizado por más de 24 meses debe ser evaluado por el CERI y CER nacional. Los expedientes de los pacientes declarados de alta de retratamiento deberán ser presentados posteriormente al CERI y CERN. Toda persona con tuberculosis en el que se sospecha fracaso de tratamiento individualizado debe ser presentada al CERI y CERN.

- **Retratamiento Empírico para TB MDR** Es un esquema de tratamiento transitorio, que la persona con tuberculosis recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad. Dicho esquema deberá ser propuesto por el médico consultor y puesto a consideración del CERI y/o CERN para su decisión final. Todo paciente con indicación de retratamiento empírico para TBMDR debe ser evaluado directamente por el médico Consultor Intermedio quien remitirá el caso al CERI del ámbito de la jurisdicción correspondiente. Asimismo, se debe asegurar el envío de dos muestras para CULTIVO y Prueba de Sensibilidad,

previo al inicio del retratamiento. Se indica e inicia sin disponer de los resultados de la prueba de sensibilidad del paciente. Para la elaboración de dicho esquema se tendrá en consideración lo siguiente:

- El antecedente de fármacos previamente recibidos.
- La prueba de sensibilidad del caso índice (TBMDR documentado).
- El esquema de retratamiento recibido por el caso índice.
- El patrón de resistencia local (áreas de alto riesgo) o regional. Indicado en:
 - Paciente NT o AT contacto de TB MDR documentado.
 - Fracaso a Retratamiento estandarizado, que no cuenta con resultados de prueba de sensibilidad. Esta es una situación excepcional, recordar que el esquema estandarizado es un esquema transitorio y debe agotarse todos los medios para contar con una prueba de sensibilidad y diseñar un esquema individualizado.
 - Abandono recuperado de retratamiento estandarizado que no cuenta con resultados de prueba de sensibilidad.
 - Persona con tuberculosis con antecedente de haber recibido drogas de segunda línea por enfermedad TB y que no cuenta con resultados de Prueba de Sensibilidad.
 - Persona con enfermedad activa TB y contacto de un caso índice que recibió o recibe retratamiento para TB MDR (el caso índice no cuenta con Prueba de Sensibilidad).

El esquema de retratamiento empírico debe ser reajustado de acuerdo al resultado de la Prueba de Sensibilidad (PS) con lo que se diseñará un esquema individualizado, previa presentación al CERI y CERN. Todo expediente de persona con tuberculosis con resultado de prueba de sensibilidad (PS) que indica ser pansensible debe ser re-evaluado por el CERI y CER nacional. **Duración** Este es un esquema de tratamiento transitorio, hasta tener la Prueba de Sensibilidad, de no contar con ella la duración del

tratamiento será determinado por el CERI y CERN, debiendo ser entre 18 y 24 meses.

• **Esquema de Retratamiento Estandarizado para TB MDR** Es un esquema de tratamiento transitorio, normatizado, que la persona con tuberculosis recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad. Toda persona con tuberculosis con indicación de retratamiento estandarizado para TB MDR debe ser evaluado directamente por el médico Consultor Intermedio quien remitirá el caso al CERI del ámbito de la DISA correspondiente. Asimismo, se debe asegurar el envío de dos muestras para CULTIVO y Prueba de Sensibilidad, previo al inicio del retratamiento. **Composición** El presente esquema incluye las siguientes drogas: EZKmCxEthCsPas/ ZECxEthCsPas Etambutol, Pirazinamida, Kanamicina, Ciprofloxacino, Ethionamida, Cicloserina, PAS. Los aminoglicósidos pueden aplicarse en forma diaria durante 2-4 meses y luego de manera intermitente (2-3 veces por semana), hasta tener por lo menos el resultado de seis cultivos mensuales negativos consecutivos u ocho meses de tratamiento cronológico, a partir de la conversión. **Indicaciones** • Persona con tuberculosis que fracasa al esquema Uno o Dos y que no cuenta con Prueba de sensibilidad al momento de decidir la terapia.

• Persona con diagnóstico de TB activa y antecedente de dos tratamientos previos y que no cuenta con Prueba de Sensibilidad al momento de decidir la terapia. • Recaída en tiempo menor de seis meses después de haber recibido esquema UNO o DOS y que no cuenta con Prueba de Sensibilidad al momento de decidir la terapia. • Persona con tuberculosis en esquema UNO o DOS con sospecha de fracaso y con alto riesgo de fallecimiento, ésta es una situación

excepcional que debe ser adecuadamente documentada y contar con la auditoria del caso por parte de la Unidad Técnica de TB MDR (UT TB MDR), quienes autorizarán el tratamiento. **Duración** Este es un esquema de tratamiento transitorio, hasta tener la Prueba de Sensibilidad, de no contar con ella durará 18 meses. Recordar que el esquema estandarizado al ser un esquema transitorio, deben agotarse todos los medios para contar con una prueba de sensibilidad y diseñar un esquema de retratamiento individualizado. Este esquema se mantiene hasta tener el resultado de la Prueba de Sensibilidad del paciente, en cuyo momento pasará a diseñarse un esquema individualizado, aprobado por el CERI y CERN. Si al sexto mes no se tiene el resultado de la Prueba de Sensibilidad deberá ser reevaluado por el CERI y CER. Todo expediente de persona con tuberculosis con resultado de prueba de sensibilidad (PS) que indica ser pansensible debe ser re-evaluado por el CERI y CER nacional. **Recomendaciones** Toda persona con tuberculosis que inicie un tratamiento para TB MDR debe seguir las siguientes recomendaciones: • Pedir dos Cultivos de *M. tuberculosis* (cultivo BK) y Prueba de Sensibilidad antes de iniciar el esquema de retratamiento. • Obtener resultados de Prueba de Sensibilidad del caso índice. • Una vez que llega el resultado de Prueba de Sensibilidad, presentar inmediatamente la información al Consultor y al CERI para realizar los cambios necesarios en el esquema de tratamiento. • El Equipo de la Estrategia de TB del Establecimiento de Salud será responsable del seguimiento de la Prueba de Sensibilidad. • Hacer un seguimiento mensual con la finalidad de detectar precozmente Rafas o fracaso a tratamiento. • Las personas con tuberculosis que concluyeron cualquier esquema de Retratamiento para TB MDR deberán ser seguidos por la estrategia (con

baciloscopía y cultivo de BK por un tiempo de 2 años: el primer año por lo menos cada 3 meses y el segundo año cada 6 meses). • Cada seis meses el expediente del paciente en retratamiento deberá ser presentado nuevamente al CERI o CERN, según corresponda. • Los expedientes de las personas con tuberculosis declarados de alta de retratamiento en condición de fracaso por el consultor, deberán ser presentados al CERI y/o CERN. • Toda persona con tuberculosis en el que se decida prolongar el tratamiento individualizado por más de 24 meses debe ser evaluado por el CERI y CER nacional. El tratamiento actual de la tuberculosis es de 6 a 8 meses e idealmente el acortamiento de la terapia a sólo dos o tres meses posibilitaría mejorar la adherencia de los pacientes, incrementar las tasas de curación, reducir la posibilidad de que los pacientes desarrollen resistencia a los fármacos. En Febrero del 2000 en Cape Town, Sudáfrica, 120 representantes de agencias no gubernamentales, universidades, industria, grandes agencias de cooperación y donantes se reunieron para discutir los problemas del tratamiento de la tuberculosis, enfatizando la necesidad de nuevos fármacos antituberculosis. En octubre del mismo año, en la Conferencia Internacional de Investigación en Salud para el Desarrollo en Bangkok, Tailandia, se creó la Alianza Global para el Desarrollo de nuevos medicamentos antituberculosis. Los medicamentos antituberculosis han sido clasificados tradicionalmente en dos clases, de primera y de segunda línea, siendo isoniazida, rifampicina, pirazinamida, ethambutol y estreptomina considerados de primera línea. La Organización Mundial de la Salud en la publicación Lineamientos Programáticos ha establecido un método alternativo para agrupar a los medicamentos

antituberculosis, en base a la eficacia, experiencia de uso y clase de medicamento (23).

1.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES

TUBERCULOSIS: La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que suele afectar a los pulmones y es causada por una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*).

CASO DE TUBERCULOSIS: Persona a quien se le diagnóstica tuberculosis y a la que se le debe administrar tratamiento antimicrobiano.

TUBERCULOSIS PULMONAR: Persona a quien se le diagnóstica Tuberculosis con compromiso del Parénquima Pulmonar con o sin la confirmación bacteriológica (baciloscopía, Cultivo o Prueba Molecular).

TUBERCULOSIS PANSENSIBLE: Caso en que se le demuestra sensibilidad a todos los medicamentos de Primera Línea por pruebas convencionales.

TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE (TBC MDR): Caso con resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales.

TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE (TBC XDR): Caso con resistencia simultánea a isoniacida, rifampicina, uno fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (Amikacina, Kanamicina y Capreomicina) por prueba rápida convencional.

TUBERCULOSIS MONORESISTENTE: Caso en que se demuestra a través de una Prueba de Sensibilidad (PS) convencional, resistencia solamente a un medicamento antituberculoso.

TUBERCULOSIS POLIRESISTENTE: Caso en que se demuestra a través de una Prueba de Sensibilidad (PS) convencional resistencia a más de un medicamento antituberculoso sin cumplir criterio de TBC MDR.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD (PS): Son ensayos *In Vitro* que sirven para detectar la resistencia a medicamentos antituberculosos. Se denominan PS Directas cuando se realizan a partir de las muestras clínicas (por ejemplo Esputo); y PS Indirectas cuando requieren cultivo para aislar la micobacteria.

PS CONVENCIONALES INDIRECTAS EN MEDIO SOLIDO: Método de proporciones en medio Lowenstein – Jensen o en Agar en placa.

PS CONVENCIONALES EN MEDIO LÍQUIDO: Sistemas automatizados en medio líquido en tubos MGIT (Mycobacteria Growth Indicator).

PS RAPIDAS FENOTIPICAS DIRECTAS: Prueba de Sensibilidad a medicamentos mediante observación microscópica, MODS (Microscopic Observation Drug Suscetibility) y la Prueba de la Nitrato Reductasa o prueba de Griess.

PS RAPIDAS MOLECULARES: Pruebas que analizan el ADN de la micobacteria para identificar el complejo *Mycobacterium Tuberculosis* y detectar mutaciones asociadas a resistencia a Rifampicina, Isoniacida y medicamentos de segunda línea.

1.4 FORMULACION DE HIPOTESIS

No corresponde por el tipo de Investigación a realizar.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La presente Investigación es de tipo Observacional, Retrospectivo, Descriptivo de Corte Transversal. La presente Investigación es de diseño No Experimental.

2.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población.

Todos los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar con Prueba de Sensibilidad que indica Resistencia Antimicrobiana a cualquier fármaco de primera y segunda línea y que se encuentran registrados en el Libro de Atenciones de pacientes con Tuberculosis Pulmonar farmacoresistente del Hospital Santa Rosa desde el año 2007 al 2014.

Muestra.

Se trabajó con la totalidad de pacientes en el periodo de estudio.

2.3 TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

La Técnica fue Observacional y el Instrumento de Recolección de datos que se utilizó fue una Ficha Matriz elaborada para el levantamiento de Información del Registro de Casos de TBC Pulmonar del Hospital Santa Rosa.

2.4 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS

Se utilizó una computadora Pentium IV y software Excel 2010 para la presentación de los datos mediante gráficas (Barras, Líneas Múltiples, etc).

2.5 ASPECTOS ETICOS

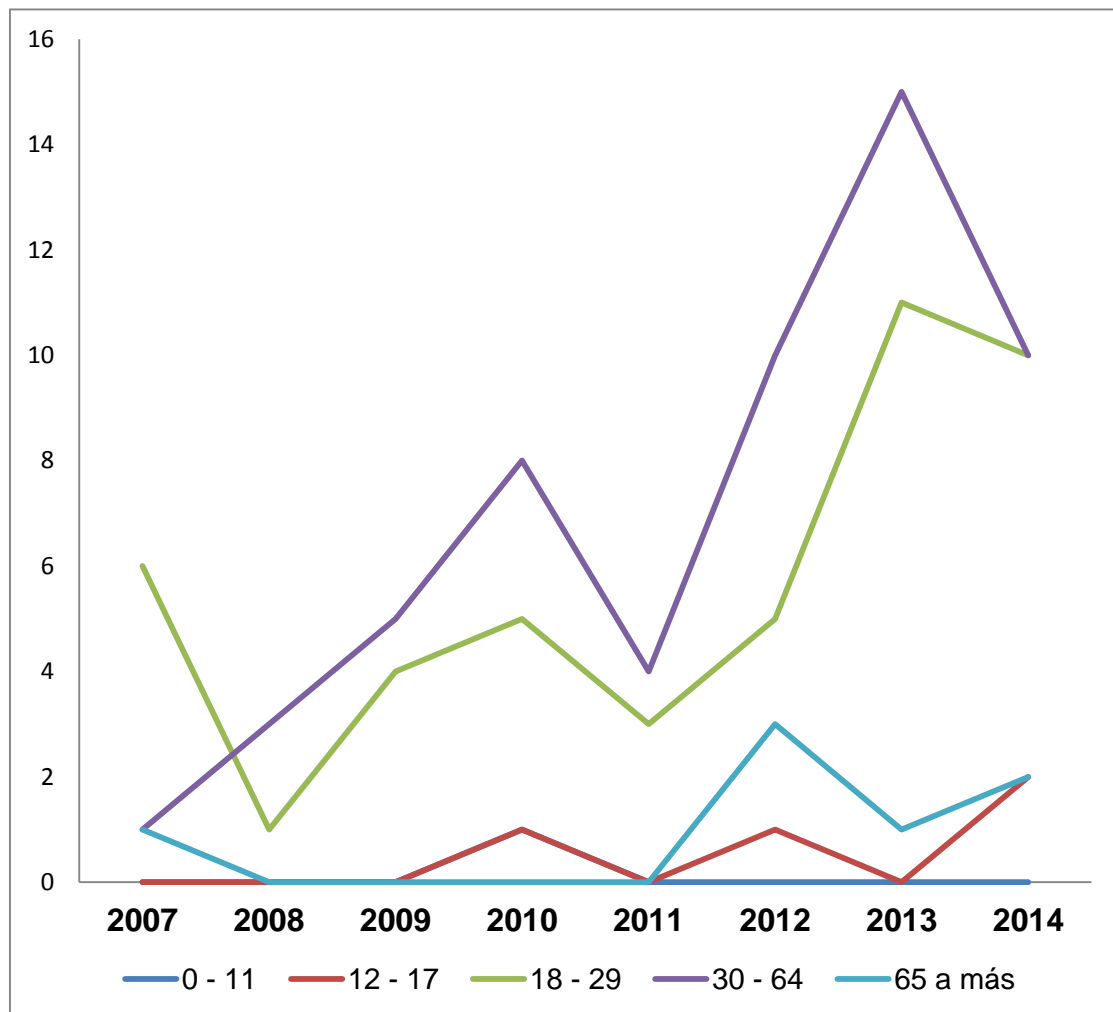
Para el presente trabajo de investigación se garantizó el absoluto respeto por los derechos de los pacientes por la información extraída del Registro de Atenciones de pacientes con tuberculosis farmacoresistente del Hospital Santa Rosa, que exigen las normas vigentes (Principio de Belmont).



CAPÍTULO III

RESULTADOS

GRÁFICO Nº 1: RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON TBC PULMONAR POR ETAPA DE VIDA – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.

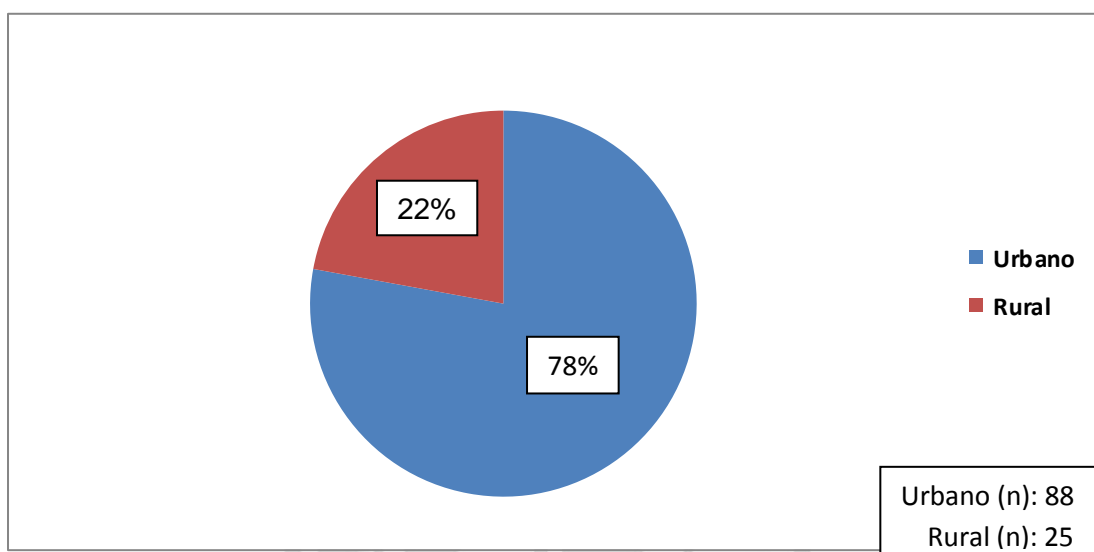


Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el presente Gráfico de Líneas se obtiene que la mayor incidencia de Pacientes con TBC Pulmonar Resistente se presenta en el Grupo Etéreo (Ciclo de Vida) entre los 30-64 años (Etapa de Vida Adulto) y 18-29 años (Etapa de

Vida Adolescente), asimismo hay que resaltar que de 0-11 años (Etapa de Vida Niño) la tendencia es a incrementar en los últimos 4 años.

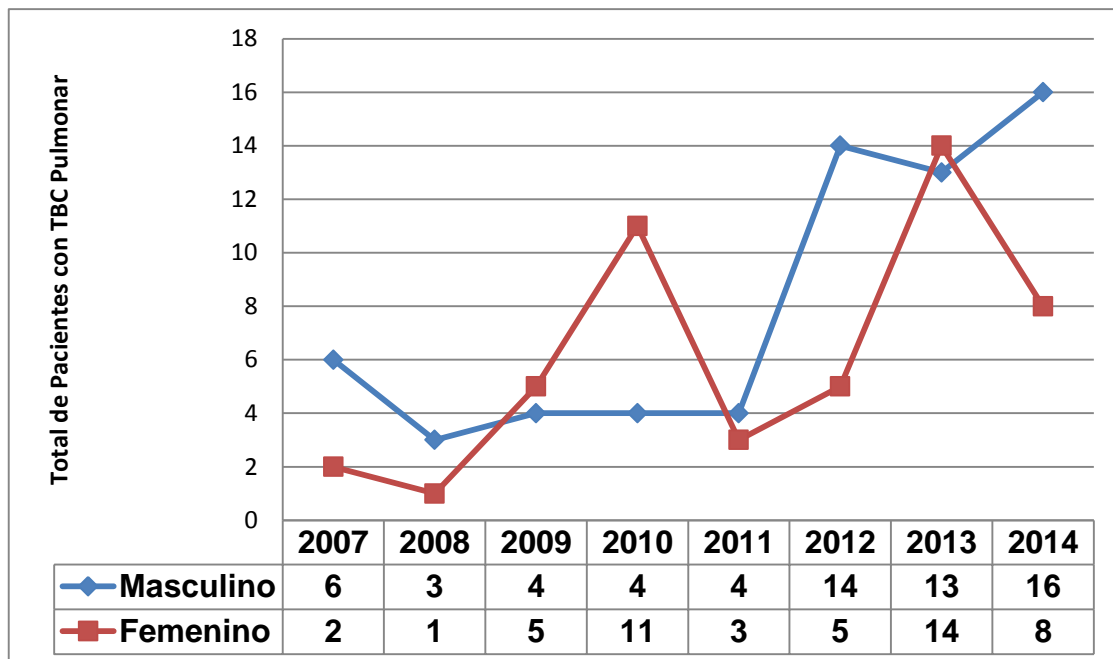
GRÁFICO Nº 2: RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON TBC PULMONAR POR PROCEDENCIA – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el presente Gráfico Circular se obtiene que el 78% de pacientes con TBC Pulmonar Resistente (88) son de procedencia Urbana y solo un 22% de procedencia Rural entre los años 2007 al 2014.

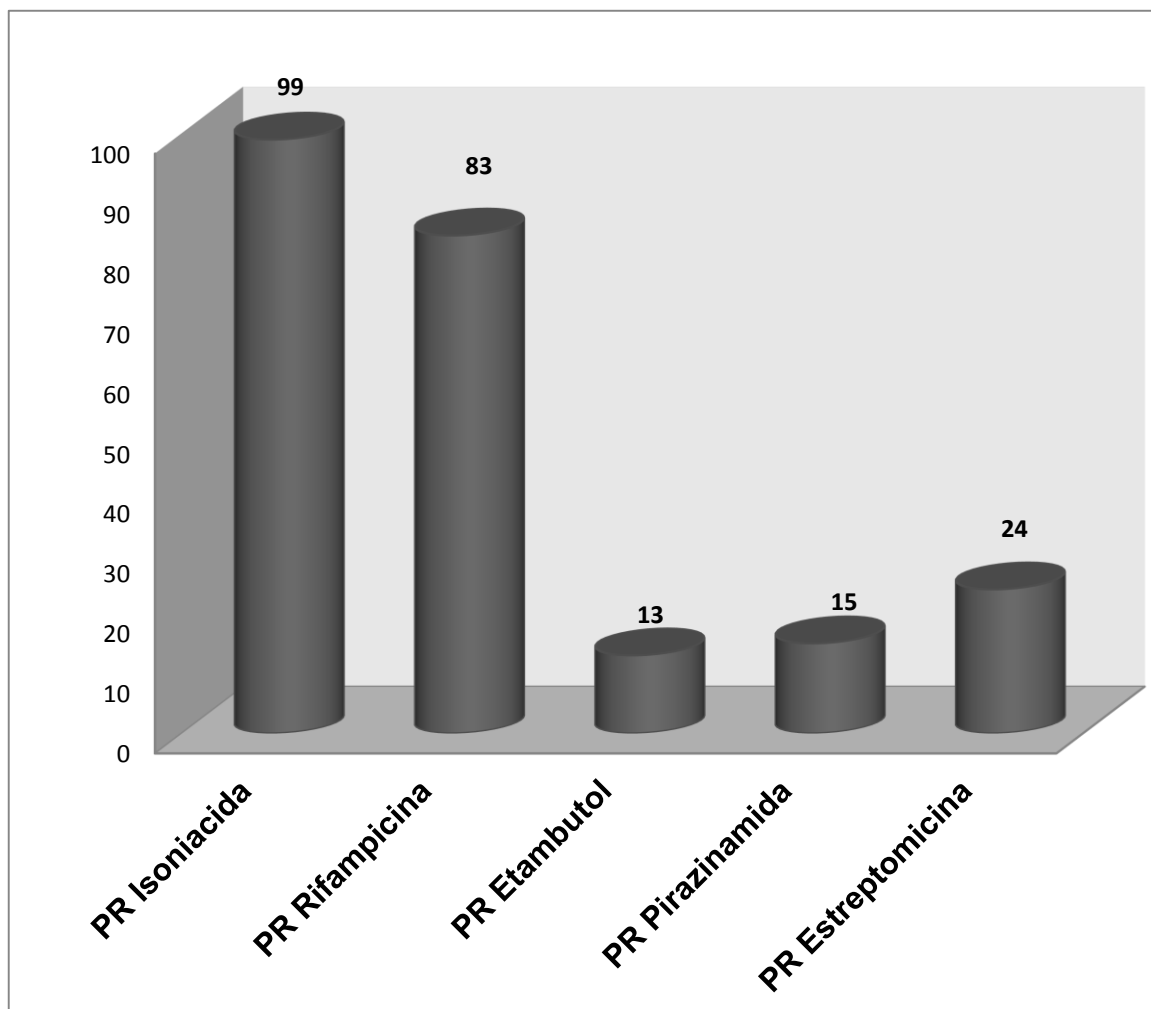
GRÁFICO Nº 3: RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON TBC PULMONAR POR SEXO – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el presente Gráfico de Líneas en donde se evalúa el Género en Pacientes con TBC Pulmonar Resistente se obtiene que la tendencia fuera mayor en el Sexo Masculino (57 pacientes) comparado a la tendencia variable en el Sexo Femenino (43 pacientes) entre los años 2007 al 2014.

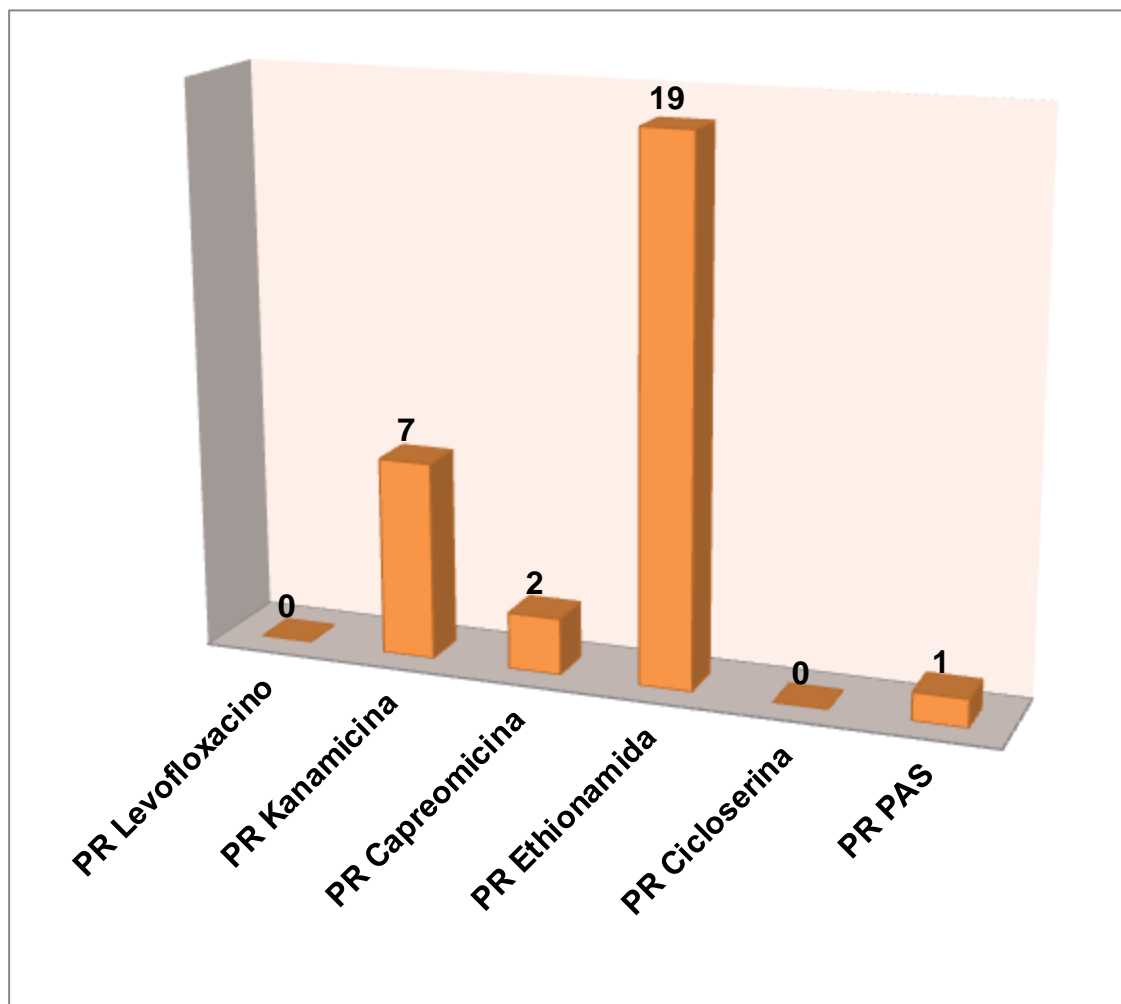
**GRÁFICO Nº 4: RESISTENCIA ANTIMICROBIANA CON DROGAS DE 1ª
LÍNEA EN PACIENTES CON TBC PULMONAR – HOSPITAL SANTA ROSA
– 2007/2014.**



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el Presente Gráfico de Barras que evalúa el Patrón de Resistencia del *Mycobacterium Tuberculosis* con drogas de Primera Línea se obtuvo que la Isoniacida fué el fármaco con mayor resistencia con 99 pacientes, seguido de Rifampicina con 83 pacientes con TBC Pulmonar Resistente diagnosticados en el Hospital Santa Rosa entre los años 2007 al 2014.

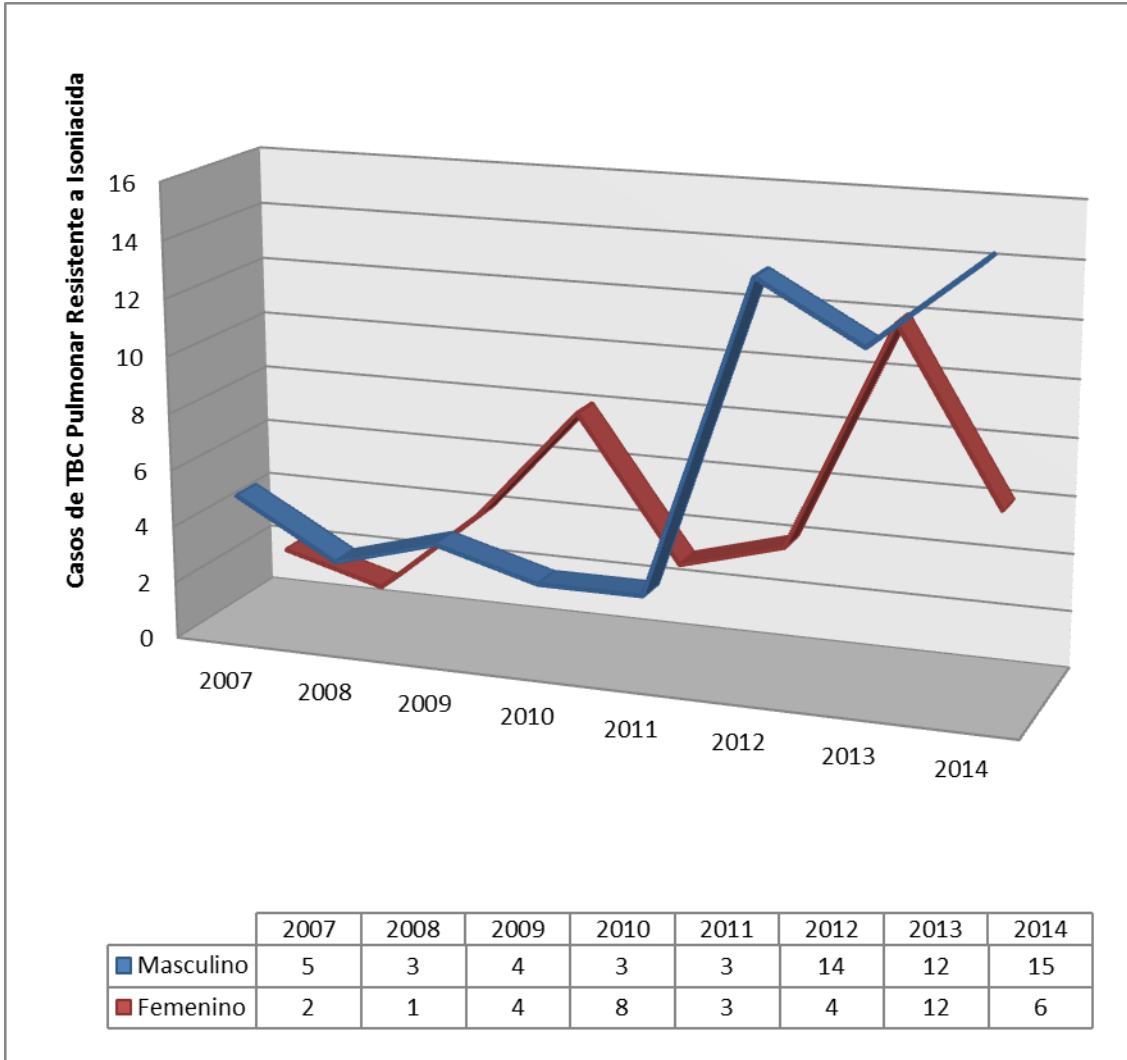
**GRÁFICO N° 5: RESISTENCIA ANTIMICROBIANA CON DROGAS DE 2ª
LÍNEA – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.**



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el Presente Gráfico de Barras que evalúa el Patrón de Resistencia del *Mycobacterium Tuberculosis* con drogas de Segunda Línea se obtuvo que la Ethionamida es el fármaco con mayor resistencia con 19 pacientes, seguido de Kanamicina con 7 pacientes con TBC Pulmonar Resistente diagnosticados en el Hospital Santa Rosa entre los años 2007 al 2014.

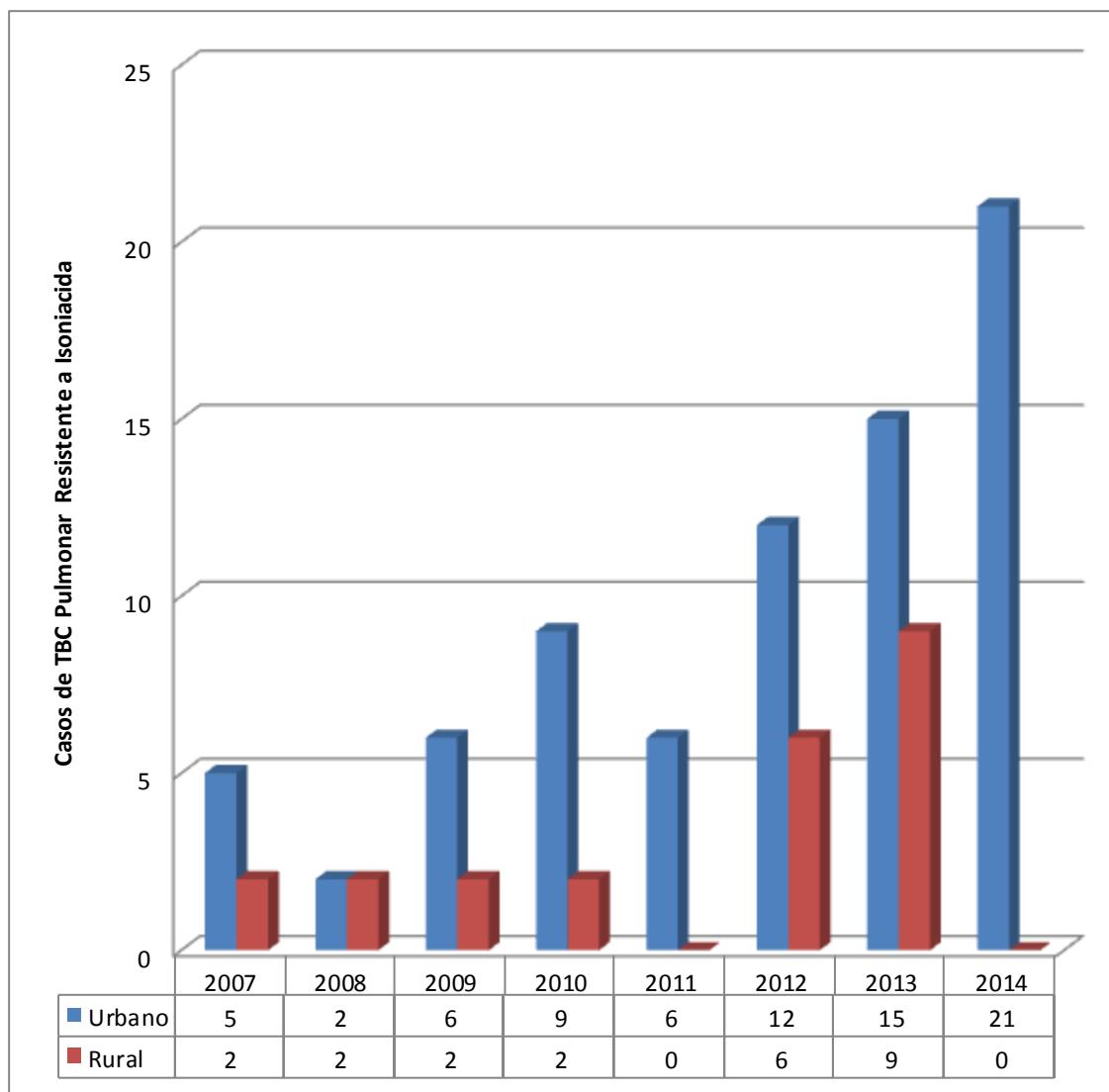
**GRÁFICO Nº 6: CASOS DE PACIENTES TBC PULMONAR CON
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A ISONIACIDA SEGÚN GÉNERO –
HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.**



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el presente gráfico de líneas en donde se evalúa la Resistencia Antimicrobiana por Isoniacida del *Mycobacterium Tuberculosis* según Género, se obtuvo que la Tendencia es mayor en el sexo Masculino con 59 pacientes en el periodo correspondiente del año 2007 al 2014.

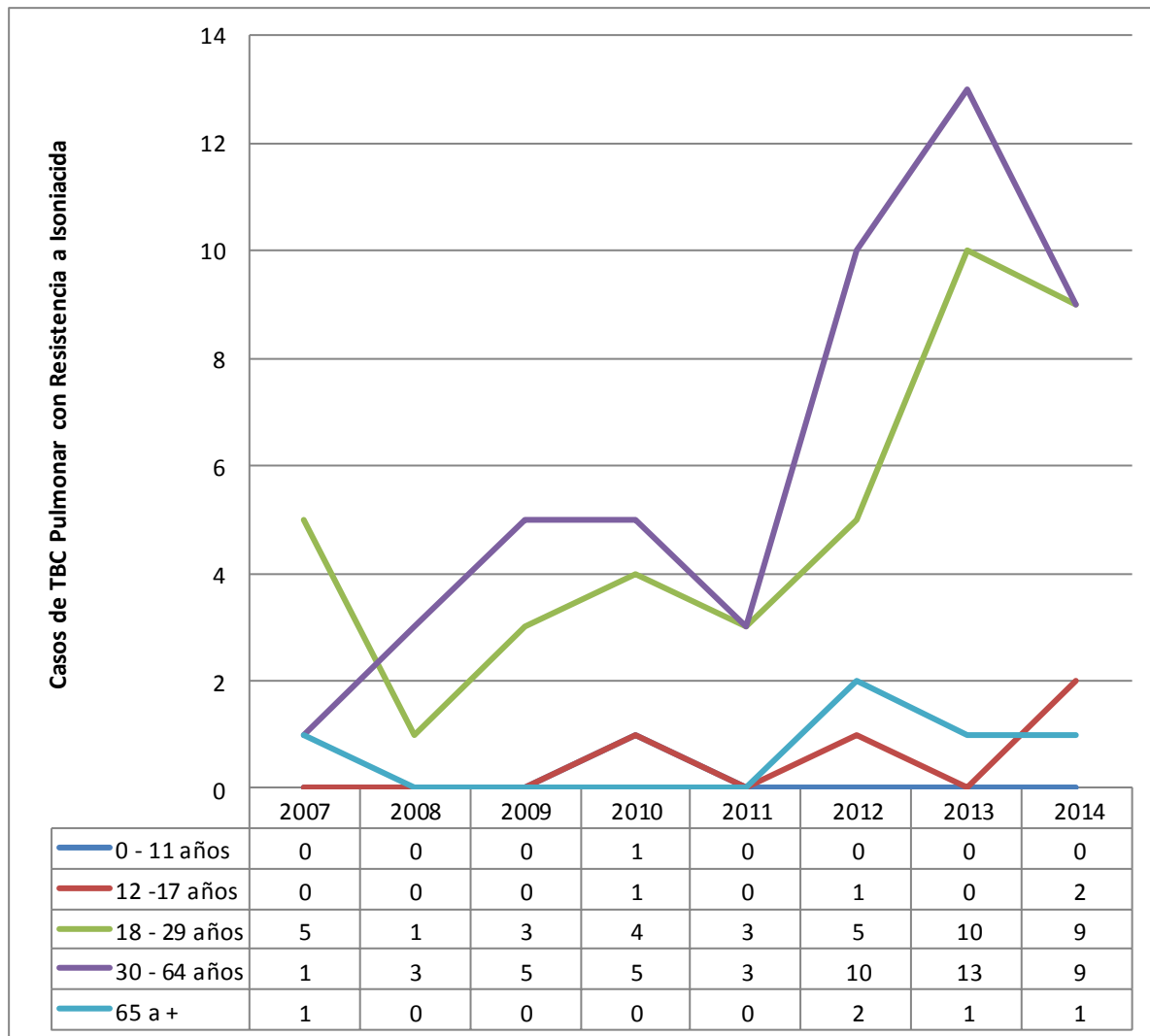
GRAFICO Nº 7: CASOS DE PACIENTES TBC PULMONAR CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A ISONIACIDA SEGÚN PROCEDENCIA – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el presente gráfico de barras en donde se evalúa la Resistencia Antimicrobiana por Isoniacida del *Mycobacterium Tuberculosis* según Procedencia, se obtuvo que los pacientes residen en mayor proporción de zonas Urbanas con un total de 76 casos entre los años 2007 al 2014.

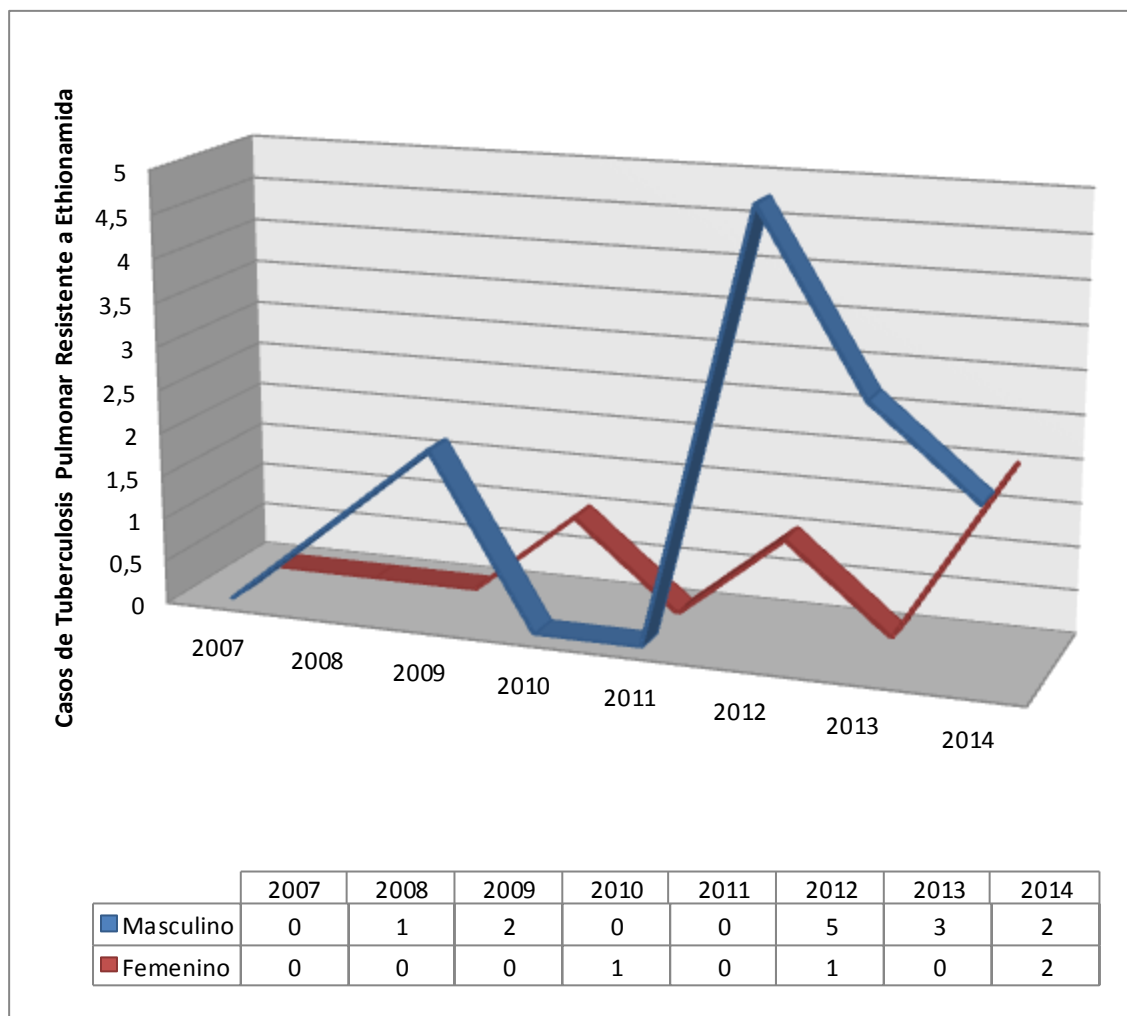
GRÁFICO N° 8: CASOS DE PACIENTES TBC PULMONAR CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A ISONIACIDA SEGÚN CICLO DE VIDA – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el presente gráfico en donde se evalúa la Resistencia Antimicrobiana por Isoniacida del *Mycobacterium Tuberculosis* según Ciclo de Vida, se obtuvo que la mayor proporción de casos se presentan en la Etapa de Vida Adulto (30 – 64 años) y en la Etapa de Vida Adolescente (18 – 29 años) durante los años 2007 al 2014.

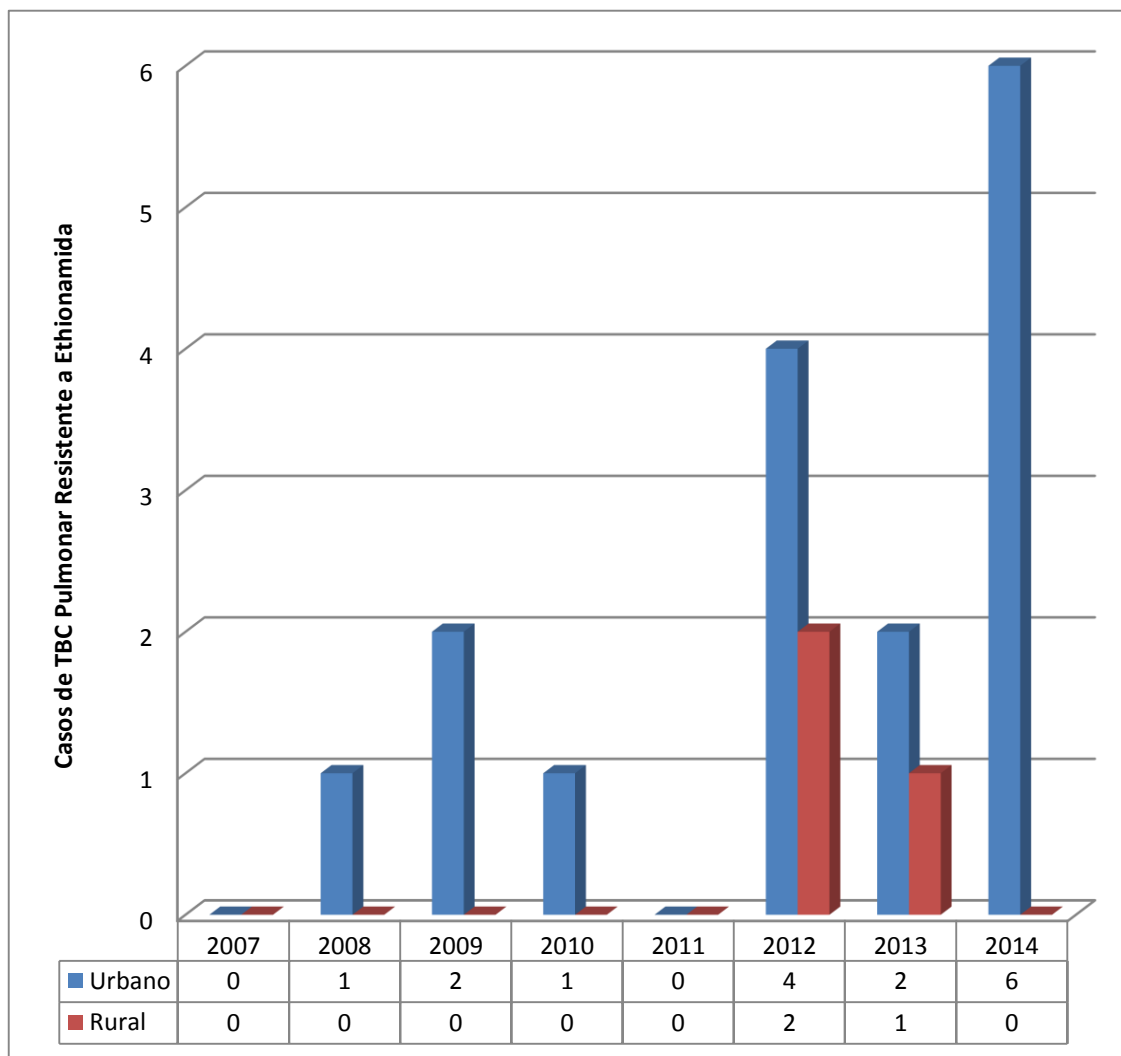
GRÁFICO Nº 9: CASOS DE PACIENTES TBC PULMONAR CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A ETHIONAMIDA SEGÚN GÉNERO – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el presente gráfico de líneas en donde se evalúa la Resistencia Antimicrobiana por Ethionamida del *Mycobacterium Tuberculosis*, según Género, el sexo masculino presento más casos con respecto al género femenino en los años 2007 al 2014.

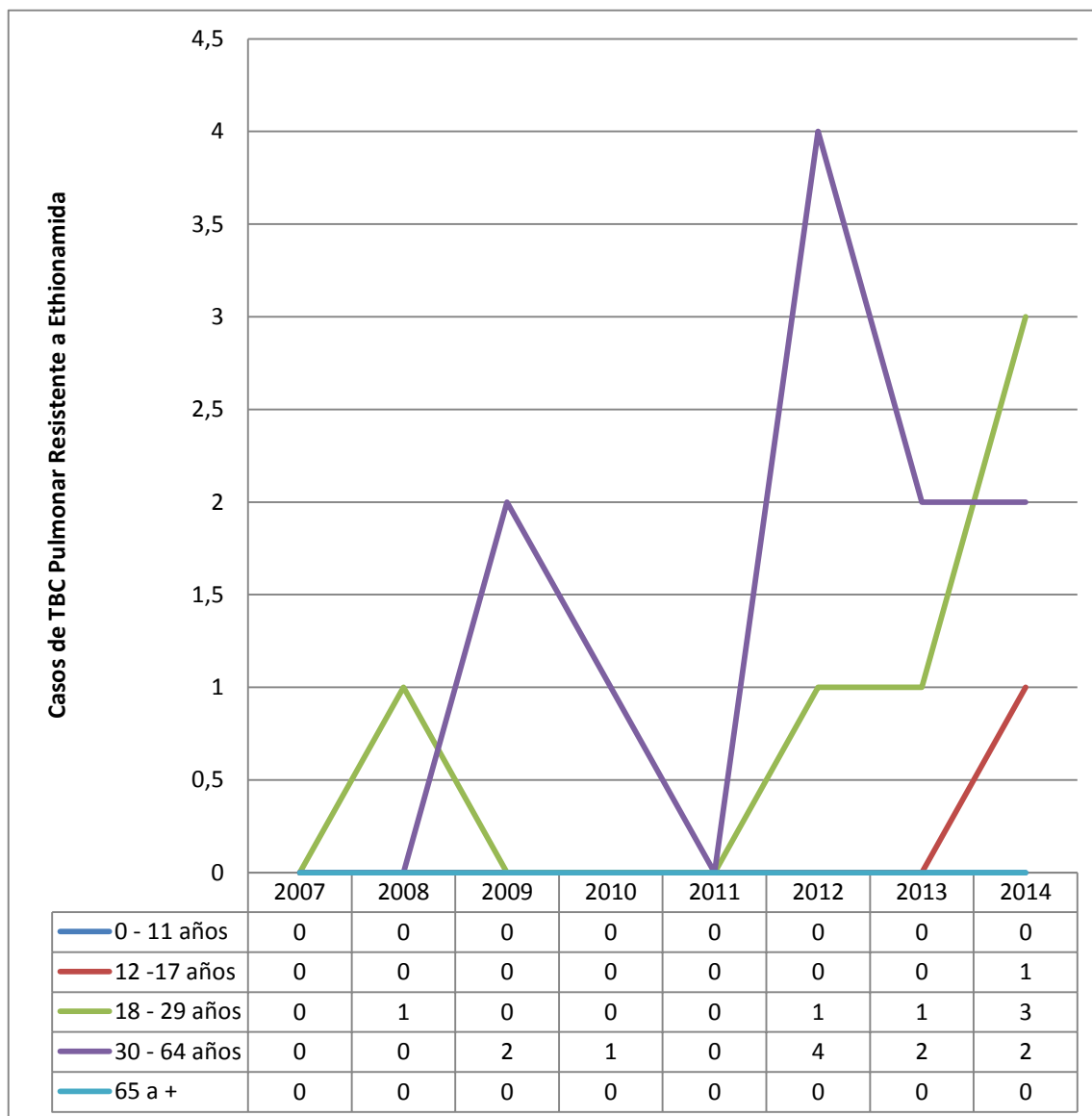
GRÁFICO N° 10: CASOS DE PACIENTES TBC PULMONAR CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A ETHIONAMIDA SEGÚN PROCEDENCIA – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014

En el presente gráfico de barras en donde se evalúa la Resistencia Antimicrobiana por Ethionamida del *Mycobacterium Tuberculosis* según Procedencia se obtuvo que la mayoría de casos residen en Zonas Urbanas entre los años 2007 al 2014.

GRÁFICO N° 11: CASOS DE PACIENTES TBC PULMONAR CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A ETHIONAMIDA SEGÚN CICLO DE VIDA – HOSPITAL SANTA ROSA – 2007/2014.



Fuente: Registro de Casos de TBC Pulmonar Resistente del Programa Control de la TBC – Hospital Santa Rosa – 2007/2014.

En el presente gráfico en donde se evalúa la Resistencia Antimicrobiana por Ethionamida del *Mycobacterium Tuberculosis* según Ciclo de Vida se obtuvo que la mayoría de casos se presentó en la Etapa de Vida Adulto (30-64 años) y la Etapa de Vida Adolescente (18-29 años) en los años 2007 al 2014.

CAPÍTULO IV

4.1 DISCUSION

La Incidencia de pacientes con TBC Pulmonar por Complejo *Mycobacterium Tuberculosis* con Resistencia Antimicrobiana tiene ascendencia regional y es prioridad sanitaria en Madre de Dios, ya que como región nos encontramos en el primer lugar en el Perú, el Grupo Etéreo más comprometido según la presente investigación comprende las edades de 30 a 64 años (Etapa de Vida Adulto) y de 18 a 29 años (Etapa de Vida Adolescente) y esto tiene sustento estadístico ya que la Población Economicamente Activa (PEA) se encuentra en estas edades en la Región de Madre de Dios, debido a la minería informal, extracción de madera y otras actividades productivas (Gráfico1) estos resultados son discutibles con respecto al trabajo de investigación publicado en el año 2009 cuyo autor Rodríguez Hidalgo, L. et al, en el Perú, desarrollo la investigación titulada Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en la región La Libertad 1998 – 2007 en donde el promedio de edad fue 38.1 años de edad, entendible por tener realidades sociales diferentes.⁸

También el presente trabajo de investigación determinó que el género predominante fue el sexo masculino y que la mayoría de los pacientes procedían de zonas urbanas (Gráfico 2 y 3) y esto se explica que la mayoría de personas que laboran en minería o en la extracción de la madera o castaña provienen de otras regiones pero que al trabajar por años estas actividades productivas terminan residiendo en la capital de provincia y que por condiciones sociales deficientes desarrollan la enfermedad y ello es

comparable con el trabajo de investigación en el año 2008 cuyo autor Bernabé, Ortiz, A. en el Perú, desarrollo la investigación titulada Factores asociados a supervivencia en pacientes con Tuberculosis en Lima cuyos resultados determinó que las condiciones sociales son fundamentales en el desarrollo de esta enfermedad y por ende el riesgo de Multidrogoresistencia.⁷

Asimismo, el presente trabajo de investigación que dentro de los Fármacos de primera línea el mayor responsable de Resistencia Antimicrobiana es la Isoniacida y dentro de los Fármacos de segunda línea el mayor responsable es la Ethionamida (Gráficos 4 y 5) y que guarda diferencias con los trabajos de investigación en el año 2011 cuyo autor Vasquez, M. et al en Bolivia, desarrollo la investigación titulada Análisis bacteriológico y molecular de *Mycobacterium tuberculosis* en donde el principal fármaco responsable fue Rifampicina,¹² ello puede incentivar a otras investigaciones futuras como estudios en genética a fin de determinar el gen causante en la Resistencia Antimicrobiana a Isoniacida y si guarda alguna relación con la migración de personas a la región por motivos laborales.

También en el presente trabajo se determinó que dentro de la Resistencia Antimicrobiana por Isoniacida con respecto a la condición sociodemográfica no ha variado con respecto a otros fármacos (Gráficos 6, 7 y 8) muy similar al trabajo de investigación publicado en el año 2012 cuyo autor Enrique Arena, N et al, en la ciudad de Armenia, desarrollo la investigación titulada Características clínicas y sociodemográficas de los casos con tuberculosis resistente en el municipio de Armenia, Quindío. Por lo que la Dirección de Salud de Madre de Dios puede tener una herramienta técnica para establecer

estrategias y se pueda actuar de manera multidisciplinaria a fin de controlar el incremento de casos.¹⁴

Por último, el presente trabajo de investigación también determino que dentro de los Fármacos de segunda línea el mayor responsable de Resistencia Antimicrobiana es la Ethionamida (Gráficos 9,10,11) y que como en la anterior discusión no existe variación en las condiciones sociodemográficas del paciente con TBC Pulmonar Resistente, sin embargo existen pocos trabajos de investigación relacionado a la Resistencia Antimicrobiana relacionado a Ethionamida, ya que los trabajos de investigación vigentes como el publicado en el año 2015 cuyo autor Blanquer, R et al, en España, desarrollo la investigación titulada Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES, no hace mención a fármacos de segunda línea, por lo que estos resultados obtenidos en la presente investigación puedan fomentar publicaciones relacionadas.¹⁵

4.2 CONCLUSIONES

- Los Patrones de Resistencia Antimicrobiana del *Mycobacterium Tuberculosis* en la Región de Madre de Dios en la presente investigación muestra que el fármaco responsable es la Isoniacida y muy de cerca la Rifampicina entre los años 2007 al 2014.
- Dentro de los fármacos de segunda línea el mayor responsable de Resistencia Antimicrobiana fue la Ethionamida.
- La Condición Sociodemográfica es muy importante en la investigación sobre Resistencia Antimicrobiana del *Mycobacterium Tuberculosis* ya

que guarda relación con la incidencia de casos presentes en la Región de Madre de Dios y que puede variar en otras regiones del país.

- La Etapa de Vida Adulto y Adolescente presenta la mayor cantidad de casos de TBC Pulmonar Resistente a Isoniacida, siendo el género Masculino y la procedencia Urbana los de mayor casuística, producto de las actividades productivas en la región.
- No existen trabajos de investigación relacionados con Resistencia Antimicrobiana en fármacos de segunda línea por lo que es imprescindible realizar trabajos de investigación ya que la región de Madre de Dios se encuentra en el primer lugar a nivel país en casos de TBC Pulmonar y con una importante tasa de TBC Multiresistente.

4.3 RECOMENDACIONES

El trabajo de investigación brinda una herramienta técnica para que se tenga en cuenta en futuros trabajos de investigación relacionados al perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con TBC Pulmonar. Entender que el problema de la TBC Pulmonar tiene efectos sociales y que estos estudios de investigación muy escasas en la región por cierto a pesar de ocupar los primeros lugares en incidencia, deben servir para la toma de decisiones con énfasis multisectorial y lograr el control de la enfermedad.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Rojas HS. Futuro de la Resistencia a Drogas Antituberculosas en el Perú. Revista Perú Medicina Experimental en Salud Pública. 2003; 20(2).
2. Moreira, C.. Resistencia Inicial a drogas antituberculosas en Buenaventura - Colombia. BIOMEDICA. 2004; 73(9).
3. Martínez D, Salazar M, Castillejos M, Sancho C. Respuesta al tratamiento antituberculosis en pacientes con historia de tratamientos previos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en México. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México. 2006 Octubre-Diciembre; 19(4).
4. Mendoza, A. Evidencia de Tuberculosis con resistencia extendida a drogas de segunda línea (TBC XDR) en el Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública 2007; 24(3).
5. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe J, Caminero J, Caylà J. Diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis. Archivos de Bronconeumología. 2008; 44(10).
6. Tost J, Vidal R, Maldonado J, Caylà J. Efectividad y tolerancia de las pautas de tratamiento antituberculoso sin isoniacida y/o rifampicina. Análisis de 85 casos. Archivos de Bronconeumología. 2008 setiembre; 44(9).
7. Bernabé A. Factores asociados a supervivencia en pacientes con Tuberculosis en Lima, Perú. Revista Chilena de Infectología, 2008 abril; 25(2).
8. Mendoza A. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y

- situación actual. Acta Medica Peruana. 2008.
9. Rodríguez L, Concepción L, Gonzáles D, Alquilar O. Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en la región La Libertad 1998 – 2007. Revista Medica Vallejana. 2009; 6(1).
 10. Bayona J. Nuevos fármacos antituberculosos. Acta Médica Peruana. 2009; 26(4).
 11. Asencios L, Quispe N, Mendoza - Ticona A, Leo E, Vasquez L. Vigilancia nacional de la resistencia a medicamentos antituberculosos, Perú 2005-2006. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2009 setiembre; 26(3).
 12. Arnez R, Ayllón L, Castro R, Lozano C. El Método MODS, una Alternativa para el Diagnóstico de la Tuberculosis y la Detección de Cepas Multidrogoresistentes. Revista Científica Ciencia Médica. 2010 diciembre; 13(2).
 13. Horna O. Prevalencia de Tuberculosis en una zona marginal del Distrito de Ate Vitarte. Tesis Doctoral. 2010.
 14. Mendoza R, De Donato M, de Waard J, Takiff H, Bello T, Chirinos G. Susceptibilidad de M. tuberculosis a drogas antituberculosas, determinada por dos técnicas, en el estado Sucre, Venezuela. Investigación Clínica. 2010 diciembre; 51(4).
 15. Culqui D, Trujillo O, Cueva N, Aylas R, Salaverry O, Bonilla C. Tuberculosis en la población indígena del Perú 2008. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2010 marzo; 27(1).

16. Vasquez A, Camacho M, Molina J. Análisis bacteriológico y molecular de *Mycobacterium tuberculosis* rifampicina resistente aislados en siete regiones de Bolivia. *BIOFARBO*. 2011 diciembre; 19(2).
17. Torres J. Conglomerado de casos de Tuberculosis Multidrogorresistente en un Colegio del Distrito de Ica, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2011 setiembre; 28(3).
18. Arenas N. Características clínicas y sociodemográficas de los casos con tuberculosis resistente en el Municipio de Armenia, Quindío. *Infectio - Asociación Colombiana de Infectología*. 2012 marzo; 16(3).
19. Romay Z, Arraiz N, Fuenmayor A, Ramirez C, Rojas L, Paris R. Detección de la mutación S315T en el gen *katG* como estrategia para identificación de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniacida en un laboratorio de referencia. *Revista Chilena de Infectología*. 2012 diciembre; 29(6).
20. Rodríguez L, Concepción L, Gonzáles L, Alquizar O, Guerra J, Gamarra E, et al. Patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en la Región la Libertad - Perú. *SCIENDO*. 2012 Abril; 15(1).
21. Fescina P, Membriani E, Limongi L, Putruele A. Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su a comorbilidades en pacientes tratados en un Hospital Universitario. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2013 junio; 13(2).
22. Avalos A, Imán F, Virú M, Cabrera J, Zárate A. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2014 setiembre; 75(3).

23. Blanquer R, Rodrigo T, Casal M, Ruiz J, García J, Calpe J, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. Archivos de Bronconeumología. 2015 enero; 51(1).



ANEXOS:

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nº pacientes / total								

Edad								
0 – 11								
12 – 18								
19 – 25								
25 – 64								
65 +								

Sexo								
M								
F								

Procedencia								
Rural								
Urbana								

Medicamentos								
Farmacos de 1ª Línea								
Isoniacida								
Rifampicina								
Etambutol								
Pirazinamida								

Farmacos de 2ª Línea								
Levofloxacino								
Kanamicina								
Etionamida								
Cicloserina								
PAS								