

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**  
**ESPECIALIDAD DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**



PROYECTO DE TESIS

**“PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD MICROBIANA A  
ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE  
RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018”**

PRESENTADO POR:

BACHILLER ROBERTO RANDOLL RETAMOZO CORDOVA

ASESOR(ES): LIC TM NILDA BERRIO GAVIDIA

TACNA, 2019

### *DEDICATORIA*

*A Dios por guiar mi camino y por darme la perseverancia para lograr mi propósito en la vida. A los angelitos que desde el cielo me dieron su apoyo.*

*A mis papas Roberto y Marilú, quienes me vieron crecer y siempre estuvieron a mi lado motivándome, dándome su apoyo y guiándome en el camino de la vida.*

*A mi hermana Karen, mi ejemplo, mi amiga y a quien siempre estaré agradecido por darme su apoyo en los momentos en los que más necesite de alguien.*

*A mis abuelitos, Marcelino y Beatriz, dos magníficas personas que son mi motor de vida, gracias por tanto.*

*A mi Lic TM Sherley Perez, quien con su orientación me guio en este peldaño final, y asimismo en la etapa universitaria. Con orgullo ambos logramos este paso final.*

*A todos los licenciados quienes me formaron profesionalmente en mis distintas etapas de estudiante. Y amigos quienes me apoyaron en todo momento Harvey, Eduardo, Diana, Cristian, Jessica.*

### AGRADECIMIENTO

*En primera instancia agradecer a la Universidad Privada de Tacna por la formación Profesional brindada.*

*De igual forma agradecer a los jurados: Dr Marco Rivarola, Lic Kattia Carrasco, Lic Elliot Salazar por evaluarme y por brindarme sus aportes.*

*A la Red de Salud Tacna por darme acceso a la información requerida en el PCT, y a sus historias clínicas.*

*Agradecer a la Lic TM Nilda Berrio Gavidía por su asesoramiento, orientación y motivación.*

*Asimismo agradecer el asesoramiento brindado por el Dr Victor Arias Santana.*

## RESUMEN

**TÍTULO:** Perfil de resistencia y sensibilidad microbiana a antibióticos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna, 2015-2018

**OBJETIVOS:** Conocer el perfil de resistencia y sensibilidad microbiana a antibióticos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente y extremadamente resistente de la Red de Salud Tacna, 2015-2018

**MATERIALES Y METODOS:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico. Se trabajó con todos los pacientes con diagnóstico TBC MDR y XDR registrados en el PCT de la Red de Salud Tacna del año 2015 al 2018.

**RESULTADOS:** El perfil de sensibilidad y resistencia por el método genotype mostró un 95.5% de resistencia a Isoniazida y un 54.5% de resistencia a Rifampicina. Mientras que el perfil de sensibilidad y resistencia por el método convencional fue de 81.8% de resistencia a Isoniazida, 59.1% de resistencia a Rifampicina, 31.8% de resistencia a Estreptomina en relación a medicamentos de primera línea. 9.1% de resistencia a Etionamida y 4.5% de resistencia a Levofloxacino. Hubo 100 % de sensibilidad a Ciprofloxacino, Kanamicina y Capreomicina en relación a medicamentos de segunda línea.

**CONCLUSIONES:** Según este estudio, se concluye un gran porcentaje de pacientes resistentes a isoniazida y a rifampicina en casos de TBC MDR para ambos métodos, sin embargo hubo una mejor relación para el antibiótico Rifampicina que para Isoniazida.

**PALABRAS CLAVE:** Sensibilidad, Resistencia, Tuberculosis Multidrogoresistente, Tuberculosis Extremadamente Resistente.

## ABSTRACT

**TITLE:** Profile of antibiotic resistance and microbial sensitivity in patients diagnosed with resistant and extremely resistant multidrug tuberculosis in the Tacna health network, 2015-2018.

**OBJECTIVE:** Know the profile of antibiotic resistance and microbial sensitivity in patients diagnosed with multidrug-resistant and extremely resistant tuberculosis of the Tacna Health Network, 2015-2018.

**MATERIAL AND METHODS:** Observational, cross-sectional, retrospective and analytical study. We worked with all patients diagnosed with MDR and XDR TBC registered in the PCT of the Tacna Health Network from 2015 to 2018.

**RESULT:** The sensitivity and resistance profile by the genotype method showed 95.5% resistance to Isoniazide and 54.5% resistance to Rifampicin. While the sensitivity and resistance profile by the conventional method was 81.8% resistance to Isoniazide, 59.1% resistance to Rifampicin, 31.8% resistance to Streptomycin in relation to first-line medications. 9.1% resistance to ethionamide and 4.5% resistance to levofloxacin. There was 100% sensitivity to Ciprofloxacin, Kanamycin and Capreomycin in relation to second-line medications.

**CONCLUSIONS:** According to this study, a large percentage of patients resistant to isoniazid and rifampicin in cases of MDR TB for both methods, however, there was a better relationship for the antibiotic Rifampicin than for Isoniazide.

**KEYWORDS:** Sensitivity, Resistance, Multidrug-resistant Tuberculosis, Extremely Resistant Tuberculosis.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I .....	2
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	2
1.1 Fundamentación del Problema .....	2
1.2 Planteamiento del problema .....	6
1.3 Objetivos de la Investigación .....	6
1.3.1. Objetivo General .....	6
1.3.2. Objetivos específicos.....	7
1.4 Justificación .....	8
CAPITULO II.....	9
REVISIÓN DE LA LITERATURA .....	9
2.1 Antecedentes de la investigación.....	9
2.2 Marco teórico .....	18
2.2.1 Tuberculosis multidrogo resistente.....	18
2.2.2 Esquema de Tratamiento .....	19
2.2.3 Resistencia a medicamentos.....	21
2.2.3.1 Definiciones de resistencia a los medicamentos .....	23
2.2.4 Ubicación de la enfermedad tuberculosa resistente a los medicamentos .....	24
2.2.5 Causas de la MDR-TB.....	25
2.2.6 Aspectos Laboratoriales .....	26

2.2.7 Organización de la red de laboratorio .....	28
2.2.8 Pruebas de Laboratorio .....	30
2.2.8.1 Pruebas de Detección.....	30
2.2.8.2 Pruebas de Sensibilidad .....	35
2.2.9 Limitaciones de DST .....	39
CAPITULO III .....	41
HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES.....	41
3.1 Hipótesis .....	41
3.2 Operacionalización de las variables.....	41
CAPITULO IV.....	45
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....	45
4.1 Diseño.....	45
4.2 Población y muestra. ....	45
4.3 Instrumentos de Recolección de datos. (Anexo 1).....	46
CAPITULO V.....	48
PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS .....	48
RESULTADOS.....	49
DISCUSION .....	70
CONCLUSIONES .....	73
RECOMENDACIONES.....	75
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	76
ANEXO 01 .....	86

## INTRODUCCIÓN

Si bien la definición de tuberculosis multidrogo resistente (MDR-TB), desde hace mucho tiempo, está establecido y es ampliamente aceptado, la definición de tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB), es más reciente. El Perú presenta altas tasas de TB-MDR, y ya se han reportado casos de TB-XDR. Las pruebas de sensibilidad buscan detectar los casos con cepas resistentes, permitiendo otorgar el mejor tratamiento al paciente y evitando la propagación de la enfermedad a otras personas(1) (2). La situación de la multidrogo resistencia a drogas antituberculosas en la Región Tacna aún no ha sido estudiada en su conjunto con un enfoque epidemiológico y laboratorio. En la Microred Metropolitana es donde se concentra la mayor cantidad de pacientes atendidos. Aunque hay microredes también consideradas con alta prevalencia de pacientes con tuberculosis, como ser la Microred Cono Norte, no se han realizado estudios como el presente para individualizar la información de lo trabajado en sensibilidad y resistencia a los medicamentos anti tuberculosis en el paciente MDR y XDR. En la presente investigación trataremos de conocer la prevalencia de sensibilidad y resistencia adquirida a los medicamentos antituberculosos según el tipo de fármaco, tipo de tuberculosis, procedencia, edad del paciente, antecedente de anterior tratamiento y contactos con Tuberculosis Multidrogo resistente y Tuberculosis extremadamente resistente, así como comparar el perfil de resistencia según establecimiento de la Red de Salud de Tacna, del año 2015 al año 2018.

Los resultados permitirán establecer patrones de comparación según año de diagnóstico de resistencia y proponer estrategias de prevención en el campo clínico y microbiológico.

## CAPÍTULO I

### EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

#### 1.1 Fundamentación del Problema

El tratamiento inadecuado e incompleto y la mala adherencia al tratamiento han llevado a una nueva forma de resistencia a los medicamentos conocida como tuberculosis resistente a los medicamentos (MDR-TB). MDR-TB se define como la tuberculosis causada por la cepa *Mycobacterium tuberculosis*, que es resistente al menos a la rifampicina e isoniacida entre los medicamentos antituberculosos de primera línea (MDR-TB) además de la resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos a una de los tres inyectables de segunda línea de medicamentos antituberculosos, es decir, amikacina, kanamicina y / o capreomicina.

Las tasas de prevalencia notificadas de MDR-TB de casos totales de MDR son; 6.6% en todo el mundo, 6.5% en los países industrializados, 13.6% en Rusia y Europa del Este, 1.5% en Asia, 0.6% en África y Medio Oriente y 15.4% en la República de Corea. En el 2015, 10.4 millones de personas desarrollaron tuberculosis (TB) y 580,000 de ellos sufrieron tuberculosis multirresistente (MDR-TB). De esos 580,000 casos de MDR-TB, solo 125,000 fueron detectados e informados(3). Un total de 111,000 personas comenzaron a recibir tratamiento de TB-MDR en 2014, mientras que

190,000 pacientes con TB-MDR se estima que murieron, en gran parte debido a la falta de acceso a un tratamiento efectivo(4). El mecanismo de resistencia a los medicamentos puede ser causado por factores genéticos, factores relacionados con el tratamiento previo y otros factores como la comorbilidad con diabetes mellitus(5). Aunque hay alguna evidencia que postula la predisposición genética del huésped es la base para el desarrollo de MDR-TB, los cambios en el contenido genómico son el principal evento subyacente en la aparición de cepas variantes en el complejo M. tuberculosis. Se cree que la mutación espontánea transmitida por cromosomas en M. tuberculosis a tasas predecibles confiere resistencia a los medicamentos antituberculosos. Los factores relacionados con los tratamientos antituberculosos previos consisten en un tratamiento incompleto o inadecuado y también una mala adherencia al tratamiento(5). Una revisión de la literatura publicada sugiere fuertemente que el predictor más poderoso para la presencia de MDR-TB es un historial de tratamiento de Tuberculosis. Muchos casos nuevos de MDR-TB son creados por errores del médico relacionados con el régimen de medicamentos, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento. La tuberculosis multirresistente se desarrolla debido a un error en el manejo de la TB en el pasado, como el inicio de un régimen inadecuado con medicamentos antituberculosos de primera línea, la adición de un solo medicamento a un régimen fallido, la falta de identificación de resistencia preexistente y variaciones en biodisponibilidad de medicamentos antituberculosos que predisponen al paciente al desarrollo de MDR-TB. La falta de adherencia al tratamiento prescrito a menudo es subestimada por los profesionales y es difícil de predecir. Ciertos factores como la enfermedad psiquiátrica, el alcoholismo, la adicción a las drogas y la falta de vivienda pueden predecir la falta de adherencia al tratamiento. El mal cumplimiento

del tratamiento también es un factor importante en el desarrollo de la resistencia adquirida a los medicamentos(6) (7) (8).

La diabetes mellitus ha sido un factor de riesgo bien conocido para la tuberculosis en el pasado. La convergencia global de la aceleración de la pandemia de DM tipo 2, la alta prevalencia de TB y la tuberculosis resistente a los medicamentos durante las últimas dos décadas se ha convertido en un serio desafío para los médicos de todo el mundo. En los últimos años, algunos estudios han demostrado que la tasa de fracaso del tratamiento es más alta en pacientes con TB con DM como comorbilidad. Además, existe una asociación significativa entre DM y MDR-TB. Existe una mayor probabilidad de que la persistencia de bacilos TB esté presente en el esputo de un paciente con TB pulmonar con DM que en pacientes con TB solo después de 5 meses de tratamiento, y esta persistencia hizo necesario un tratamiento más prolongado(9). La presencia de DM en pacientes con TB causa un período más prolongado para la conversión del esputo, por lo que puede convertirse en una causa importante de resultados deficientes del tratamiento en pacientes con TB. Estudios previos mostraron que un mecanismo importante para la aparición de resistencia a los fármacos en los bacilos de la TB es la mutación aleatoria en el genoma bacteriano y la presión de la selección por parte de los medicamentos antituberculosos. La tuberculosis pulmonar en pacientes diabéticos generalmente muestra mayores cargas de micobacterias al inicio del tratamiento, por lo tanto, pueden tener una mayor probabilidad de mutación bacilar y la aparición de MDR-TB con la presentación de mayores cargas bacterianas, se necesita un tratamiento más prolongado para eliminar las bacterias. Por lo tanto, no es sorprendente que una mayor posibilidad de pacientes con TB-MDR se pueda encontrar en esos pacientes. Un estudio farmacocinético indicó que los niveles

plasmáticos de rifampicina eran un 53% más bajos en pacientes con TB con diabetes, lo que podría afectar los resultados del tratamiento(10). Una respuesta inmune inadecuada del huésped también puede ser importante en este efecto negativo de la diabetes. La producción deprimida de IFN- $\gamma$  en pacientes diabéticos se relaciona con la disminución de la respuesta inmune a la infección por TB. La reducción de la respuesta de IL-12 a la estimulación micobacteriana en leucocitos de TB con pacientes diabéticos sugiere un compromiso de la respuesta inmune innata(11).

Existen estudios que la resistencia se debe más comúnmente a la variabilidad farmacocinética y es responsable de la MDR(12). El primer paso en el metabolismo de la isoniazida, por ejemplo, es la acetilación hepática por N-acetil transferasa 2 (NAT2) [10]; NAT2 tiene varios alelos asociados con la acetilación rápida y lenta, que están asociados con el 88% de toda la variabilidad en el aclaramiento sistémico de isoniazida. Se sabe que la eliminación microbiana y la supresión de la resistencia a fármacos de isoniazida se correlacionan mejor con las relaciones del área de 24 horas bajo la curva de tiempo de concentración (AUC) y la concentración máxima a la concentración inhibitoria mínima en muchas especies animales y en pacientes(13).

Lo que más refieren las publicaciones es que la tuberculosis resistente a los medicamentos es un problema creado por el hombre. Mientras que la tuberculosis es cien por ciento curable, la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) es difícil de tratar. La mala administración de la tuberculosis allana el camino a la tuberculosis resistente a los medicamentos. Mejor gestión y control de tuberculosis especialmente resistente a los medicamentos por profesionales experimentados y calificados, acceso al laboratorio de

microbiología estándar, comorbilidad de VIH y tuberculosis, nuevos regímenes de medicamentos antituberculosos, mejores pruebas de diagnóstico, estándares internacionales para medicamentos de segunda línea (SLD) -las pruebas de sensibilidad, la invención de nuevas moléculas antituberculosas y vacunas y el conocimiento de la magnitud real de la MDR-TB son algunos de los temas importantes que deben abordarse para la prevención y el tratamiento eficaz de la MDR-TB(5).

## **1.2 Planteamiento del problema**

¿Cuál es el perfil de resistencia y sensibilidad microbiana a antibióticos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente de la Red de Salud de Tacna ,2015 - 2018?

## **1.3 Objetivos de la Investigación**

### **1.3.1. Objetivo General**

Determinar el perfil de resistencia y sensibilidad microbiana a antibióticos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente de la Red de Salud de Tacna, 2015 - 2018

### 1.3.2. Objetivos específicos

- a. Determinar la prevalencia de sensibilidad y resistencia adquirida a los medicamentos antituberculosos según Tuberculosis Multidrogo resistente y Tuberculosis extremadamente resistente de la Red de Salud de Tacna, 2015- 2018
- b. Identificar los fármacos resistentes según tipo de prueba, procedencia, edad del paciente, y contactos multidrogoresistentes de la Red de Salud de Tacna, 2015 al 2018.
- c. Comparar el perfil de resistencia según medicamento y establecimiento de procedencia de la Red de Salud de Tacna, 2015- 2018.

## 1.4 Justificación

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte atribuida a un único microorganismo en todo el mundo. Los líderes de las naciones (los G 20, los veinte principales líderes del mundo) han destacado recientemente que la resistencia a los antimicrobianos representa una creciente amenaza para la salud pública y el crecimiento económico en todo el mundo y que fomentar la investigación y el desarrollo contra la tuberculosis, entre otros patógenos y enfermedades, debe ser una prioridad internacional(14). Entre 2009 y 2016, el número de pacientes identificados con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB), definida por la resistencia de *M. tuberculosis* contra al menos la rifampicina y la isoniazida, aumentó anualmente en más del 20%(15). En 2016, se identificaron 8014 pacientes en 72 países con tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos (XDR-TB)(16). Actualmente sería necesario investigar el comportamiento de la drogo resistencia en tuberculosis en nuestra localidad y diferenciarla por establecimientos de salud en una Microred que abarca la mayor parte de pacientes en la región. Aunque otras microredes, como la de Cono Norte en la Región de Tacna, también amerita una investigación similar.

## CAPITULO II

### REVISIÓN DE LA LITERATURA

#### 2.1 Antecedentes de la investigación

Asencios, en el Perú Determinó la prevalencia de resistencia a medicamentos antituberculosos en el Perú. Materiales y métodos. Se realizó un muestreo por conglomerados en las 33 regiones de salud de Perú. Se utilizó el método de las proporciones de Canetti en medio sólido Lowenstein Jensen para la susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a medicamentos antituberculosos con isoniacida (INH) rifampicina (RMP), estreptomycin (SM) y etambutol (EMB). Las cepas con resultado de TB MDR se sometieron a susceptibilidad a medicamentos de segunda línea por el método de las proporciones en agar 7H10, en placas. Resultados. Se analizaron 1809 cultivos de pacientes nuevos y 360 de antes tratados. El 51,6% residía en Lima y el 59,3% fueron varones. La prevalencia nacional de la resistencia primaria fue de 23,2% (IC95%: 21,3 - 25,1) y la resistencia adquirida fue de 41,7% (IC95%: 36,5 - 46,8). Se detectó 180 casos de TB MDR de los cuales la prevalencia de TB MDR primaria fue 5,3% (IC95%: 4,2 - 6,3) y la adquirida fue de 23,6% (IC95%: 19,2 - 28,0). El 20% de aislamientos de pacientes nunca tratados en Lima fueron resistentes a INH o RIF. La resistencia global y la TB MDR primarias fueron más prevalentes en Lima que en el resto del país. La TB XDR estuvo presente en el 5,9% de pacientes con TB MDR y el 36% de las cepas de TB MDR fueron resistentes a por lo

menos una droga de segunda línea. Conclusiones. Comparado con los estudios previos, la resistencia a drogas antituberculosas primaria y adquirida se ha incrementado significativamente en los últimos 10 años en Perú(17).

Bonilla en el Perú, y específicamente en Lima, refiere que un conocimiento profundo de las epidemias de tuberculosis nos permite aplicar de manera eficaz las herramientas disponibles para el control de la TB, y la utilidad de las intervenciones aumenta, habiendo logrado avances considerables en la prevención y control de la TB. La capacidad de diagnóstico para TB resistente a múltiples fármacos (TB-MDR) y TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) también se ha mejorado y aumentado. Sin embargo, MDR-TB, XDR-TB, TB / VIH-SIDA, estigma, discriminación y complicadas intervenciones técnicas, socioeconómicas y culturales significan un gran desafío para nosotros. El 58% de todos los casos de TB, el 82% de la TB-MDR y el 93% de los casos de TB-XDR han sido reportados por Lima y Callao. El primer caso de XDR-TB se informó en 1999, y hasta agosto de 2008, el número de casos acumulados es 186, y el 85% de ellos se concentran en la Victoria, el centro de Lima, San Martín de Porres, San Juan de Lurigancho, Ate, Santa Anita y los distritos de El Agustino(18).

Ugarte en el Perú ya desde 2008 y luego en 2013, refiere que los regímenes de tratamiento no adecuado y los problemas de adherencia del paciente han ocasionado que las tasas de resistencia de Mycobacterium tuberculosis hayan aumentado en el mundo, originando así la aparición de las cepas multidrogo resistentes (MDR) y con resistencia extensa a drogas (XDR). El Perú presenta altas tasas de TB-MDR, y ya se han reportado casos

de TB-XDR. Las pruebas de sensibilidad buscan detectar los casos con cepas resistentes, permitiendo otorgar el mejor tratamiento al paciente y evitando la propagación de la enfermedad a otras personas. Esta revisión de pruebas de sensibilidad dirigida al profesional, se ha enfocado en las pruebas de sensibilidad disponibles según la Norma Técnica para el control de la Tuberculosis y otras que se encuentran en investigación(1).

Avalos refiere que en el Perú, Lima y Callao constituyen regiones con riesgo alto de transmisión activa de tuberculosis. La tuberculosis multidrogorresistente se presenta en el 5,54% de los casos nuevos de tuberculosis pulmonar (TB MDR primaria) en Lima y Callao. Sus factores de riesgo no han sido estudiados en pacientes del Callao. Objetivos: Determinar los factores de riesgo para TB MDR primaria en pacientes atendidos en centros de salud de Callao, durante los años 2009- 2010. Diseño: Estudio caso control. Lugar: Centros de Salud de Callao. Participantes: 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. Intervenciones: Toda la información fue obtenida de fuentes secundarias. En el análisis bivariado se calculó el OR de cada covariable. Para el cálculo de los OR multivariados se utilizó modelos de regresión logística. Principales medidas de resultados: Factores de riesgo para TB MDR. 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). Conclusiones: 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(19).

Hidalgo, en el Perú, presenta su trabajo respecto a conocer el perfil de resistencia de los afectados con tuberculosis pulmonar en la población del Seguro Social en la Región La Libertad. El estudio es de tipo descriptivo observacional. Se revisaron resultados de pruebas de sensibilidad de afectados con tuberculosis pulmonar del Seguro Social (EsSalud) de La Libertad. Se sistematizaron los datos en programa Excel 2013. La información fue obtenida de los registros del Laboratorio Referencial de La Libertad del periodo comprendido entre 2007 y 2015. En el análisis estadístico de las variables, se utilizó medidas de frecuencia simple, porcentajes mediante el programa estadístico IBM SPSS 23.0. Se obtuvieron datos de 235 pruebas de sensibilidad de primera línea y 113 de segunda línea. Predominó el género masculino y el grupo etario mayoritario está entre los 51 años a más; la edad promedio fue de 46 años y la población nunca tratada presentó la de mayor frecuencia. Se observó que la mayor frecuencia de resistencia se asoció a isoniacida presentándose en 75 (31,9%) de los afectados por tuberculosis, seguido a Estreptomina en 58 (24,7%), a rifampicina en 44(18,7%) y a etionamida en 13 (11,5%). La tuberculosis multidrogoresistente fue relativamente el de mayor frecuencia, seguido de resistencia a isoniacida sola. Se concluye que la resistencia a isoniacida fue alta; también hubo alta resistencia a rifampicina y etionamida; siendo la tuberculosis pulmonar multidrogoresistente el problema epidemiológico más importante(20).

Ortiz, refiere que tradicionalmente, el diagnóstico de la tuberculosis en pediatría requiere la presencia de varios criterios que incluyen el epidemiológico, clínico, radiológico, tuberculínico y microbiológico, este último consta de métodos convencionales como el cultivo, que es el estándar de oro y métodos de biología molecular para la amplificación de ácidos nucleicos, que tienen mayor auge por la posibilidad de un diagnóstico preciso y más rápido, ya que el bacilo tuberculoso es un microorganismo de crecimiento lento y requiere un número mínimo de 10<sup>4</sup> bacilos en la muestra para ser cultivado, esto dificulta su aislamiento en pacientes paucibacilares e impide el diagnóstico precoz. Las nuevas técnicas de biología molecular se han convertido en una buena opción para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones producidas por el complejo de micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, dada la rapidez en los resultados, su alta sensibilidad y especificidad y la capacidad para detectar la resistencia a fármacos antituberculosos(21).

Rodriguez et al. Proponen la nueva guía con importantes cambios en el manejo de pacientes con tuberculosis multi-drogo-resistente (TB-MDR). Sin embargo, sus recomendaciones se basan principalmente en opiniones de expertos, con niveles muy bajos de evidencia. Las nuevas directrices recomiendan: I. practicar estudios de sensibilidad rápidos a isoniacida y rifampicina o a rifampicina sola al momento del diagnóstico de la tuberculosis, según los recursos disponibles; II. Usar baciloscopia de expectoración y cultivo, en vez de baciloscopia sola, para la monitorización de enfermos TB-MDR durante el tratamiento. III. En el tratamiento de enfermos con TB-MDR se aconseja: 1) emplear una quinolona; 2) emplear una quinolona de reciente generación en vez de una quinolona de más temprana generación; 3) emplear etionamida (o protionamida); 4) en la fase intensiva de tratamiento deben incluirse

cuatro drogas de segunda línea estimadas como efectivas (incluyendo un agente parenteral de entre los de segunda línea: kanamicina, amikacina o capreomicina), así como pirazinamida; 5) los esquemas terapéuticos deben incluir por lo menos pirazinamida, una fluoroquinolona, un agente parenteral (kanamicina, amikacina o capreomicina), etionamida (o protionamida) y cicloserina o ácido p-aminosalicílico si no puede emplearse cicloserina; 6) se recomienda una fase intensiva inicial de 8 meses de duración; 7) se recomienda una duración total de tratamiento de 20 meses, en pacientes sin ningún tratamiento previo por TB-MDR. IV.-Indicar el tratamiento antirretroviral lo más pronto posible en todos los pacientes con VIH y TB-MDR, independientemente del recuento de células CD4, dentro de las 8 primeras semanas de la iniciación del tratamiento de la tuberculosis; V.- Los pacientes con MDR-TB deben ser tratados siguiendo el modelo de manejo principalmente ambulatorio, más que los modelos basados en la hospitalización(22).

Izquierdo refiere en su tesis de grado que el Perú es el segundo país con mayor carga de Tuberculosis y el primero en reportar casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR) en Sudamérica. La resistencia a la rifampicina es considerada por la Organización Mundial de Salud como un marcador para tuberculosis multidrogorresistente, ya que diversos estudios han demostrado que más del 90% de cepas con resistencia a rifampicina en escenarios de alta prevalencia de TB MDR, se comportan como multidrogorresistentes. Por otra parte, la mono resistencia a rifampicina es un fenómeno poco frecuente que no ha sido estudiado ampliamente en nuestro medio. Determinar la proporción de casos con resistencia a rifampicina por prueba de sensibilidad rápida que resultan multidrogorresistente mediante la

respectiva prueba de sensibilidad convencional. Asimismo, determinar la proporción de pacientes con mono resistencia a rifampicina y describir su distribución según condición infección por VIH y tratamiento antituberculosis previo. Se evaluó a los pacientes con tuberculosis pulmonar que cuenten con pruebas de sensibilidad rápida (MODS, GRIESS, Genotype ® MTBDRplus ) con resistencia al menos a rifampicina y cuya cepa haya sido estudiada con una prueba de sensibilidad a drogas de primera línea (proporciones en agar en placa o MGIT) que figuran en la base de datos del Registro Médico Electrónico de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Contra de la Tuberculosis (ESN PCT), durante el año 2013 y que pertenezcan a la jurisdicción Lima y Callao. El 93% de las pruebas con resistencia a rifampicina por prueba de sensibilidad rápida correspondió a cepas con multidrogo resistencia. Asimismo se determinó que el 5% de la muestra total eran monorresistentes a rifampicina por la prueba de sensibilidad convencional, con una proporción de pacientes con infección por VIH baja y con una mayor frecuencia en aquellos sin tratamiento anti tuberculosis previo(23).

Llerena, en Colombia, refiere que la tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial. En 2014, la Organización Mundial de la Salud estimó que se habían presentado 9,6 millones de casos nuevos y 480.000 multirresistentes. La evaluación de la resistencia a fármacos inyectables y a quinolonas se introdujo hace pocos años, por lo cual no se conoce su prevalencia. El objetivo de su trabajo fue conocer la prevalencia de la resistencia a amikacina, kanamicina, capreomicina y ofloxacina en casos de tuberculosis resistente a isoniacida, rifampicina o a ambas, entre 2012 y 2013. Se hizo un estudio de corte transversal con 489 aislamientos resistentes a isoniacida o rifampicina. Las pruebas de sensibilidad

se hicieron con la técnica Bactec MGITTM. Para el análisis de la proporción de la resistencia, los casos se agruparon según el antecedente de tratamiento con medicamentos de segunda línea. En los 438 casos nuevos, la resistencia global a la kanamicina fue mayor (7,1 %; IC95% 4,6-9,6); en los 51 casos previamente tratados, dicha resistencia fue de 27,5 % (IC95% 14,2-40,7). La resistencia global fue mayor en casos con antecedentes de tratamiento con quinolonas y fármacos inyectables. Se encontraron siete casos de tuberculosis extremadamente resistente. El estudio evidenció la presencia de resistencia a fármacos de segunda línea en personas con tuberculosis farmacorresistente sin tratamiento previo o tratadas previamente con quinolonas o fármacos inyectables, estos últimos con mayor porcentaje de resistencia. En consecuencia, es esencial practicar rutinariamente las pruebas de sensibilidad y el análisis de esta información(24).

Rifat, en Bangladesh, encuentra los factores de riesgo para desarrollar tuberculosis multirresistente en Bangladesh. Realizó un estudio de casos y controles en los hospitales del centro, distrito y subdistrito de las zonas rurales y urbanas de Bangladesh. Se incluyeron 250 pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) como casos y 750 pacientes con tuberculosis susceptible a fármacos como controles. Reclutaron casos de los tres hospitales gubernamentales que trataban la tuberculosis multirresistente en Bangladesh durante el período de estudio. Los controles se seleccionaron al azar de aquellas unidades de tratamiento locales que habían remitido los casos. La información se recopiló a través de entrevistas cara a cara y revisiones de registros. La regresión logística no ajustada y multivariable se utilizó para analizar los datos. El historial previo de tratamiento demostró ser el principal factor que contribuye a la TB-MDR en el

análisis univariado. Después de ajustar por otros factores en el análisis multivariable, grupo de edad "18-25" (OR 1.77, IC 1.07-2.93) y "26-45" (OR 1.72, CI 1.12-2.66), algún nivel de educación (OR 1.94, IC 1.32-2.85), servicio y negocios como ocupación (OR 2.88, IC 1.29-6.44, OR 3.71, CI 1.59-8.66, respectivamente), antecedentes de tabaquismo (OR 1.58, CI 0.99-2.5) y diabetes tipo 2 (O 2.56 IC) 1.51-4.34) se asociaron con MDR-TB. El tratamiento previo no se incluyó en el análisis multivariable, ya que se correlacionó con predictores múltiples. Se encontró que el tratamiento antituberculoso previo es el principal factor de riesgo para la TB-MDR. Este estudio también identificó entre 18 y 45 años de edad, cierta educación hasta el nivel secundario, servicio y negocios como ocupación, estado de fumador pasado y diabetes tipo 2 como enfermedad comórbida como factores de riesgo. El programa nacional de tuberculosis debe abordar estos factores de riesgo en la estrategia de control de la TB-MDR. La integración de las actividades de control de MDR-TB con diabetes y programas de control del tabaco es necesaria en Bangladesh(7).

## 2.2 Marco teórico

### 2.2.1 Tuberculosis multidrogo resistente

Para la OMS y el Centro de Control de Enfermedades de EEUU (CDC) un sólo caso de TB XDR y quienes estuvieron en contacto con él, deben ser manejados como una situación de emergencia sanitaria(25). Tuberculosis multirresistente (MDR-TB), definida como tuberculosis causada por organismos que son resistentes a la isoniazida y la rifampicina, dos antiTB de primera línea, continúa amenazando el progreso realizado en el control de la enfermedad. La aparición de una tuberculosis ampliamente resistente a los medicamentos (XDR-TB), definida como MDR-TB que es resistente a cualquiera de las fluoroquinolonas y al menos uno de tres medicamentos de segunda línea inyectables (amikacina, capreomicina o kanamicina), ha aumentado esta amenaza. XDR-TB ha sido identificado en todas las regiones del mundo desde 2006. Los resultados del tratamiento son significativamente peor en pacientes con TB-XDR que en pacientes con TB-MDR. Brotes de XDR-TB en poblaciones con alta prevalencia de VIH han causado alarmantemente altas tasas de mortalidad. La aparición de XDR-TB como una nueva amenaza para el público mundial la salud exige que los funcionarios de salud y los proveedores de atención médica respondan con una estrategia coordinada basada en la estrategia “Paremos la TBC”(26).

La aparición de resistencia a los medicamentos antituberculosos y, en particular, a los medicamentos multirresistentes TB (MDR-TB), se ha convertido en un importante problema de salud pública en muchos países y un obstáculo para un control global eficaz de la TBC.(25)

### **2.2.2 Esquema de Tratamiento**

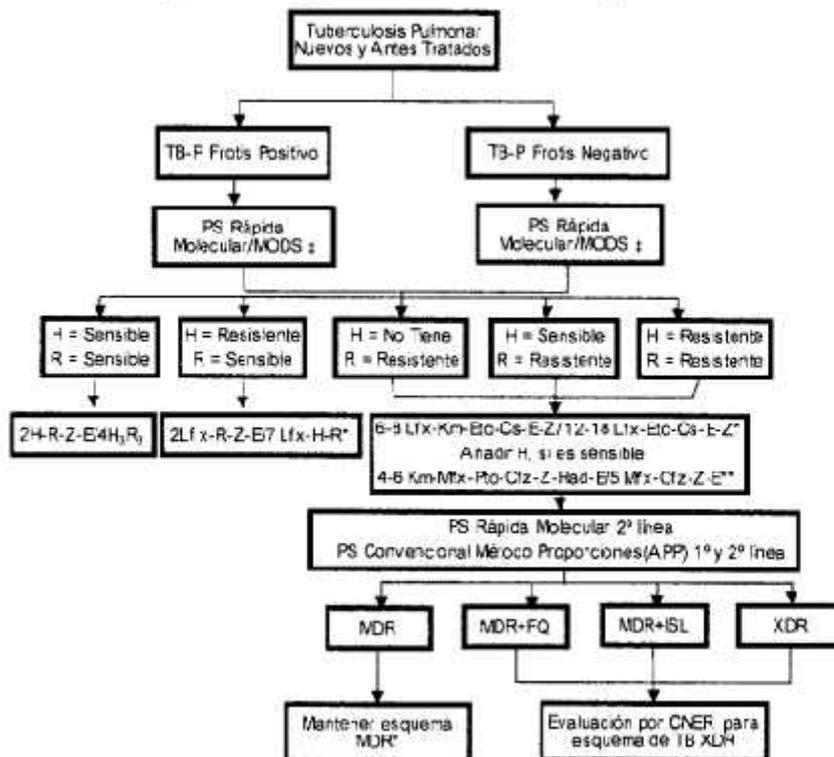
La administración de los esquemas antituberculosos es responsabilidad del personal de salud.

El esquema de tratamiento inicial prescrito por el médico tratante debe ser ratificado o modificado de acuerdo a los resultados de las pruebas de sensibilidad rápidas, dentro de los siete días calendario posteriores a su publicación en el sistema de información electrónico de laboratorio del Instituto Nacional de Salud Netlab.(27)

**PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD MICROBIANA A ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**



**Figura 2: Flujograma de decisiones terapéuticas**



**TB-P:** tuberculosis pulmonar, **PS** prueba de sensibilidad, **H:** Isoniacida, **R:** Rifampicina, **E:** Etambutol **Z:** Pirazinamida, **Lfx:** Levofloxacina, **Km:** Kanamicina **Eto:** Etonamida, **Cs:** Cicloserina, **IQ:** Fluoroquinolonas, **ISL:** Inyectable de segunda línea.  
 \*Estos esquemas deben ajustarse a los resultados de PS convencional. \*\*Esquema acortado  
 ‡ La PS rápida a utilizar es de acuerdo a la disponibilidad de cada región. Genotype, MODS, GenXpert

*Figura N°2: Extraído del Ministerio de Salud (27), Flujograma de decisiones terapéuticas*

### 2.2.3 Resistencia a medicamentos

Muchas patologías por gérmenes actualmente cursan con resistencia los medicamentos que comúnmente veníamos usando a nivel mundial. La tuberculosis no es una excepción: cepas resistentes a la estreptomina fueron identificados dentro de los meses del inicio del uso, a mediados de la década de 1940. De hecho, la aparición de resistencia a los medicamentos fue la razón principal por la que la terapia para la TBC evolucionó para incluir el tratamiento con más de un medicamento hasta por 18 a 24 meses – como estándar de tratamiento por más de dos décadas. El advenimiento de la rifampicina a principios de la década de 1970, permitió una reducción drástica en la duración de la terapia a seis meses, demostrando que la eficacia del tratamiento había mejorado. Pero aquellos familiarizados con la resistencia a los medicamentos en general habrían predicho la aparición de resistencia a lo que ahora se denominan estas drogas de "primera línea", y para mediados de la década de 1990, la mayoría de los países que participaron en una encuesta mundial, tenían casos registrados de MDR-TB con resistencia a medicamentos antituberculosos. Lo peor aún estaba por llegar: en 2006, surgió una tuberculosis ampliamente resistente a los medicamentos (XDR-TB). Esto está definido como resistencia a drogas de primera y segunda línea (XDR-TB se define como TB resistente a múltiples fármacos de primera línea, así como a cualquiera de las fluoroquinolonas y al menos a uno de tres medicamentos de segunda línea inyectables (amikacina, capreomicina o kanamicina) y fue

anunciado rápidamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una grave amenaza emergente para salud pública mundial, especialmente en países con una alta prevalencia de virus de inmunodeficiencia (VIH). De hecho, los informes han identificado XDR-TB en todas las regiones del mundo y, hasta la fecha, se ha demostrado que el resultado del tratamiento es extremadamente pobre(28) (29). En octubre de 2006, los departamentos de OMS para detener la tuberculosis y el VIH organizaron una reunión del Grupo de trabajo mundial sobre XDR-TB en la OMS sede en Ginebra, Suiza, en respuesta a la emergencia XDR-TB. Durante esta reunión, se presentaron ocho recomendaciones a la comunidad sanitaria, delineando áreas clave de respuesta, comenzando con fortalecimiento del control básico de la tuberculosis y el VIH / SIDA y la gestión adecuada de MDR-TB(26) (30) (31) (32):

1. Fortalecer las actividades básicas para controlar la tuberculosis y el VIH /SIDA, como se detalla en la estrategia “Alto a la tuberculosis” y el “Plan mundial, para evitar una emergencia adicional de MDR-TB y XDR-TB”.
2. Fortalecer los servicios de laboratorio para el diagnóstico adecuado y oportuno de MDR-TB y XDR-TB
3. Expandir la vigilancia de MDR-TB y XDR-TB para comprender mejor el la magnitud y las tendencias de la resistencia a los medicamentos y los vínculos con el VIH
4. Fomentar medidas sólidas de control de infecciones para evitar la MDR-TB y XDRTB y su transmisión a los

trabajadores de la salud y otros que trabajan en entornos de congregación y la comunidad en general.

5. Fortalecimiento de la promoción, la comunicación y la movilización social para la sostenibilidad compromiso político y un enfoque de tratamiento centrado en el paciente.
6. Gestionar la movilización de recursos a nivel mundial, regional y nacional para garantizar que los recursos necesarios están disponibles.
7. Promover la investigación y el desarrollo de nuevos diagnósticos, medicamentos, vacunas, estudios de base, y la investigación operativa sobre la gestión de TB-MDR para acortar la duración de tratamiento.(31)

### **2.2.3.1 Definiciones de resistencia a los medicamentos**

La MDR-TB se confirma a través de pruebas de laboratorio que muestran que la infección aislada de *Mycobacterium tuberculosis* crecen in vitro en presencia de uno o más medicamentos antituberculosos. Cuatro categorías diferentes de resistencia a los medicamentos han sido establecidas:

- Mono-resistencia: resistencia a un medicamento antituberculoso.
- Poli resistencia: resistencia a más de un medicamento antituberculoso, otro además de la isoniazida y la rifampicina.
- Resistencia a múltiples fármacos: resistencia a al menos isoniazida y rifampicina.

- Amplia resistencia a los medicamentos: resistencia a cualquier fluoroquinolona, y al menos uno de los tres medicamentos de segunda línea inyectables (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de la resistencia a múltiples fármacos(25).

#### **2.2.4 Ubicación de la enfermedad tuberculosa resistente a los medicamentos**

En general, los regímenes de tratamiento recomendados para las formas de tuberculosis resistentes a los medicamentos son similares, independientemente del sitio. La importancia de definir el sitio es principalmente para la realización de los informes.

1. Tuberculosis pulmonar Tuberculosis que afecta solo al parénquima pulmonar.
2. Tuberculosis extra pulmonar. Tuberculosis de órganos distintos de los pulmones, por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones y huesos. Meninges, linfadenopatía intratorácica tuberculosa (mediastínica y / o hilio) o derrame pleural tuberculoso, sin anormalidades radiográficas.

La definición de un caso extra pulmonar con varios sitios afectados depende del sitio que representa la forma más grave de enfermedad.

Los pacientes con TB pulmonar y extra pulmonar a la vez, deben clasificarse como un caso de tuberculosis pulmonar(33)

### **2.2.5 Causas de la MDR-TB**

Aunque sus causas son microbianas, clínicas y programáticas, la MDR-TB es esencialmente un fenómeno hecho por el hombre. Desde una perspectiva microbiológica, la resistencia es causada por una mutación genética que hace que un medicamento sea ineficaz contra los bacilos mutantes. Desde una perspectiva clínica y programática, es una inadecuada o régimen de tratamiento mal administrado que permite que una cepa pase a convertirse en la cepa dominante en un paciente infectado con TB. La quimioterapia de curso corto (SCC) para pacientes infectados con medicamentos resistentes, las cepas pueden crear aún más resistencia a los medicamentos en uso. Esto ha sido denominado el "efecto amplificador" de SCC. (25)

La transmisión continua de cepas resistentes a medicamentos establecidas en una población es también una fuente importante de nuevos casos resistentes. Para controlar la MDR-TB en todo el mundo, la OMS y sus socios recomiendan integrar el manejo de la enfermedad en servicios esenciales para el control de la TB expandiendo el tratamiento y manejo de laboratorios para la TB-MDR tan rápido como humano, financiero y técnico los recursos lo permitan(25).

## 2.2.6 Aspectos Laboratoriales

Un diagnóstico adecuado de MDR-TB requiere que M. tuberculosis se aíse en forma eficaz completa. Los principales desafíos permanecen alrededor de la capacidad de los laboratorios para satisfacer la demanda de ampliar el manejo de MDR-TB dentro del contexto del control rutinario de la TB. Las principales limitaciones de laboratorio se relacionan con la infraestructura, el equipamiento, la garantía de calidad y la bioseguridad. Asimismo, las estrategias deben estar compuestas por una necesidad urgente de metodologías confiables y reproducibles - especialmente para DST (Prueba de susceptibilidad a drogas) de segunda línea y DST durante el tratamiento se hace imprescindible(34).

Aspectos previos:

- ) Todos los pacientes con sospecha de TB-DR necesitan acceso a servicios de laboratorio para diagnóstico adecuado y oportuno de DR-TB;
- ) Los laboratorios deben desarrollar competencia con isoniazida y rifampicina como mínimo y luego considerar la DST de otras drogas.
- ) Los laboratorios deben desarrollar DST de fluoroquinolonas y segunda línea de agentes inyectables donde existe la capacidad y experiencia adecuadas
- ) Las cepas de DR-TB pueden transportarse de manera segura a través de las fronteras internacionales si se siguen los procedimientos y pautas internacionales.

- ) Los laboratorios deben seguir todos los protocolos estandarizados para el control de infecciones y bioseguridad;
- ) Debe haber control de calidad para microscopía y DST. Los enlaces con laboratorios de referencia de TB supranacionales son necesarios.

Definiciones generales para el laboratorio y DST (Prueba de susceptibilidad a drogas:

- a. Concentración crítica de drogas: Es la menor concentración de droga que inhibe el 95% (pirazinamida del 90%) de cepas salvajes de *M. tuberculosis* que nunca han estado expuestos a drogas, mientras que al mismo tiempo no inhiben cepas clínicas de *M. tuberculosis* que se consideran resistentes (p. ejemplo: de pacientes que no responden a la terapia).
- b. Concentración inhibitoria mínima del fármaco: La menor concentración de fármaco que inhibirá el crecimiento del aislado de *M. tuberculosis* in vitro.
- c. Reproducibilidad: La capacidad de una prueba o experimento para reproducirse con precisión, o replicado, bajo condiciones independientes. La reproducibilidad se relaciona al acuerdo de los resultados de las pruebas en diferentes laboratorios y laboratorios técnicos o tecnólogos.
- d. Confiabilidad. El grado en que el resultado de una prueba permanece constante cuando repetido en condiciones idénticas. La confiabilidad no implica validez. Una prueba confiable genera un resultado consistente que puede no ser necesariamente exacto, p.ej. la eficacia clínica puede no ser predicha con precisión, incluso si se realiza una prueba altamente fiable.

e. Resistencia cruzada: Las mutaciones de resistencia a un medicamento antituberculoso pueden confiere resistencia a algunos o todos los miembros de la familia de las drogas y, menos comúnmente, a miembros de diferentes familias de drogas.

### **2.2.7 Organización de la red de laboratorio**

Las redes de laboratorios de TB tienen una estructura piramidal basada en un número apropiadamente grande de laboratorios periféricos (Nivel I) accesibles a todos los sospechosos de tuberculosis y pacientes, un número intermedio moderado (Nivel II), laboratorios ubicados en centros medianos de población y centros de salud, y un único central (Nivel III) laboratorio a nivel provincial, estatal o nacional(35).

#### Laboratorio Nivel I

El laboratorio periférico (a menudo distrito)

- ) Recibo de muestras
- ) Preparación y tinción de frotis Micros Microscopio Ziehl-Neelsen y registro de resultados
- ) Despacho de resultados
- ) Mantenimiento del registro de laboratorio
- ) Limpieza y mantenimiento de equipos
- ) Manejo de reactivos y suministros de laboratorio
- ) Control de calidad interno

### Laboratorio Nivel II

- ) El laboratorio intermedio (a menudo regional)
- ) Todas las funciones de un laboratorio de Nivel I
- ) Microscopía de fluorescencia (opcional)
- ) Digestión y descontaminación de especímenes
- ) Identificación de M. tuberculosis
- ) Entrenamiento de microscopistas
- ) Soporte y supervisión del personal de nivel periférico con respecto a la microscopía
- ) Preparación y distribución de reactivos para microscopía en laboratorios periféricos
- ) Mejora de calidad y pruebas de competencia de microscopía en laboratorios periféricos

### Laboratorio Nivel III

El laboratorio central (a menudo nacional)

- ) Todas las funciones de los laboratorios de Nivel I y II
- ) DST de aislados de M. tuberculosis
- ) Identificación de micobacterias distintas de M. tuberculosis
- ) Servicios de control técnico y reparación de equipos de laboratorio
- ) Actualización y difusión de manuales de laboratorio, incluidas directrices sobre diagnóstico, métodos, en el cuidado y mantenimiento de los equipos y en la garantía de calidad
- ) Estrecha colaboración con el nivel central del programa nacional de control de TB

) Supervisión de laboratorios intermedios con respecto a los métodos bacteriológicos y su apoyo (particularmente capacitación y supervisión) a los laboratorios periféricos

) Garantía de calidad de microscopía y cultivo realizado en laboratorios intermedios

) Capacitación de personal de laboratorio de nivel intermedio

) Organización de la vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos

) Investigación operacional y aplicada relacionada con la red de laboratorios, coordinada con los requisitos y necesidades de los programas nacionales de control de TB.

La DST de isoniazida y rifampicina es necesaria como mínimo en cualquier DR-TB programa de control; La DST de otras drogas antituberculosas de primera línea también es deseable, aunque menos esencial. En la fase inicial del tratamiento para la DR-TB. Una DST de los medicamentos de primera línea opera a un alto nivel constante de competencia, laboratorios al servicio de poblaciones y pacientes con una exposición previa significativa a los medicamentos de segunda línea.

## **2.2.8 Pruebas de Laboratorio**

### **2.2.8.1 Pruebas de Detección**

La calidad del procesamiento de laboratorio es de crucial importancia. Retrasos en el transporte de la muestra, descontaminación excesivamente dura o insuficiente, mala calidad medios de cultivo o temperatura de incubación incorrecta pueden afectar

negativamente al rendimiento de la detección. Errores de laboratorio, como etiquetado incorrecto o contaminación cruzada entre las muestras durante los procedimientos de producción de aerosoles, puede conducir a un falso negativo o resultados falsos positivos. En este contexto, los hallazgos de laboratorio deberían correlacionarse siempre con la condición clínica del paciente y en cualquier diagnóstico la prueba debe repetirse si es necesario. Resultados de cultivo bajos positivos en medio sólido (<10 colonias) no están bien correlacionadas con el pronóstico clínico y deberían ser interpretado con precaución, especialmente si se informa un recuento de bajo número de colonias. Se discuten los pros y los contras de los diferentes medios de cultivo y técnicas en las publicaciones(36).

#### **2.2.8.1.1 Baciloscopia**

La microscopía para bacilos ácido-alcohol resistentes (AFB) no puede distinguir entre organismos viables y no viables, ni diferenciar entre susceptibles a los medicamentos y resistentes a los medicamentos o entre diferentes especies de micobacterias M. El principal uso de la microscopía para la TB-DR están, por lo tanto, limitados a la evaluación de la infecciosidad inicial de pacientes, clasificando especímenes en diferentes algoritmos de cultivo y DST, y confirmando que los organismos que crecen en (o en) los

medios de cultivo son micobacterias en lugar de contaminantes.

Como la microscopía de frotis de esputo AFB es incapaz de distinguir entre bacilos no viables, su utilidad para controlar la infecciosidad del paciente y la respuesta al tratamiento también es limitada. Por ejemplo, incluso con un tratamiento adecuado, las muestras de pacientes con tuberculosis DR pueden seguir siendo esputo positivo después de que se vuelvan negativos a la cultura, lo que sugiere que los bacilos no son viables. (Sin embargo, se recomienda precaución para los pacientes con esputo positivo y cultivo negativo; deben ser considerados como posiblemente infeccioso y valorado para la progresión de la enfermedad activa).(25)

#### **2.2.8.1.2 Genotype**

La prueba Genotype MDRTBPlus. Utiliza tiras reactivas de nitrocelulosa que contienen regiones parciales de los genes rpoB, KatG e InhA fijadas sobre ella. La prueba está basada en un PCR multiplex que genera múltiples productos de amplificación (sondas) los cuales, mediante una hibridación reversa, reconocen mutaciones génicas (en forma de banda sobre la tira) más frecuentes asociadas con la resistencia a isoniacida y rifampicina.(37)

#### **2.2.8.1.3 Test NAAT**

Son métodos para diagnóstico de Tuberculosis, siendo una de las técnicas más usadas para la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Este grupo de pruebas demoran 3 a 6 horas en procesar una muestra. Ejemplos de estas pruebas son el Amplified M.tuberculosis Direct Test (AMTD, GenProbe. Inc), el Amplicor MTB Test Roche) y el Cobas Amplicor. Todos ellos se encuentran aprobados por FDA para detección de M. Tuberculosis en muestras de esputo(38)

#### **2.2.8.1.4 Test IGRAA**

El Test de IGRAA es capaz de detectar una respuesta inmunitaria específica a MTB por parte de linfocitos T sensibilizados del paciente, esto al cuantificar la producción del IFN- $\gamma$  mediante la técnica ELISA o ELI spot. En diversos estudios se ha documentado que el IGRA puede mejorar la especificidad para detectar ITBL al ser comparado con PCT. Esto radica en que contiene antígenos no expresados en el BCG, permitiendo distinguir entre una PCT positiva debida a una vacunación y una PCT positiva causada por sensibilización a MTB. Sin embargo, tanto la PCT como el IGRA son

incapaces de distinguir entre una infección previa o actual con MTB.(39)

#### 2.2.8.1.5 Gen Xpert

Aunque los métodos fenotípicos también han avanzado; por primera vez en la historia podemos detectar en dos horas cantidades de nanogramos de ADN bacteriano específico directamente en muestras de esputo en lugar de buscar bacterias acidorresistentes bajo un microscopio o cultivarlos. De estos, el más revolucionario ha sido Gene Xpert MTB / RIF® (Cepheid, EE. UU.), el cual permite una simple preparación en un solo paso de muestras; es un sistema automatizado y autónomo para la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de secuencias de ADN específicas que identifican *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb.*) y mutaciones en el gen *rpoB* responsable del 95% de la resistencia a la rifampicina.

Los métodos fenotípicos también han avanzado en los últimos 20 años. Las pruebas de sensibilidad directa en medios sólidos usando el método nitrato reductasa (Griess) y la prueba de susceptibilidad de observación microscópica (MODS) se han descentralizado a laboratorios estatales o

provinciales, mejorando de manera drástica los resultados del paciente, especialmente entre pacientes que presentan desafíos en su diagnóstico”(40).

#### **2.2.8.2 Pruebas de Sensibilidad**

Hay varias técnicas diferentes disponibles para DST. EL Clásico método fenotípico implica el cultivo de M. tuberculosis en presencia de medicamentos antituberculoso para detectar la inhibición del crecimiento. Los métodos fenotípicos permiten la detección de resistencia a los medicamentos independientemente del mecanismo o base molecular.

Los métodos fenotípicos de DST se pueden realizar como pruebas directas o indirectas en medios sólidos. En la prueba directa, se inocula un conjunto de medios que contienen drogas y libres de drogas directamente con un concentrado de espécimen. Una prueba indirecta implica la inoculación con un cultivo puro cultivado a partir del espécimen. Pruebas fenotípicas indirectas han sido ampliamente validados y actualmente se los considera como el estándar de oro.

Tres métodos se utilizan comúnmente:

1. Proporción,
2. Concentración absoluta
3. Relación de resistencia.(25)

#### **2.2.8.2.1 Método de las Proporciones**

Es uno de los métodos autorizados por la Norma Técnica como prueba de sensibilidad. Este método descrito por Canetti y Grosset compara el número de colonias desarrolladas en medios con diferentes diluciones de antibióticos, respecto a las desarrolladas en los medios sin antibióticos, interpretando el resultado a través de la proporción de colonias capaces de crecer en presencia del fármaco.

Es considerado el estándar de oro para sensibilidad a isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomina, y como ventajas tiene que es altamente reproducible y su bajo costo; sin embargo, la gran desventaja es que toma mucho tiempo para emitir un resultado (un promedio de 60 a 90 días), ya que la muestra es primero cultivada, y si el cultivo es positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, recién se realiza la prueba de sensibilidad.(38)

#### **2.2.8.2.2 Método de GRIESS**

Este método utiliza la determinación de la actividad de la enzima nitrato reductasa de la bacteria que en cultivos de crecimiento activo de *M. tuberculosis* reduce el nitrato a

nitrito y que se puede evidenciar por la formación de un color rojo grosella con el reactivo de Griess. Este cambio de color permite la detección temprana del crecimiento de *M. tuberculosis* al comparar los tubos controles sin fármacos con tubos que contienen fármacos antituberculosos. Los organismos sensibles crecerán y, de esta manera, desarrollarán un cambio de color en el medio sin fármaco, pero no crecerán en el medio con fármacos.(41)

#### **2.2.8.2.3 MODS**

El método se basa en la observación de cordones característicos de *Mycobacterium tuberculosis* cuando crece en medio líquido, los cuales son visualizados tempranamente mediante el uso de un microscopio luz invertida.

El método, ha sido diseñado para la detección del crecimiento de MTB y la susceptibilidad a INH y RIF. La simplicidad de la técnica, la gran sensibilidad, la especificidad y el bajo costo son las mayores ventajas para su uso en países en vías de desarrollo.(41)

#### **2.2.8.2.4 BACTEC MGIT 960**

El método de cultivo bacteriológico automatizado BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System Inc) permite obtener resultados de pruebas de susceptibilidad a drogas antituberculosas en un menor tiempo que el método de las proporciones y a gran escala, permite 960 cultivos, sin embargo, tiene un costo mucho más alto. A diferencia del BACTEC 460, presenta la ventaja considerable de ser un método no radioactivo lo cual lo hace más seguro para el personal.(38)

#### **2.2.8.4.5 PRUEBA CON FAGOS**

Los bacteriófagos infectan los M. tuberculosis en la muestra. Luego la muestra es tratada con un virucida potente, destruyendo los fagos que no han infectado ninguna bacteria, y posteriormente el virucida es neutralizado. Los fagos que ha infectado a los M. tuberculosis se replican y luego se liberan. Estos fagos liberados son amplificados y posteriormente son detectados usando micobacterias de rápido crecimiento, no patogénicas, que se encuentran en una placa de agar y soportan la replicación del fago (así como de esta

especie de micobacterias). El resultado se puede observar a simple vista, como placas claras, correspondientes a las zonas donde ha habido muerte celular secundaria (las micobacterias no patogénicas en la placa) a la replicación del fago.(38)

### **2.2.9 Limitaciones de DST**

La precisión de DST (realizada en circunstancias óptimas) varía con el medicamento probado: para los medicamentos antituberculosos de primera línea, el DST es más preciso para la rifampicina y la isoniacida; es menos confiable y reproducible para la estreptomina, etambutol y pirazinamida.

La prueba de la susceptibilidad in vitro de los medicamentos antituberculosos de segunda línea es mucho más problemático: aminoglucósidos, polipéptidos y fluoroquinolonas han sido probado en diferentes entornos de laboratorio y demostrado tener relativamente buena fiabilidad y reproducibilidad. Datos sobre la reproducibilidad y fiabilidad de DST para los otros medicamentos de segunda línea son mucho más limitados, no han sido establecido o la metodología para las pruebas no existe.

La prueba de susceptibilidad de los medicamentos de segunda línea se ve obstaculizada por dificultades técnicas debido a la inestabilidad del fármaco in vitro, la pérdida de fármacos debido a la unión de proteínas, el calor inactivación, disolución incompleta, esterilización por filtración y / o fármaco variable potencia. Además, la

concentración crítica que define la resistencia es a menudo muy cerca de la concentración inhibitoria mínima (MIC) requerida para lograr antimicobacteria actividad, aumentando la probabilidad de clasificación errónea de susceptibilidad o resistencia y que conduce a una mala reproducibilidad de los resultados de DST.

Además, la técnica de laboratorio, medio pH, temperatura de incubación y el tiempo de incubación también puede afectar los resultados de DST.

Resistencia cruzada y falta de comprensión de los mecanismos moleculares, la resistencia subyacente a los medicamentos antituberculosos complica aún más el problema.

Resistencia cruzada entre las fluoroquinolonas de última generación ciprofloxacina y ofloxacina está casi presente. La evidencia limitada sugiere que las fluoroquinolonas de tercera generación (especialmente moxifloxacina) no tienen completa resistencia cruzada con las generaciones anteriores y puede tener beneficio clínico debido a su estructura bioquímica que proporciona estabilidad.

Resistencia cruzada entre los aminoglucósidos y / o los polipéptidos es complejo y los datos son muy limitados. Los aminoglucósidos kanamicina y la amikacina tiene una resistencia cruzada muy alta. Resistencia cruzada entre otros aminoglucósidos y polipéptidos parece relativamente bajo, pero se hace necesario más estudios(42).

## CAPITULO III

### HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES

#### OPERACIONALES

##### 3.1 Hipótesis

Por ser un estudio observacional y de prevalencia no se considera hipótesis

##### 3.2 Operacionalización de las variables

VARIABLES	INDICADOR	CATEGORIA	ESCALA
Edad	En años o meses cumplidos	1. < 20 años 2. 20 a 49 años 3. 50 a más	Ordinal
Sexo	Género y fenotipo	1. Femenino 2. Masculino	Nominal
Grado de instrucción	Último grado alcanzado	1. Analfabeto 2. Primaria 3. Secundaria 4. Superior Universitaria 5. Superior Técnica	Nominal

PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD MICROBIANA A ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018

Contacto TB-MDR	Existencia de contacto MDR TB	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>	Nominal
Establecimiento	Establecimiento de la Microred Metropolitana	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. C.S. Metropolitano</li> <li>2. C.S. Leoncio Prado</li> <li>3. C.S. La Natividad</li> <li>4. C.S. A.B. Leguía</li> <li>5. C.S. Bolognesi</li> <li>6. P.S. Habitat</li> <li>7. P.S. J.V. Alvarado</li> </ol>	Nominal
Área de procedencia	Se determinará por procedencia distrital	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tacna</li> <li>2. Alto de la Alianza</li> <li>3. Calana</li> <li>4. Ciudad Nueva</li> <li>5. Gregorio Albarracín</li> <li>6. Inclán</li> <li>7. Pachía</li> <li>8. Palca</li> <li>9. Pocollay</li> <li>10. Sama</li> <li>11. La Yarada</li> <li>12. Los Palos</li> <li>13. JORGE BASADRE</li> <li>14. CANDARAVE</li> <li>15. TARATA</li> </ol>	Nominal
Año de diagnóstico	Año de diagnóstico de la tuberculosis resistente	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2015</li> <li>2. 2016</li> <li>3. 2017</li> <li>4. 2018</li> </ol>	Nominal

PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD MICROBIANA A ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018

Patología concomitante	Evidenciar patología o estilo de vida concomitantemente asociada a Multidrogo resistencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>5. Alcoholismo</li> <li>6. Adicción a drogas psicoactivas</li> <li>7. VIH</li> <li>8. Diabetes mellitus</li> <li>9. Asma Bronquial</li> <li>10. Otras</li> </ul>	Nominal
Medicamento previo de tuberculosis	Esquema previo recibido	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Sensible</li> <li>2. Resistente</li> </ul>	Nominal
Antecedente de abandono de tratamiento	Existencia de abandono de anteriores tratamientos o del actual	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ul>	Nominal
Antecedente de recaída	Antecedente de recaída en tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ul>	Nominal
Medición de resistencia	Pruebas de comprobación por laboratorio especializado de nivel central de sensibilidad y resistencia a drogas anti tuberculosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Resistente</li> <li>2. Sensible</li> </ul>	Nominal

PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD MICROBIANA A ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018

Drogas antituberculosas	Drogas medidas para sensibilidad y resistencia	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Isoniacida</li><li>2. Rifampicina</li><li>3. Estreptomina</li><li>4. Etionamida</li><li>5. Etambutol</li><li>6. Ciprofloxacino</li><li>7. Kanamicina</li><li>8. Capreomicina</li></ol>	Nominal
-------------------------	--	---	---------

## CAPITULO IV

### METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 4.1 Diseño

Estudio observacional, de corte transversal retrospectivo y analítico.

#### 4.2 Población y muestra.

##### 4.2.1. Ámbito de estudio:

Tacna está ubicada al sur del Perú, con una población estimada de 320.240 habitantes ubicada a 500 m.s.n.m. El ámbito de estudio será los pacientes atendidos en los establecimientos de salud de la Microred Metropolitana de la Red de Salud de Tacna

##### 4.2.2. Población:

Se trabajó con el total de pacientes atendidos en los establecimientos de la Red de Salud de Tacna.

Dichos establecimientos pertenecen a la Red de Salud de Tacna, del Ministerio de Salud y que comprende la atención de la población mayoritaria del distrito de Tacna.

#### **4.2.2.1. Criterios de Inclusión**

- a) Paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar multidrogo resistente
- b) Pacientes atendidos durante los años 2015 y 2018
- c) Presencia de resultados de medición de resistencia y sensibilidad a drogas antituberculosas.
- d) De todas las edades
- e) De ambos sexos
- f) Procedentes de la región de Tacna
- g) Tratados en los establecimientos de la Red de Salud Tacna

#### **4.2.2.2. Criterios de Exclusión**

- a) Fallecidos
- b) Referidos a otro centro asistencial
- c) Historia clínica incompleta de la data requerida

### **4.3 Instrumentos de Recolección de datos. (Anexo 1)**

Para la elaboración de la investigación se construyó una ficha de recolección de datos validada por juicio de expertos que utilizará información secundaria contenida en las historias clínicas de cada paciente.

Se solicitó los trámites administrativos respectivos para acceder a la información necesaria en cada jefatura de cada establecimiento de la Microred.

Se revisó los informes de los laboratorios especializados de nivel central, así como la opinión del laboratorio referencial regional para su descripción técnica apropiada.

**Consideraciones éticas:**

1. Se guardó absoluta confidencialidad de la información recabada para la presente investigación.
2. Toda la información es con fines absolutos de investigación donde cada paciente tendrá un código de registro y seguimiento.

## **CAPITULO V**

### **PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS**

Para este estudio se aplicó un instrumento de recolección de datos vinculados al seguimiento de pacientes multidrogo. Los datos luego serán registrados en una base de datos en el programa Epi info. Se obtuvo la información registrada en el servicio y contrastada con el CIE-10 del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis(41).

El análisis implicó la presentación de los resultados de una estadística descriptiva mediante tablas simples y complejas mediante el programa SPSS versión 21.

## RESULTADOS

TABLA 01

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN PRINCIPALES VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Sexo	Femenino	6	27.3%
	Masculino	16	72.7%
	Total	22	100.0%
Grupo etario	5 a 10	0	0.0%
	11 a 14	1	4.5%
	15 a 20	2	9.1%
	21 a 29	4	18.2%
	30 a 39	7	31.8%
	40 a 49	2	9.1%
	50 a 59	3	13.6%
	60 a más	3	13.6%
	Total	22	100.0%
Grado de instrucción	Analfabetismo	0	0.0%
	Primaria	4	18.2%
	Secundaria	12	54.5%
	Superior universitaria	1	4.5%
	Superior técnica	5	22.7%
	Total	22	100.0%

Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Micro red Tacna

TABLA N°1, con respecto a la distribución de frecuencia según principales variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna 2015-2018, se observa que, el 72.7% era de sexo masculino y el 27.3% de sexo femenino. Según la edad, el 31.8% tenía dentro de 30 a 39 años seguido de un 18.2% entre 21 y 29 años y 13.6% entre 50 a 59 años o 60 a más. Según el grado de instrucción, el 54.5% alcanzó el nivel secundario seguido de un 18.2% en nivel primario. Se pudo evidenciar un 22.7% con superior técnica.

**TABLA 02**

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN CONTACTO TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Contacto TB-MDR	Sí	4	18.2%
	No	18	81.8%
	Total	22	100.0%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°2, con respecto a la distribución de frecuencia según contacto tuberculosis multidrogo resistente de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna 2015-2018, se observa que, el 81.8% no tuvo un anterior contacto con paciente, familiar o alguien cercano con tuberculosis multidrogo resistente, pero un 18.2% sí tuvo este contacto.

**TABLA 03**

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN ESTABLECIMIENTO DE SALUD DE ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Establecimiento	C.S. Metropolitano	4	18.2%
	C.S. Leoncio Prado	1	4.5%
	C.S. La Natividad	2	9.1%
	C.S. A.B. Leguía	2	9.1%
	C.S. Bolognesi	2	9.1%
	P.S. Habitat	1	4.5%
	P.S. J.V. Alvarado	0	0.0%
	Ciudad Nueva	2	9.1%
	Alto de la Alianza	2	9.1%
	P.S. Las begonias	2	9.1%
	INPE	3	13.6%
	P.S. Intiorko	1	4.5%
	<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100.0%</b>

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°3, con respecto a la distribución de frecuencia según establecimientos de salud de atención de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna 2015-2018, se observa que, el 18.2% de los pacientes, en su gran mayoría, se atendió en el centro de salud Metropolitano seguido por el Instituto Nacional Penitenciario, población especial, que representó el 13.6%, y los centros de salud de Natividad, Augusto B. Leguía, Bolognesi, Ciudad Nueva, Alto de la Alianza y el puesto de salud Las Begonias con un 9.1% respectivamente cada uno.

**TABLA 04**

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN ÁREA DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Área de procedencia	Tacna	8	36.4%
	Alto de Alianza	2	9.1%
	Calana	1	4.5%
	Ciudad Nueva	3	13.6%
	Gregorio Albarracín	2	9.1%
	Pachía	1	4.5%
	Pocollay	3	13.6%
	La Yarada	1	4.5%
	Jorge Basadre	1	4.5%
	Total	22	100.0%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°4, con respecto a la distribución de frecuencia según área de procedencia de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna 2015-2018, se observa que, el 36.4% pertenecen al distrito de Tacna, seguido de los distritos de Ciudad Nueva y Pocollay con un 13.6% y un 9.1% que proceden del distrito de alto de Alianza y Gregorio Albarracín, en menor proporción estuvieron involucrados los distritos de Calana, Pachia, La Yarada y Jorge Basadre, con un 4.5% cada uno, respectivamente.

**TABLA 05**

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE PATOLOGÍA CONCOMITANTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Patología concomitante	Ninguna	9	40.9%
	Adicción a drogas psicoactivas	3	13.6%
	VIH	2	9.1%
	Diabetes mellitus	1	4.5%
	Asma Bronquial	1	4.5%
	Tabaquismo	4	18.2%
	Hipotiroidismo	2	9.1%
	Hipertensión arterial	1	4.5%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°5, con respecto a la distribución de frecuencia de patología concomitante de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna 2015-2018, se observa que, el 40,9% no presentaba el antecedente de alguna patología, sin embargo, el 18,2% mostró antecedentes de tabaquismo, el 13.6% de adicción a drogas psicoactivas, el 9.1% estuvo representado por pacientes con patología concomitante de VIH e hipotiroidismo.

En menor proporción estuvieron las patologías de diabetes mellitus, asma bronquial e hipertensión arterial con un 4.5% cada uno, respectivamente.

**TABLA 06**

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE ANTECEDENTES DE ABANDONO PREVIO AL TRATAMIENTO Y ANTECEDENTES DE RECAÍDA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
<b>Antecedente de abandono previo al tratamiento</b>	<b>Sí</b>	9	40.9%
	<b>No</b>	13	59.1%
	<b>Total</b>	22	100.0%
<b>Antecedente de recaída</b>	<b>Sí</b>	9	40.9%
	<b>No</b>	13	59.1%
	<b>Total</b>	22	100.0%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°6, con respecto a la distribución de frecuencia de antecedentes de abandono previo al tratamiento y antecedentes de recaída de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna 2015-2018, se observa que, el 40.9% de los pacientes tuvo el antecedente de haber abandonado un tratamiento de tuberculosis anteriormente y un 40.9% también fue diagnosticado como recaída en algún momento de su historial patológico.

**TABLA 07**

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS RESULTADOS DEL GENOTYPE PARA ISONIAZIDA Y RIFAMPICINA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTRAMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Isoniazida (Método Genotype)	Resistente	21	95.5%
	Sensible	1	4.5%
	Total	22	100.0%
Rifampicina (Método Genotype)	Resistente	12	54.5%
	Sensible	10	45.5%
	Total	22	100.0%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°7, con respecto a la distribución de frecuencia de los resultados del genotype para isoniazida y rifampicina de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna 2015-2018, se observa que, el 95.5% fue resistente a isoniazida y el 54.5% resistente a rifampicina. Se logró detectar mayor nivel de resistencia en el grupo de estudio a isoniazida mediante esta prueba.

**TABLA 08**

**MEDICIÓN DE NIVEL DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA MEDIANTE EL MÉTODO CONVENCIONAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Isoniacida (Prueba Convencional)	Sensible	4	18.2%
	Resistente	18	81.8%
	Total	22	100.0%
Rifampicina (Prueba Convencional)	Sensible	9	40.9%
	Resistente	13	59.1%
	Total	22	100.0%
Estreptomina (Prueba Convencional)	Sensible	15	68.2%
	Resistente	7	31.8%
	Total	22	100.0%
Etionamida (Prueba Convencional)	Sensible	20	90.9%
	Resistente	2	9.1%
	Total	22	100.0%
Etambutol (Prueba Convencional)	Sensible	20	90.9%
	Resistente	2	9.1%
	Total	22	100.0%
Ciprofloxacino (Prueba Convencional)	Sensible	22	100.0%
	Resistente	0	0.0%
	Total	22	100.0%
Kanamicina (Prueba Convencional)	Sensible	22	100.0%
	Resistente	0	0.0%
	Total	22	100.0%
Capreomicina (Prueba Convencional)	Sensible	22	100.0%
	Resistente	0	0.0%
	Total	22	100.0%
Levofloxacino (Prueba Convencional)	No se hizo	20	90.9%
	Sensible	1	4.5%
	Resistente	1	4.5%
	Total	22	100.0%
Pirazinamida (Prueba Convencional)	No se hizo	18	81.8%
	Sensible	0	0.0%
	Resistente	4	18.2%
	Total	22	100.0%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°8, con respecto a medición de nivel de sensibilidad y resistencia mediante el método convencional de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna, 2015-2018, se observa que, un nivel de resistencia mediante la prueba convencional en el 81.8% para isoniazida, 59.1% en rifampicina, 9.1% para etionamida y 9.1% para etambutol.

Hubo un 100% de sensibilidad para ciprofloxacino, kanamicina y capreomicina.

Para los casos en los que se hicieron la prueba convencional (n=4) para pirazinamida, el 18.2% fue resistente. Ninguna de las muestras fue sensible a pirazinamida.

**TABLA 09**

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE LOS DÍAS DE RESPUESTA PARA EL CONTROL MEDIANTE EL MÉTODO GENOTYPE DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Días para el genotype	Hasta 10 días	6	27.3%
	11 a 20 días	13	59.1%
	21 a más	3	13.6%
	Total	22	100.0%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

	Media	Máximo	Mínimo
Días para el genotype	16.6	52.0	8.0

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°9, con respecto a la distribución de frecuencia de los días de respuesta para el control mediante el método genotype de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna, 2015-2018, se observa que, el 59.1% de las muestras demoraron entre 11 a 20 días para obtener respuesta seguido de un 27.3% hasta 10 días y un 13.6% de 21 días a más. El promedio de recepción de los resultados fue de 16.6 días.

**TABLA 10**

**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE LOS DÍAS DE RESPUESTA PARA LA PRUEBA CONVENCIONAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		n	%
Días para la prueba convencional	hasta 30 días	2	9.1%
	31 a 60 días	12	54.5%
	61 a mas	8	36.4%
	<b>Total</b>	22	100.0%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

	Media	Máximo	Mínimo
Días para la prueba convencional	53.6	96.0	16.0

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°10, con respecto a la distribución de frecuencia de los días de respuesta para la prueba convencional de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna, 2015-2018, se observa que, el 54.5% de los casos tuvieron respuesta de los resultados de sensibilidad / resistencia entre 31 a 60 días de enviado la muestra seguido de un 36.4% que demoró de 61 días a más. Sólo un 9.1% demoró hasta 30 días. El promedio de retardo de entrega de muestra fue de 53.6 días con un máximo de 96 días y un caso de resultado de muestra a los 16 días.

**TABLA 11**  
**RELACIÓN DE LOS RESULTADOS ISONIAZIDA SEGÚN LAS PRUEBAS GENOTYPE Y PRUEBA CONVENCIONAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		Isoniazida (Prueba Convencional)					
		Sensible		Resistente		Total	
		N	%	n	%	n	%
Isoniazida (Método Genotype)	Resistente	3	14.3%	18	85.7%	21	100.0%
	Sensible	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%
	Total	4	18.2%	18	81.8%	22	100.0%

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°11, con respecto a la relación de los resultados isoniazida según las pruebas genotype y prueba convencional de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud tacna, 2015-2018, podemos observar que, del total de pacientes que fueron resistentes mediante el método genotype para isoniazida (n=21), el 85.7% también lo fue para la prueba convencional con un margen de error del 14.3% que fueron sensibles mediante esta última prueba.

Para el caso sensible (n=1) mediante el método genotype, también lo fue para la prueba convencional

**TABLA 12**

**RELACIÓN DE PERFIL DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA MEDIANTE EL MÉTODO GENOTYPE Y PRUEBA CONVENCIONAL PARA RIFAMPICINA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		Rifampicina (Prueba Convencional)						p
		Sensible		Resistente		Total		
		N	%	n	%	n	%	
Rifampicina (Método Genotype)	Resistente	1	8.3%	11	91.7%	12	100.0%	0.001
	Sensible	8	80.0%	2	20.0%	10	100.0%	
	Total	9	40.9%	13	59.1%	22	100.0%	

*Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna*

TABLA N°12, con respecto a la relación de perfil de sensibilidad y resistencia mediante el método genotype y prueba convencional para rifampicina de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud tacna, 2015-2018, podemos observar que, del total de pacientes que fueron resistentes para rifampicina mediante método genotype(n=12) el 91.7% también fue resistente mediante la prueba convencional y sólo un 8.3% fue sensible para la prueba convencional. El margen de concordancia fue mejor para rifampicina que para isoniazida. De los 10 pacientes que fueron sensibles mediante el método genotype el 80% también lo fue para la prueba convencional y hubo una discordancia del 20% en este grupo.

Tabla 13

**PERFIL DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA PARA ISONIAZIDA POR EL MÉTODO GENOTYPE SEGÚN VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		Isoniacida (Método Genotype)					
		Resistente		Sensible		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo etario	5 a 10	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	11 a 14	1	4.8%	0	0.0%	1	4.5%
	15 a 20	2	9.5%	0	0.0%	2	9.1%
	21 a 29	4	19.0%	0	0.0%	4	18.2%
	30 a 39	7	33.3%	0	0.0%	7	31.8%
	40 a 49	2	9.5%	0	0.0%	2	9.1%
	50 a 59	2	9.5%	1	100.0%	3	13.6%
	60 a más	3	14.3%	0	0.0%	3	13.6%
	Total	21	100.0%	1	100.0%	22	100.0%
Sexo	Femenino	6	28.6%	0	0.0%	6	27.3%
	Masculino	15	71.4%	1	100.0%	16	72.7%
	Total	21	100.0%	1	100.0%	22	100.0%
Contacto TB-MDR	Sí	4	19.0%	0	0.0%	4	18.2%
	No	17	81.0%	1	100.0%	18	81.8%
	Total	21	100.0%	1	100.0%	22	100.0%
Establecimiento	C.S. Metropolitano	4	19.0%	0	0.0%	4	18.2%
	C.S. Leoncio Prado	1	4.8%	0	0.0%	1	4.5%
	C.S. La Natividad	2	9.5%	0	0.0%	2	9.1%
	C.S. A.B. Leguía	2	9.5%	0	0.0%	2	9.1%
	C.S. Bolognesi	2	9.5%	0	0.0%	2	9.1%
	P.S. Habitat	1	4.8%	0	0.0%	1	4.5%
	P.S. J.V. Alvarado	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Ciudad Nueva	2	9.5%	0	0.0%	2	9.1%
	Alto de la Alianza	2	9.5%	0	0.0%	2	9.1%
	P.S. Las begonias	2	9.5%	0	0.0%	2	9.1%
	INPE	2	9.5%	1	100.0%	3	13.6%
	P.S. Intiorko	1	4.8%	0	0.0%	1	4.5%
Total	21	100.0%	1	100.0%	22	100.0%	

Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna

TABLA N°13, con respecto al perfil de sensibilidad y resistencia para isoniazida por el método genotype según variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud tacna, 2015-2018, observamos el comportamiento de los niveles de sensibilidad y resistencia según las principales variables sociodemográficas de los resultados obtenidos mediante el genotype.

Según el grupo de edad el 33.3% de los identificados como resistentes a isoniazida, tenían entre 30 y 39 años seguido de un 19% entre 21 a 29 años y el 14.3% con 60 años a más. El caso con resultado de sensible tenía entre 50 a 59 años.

Según sexo, el 71.4% de los resistentes eran de sexo masculino y el 28.6% de sexo femenino.

El 81% del grupo resistente a isoniazida no tenía el antecedente de contacto multidrogo resistente y un 19% sí. El caso sensible no tuvo el antecedente contacto multidrogo resistente.

Respecto al establecimiento de procedencia, de los casos consideradas resistentes a isoniazida, el 19% procedía del centro de salud Metropolitano y los demás establecimientos se distribuyeron homogéneamente a excepción de Leoncio Prado, Hábitat y puesto de salud Intiorko con menor proporción de casos de resistencia a isoniazida. El caso sensible fue procedente del INPE.

Tabla 14

**PERFIL DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA PARA ISONIAZIDA POR LA PRUEBA CONVENCIONAL SEGÚN VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		Isoniacida (Prueba Convencional)					
		Sensible		Resistente		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo etario	5 a 10	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	11 a 14	0	0.0%	1	5.6%	1	4.5%
	15 a 20	0	0.0%	2	11.1%	2	9.1%
	21 a 29	1	25.0%	3	16.7%	4	18.2%
	30 a 39	1	25.0%	6	33.3%	7	31.8%
	40 a 49	0	0.0%	2	11.1%	2	9.1%
	50 a 59	1	25.0%	2	11.1%	3	13.6%
	60 a más	1	25.0%	2	11.1%	3	13.6%
	Total	4	100.0%	18	100.0%	22	100.0%
Sexo	Femenino	0	0.0%	6	33.3%	6	27.3%
	Masculino	4	100.0%	12	66.7%	16	72.7%
	Total	4	100.0%	18	100.0%	22	100.0%
Contacto TB-MDR	Sí	1	25.0%	3	16.7%	4	18.2%
	No	3	75.0%	15	83.3%	18	81.8%
	Total	4	100.0%	18	100.0%	22	100.0%
Establecimiento	C.S. Metropolitano	0	0.0%	4	22.2%	4	18.2%
	C.S. Leoncio Prado	0	0.0%	1	5.6%	1	4.5%
	C.S. La Natividad	0	0.0%	2	11.1%	2	9.1%
	C.S. A.B. Leguía	0	0.0%	2	11.1%	2	9.1%
	C.S. Bolognesi	1	25.0%	1	5.6%	2	9.1%
	P.S. Habitat	0	0.0%	1	5.6%	1	4.5%
	P.S. J.V. Alvarado	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Ciudad Nueva	0	0.0%	2	11.1%	2	9.1%
	Alto de la Alianza	1	25.0%	1	5.6%	2	9.1%
	P.S. Las begonias	0	0.0%	2	11.1%	2	9.1%
	INPE	2	50.0%	1	5.6%	3	13.6%
	P.S. Intiorko	0	0.0%	1	5.6%	1	4.5%
Total	4	100.0%	18	100.0%	22	100.0%	

Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna

TABLA N°14, con respecto al perfil de sensibilidad y resistencia para isoniazida por la prueba convencional según variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud tacna, 2015-2018, se observa que, de los casos considerados como resistentes a isoniazida mediante la prueba convencional, el 33.3% tenía de 30 a 39 años seguido de un 16.7 con 21 a 29 años.

En el grupo con resistencia, el 66.7% eran varones y el 33.3% mujeres.

Asimismo, en el perfil de resistencia, el 83.3% no tuvo el antecedente de contacto multidrogoresistente.

Según el establecimiento de procedencia aquellos que tuvieron el resultado de resistentes isoniazida por el método convencional, el 22.2% procedían del centro de salud Metropolitano seguido con proporción similar de 11.1% los centros de salud de la Natividad, Leguía, Ciudad Nueva y puesto de salud Las Begonias.

TABLA 15

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DEL PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD SEGÚN EL MÉTODO GENOTYPE VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018

		Rifampicina (Método Genotype)					
		Resistente		Sensible		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo etario	5 a 10	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	11 a 14	0	0.0%	1	10.0%	1	4.5%
	15 a 20	2	16.7%	0	0.0%	2	9.1%
	21 a 29	3	25.0%	1	10.0%	4	18.2%
	30 a 39	3	25.0%	4	40.0%	7	31.8%
	40 a 49	1	8.3%	1	10.0%	2	9.1%
	50 a 59	2	16.7%	1	10.0%	3	13.6%
	60 a más	1	8.3%	2	20.0%	3	13.6%
	<b>Total</b>	12	100.0%	10	100.0%	22	100.0%
Sexo	Femenino	2	16.7%	4	40.0%	6	27.3%
	Masculino	10	83.3%	6	60.0%	16	72.7%
	<b>Total</b>	12	100.0%	10	100.0%	22	100.0%
Contacto TB-MDR	Sí	1	8.3%	3	30.0%	4	18.2%
	No	11	91.7%	7	70.0%	18	81.8%
	<b>Total</b>	12	100.0%	10	100.0%	22	100.0%
Establecimiento	C.S. Metropolitano	4	33.3%	0	0.0%	4	18.2%
	C.S. Leoncio Prado	0	0.0%	1	10.0%	1	4.5%
	C.S. La Natividad	0	0.0%	2	20.0%	2	9.1%
	C.S. A.B. Leguía	1	8.3%	1	10.0%	2	9.1%
	C.S. Bolognesi	0	0.0%	2	20.0%	2	9.1%
	P.S. Habitat	1	8.3%	0	0.0%	1	4.5%
	P.S. J.V. Alvarado	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Ciudad Nueva	1	8.3%	1	10.0%	2	9.1%
	Alto de la Alianza	1	8.3%	1	10.0%	2	9.1%
	P.S. Las begonias	2	16.7%	0	0.0%	2	9.1%
	INPE	2	16.7%	1	10.0%	3	13.6%
P.S. Intiorko	0	0.0%	1	10.0%	1	4.5%	
	<b>Total</b>	12	100.0%	10	100.0%	22	100.0%

Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna

TABLA N°15, con respecto a la distribución de frecuencia del perfil de resistencia y sensibilidad según el método genotype variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud tacna, 2015-2018, podemos observar que, en el grupo que fue resistente a rifampicina por el método genotype, el 16.7% tenía entre 50 y 59 años seguido de un 25% distribuido similarmente entre 21 a 29 años y 30 a 39 años.

Según sexo, en el grupo que presentó resistencia, el 83.3% era de sexo masculino y el 16.7% de sexo femenino. En aquellos en los cuales fueron sensibles a rifampicina, el 60% fueron varones y el 40% fueron mujeres.

Según el antecedente de contacto multidrogoresistente, el 91.7% fue resistente rifampicina.

Según establecimiento de procedencia el 33.3% procedía del centro salud Metropolitano seguido del 16.7% del puesto sólo Las Begonias.

**TABLA 16**

**FRECUENCIA DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA PARA RIFAMPICINA POR EL MÉTODO CONVENCIONAL SEGÚN VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

		Rifampicina (Prueba Convencional)					
		Sensible		Resistente		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo etario	5 a 10	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	11 a 14	1	11.1%	0	0.0%	1	4.5%
	15 a 20	0	0.0%	2	15.4%	2	9.1%
	21 a 29	0	0.0%	4	30.8%	4	18.2%
	30 a 39	4	44.4%	3	23.1%	7	31.8%
	40 a 49	1	11.1%	1	7.7%	2	9.1%
	50 a 59	1	11.1%	2	15.4%	3	13.6%
	60 a más	2	22.2%	1	7.7%	3	13.6%
	<b>Total</b>	9	100.0%	13	100.0%	22	100.0%
Sexo	Femenino	4	44.4%	2	15.4%	6	27.3%
	Masculino	5	55.6%	11	84.6%	16	72.7%
	<b>Total</b>	9	100.0%	13	100.0%	22	100.0%
Contacto TB-MDR	Sí	3	33.3%	1	7.7%	4	18.2%
	No	6	66.7%	12	92.3%	18	81.8%
	<b>Total</b>	9	100.0%	13	100.0%	22	100.0%
Establecimiento	C.S. Metropolitano	1	11.1%	3	23.1%	4	18.2%
	C.S. Leoncio Prado	1	11.1%	0	0.0%	1	4.5%
	C.S. La Natividad	2	22.2%	0	0.0%	2	9.1%
	C.S. A.B. Leguía	1	11.1%	1	7.7%	2	9.1%
	C.S. Bolognesi	1	11.1%	1	7.7%	2	9.1%
	P.S. Habitat	0	0.0%	1	7.7%	1	4.5%
	P.S. J.V. Alvarado	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Ciudad Nueva	1	11.1%	1	7.7%	2	9.1%
	Alto de la Alianza	1	11.1%	1	7.7%	2	9.1%
	P.S. Las begonias	0	0.0%	2	15.4%	2	9.1%
	INPE	0	0.0%	3	23.1%	3	13.6%
	P.S. Intiorko	1	11.1%	0	0.0%	1	4.5%
	<b>Total</b>	9	100.0%	13	100.0%	22	100.0%

Fuente: Elaboración propia, data del programa de Tuberculosis- Microred Tacna

TABLA N°16, con respecto a la frecuencia de sensibilidad y resistencia para rifampicina por el método convencional según variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente resistente en la red de salud Tacna, 2015-2018, se observa que, el grupo resistente a rifampicina por el método convencional, el 30.8% tenía entre 21 a 29 años seguido del grupo de 30 a 39 años con un 23.1%. Población joven principalmente. Según sexo, el 84.6% de los resistentes fue a predominio del sexo masculino. Según el antecedente de contacto, el 92.3% no tuvo el antecedente de contacto multidrogo resistente y el 7.7% sí. Según el establecimiento de procedencia, en el grupo con resistencia a rifampicina, el 23.1% procedía del centro salud Metropolitano seguido con la misma proporción aquellos que procedían del Instituto Nacional penitenciario.

## DISCUSION

La resistencia a medicamentos antituberculosos son un tema de suma importancia dentro de la sociedad actual, debido a múltiples factores que han ocasionado la ineficacia a medicamentos que hasta hace algunos años eran muy efectivos contra esta patología. La ciudad de Tacna, considerada zona endémica, con un promedio anual de 390 casos, no lleva un control permanente del estudio de sensibilidad y resistencia a los medicamentos antituberculosos, solo un plan de vigilancia elaborado a nivel nacional que no especifica la situación de nuestra región. Por esta razón es que este trabajo busca conocer la realidad de los casos registrados en el sistema del programa de tuberculosis del MINSA.

Asencio en su artículo, Vigilancia Nacional de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosos, mostró una mayor frecuencia en el género masculino con 59.3% y en el sexo femenino con 40.7%, mientras que el 30.6 % tenía una edad comprendida entre 15 a 24 años, seguida de un 28% entre 25 a 34 años y un 15.3% tenían de entre 35 a 44 años. Rodríguez Hidalgo, en su trabajo, mostro una mayor frecuencia del sexo masculino, con un 63% de los casos y un 37 % de sexo femenino, Una mayor frecuencia en edad con un 39.6 % en pacientes con edades de 51 a más, seguido de un 29.4 % en pacientes de 14 a 30 años y 17.4 % entre 31 a 40 años. Avalos Rodríguez, evidenció en su trabajo un mayor número de pacientes de sexo masculino TBC sensible y MDR primaria, con un 59.5 % y 58.6 % sobre el sexo femenino ,24.3% y 34.5 % respectivamente. En nuestro estudio observamos que la mayor frecuencia en relación al género fue para el sexo masculino con un 72.7 %, mientras que un 27.3% fue del sexo femenino. En relación al grupo etario, un 31.8 % oscilaba entre 30 a 39 años, el 18.2% entre 21 a 29 años y el 13.6% de 50 a 59 y de 60 a más respectivamente. Rodríguez Hidalgo, en su trabajo, mostro una mayor frecuencia de 70% de pacientes nunca tratados,

mientras que el 23% ya habían sido tratados con anterioridad. Llerena identificaron a 89.5 % de pacientes como no tratados y a 10.5% de pacientes como tratados previamente. En este proyecto, un 40% de pacientes ya habían sido tratados anteriormente y el 59,1% nunca habían sido tratados. Avalos Rodríguez demostró en su artículo, que en relación a la patología concomitante que no hubo una relación establecida. Así pacientes con HIV fueron un 2.7% en pacientes TB sensibles y 3.4% en pacientes MDR primaria, con igual porcentaje se encontró la patología Diabetes y pacientes consumidores de drogas con un 5.4% en pacientes TB sensibles y 10.3% en pacientes MDR primaria. También demostró que el consumo de alcohol tuvo una proporción de 48.6% en pacientes TB sensibles y 50 % en pacientes con MDR primaria.

En este trabajo el 40% no tenía patología concomitante alguna, 18.2% de pacientes relacionados al tabaquismo, 13.6% de pacientes con adicción a drogas psicoactivas y 9.1% eran pacientes con HIV e hipotiroidismo en igual proporción.

Rodríguez Hidalgo, en su trabajo estableció proporciones de sensibilidad y resistencia a fármacos de primera y segunda línea, siendo el 31.9 % de los casos fue resistente a isoniacida, seguido por un 24.7% a estreptomina y 18.7% resistentes a rifampicina en relación a medicamentos de primera línea. Un 11.7% de pacientes resistentes a etionamida, seguido de un 3.5% de pacientes resistentes a capreomicina y kanamicina en igual proporción y 2.6% resistentes a ciprofloxacino. Llerena, encontró una resistencia a kanamicina de 7.1% seguida por resistencia a amikacina, capreomicina y ofloxacina en igual proporción de 1.8% para medicamentos de segunda línea.

En este trabajo se identificaron proporciones de resistencia para medicamentos de primera y segunda línea por el método convencional. Siendo un 81.8% de pacientes resistentes a isoniacida, 59.1% de pacientes resistentes a rifampicina y 31.8% de pacientes resistentes a

estreptomycin. En relación a medicamentos de segunda línea, 9.1% de pacientes eran resistentes a Etionamida y a Etambutol en igual proporción, y 4.5% de pacientes resistentes a Levofloxacin.

Es probable que la incidencia de casos nuevos de TBC siga en aumento debido a la mala adherencia de los pacientes hacia los tratamientos establecidos, así como la escasa información brindada hacia la comunidad. De igual forma la información recolectada en el sistema y el desorden con el que es almacenada, contrastan la inversión realizada por el estado, esto evita una continua y eficaz monitorización de la realidad actual local, así como la elaboración de boletines o artículos relacionados a casos nuevos de TBC y TBC MDR.

Este trabajo corrobora la información brindada por otros autores, el sexo más afectado es el masculino, debido a sus hábitos o a una predisposición genética aun no confirmada, al igual que la edad media afectada. De igual forma la resistencia a medicamentos como la isoniazida nos lleva a pensar que teorías establecidas como Izquierdo , quien refiere que un marcador actual de multidrogoresistencia sería la monoresistencia a rifampicina , así como la implementación de nuevas tecnologías como GenXpert que detecta a los pacientes TBC positivos así como la resistencia a la rifampicina en menos tiempo, con una sensibilidad cercana al 99%, o el test Genotype , que actualmente se usa como tamizaje , con una sensibilidad de 95%-97% , con un tiempo de respuesta menor en comparación con los métodos de cultivo , ambos métodos son usados simultáneamente en el diagnóstico de TBC, siendo el primero en dar resultados que servirán como orientación para administrar el tratamiento que posteriormente se adecuara a los resultados brindados por el método de cultivo, que con una sensibilidad de 80% a 90 %, y actual método Gold Standar , en unos años se vea desfasada por métodos moleculares .

## CONCLUSIONES

1. Se lograron identificar 22 pacientes multidrogoresistente a drogas antituberculosas en la Red de Salud de Tacna en el periodo de estudio. Del total de pacientes resistentes mediante el método genotype para isoniazida (n=21), el 85.7% también lo fue para la prueba convencional con un margen de error del 14.3%. De los pacientes resistentes para rifampicina mediante método genotype(n=12) el 91.7% también fue resistente mediante la prueba convencional y sólo un 8.3% fue sensible para la prueba convencional. El margen de concordancia fue mejor para rifampicina que para isoniazida.
2. Según la prueba genotype, el 95.5% fue resistente a isoniazida y el 54.5% resistente a rifampicina. Según la prueba convencional, el 81.8% fue resistente para isoniazida, 59.1% a rifampicina, 9.1% para etionamida y 9.1% para etambutol. Hubo un 100% de sensibilidad para ciprofloxacino, kanamicina y capriomicina.
3. Según la prueba genotype, el 33.3% de los resistentes a isoniazida, tenían entre 30 y 39 años seguido de un 19% entre 21 a 29 años y el 14.3% con 60 años a más. El 81% del grupo resistente a isoniazida no tenía el antecedente de contacto. el 16.7% tenía entre 50 y 59 años seguido de un 25% distribuido similarmente entre 21 a 29 años y 30 a 39 años. En los resistentes a rifampicina, el 16.7% tenía entre 50 y 59 años seguido de un 25% distribuido similarmente entre 21 a 29 años y 30 a 39 años. El 91.7% no tuvo el antecedente de contacto multidrogoresistente.
4. Mediante la prueba convencional, del grupo resistente a isoniazida, el 33.3% tenía de 30 a 39 años seguido de un 16.7 con 21 a 29 años. El

83.3% no tuvo el antecedente de contacto multidrogoresistente. De los resistentes a rifampicina, el 30.8% tenía entre 21 a 29 años seguido del grupo de 30 a 39 años con un 23.1%. Población joven principalmente. El 92.3% no tuvo el antecedente de contacto multidrogo resistente y el 7.7% sí.

5. Del grupo resistente a isoniazida, el 22.2% procedían del centro de salud Metropolitano seguido con proporción similar de 11.1% los centros de salud de la Natividad, Leguía, Ciudad Nueva y puesto de salud Las Begonias. En el grupo con resistencia a rifampicina, el 23.1% procedía del centro salud Metropolitano seguido del Instituto Nacional penitenciario.

## RECOMENDACIONES

- Realizar informes anuales del perfil de sensibilidad y resistencia a los medicamentos en base a información recolectada en el sistema del Programa Nacional de Tuberculosis.
- Realizar estudios epidemiológicos-laboratoriales relacionados a factores asociados a enfermedades como TBC MDR y XDR, en poblaciones vulnerables
- Registrar y mantener de manera ordenada las historias de cada paciente registrado en el Programa, proveniente de los diversos centros de salud que conforman la Red de Salud Tacna.
- Promover el Plan de Vigilancia, implementando el estudio del perfil de Sensibilidad y Resistencia a medicamentos de primera y segunda línea. Considerando las combinaciones de antimicrobianos en base a un esquema de tratamiento estandarizado.
- Implementar nuevas tecnologías de detección y sensibilidad a medicamentos antituberculosos a través de la inversión pública o privada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ugarte-Gil C, Ponce Alvarez M, Moore DAJ. Pruebas de sensibilidad para Mycobacterium tuberculosis. Acta Médica Peru [Internet]. julio de 2008 [citado 28 de abril de 2018];25(3):171-5. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1728-59172008000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172008000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Mendoza Ticona A, Gotuzzo Herencia E. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR): historia y situación actual. Acta Médica Peru [Internet]. octubre de 2008 [citado 28 de abril de 2018];25(4):236-46. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1728-59172008000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172008000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk teknis pengobatan pasien TB resisten obat dengan paduan standar jangka pendek di Fasyankes TB resisten obat. Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, 2017. 2017; Disponible en: <http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/785/296>

4. Generic programmatic and clinical guide for the introduction of new drugs and shorter regimen for treatment of Multi/Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. :67.
5. Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? J Biosci [Internet]. noviembre de 2008;33(4):605-16. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208985>
6. Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjgava M, Mirtskhulava V, Wright A, Blumberg H, et al. Prevalence and Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Republic of Georgia: A Population Based Study. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis [Internet]. enero de 2009 [citado 30 de abril de 2018];13(1):68-73. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2645031/>
7. Rifat M, Milton AH, Hall J, Oldmeadow C, Islam MA, Husain A, et al. Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. PLOS ONE [Internet]. 19 de agosto de 2014 [citado 30 de abril de 2018];9(8):e105214. Disponible en:  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105214>
8. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional

- State. Afr Health Sci [Internet]. junio de 2015;15(2):368-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124781>
9. Chang J-T, Dou H-Y, Yen C-L, Wu Y-H, Huang R-M, Lin H-J, et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Clinical Severity and Treatment Outcome in Patients With Pulmonary Tuberculosis: A Potential Role in the Emergence of Multidrug-resistance. J Formos Med Assoc [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 30 de abril de 2018];110(6):372-81. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664611600557>
10. Pasipanodya JG, Srivastava S, Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. julio de 2012;55(2):169-77. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/55/2/169/369887>
11. Rumende CM. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis. Acta Medica Indones [Internet]. enero de 2018;50(1):1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29686169>
12. Dartois V. Drug forgiveness and interpatient pharmacokinetic variability in tuberculosis. J Infect Dis. 15 de diciembre de 2011;204(12):1827-9.

13. Pasipanodya J, Gumbo T. An oracle: antituberculosis pharmacokinetics-pharmacodynamics, clinical correlation, and clinical trial simulations to predict the future. *Antimicrob Agents Chemother.* enero de 2011;55(1):24-34.
14. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udwadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology* [Internet]. [citado 7 de mayo de 2018];0(0). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/resp.13304>
15. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new End TB Strategy. *The Lancet* [Internet]. 2 de mayo de 2015 [citado 7 de mayo de 2018];385(9979):1799-801. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60570-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60570-0/abstract)
16. OMS. WHO | Global tuberculosis report 2017 [Internet]. WHO. 2017 [citado 7 de mayo de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
17. Asencios L, Quispe N, Mendoza-Ticona A, Leo E, Vásquez L, Jave O, et al. Vigilancia nacional de la resistencia a medicamentos antituberculosos, Perú 2005-2006. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. julio de 2009 [citado 28 de abril de 2018];26(3):278-88. Disponible en:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1726-46342009000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342009000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

18. Bonilla Asalde C. Situación de la tuberculosis en el Perú: current status. Acta Médica Peru [Internet]. julio de 2013 [citado 28 de abril de 2018];25(3):163-70. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1728-59172008000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172008000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
19. Avalos-Rodríguez AC, Imán-Izquierdo FJC, Virú-Loza MA, Cabrera-Rivero J, Zárate-Robles AE, Meza-Monterrey MC, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogosresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. An Fac Med [Internet]. julio de 2014 [citado 28 de abril de 2018];75(3):233-6. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1025-55832014000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-55832014000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
20. Hidalgo LAR, Sánchez GEA, Tuñoque CAC. Perfil de resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos en la población del Seguro Social de Salud (Essalud) - Región La Libertad- Perú. Rev Médica Trujillo [Internet]. 31 de diciembre de 2017 [citado 28 de abril de 2018];12(4). Disponible en:  
<http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1651>
21. Ortiz Marín. Metodos diagnosticos moleculares en tuberculosis - ProQuest [Internet]. [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en:

<https://search.proquest.com/openview/f720592748e25f7b208bd2c27636784c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1666335>

22. Rodríguez, Carlos J, Irazoqui G P. Guías para el manejo de la tuberculosis resistente: OMS 2011. Rev Chil Enfermedades Respir [Internet]. junio de 2012 [citado 28 de abril de 2018];28(2):153-8. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0717-73482012000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-73482012000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
23. Izquierdo F. Relación entre resistencia a rifampicina por pruebas rápidas de sensibilidad y tb mdr por prueba de sensibilidad convencionales, Lima-Callao, 2013 [Tesis de grado]. [Lima, Perú]; 2014.
24. Llerena C, Zabaleta A, Valbuena A, Murcia M, Llerena C, Zabaleta A, et al. Prevalence of Mycobacterium tuberculosis resistance to quinolones and injectables in Colombia, 2012-2013. Biomédica [Internet]. enero de 2017 [citado 28 de abril de 2018];37(1):96-103. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0120-41572017000100096&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572017000100096&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
25. Jaramillo E, Stop TB Initiative (World Health Organization), Great Britain, United States, editores. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008

- [Internet]. Emergency update. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008. 247 p. Disponible en:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581\\_eng.pdf;jsessionid=BE73A0F2FF3F518C0368489DD2BEFDDF?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581_eng.pdf;jsessionid=BE73A0F2FF3F518C0368489DD2BEFDDF?sequence=1)
26. OMS. WHO's new Stop TB Strategy. 2006.
27. MINISTERIO DE SALUD. Resolución Ministerial 752-2018/MINSA [Internet]. [citado 25 de octubre de 2019]. Disponible en:  
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.PDF>
28. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet Lond Engl*. 4 de noviembre de 2006;368(9547):1575-80.
29. Kim H-R, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo C-G, Kim YW, et al. Impact of Extensive Drug Resistance on Treatment Outcomes in Non-HIV-Infected Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004/11/15 [citado 1 de mayo de 2018];45(10):1290-5. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/45/10/1290/277486>

30. Mycobacterium Tuberculosis With Extensive Resistance [Internet]. Medscape. [citado 1 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/528805>
31. Kobaidze K, Salakaia A, Blumberg HM. Over the Counter Availability of Antituberculosis Drugs in Tbilisi, Georgia in the Setting of a High Prevalence of MDR-TB. Interdiscip Perspect Infect Dis [Internet]. 2009 [citado 1 de mayo de 2018];2009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696025/>
32. WHO. The global MDR-TB and XDR-TB response plan [Internet]. WHO. [citado 1 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/tb-xdr-responseplan/en/>
33. WHO | The revised TB recording and reporting forms - version 2006 [Internet]. WHO. [citado 1 de mayo de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/dots/r\\_and\\_r\\_forms/en/](http://www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/en/)
34. Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. Drugs. 2007;67(14):2077-99.
35. World Health Organization, editor. Laboratory biosafety manual. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004. 178 p.
36. Spiegelburg DD. New Topics in Tuberculosis Research. Nova Publishers; 2007. 286 p.

37. Asencios L, Galarza M, Quispe N, Vásquez L, Leo E, Valencia E, et al. Prueba molecular Genotype® MTBDRplus, una alternativa para la detección rápida de tuberculosis multidrogorresistente. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. marzo de 2012 [citado 25 de octubre de 2019];29(1):92-8. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1726-46342012000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342012000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
38. Ugarte-Gil C, Ponce Alvarez M, Moore DAJ. Pruebas de sensibilidad para Mycobacterium tuberculosis. Acta Médica Peru [Internet]. julio de 2008 [citado 25 de octubre de 2019];25(3):171-5. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1728-59172008000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172008000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
39. Machado-Villaruel L, Acosta-Loya JA, Orozco-Andrade I, Bravo-Rodríguez G, Dimakis-Ramírez DA. Determinación del interferón-gamma en tuberculosis: Principios básicos y utilidad. Neumol Cir Torax. 2015;74(3):10.
40. Cegielski JP. Tuberculosis multidrogo resistente en la era final de la tuberculosis. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 11 de abril de 2018 [citado 12 de agosto de 2018];35(1):110-7. Disponible en:  
<http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3618>

41. MINSA -PERU. NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LAS PERSONAS AFECTADAS POR TUBERCULOSIS [Internet]. 2013. Disponible en:  
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
  
42. Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. abril de 2002;46(4):1022-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897584>

## ANEXO 01

### INTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Edad

1. 5 a 10 años
2. 11 a 14 años
3. 15 a 20 años
4. 21 a 29 años
5. 30 a 39 años
6. 40 a 49 años
7. 50 a 59 años
8. 60 a más

#### Sexo

1. Femenino
2. Masculino

#### Grado de instrucción

1. Analfabeto
2. Primaria
3. Secundaria
4. Superior Universitaria
5. Superior Técnica

Contacto TB-MDR

1. Si
2. No

Establecimiento

1. C.S. Metropolitano
2. C.S. Leoncio Prado
3. C.S. La Natividad
4. C.S. A.B. Leguía
5. C.S. Bolognesi
6. P.S. Habitat
7. P.S. J.V. Alvarado

Área de procedencia

1. Tacna
2. Alto de la Alianza
3. Calana
4. Ciudad Nueva
5. Gregorio Albarracín
6. Inclán
7. Pachía
8. Palca
9. Pocollay
10. Sama
11. La Yarada
12. Los Palos
13. JORGE BASADRE
14. CANDARAVE
15. TARATA

Patología concomitante

1. Alcoholismo
2. Adicción a drogas psicoactivas
3. VIH
4. Diabetes mellitus
5. Asma Bronquial
6. Otras

Medicamento previo de tuberculosis

1. Sensible
2. Resistente

Antecedente de abandono de tratamiento

1. Si
2. No

Antecedente de recaída

1. Si
2. No

Medición de resistencia

1. Resistente
2. Sensible

Drogas antituberculosas

**PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD MICROBIANA A ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE Y EXTREMADAMENTE RESISTENTE EN LA RED DE SALUD TACNA, 2015-2018**

S= sensible R= Resistente

1. Isoniacida	S	R
2. Rifampicina	S	R
3. Estreptomicina	S	R
4. Etionamida	S	R
5. Etambutol	S	R
6. Ciprofloxacino	S	R
7. Kanamicina	S	R
8. Capreomicina	S	R