



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
NEUMOLOGÍA

Genotype como valor predictivo en la resistencia al tratamiento
antituberculoso en pacientes de un Hospital MINSA,
Trujillo, 2022.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
NEUMOLOGÍA

AUTORA:

Meza Lazaro, Vanessa Anali (ORCID: 0000-0002-5815-7129)

ASESORA:

Dra. Llaque Sánchez, María Rocío Del Pilar (ORCID: 0000-0002-6764-4068)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TRANSMISIBLES

TRUJILLO – PERÚ

2022

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una patología infectocontagiosa que continúa siendo un problema sanitario mundial, y que al desarrollar drogo-resistencias, representan una crisis sanitaria a pesar de contar con herramientas diagnósticas que se han ampliado con el paso del tiempo, pero en varios casos sigue siendo difícil detección oportuna, generando así un difícil manejo con alto grado mortalidad. ¹

La tuberculosis multirresistente constituye la variante más severa de la tuberculosis. Esta patología es producida por la infección del bacilo *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB), se adquiere fácilmente a través de la vía aérea y que en los últimos tiempos se ha observado la aparición de cepas resistentes de dicho agente etiológico, dificultando así el manejo oportuno de los pacientes afectados. Una de las razones es que estos pacientes pueden cursar con estados metabólicamente inactivos(latentes) y activos (los que desarrollan enfermedad). ²

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los 11,000 casos notificados con Tuberculosis Multidrogorresistente (MDR) o extensamente resistente (XDR), se estima que el 37 % de ellos no les realizaron ninguna prueba de sensibilidad a medicamentos básicamente a los antituberculosos de primera línea, generando así casos de resistencias solo a Rifampicina (R) o resistencias en simultáneo con Isoniacida(H).Dentro del continente americano con mayores casos estimados de Resistencia a la Tuberculosis, se encuentra Perú y que lamentablemente persiste a la actualidad de manera incontrolable con un aproximado de más de 3000 casos es decir un 30,9% de la población.^{2, 3}

Según los últimos reportes, para el 2019 según la Organización Panamericana de las Américas (OPS), Perú se encuentra dentro de los cinco primeros países con más casos de TB en su población, y con una tasa superior al 9% de resistencia farmacológica en su forma más frecuente MDR.⁴

En cuanto a las condiciones que predisponen a generar casos de Tuberculosis resistente, la OMS, da a conocer que desde el 2017 solo el 86% de los casos de TB detectados entre notificados con un número de 31,087 y estimados con un número de 37,000 se encontraron como causas básicas: incumplimiento del tratamiento y la aparición de cepas multirresistentes. Cabe resaltar que dicha organización presenta otras condiciones importantes tales como: déficit en la captación de sintomáticos respiratorios, abandonos y/o fracaso a esquema sensible principalmente, falta de realización de pruebas de sensibilidad, antecedente de baja cobertura de terapia preventiva a los contactos especialmente a los Tuberculosis MDR.^{5,6}

Otros factores relacionados son personas privadas de su libertad, personas con patologías asociadas como el VIH, diabetes, trastornos mentales y/o problemas de adicción a drogas o alcohol.⁷

La importancia de las pruebas de sensibilidad tanto genotípicas como fenotípicas están respaldadas por la OMS y OPS, la clave para mejorar esta situación se encuentra en la disponibilidad de estas pruebas de sensibilidad farmacológica, desde el 2019 se han empleado solo un 40 % sin modificación desde entonces. Se dice que alrededor del 6 % de los nuevos casos de tuberculosis algunos se convierten en resistentes a los fármacos antituberculosos básicos, otros continúan la cadena de resistencia con los de segunda línea, y con ello se adquieren cepas de bacterias multirresistente que se transmiten de una persona a otra, por lo tanto, detectar y detener esta propagación es de vital importancia para un control efectivo.^{4, 8,9}

A nivel regional, entre los años 2017-2019, la región la Libertad se ubica entre los diez primeros lugares con más de 500 casos notificados de TB; de los

cuales se identificaron resistencia farmacológica tan solo en 150 casos; esto puede deberse a falta de accesibilidad a pruebas de sensibilidad y/o factores antes expuestos.¹⁰

En la Región la Libertad, se cuenta con un Centro de Excelencia para el manejo de tuberculosis “Luz Caviedes Rojas” (CENEX) ubicado en el Hospital Regional Docente de Trujillo de la ciudad de Trujillo, único centro referencial a nivel regional, manejado por personal capacitado, quienes se encargan no solo de la detección precoz, mediante la realización de pruebas bacteriológicas y moleculares, brindar tratamiento individualizado según sea el caso; debidamente supervisado (sea ambulatorio y/o hospitalización) sino que también de enseñar sobre hábitos saludables en las personas afectadas por esta enfermedad.¹¹

En este estudio se postula el siguiente problema: **¿La prueba de Genotype tiene valor predictivo de resistencia al tratamiento antituberculoso en pacientes atendidos en un Hospital MINSA, en Trujillo, 2022?**

La motivación para llevar a cabo esta investigación, parte de la premisa que la Tuberculosis es una amenaza emergente que dificulta su identificación oportuna pese a los grandes esfuerzos para erradicarla; sigue existiendo una considerable brecha entre la detección y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.¹²

El desafío actual es identificar la resistencia a fármacos que habitualmente se utilizan, por ello la base fundamental es la utilidad de las pruebas fenotípicas y genotípicas; siendo estas últimas las más rápidas, precisas, automatizadas; y sobre todo son limitadas a un fragmento del genoma.¹³

Debemos comprender que debido a la naturaleza del MTB (genética, exposición y adaptación), la resistencia a fármacos tiene una gran complejidad. Por lo tanto, la prueba que definiría la decisión en caso de discordancia sería la secuenciación genética que proporciona la totalidad del

repertorio genético, pero mientras no se disponga debería darse tratamiento en base a la Prueba de susceptibilidad que indique resistencia especialmente aplicando los métodos moleculares. Una de las principales pruebas moleculares disponibles en el Perú, es la prueba Genotype (Gtp), la más completa; la cual identifica la resistencia a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea a partir de una baciloscopia positiva en un tiempo aproximado de 3 a 10 días. Con todo lo mencionado, es necesario fortalecer la vigilancia y control de la Tuberculosis Multidrogorresistente.¹⁴

El **objetivo general** planteado es: Determinar si la prueba de Genotype tiene valor predictivo de resistencia al tratamiento antituberculoso en pacientes atendidos en un Hospital MINSA, en Trujillo 2022.

Los **objetivos específicos** son: Estimar la sensibilidad y especificidad del Genotype. Establecer valor predictivo negativo y positivo del Genotype. Identificar el mejor punto de corte del Genotype. Estimar la curva ROC.

Las hipótesis propuestas son:

H1: La prueba de Genotype tiene valor predictivo de resistencia al tratamiento antituberculoso en pacientes atendidos en un Hospital MINSA, en Trujillo 2022.

H0: La prueba de Genotype no tiene valor predictivo de resistencia al tratamiento antituberculoso en pacientes atendidos en un Hospital MINSA, en Trujillo 2022.

II. MARCO TEÓRICO

Singh K. et al (India, 2021), determinaron la prevalencia de la resistencia a las fluoroquinolonas (FQ) e inyectables de según línea en Tuberculosis Pulmonar mediante la utilización del Gtp MTB Drogo-resistente sl. Se seleccionaron 1178 muestras de baciloscopias positivas que identificaron al MTB y de las cuales el 57,3% demostraron resistencia a FQ y el 15,9% resistencia tanto a las FQ como a inyectables de segunda línea. Por otro lado, la prueba demostró tener sensibilidad (S) 100%, especificidad (E) 100% y con valores predictivos altos 100% tanto el positivo (VPP) como negativo (VPN). Concluyeron que el Gtp MTB DR sl es una prueba confiable para la detección rápida de resistencia a los medicamentos de segunda línea.¹⁵

Groessl E. et al (Estados Unidos, 2018), analizaron la precisión diagnóstica oportuna para identificar drogo-resistencia. Se analizaron 1128 muestras de esputo y como resultado de esta investigación se obtuvo que el Gtp presentó una S:99%, E:100% VPP:100% VPN:97% con una concordancia de: ROC:0.9 con un nivel de confianza 95%, proporcionando resultados más rápidos, precisos y permitiendo así tener mayor probabilidad de éxitos en el tratamiento.¹⁶

Abanda N. et al (Camerún, 2017), evaluaron la precisión diagnóstica de la prueba Gtp MTBDR plus para diagnosticar tuberculosis multidrogorresistente. Estimaron una S para detectar solo resistencia a rifampicina (R) 98% con una E:100%, VPP:100% y VPN:99%. Sin embargo, para detectar solo resistencia a isoniacida (H) la S fue 92% con una E 99% y con VPP 98% y VPN 97%. Para detectar ambas resistencias farmacológicas una S:94%, E:100%, VPP:100% y VPN:98%. Presentó muy buena puntuación Kappa:0,96 IC >95%. Concluyen que la prueba Gtp, es un buen predictor en tuberculosis resistente.¹⁷

Alva L. et al (España, 2017), buscaron valorar la utilidad de las técnicas diagnósticas y conocer la resistencias a medicamentos antituberculosos, a través de un estudio prospectivo, trabajaron con 102 cepas, obteniéndose como resultados que el 94.5% mostró mejor sensibilidad farmacológica (>80%) para H y R, con especificidad igual al 99%; el VPP y VPN fueron altos en casos de resistencia a H más que a R. Concluyen que las técnicas moleculares con Gtp aportan confiabilidad y rapidez en su diagnóstico de acuerdo al fármaco identificado.¹⁸

Gardee Y. et al (Estados Unidos, 2017), evaluaron el rendimiento diagnóstico de la prueba Gtp MTB DR s/ para identificar fármaco-resistencia de segunda línea. Analizaron 268 muestras que demostraron mejor perfil estadístico para resistencia para FQ; con alta S y E, además de altos puntajes en VPN y VPP con intervalo de 97 a 100% y para los aminoglucósidos; la amikacina tuvo mejores parámetros estadísticos con gran semejanza como para FQ. La eficacia diagnóstica porcentual fue 97% (0.97) al 95% de confiabilidad. Concluyen que el Gtp es una herramienta fundamental en Tb resistente.¹⁹

Alvis N. et al (Colombia, 2017), realizaron un estudio basado en una revisión sistematizada de ensayos clínicos aleatorios observacionales con la finalidad de evaluar la validez diagnóstica de 3 pruebas de susceptibilidad genotípica de Multidrogorresistencia. Dentro de ellos 25 estudios de Gtp MTBDR plus; cuya S osciló entre 95-100%, E, promedio 60%, con VVP>81% y VPN>70% para detección de MDR y MDR ampliado. Concluyeron que la prueba tiene adecuada eficacia diagnóstica para detectar este tipo de enfermedad.²⁰

Yadav R. et al (India, 2016), evaluaron el rendimiento diagnóstico del Gtp MTB DR s/ para detectar drogo-resistencia de segunda línea en TB. Se analizaron 431 muestras de las cuales fueron elegidas 415. Dichas muestras presentaron valores estadísticos muy significativos con un nivel de confianza 95%: S y E >97% con valores predictivos con gran similitud > 95% con una concordancia de 0.98 para el caso de FQ y con una precisión diagnóstica

general de 0.91. Por lo tanto, afirman que el Gtp si tiene un gran potencial para la detección oportuna y precoz de resistencias farmacológicas en TB.²¹

Bai Y. et al (China, 2016), evaluar la precisión diagnóstica de Gtp MTB DR a través de un estudio de metanálisis. Para ello, luego de una revisión minuciosa en las diferentes bases de datos virtuales, se seleccionó 40 estudios, que en resumen otorgan una S y E >90% respectivamente para MDR con un área ROC 1.0 con confiabilidad alta 95%. Por lo expuesto esta prueba tiene precisión diagnóstica de gran ayuda para el diagnóstico resistente farmacológico específicamente H y R.²²

Brossier F. et al (Francia 2016, valoraron el rendimiento del Genotype MTBDRsl para identificar adecuadamente la resistencia a FQ y aminoglucósidos en casos de multidrogorresistencia pre XDR y XDR. Se seleccionaron 127 cepas drogo-resistentes del MTB, siendo las detecciones con mayor nivel de S para FQ (94.8%) y de los Inyectables de segunda línea; kanamicina (90,5%) amikacina (91,3%) y capreomicina (83,0%). Por lo tanto, al seleccionar por casos pre XDR y XDR, la S fue igual en ambos 83% y la E alcanzó su máximo nivel 100% en XDR; del mismo modo este grupo tuvo mejores puntajes predictivos VPP y VPN 89 y 100% respectivamente y precisión diagnóstica 92%. Se concluye que, el Genotype MTBDRsl detecta eficientemente las cepas mutantes resistentes más comunes de las FQ y aminoglucósidos.²³

Tanta L. (Perú, 2019), realiza una investigación observacional descriptiva para evaluar el predominio de alteraciones genéticas de 324 personas con Resistencia a Isoniacida, involucró a 148 pacientes en su estudio; obteniendo como resultados que el 50.68% presentó multidrogorresistencia de los cuales el 42.3% mostraron mutación genética identificándose a través del Gtp al gen KatG, con una equivalencia 12% para resistencia solo a H en relación a MDR que fue 34%.²⁴

Sandoval R. (Perú, 2019), buscaron la asociación de resistencia cruzada entre H y etionamida (Etio), para ello realizaron un estudio descriptivo no experimental tipo caso control utilizando la Odds Ratio (OR) para identificar las mutaciones implicadas en las resistencias. Como resultados se obtuvo: 107 cepas resistentes a Isoniacida y 49 cepas resistentes a Etio, identificados por prueba genotípica Gtp MTB DR. Se obtuvo una fuerte asociación (OR:50.7 IC95% 13.5-190.8 $p < 0,0001$).²⁵

Galarza M. (Perú, 2018), realizaron un estudio descriptivo observacional a través del estudio de las curvas de Melting para el diagnóstico de resistencia a la TB. Trabajaron con 24 muestras resistentes solo a R con una S: 90%, E:90%, VPP:84%, VPN:94%, 33 muestras solo resistentes a H con una S:90%, E:93%, VPP:91%, VPN:93% y finalmente 69 muestras de MDR mostrando S:89%, E:90%, VPP:78 y VPN:95%. La proporción crítica fue $>1\%$, informándose, así como resistencia farmacológica según corresponda. Concluyeron que las curvas antes mencionadas mostraron seguridad y confiabilidad en el diagnóstico de Multirresistencia.²⁶

El Mycobacterium Tuberculosis (MTB) es un patógeno aerobio estricto cuyo crecimiento está subordinado con altas las concentraciones de oxígeno que favorece su multiplicación progresiva.²⁷

Al hablar de resistencia en la Tuberculosis nos estamos refiriendo a los casos que tras la aplicación de una prueba de susceptibilidad se logra aislar una cepa del MTB y con ello demostrar las mutaciones cromosómicas que son la principal causa de la resistencia a uno o más fármacos antituberculosos.²⁸

De acuerdo al Ministerio de Salud, se tiene diferentes formas de resistencia en la Tuberculosis como: caso multidrogorresistente (MDR) que consiste en resistencia H y R por pruebas convencionales. Caso extensamente resistente (XDR): que consiste en resistencia a H, R, una FQ y un inyectable de segunda línea por prueba rápida o convencional. Casos de Drogorresistencia que demuestren resistencia a fármacos antituberculosos sin cumplir criterio MDR. ^{29, 30}

La resistencia a los fármacos va más allá y es mucho más compleja que una dicotomía: Sensible o Resistente, para comprender se tiene que tener claro que la Baciloscopia; es la prueba más sencilla, de fácil acceso, que si bien es cierto este examen detecta los casos más contagiosos, no se puede utilizar en la detección de la farmacorresistencia. Por otro lado, tenemos el cultivo denominado “Gold standard” para TB siendo el método más sensible.
31, 32

Sin embargo, debido al tiempo que demora en dar resultados; surgen nuevas y rápidas pruebas fenotípicas en medios de cultivo líquido como el MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility) que detecta si hay o no resistencia a H y R en sujetos con TB pulmonar en un plazo de 7 a 14 días. Otra prueba es el MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) que tiene sensibilidad a medicamentos de primera línea; la respuesta se tiene entre 4 a 12 días desde la positividad del cultivo.^{33, 34}

Por otro lado, están las Pruebas de sensibilidad genotípica que permite identificar alteraciones genéticas relacionadas a la resistencia a H, R y en algunos casos hasta medicamentos de segunda línea a través de muestra de Baciloscopia positivas o con cultivo positivo.³⁵

El Genotype MTBDR plus, es una prueba diagnóstica con alta sensibilidad para detectar alteraciones genéticas asociadas con resistencia a H y R ambas en un máximo de 72h desde la baciloscopia positiva. Si se detecta resistencia a dichos medicamentos, entonces se complementa con el Genotype MTBDRSL que identifica resistencia ampliada a medicamentos de segunda línea como FQ y aminoglucósidos. Sin duda alguna constituye una herramienta con mayor precisión diagnóstica para TB y por ende un manejo especializado según las resistencias identificadas.^{36, 37}

Por todo lo expuesto, en nuestra región la notificación oportuna de tuberculosis que demuestre ser frotis positivo ; deberían ser considerados prioridad para la solicitud de la realización de pruebas fenotípicas y genotípicas de calidad que al ser consideradas como complemento en el plan

de manejo; nos permitan identificar rápidamente las cepas de resistentes en todo caso de tuberculosis ;asegurando de esta manera el manejo eficaz de la TB MR; evitando así la amplificación de la resistencia, fracaso terapéutico incluso mortalidad.^{38, 39}

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo: Aplicado.⁴⁰

Diseño de investigación: No experimental; correlacional, de validez de prueba diagnóstica.^{40, 41} (Ver Anexo 01)

3.2. Variables y operacionalización

Variable 1: Prueba Genotype.

Variable 2: Cultivo y antibiograma.

Variable 3: Valor predictor de resistencia al tratamiento antituberculoso

Sensibilidad: >90%

Especificidad: >90%

Valor predictivo positivo: >90%

Valor predictivo negativo: >90%

Operacionalización de variable: (Ver Anexo 02)

3.3. Población, muestra y muestreo

Población: Está conformada por los pacientes adultos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar atendidos en un hospital MINSA - Trujillo, 2022.

Criterios de inclusión:

Paciente con Tuberculosis Pulmonar en tratamiento mínimo 01 mes en tratamiento.

Paciente con registro de prueba de Genotype en historia clínica.

Criterios de exclusión:

Paciente que sólo cuente con Baciloscopia.

Paciente con resultado erróneo o mala toma de prueba Genotype.

Muestra: Se aplica fórmula estadística para estudios descriptivos con población infinita, obteniéndose un tamaño muestral total de 157 pacientes.
^{19,42} (Ver anexo 03)

Muestreo: Se aplica el método probabilístico, aleatorio simple.⁴²

Unidad de análisis: Cada paciente.

Unidad de muestreo: Cada ficha bacteriológica.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad

Técnica: Análisis documentario de fichas bacteriológicas.⁴³

Instrumento: Ficha de recolección de acuerdo a las variables en estudio formulada por la investigadora. La información estará en relación a la fecha de realización, diagnóstico de tuberculosis pulmonar, si se realizó cultivo o no (es decir solo Baciloscopia), finalmente si tras realizarse la prueba del Genotype se encuentra resistencia o no y si los medicamentos son de primera o segunda línea. (Anexo 04).

Validez y confiabilidad: Validado aplicando la técnica de evaluación de expertos.⁴⁴ En este caso lo conforman dos médicos neumólogos y un técnico laboratorista del nosocomio en mención, analizaron que la ficha permita identificar los datos requeridos en el estudio.

3.5. Procedimiento.

Previa autorización del área de Capacitación del Hospital MINSA y seguida del Jefe responsable del área de manejo de tuberculosis, se procederá a seleccionar las fichas bacteriológicas del MINSA del Genotype para ser revisadas.

3.6. Método de análisis de datos.

La información obtenida será procesada en el programa SPSS Vs 27. Se utilizará estadística analítica, para calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y Curva ROC.⁴⁵

3.7 Aspectos éticos.

La investigación se garantiza el anonimato y se respeta con las normas éticas de la Declaración de Helsinki, y tomando en cuenta lo indicado por el Comité de Ética e Investigación del hospital MINSA, recordando siempre que en todo estudio en el ámbito médico se prioriza la privacidad y la dignidad del paciente.⁴⁶

Anexo: Operalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
V1 Prueba Genotype	Prueba de sensibilidad genotípica que permite detectar resistencia de los fármacos antituberculosos de primera y segunda línea a través de mutaciones en las cepas del Mycobacterium Tuberculosis. ¹⁷	Presencia de resistencia a los fármacos de primera y segunda línea según la ficha de Informe bacteriológica ^{17,29}	Si No	Cualitativa Nominal
V2 Cultivo y antibiograma	Pruebas Gold Standard en Tuberculosis para diagnóstico y cuantificación de bacilos resistentes en una concentración farmacológica. ³⁹	Presencia del Micobacterium Tuberculosis y resistencia farmacológica informada en la ficha bacteriológica. ²⁹	Si No	Cualitativa Nominal

V3: Valor predictor del Genotype para resistencia al tratamiento anti- tuberculoso.		Se evalúa mediante: Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo	Si valor predictor >90% No valor predictor <90%	Cualitativa Nominal
--	--	---	--	------------------------