



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

CONCORDANCIA ENTRE MÉTODO AUTOMATIZADO FRENTE A MÉTODO DE
PROPORCIONES PARA EVALUAR SUSCEPTIBILIDAD EN CEPAS DEL
COMPLEJO *Mycobacterium tuberculosis*

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el Título de Especialista en Microbiología

Autora:

Tocasca Salas, Norah Frieda Olga

Asesora:

Rojas León, Roberto Eugenio

ORCID: 0000-0002-5803-9659

Jurado:

Checa Chávez, Elena Ernestina

Guerrero Barrantes, César Enrique

Garay Bambaren, Juana Amparo

Lima - Perú

2022

Referencia:

Tocasca, S. (2022). Concordancia entre método automatizado frente a método de proporciones para evaluar susceptibilidad en cepas del complejo Mycobacterium tuberculosis [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/6085>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

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



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

CONCORDANCIA ENTRE MÉTODO AUTOMATIZADO FRENTE A MÉTODO DE PROPORCIONES PARA EVALUAR SUSCEPTIBILIDAD EN CEPAS DEL COMPLEJO *Mycobacterium tuberculosis*

Línea de investigación: Salud pública

Tesis para optar el Título de Especialista en Microbiología

Autora

Tocasca Salas, Norah Frieda Olga

Asesor

Rojas León, Roberto Eugenio

Código Orcid: 0000-0002-5803-9659

Jurado

Checa Chávez, Elena Ernestina

Guerrero Barrantes, César Enrique

Garay Bambaren, Juana Amparo

Lima – Perú

2022

DEDICATORIA

A mi Señor, por estar siempre junto a mí, guiándome en las decisiones que tomo, apoyándome en cada reto que emprendo y cuidándome como lo dice en su palabra.
A mi familia, por su apoyo permanente e incondicional en mi desarrollo profesional.

INDICE

DEDICATORIA.....	ii
ÍNDICE	iii
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
I. INTRODUCCIÓN:.....	1
1.1.Descripción y formulación del problema	2
1.1.1 Problema general.....	5
1.1.2 Problemas específicos.....	5
1.2 Antecedentes.....	7
1.3 Objetivos	
1.3.1 Objetivo general	11
1.3.2 Objetivos específicos.....	11
1.4 Justificación	12
1.5 Hipótesis	14
II. MARCO TEÓRICO	
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación	16

III MÉTODO

3.1 Tipo de investigación	35
3.2 Ámbito temporal y espacial	35
3.3 Variables	36
3.4 Población y muestra	37
3.5 Instrumentos.....	37
3.6 Procedimientos.....	37
3.7 Análisis de datos	38

IV. RESULTADOS	39
----------------------	----

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	47
----------------------------------	----

VI. CONCLUSIONES	50
------------------------	----

VII. RECOMENDACIONES	52
----------------------------	----

VIII. REFERENCIAS	53
-------------------------	----

IX ANEXOS

RESUMEN

La tuberculosis es la primera causa de muerte por un agente infeccioso en el mundo. El Perú no es ajeno a esta realidad por lo que el laboratorio clínico tiene un rol importante en el diagnóstico de esta enfermedad procurando utilizar métodos que nos entreguen resultados confiables. Este es un estudio descriptivo, retrospectivo y correlacional; cuyo objetivo principal fue determinar la concordancia general del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones (MP) para evaluar susceptibilidad antituberculosa en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos. Se utilizaron 75 muestras y los resultados fueron que el porcentaje de concordancia general para ambos métodos es de 97% (kappa 0.849), Estreptomina 93.3% (kappa 0.797), Isoniazida 98.6% (kappa 0.949), Rifampicina 98.6% (kappa 0.882) y Etambutol 97.3 (kappa 0.49). Demostrando que presenta una muy buena concordancia (kappa $0.8 < k \leq 1$) para los fármacos Isoniazida y Rifampicina; buena concordancia para la Estreptomina (kappa $0.6 < k \leq 0.8$) y moderada concordancia (kappa $0.4 < k \leq 0.6$) con Etambutol. Concluyendo que el método automatizado BACTEC MGIT 960 nos proporciona resultados confiables con los fármacos Rifampicina, Isoniazida (ambos fármacos indicadores de multidrogoresistencia) y Estreptomina y que al entregar resultados confiables este método puede ser un buen reemplazo a los métodos convencionales como lo es el método de proporciones. Mientras que con el fármaco Etambutol este sistema nos proporciona resultados poco confiables y se necesita realizar más estudios para determinar la causa u origen de esta baja confiabilidad.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis, método automatizado, método proporciones

ABSTRACT

Tuberculosis is the leading cause of death from an infectious agent in the world. Peru is no stranger to this reality, so the clinical laboratory plays an important role in the diagnosis of this disease, trying to use methods that provide us with reliable results. This is a descriptive, retrospective and correlational study whose main objective was to determine the general agreement of the automated Bactec MGIT 960 method versus the proportions method (MP) to evaluate susceptibility in isolates of the *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated in oncological patients. 75 samples were used and the results were that the general agreement percentage for both methods is 97% (kappa 0.849), Streptomycin 93.3% (kappa 0.797), Isoniazide 98.6% (kappa 0.949), Rifampicin 98.6% (kappa 0.882) and Ethambutol 97.3 (kappa 0.49). Proving that it presents a very good agreement (kappa $0.8 < k \leq 1$) for the drugs Isoniazide and Rifampicin; good agreement for Streptomycin (kappa $0.6 < k \leq 0.8$) and moderate agreement (kappa $0.4 < k \leq 0.6$) with Ethambutol. Concluding that the automated method BACTEC MGIT 960 provides us with reliable results with the drugs Rifampicin, Isoniazide (both multidrug resistance indicator drugs) and Streptomycin and when delivering reliable results, this method can be a good replacement for conventional methods such as the proportions method. . While with the drug Etambutol this system provides us with unreliable results and more studies are needed to determine the cause or origin of this low reliability.

KEY WORDS: Tuberculosis, automated method, proportions method

I.- INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es la una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo y es la primera causa de muerte por agente infeccioso. En el Perú, en el 2014 se aprobó la Ley de Prevención y Control de la TBC en el Perú (Ley 30287), en la que declara de interés nacional la lucha contra la TBC. Esta enfermedad es ocasionada por el Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, esta bacteria es de crecimiento lento esto lo diferencia de las otras bacterias por lo que obtener perfiles de susceptibilidad de un día no se aplica al Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, es el método de proporciones el método “*Gold estándar*” para realizar pruebas de susceptibilidad es de bajo costo, es un método convencional y proporciona resultados confiables para fármacos de primera línea que son la Estreptomina, Isoniazida , Rifampicina y Etambutol. Actualmente han surgido diferentes métodos entre automatizados y moleculares para evaluar susceptibilidad ya que en el Perú ya existen cepas multidrogo resistentes (MDR) e inclusive las extremadamente resistentes(XDR) por lo que se hace necesario la implementación y sobre todo la evaluación en cuanto a confiabilidad que aporten en sus resultados estos nuevos métodos.

La intención del estudio fue evaluar los perfiles de susceptibilidad proporcionados por el método automatizado BACTEC MGIT 960 frente al método proporciones y evaluar su concordancia, si bien este tipo de estudio ya ha sido evaluado a nivel internacional obteniendo muy buena concordancia este es el primer estudio de este tipo que se ha realizado con cepas peruanas en una población de pacientes oncológicos en donde la inmunosupresión juega un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad.

1.1 Descripción y formulación del problema

El Laboratorio Clínico siempre ha tenido un rol muy importante en el diagnóstico de la TBC, son los métodos convencionales de la microscopía o baciloscopía y cultivo los que detectan la mayoría de los casos de la TBC. La baciloscopía tiene una sensibilidad del 60-70% de los casos, pero siempre es necesario el cultivo para aumentar la sensibilidad (Terán, 2015). Es el cultivo la prueba más sensible y considerada de referencia ya que es 50 a 100 veces más sensible que la baciloscopía (Gonzales, 2014).

Los cultivos en medio sólidos fueron los primeros en ser utilizados y el más conocido es el medio Lowenstein-Jensen (LJ) que fue diseñado en el primer tercio del siglo XX. Las muestras para cultivo se someten a un proceso de descontaminación previa con hidróxido de Sodio (NaOH) que es una sustancia con un PH intensamente alcalino que se encargará de eliminar cualquier contaminante que se encuentre en la muestra, pero no al Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC) por ser este más resistente a estas sustancias; después estas muestras descontaminadas se inoculan en los medios sólidos como LJ, la principal desventaja de esta metodología es de por sí el lento crecimiento del MTC que va de 2-4 semanas (Gonzales, 2014).

Posteriormente se observó que el MTC desarrollaba mejor y más rápido en medios líquidos por lo que se consideró estos medios líquidos como alternativa para tener un resultado más temprano de la TBC que va de 10-14 días a diferencia de los 2-4 semanas de cultivo en medio sólido.

El caldo Middlebrook 7H9 es el más usado y es suplementado con 10 % de OADC (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa) nutrientes necesarios para el crecimiento del *Mycobacterium*. Las muestras se descontaminan con una solución que contiene NaOH, N-

acetilcisteína (fluidificante) y citrato, añadiéndose además, a la muestra una mezcla de antibióticos que ayuda a reforzar si es que algún microorganismo sobrevivió a la descontaminación inicial. Estos cultivos se ingresan a un sistema automatizado como es el BACTEC MGIT 960 y este se encargará de monitorizar el crecimiento durante 42 días su positividad o negatividad.

Estos equipos automatizados como es el BACTEC MGIT 960 su metodología está basado en que en el fondo de sus tubos de medio líquido vienen incorporado un marcador de fluorescencia sensible a cambios de presión de oxígeno o en la concentración de CO₂, una vez ingresado al sistema el equipo cada hora va a evaluar algún cambio mediante sensores laser que tiene incorporado y nos va a mostrar la presencia de cultivos positivos, así como los negativos (Gonzales, 2014).

La TBC es la primera causa de muerte por un agente infeccioso en el mundo, la incidencia en la población está disminuyendo, pero la aparición de cepas resistentes a nivel mundial es un problema que afecta a la población a nivel mundial (Alarcón, 2017).

Ante este problema de cepas resistentes se hace necesarios métodos que proporcionen perfiles de sensibilidad más rápidos para impedir que las cepas resistentes sigan propagándose a nivel de la población. Existen diferentes metodologías para determinar sensibilidad en MTC, pero el Método de Proporciones (MP) descrito por Canetti, Rist y Grosset en 1963 es el “Gold standard” y el método más exacto y el que da menos resultados falsos por lo que es el más utilizado en el mundo (Alcaide, 2017).

Este método utiliza medios sólidos, mayormente LJ con antibióticos de primera línea (Isoniacida, Rifampicina, Estreptomocina y Etambutol) y se espera crecimiento de la

bacteria, se dice MTC es resistente a un antibiótico cuando el 1 % o más de la población bacteriana de un cultivo es capaz de crecer y multiplicarse en presencia de una concentración determinada de antibiótico (Gonzales, 2014).

La desventaja principal de este método es la demora de los resultados que van desde 60-90 días. Por lo que contar con métodos rápidos para determinar los perfiles de sensibilidad y evitar la propagación de cepas resistentes se hace necesario (Piffardi, 2004).

Ante esta realidad existen ya equipos automatizados que proporcionan perfiles de sensibilidad en menos tiempo y con buena correlación comparándolos con el Gold Standard que es el Método de Proporciones, el equipo automatizado BACTEC MGIT es un equipo que nos ayuda a detectar cultivos positivos para MTC y posteriormente podemos realizar a estos cultivos positivos sus perfiles de sensibilidad. La mayor ventaja es la rapidez de los resultados que se da de 5 a 12 días. Esta metodología de sensibilidad en medio líquido está plenamente estandarizada y validada.

La tuberculosis y cáncer son dos enfermedades cuya clínica es muy parecida, ya que ambas producen inflamación crónica sistémica, pérdida de peso, síntomas respiratorios (Karnak, 2002). Se menciona que los enfermos oncológicos que han tenido antecedentes de TBC la enfermedad se reactiva y en otros casos la enfermedad aparece posteriormente a sus tratamientos oncológicos. Ante esta realidad el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) a partir del año 2007 implementó el área de Micobacterias donde se realiza el diagnóstico de TBC por medio de la baciloscopía y cultivo en medio sólido.

Posteriormente ante la presencia de casos positivos de TBC y Cáncer se necesitaba también brindar al paciente un tratamiento oportuno a la TBC por lo que en el año 2013 se

implementó la pruebas de susceptibilidad antituberculosa a fármacos de primera línea utilizando el equipo automatizado BACTEC MGIT 960, obteniéndose de esta manera el diagnóstico y tratamiento oportuno a los pacientes oncológicos.

Pero, a pesar de ser una metodología validada a nivel mundial en el INEN los clínicos seguían solicitando sensibilidad por el método de proporciones ocasionando demora en los tratamientos, ante esta realidad se hacía necesario evaluar ambos métodos y ver la concordancia entre ambos utilizando cepas aisladas de pacientes oncológicos para que con este estudio pueda ser extrapolado a la realidad en el Perú.

Además siendo el Perú un país con una alta tasa de resistencia del MTC es necesario utilizar nuevas metodologías que proporcionen datos confiables, oportunos y que el costo no sea excesivo como si lo es la metodología molecular.

1.1.1 Problema General

¿Existe una buena concordancia general del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar susceptibilidad antituberculosa en cepas del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos?

1.1.2 Problemas específicos:

¿Existe una buena concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Estreptomina en cepas del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos?

¿Existe una buena concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Isoniazida en cepas del Complejo

Mycobacterium tuberculosis aisladas en pacientes oncológicos?

¿Existe una buena concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Rifampicina en cepas del Complejo

Mycobacterium tuberculosis aisladas en pacientes oncológicos?

¿Existe una buena concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Etambutol en cepas del Complejo

Mycobacterium tuberculosis aisladas en pacientes oncológicos?

1.2 Antecedentes

En el estudio de Zhao et al. (2014), evaluaron al sistema BACTEC MGIT 960 para pruebas de sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea en China. Ellos evaluaron el rendimiento del sistema automatizado Bactec MGIT 960 y lo compararon con el método de proporciones en Löwenstein- Jensen (L-J), en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de un laboratorio periférico en China para drogas de primera línea que son Estreptomicina, Isoniazida, Rifampicina y Etambutol. Utilizaron 205 aislamientos clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* y evaluaron las drogas de primera línea por ambos métodos tomando en cuenta que el método de proporciones como método de referencia o “Gold standard”. Se determinó un 96.6% de concordancia general, con índice kappa de 0.93, entre ambos métodos. La concordancia con Estreptomicina fue de 95.6% (kappa 0.91), para Isoniazida 97.6% (kappa 0.95), Rifampicina 98% (kappa 0.96) y Etambutol 95.1% (kappa 0.90). En donde el valor de kappa es interpretado como: <0.40 baja concordancia; 0.41-0.60 interpretado como de moderada concordancia; 0.61-0.80 buena concordancia; >0.80 perfecta concordancia. La sensibilidad (habilidad para detectar la verdadera resistencia a los antibióticos) entre MGIT 960 frente al método de proporciones fue de 95.6%, especificidad (habilidad para detectar la verdadera susceptibilidad a los antibióticos) fue de 97.3%; con un VPN (valor predictivo negativo) de 96.9% y un VPP (valor predictivo positivo) de 96.2%. La sensibilidad para Estreptomicina fue de 93.3%, Isoniazida 96.9%, Rifampicina 97.4% y Etambutol 94.6%. Especificidad para Estreptomicina fue de 96.9%, 98.2% para Isoniazida, 98.4% para Rifampicina y 95.5% para Etambutol. Valor predictivo positivo (VPP) fue: 94.6% para Estreptomicina, 97.9% para Isoniazida, 97.4% para Rifampicina y 94.6% para Etambutol. Valor predictivo negativo (VPN) fue: 96.2% Estreptomicina, 97.3% Isoniazida,

98.4% Rifampicina y 95.5% para Etambutol. Como conclusión manifestaron que hubo una buena concordancia entre ambos métodos y que el Bactec MGIT 960 es un método rápido y confiable para evaluar susceptibilidad en drogas antituberculosas de primera línea.

Según Said et al. (2012), compararon el sistema Bactec MGIT 960 y el método de proporciones al evaluar cepas multidrogoresistentes (MDR), es decir cepas ya resistentes a Isoniazida y Rifampicina. Ellos evaluaron la susceptibilidad de estas cepas resistentes a las otras drogas antituberculosas de primera línea que son estreptomycinina y Etambutol por ambos métodos. El objetivo del estudio fue determinar la confiabilidad y precisión de ambas pruebas. Se evaluaron 343 cepas de Sudáfrica, la prevalencia de resistencia utilizando Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones fue: 76% (262/343) y 42% (145/343) para Estreptomycinina, 67% (229/343) y 14%(47/343) para Etambutol. La concordancia entre Bactec MGIT y Método de Proporciones (MP) fue 61% para Estreptomycinina y 44% para Etambutol. En el caso de la droga Estreptomycinina la sensibilidad fue de 95%, especificidad 37%, valor predictivo positivo 53%, valor predictivo negativo 91% con una índice kappa de 0.29. Mientras con el Etambutol se obtuvo un 92% de sensibilidad, 37% de especificidad 18% de valor predictivo positivo, 96% valor predictivo negativo y un índice kappa de 0.11. Sus conclusiones fueron que el Bactec MGIT 960 muestra una aceptable sensibilidad para estreptomycinina y Etambutol pero una baja especificidad al evaluar Etambutol y Estreptomycinina. La baja concordancia encontrada entre los dos métodos sugiere una no confiabilidad del Bactec MGIT 960 al evaluar estas dos drogas y manifiestan que se necesitan conocer las razones de la baja concordancia entre estos dos métodos por lo que sugieren se realicen más estudios al respecto.

En el estudio de Sierra et al. (2008), el objetivo fue evaluar la susceptibilidad a drogas de primera línea en aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* por la técnica del tubo indicador de crecimiento bacteriano (MGIT) en Bogotá-Colombia. Los resultados que obtuvieron fueron que por el método de proporciones un 53% de los 49 aislamientos fueron sensibles a las cuatro drogas de primera línea, un 24.5% resistentes a una droga y un 11% a más de una droga; por el método MGIT de los 49 aislamientos 63.3% fueron sensibles a las cuatro drogas de primera línea, 16.3% resistente a un antibiótico y 20.6% resistente a más de un antibiótico. El nivel de concordancia observada para ambos métodos fue: Rifampicina un 97.9% con un índice kappa de 0.83, Isoniazida 93.9% con un kappa de 0.81, Etambutol 93.9% con un kappa 0.70 y Estreptomicina con un 83.7% de concordancia y un kappa de 0.61. Como conclusiones manifiestan que el método MGIT permite la obtención de resultados confiables especialmente con Isoniazida y Rifampicina siendo estas dos drogas indicadoras de multiresistencia del Complejo *M. tuberculosis* y en menor confiabilidad con Estreptomicina y Etambutol.

Giampaglia et al. (2007), en un estudio multicéntrico utilizaron 95 aislamientos clínicos de la región Sud-Este de Brasil, el objetivo fue evaluar la susceptibilidad antituberculosa utilizando el sistema automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones. Los resultados utilizando índice kappa fueron para Isoniazida y Rifampicina 1.0, Etambutol 0.83 y Estreptomicina 0.89 de concordancia. El porcentaje de concordancia entre Bactec MGIT 960 y método de proporciones fue de 96.6%. Como conclusiones manifestaron que Bactec MGIT 960 ofrece grandes mejoras cuando se compara con el método de proporciones, además afirman que Bactec MGIT 960 es un método confiable y rápido y parece ser un reemplazo preciso y adecuado a los métodos convencionales.

En el estudio de Mengatto et al (2006), compararon el sistema Bactec MGIT con el método de proporciones. De 64 aislamientos clínicos cuyo origen fue Santa Fe, Argentina en los años 2003 al 2005 fueron evaluados por ambos métodos. Los resultados fueron evaluados en términos de sensibilidad que es la capacidad de detectar una verdadera resistencia y especificidad que es la capacidad de detectar la verdadera sensibilidad y la concordancia entre ambos métodos fue estimado por el índice kappa que es una medida de confiabilidad de una prueba y que es interpretado de la siguiente manera: <0.2 pobre; 0.21 a 0.4 bajo; 0.41 a 0.6 moderado; 0.61 a 0.8 buena y >0.81 excelente. Los resultados para Isoniazida para ambos métodos dieron un índice kappa de 0.97 mientras que con la Rifampicina tuvieron un índice kappa 1.0 con sensibilidad y especificidad > 90%. Sus conclusiones fueron que Bactec MGIT es un método confiable para las drogas antituberculosas Isoniazida y Rifampicina, no evaluaron las drogas Estreptomycinina ni Etambutol en este estudio.

Piffardi et al (2004), realizaron una evaluación comparativa del método automatizado Bactec MGIT 960 con el método de proporciones para determinar susceptibilidad a drogas antituberculosas. Evaluaron 275 cepas aisladas en Chile entre 2001-2003. Ambos métodos mostraron para Estreptomycinina de 97%, 98.9% con Rifampicina, 97.4% para Isoniazida y 98.1% con Etambutol de concordancia. Como conclusión manifiestan que el sistema Bactec MGIT 960 presentó una muy buena concordancia con el método de proporciones.

Palomino et al. (1999), evaluaron MGIT contra el método de Proporciones, utilizando 101 cepas de *M. tuberculosis* para determinar por ambos métodos su susceptibilidad, encontrando que el MGIT muestra una buena correlación, su especificidad

fue de 100% para Isoniazida, Rifampicina y Etambutol y un 92% para Estreptomicina. La sensibilidad fue de 100% para Isoniazida, 94.6% para Rifampicina, 96.1% para Etambutol y un 89.7% para Estreptomicina. Como conclusión afirman que el sistema MGIT parece ser un método no-radiométrico confiable y simple para evaluar susceptibilidad en el Complejo *M. tuberculosis*.

1.3 Objetivos:

1.3.1 Objetivo General:

Determinar la concordancia general del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar susceptibilidad antituberculosa en cepas del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

1.3.2 Objetivos Específicos:

Determinar la concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Estreptomicina en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

Determinar la concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Isoniazida en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

Determinar la concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Rifampicina en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

Determinar la concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Etambutol en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

1.4 Justificación:

En el informe mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 el número estimado de nuevos casos de Tuberculosis (TBC) fue de 10.4 millones del cual un 56% era del sexo masculino y un 34% del sexo femenino y un 10% en niños. De este total los nuevos casos de Tuberculosis multidrogo resistente (TBC-MDR) fue de 480,000 además de 100,000 de Tuberculosis resistente a la Rifampicina (TBC-RR) grupo importante porque ellos van a ser candidatos a iniciar tratamiento para TBC-MDR (OMS, 2016). En el informe de la OMS del año 2017 muestran que la TBC-MDR sigue siendo una amenaza que va en aumento porque notificaron 490,000 casos de TBC-MDR (OMS, 2017).

Por estos datos podemos observar que los casos de TBC-MDR están en aumento, en el año 2015 una de las metas de la OMS es poner fin a la epidemia mundial de la TBC para el 2035 pero a la fecha los casos de TBC-MDR siguen en aumento.

La TBC es la primera causa de muerte por un agente infeccioso en el mundo y la resistencia que presenta a los medicamentos es considerada como una crisis internacional.

El Perú, con la Ley 30287 (Ley de Prevención y Control de TBC en el Perú), declara de interés nacional la lucha contra la TBC; según la OMS en el año 2015 en el Perú se estimó que se produjeron 37 mil casos de TBC con una tasa de incidencia de 119 casos por 100,000 habitantes y que además se produjeron 2,500 defunciones por esta enfermedad.

Según la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención y control de la Tuberculosis (ESNPCT) en el año 2015, Lima Metropolitana y el Callao notificaron el 70.2% de TBC-MDR y un 75% de casos de Tuberculosis Extensamente Resistente (TBC-XDR) (Alarcón, 2017).

El problema de la TBC está latente en el Perú, observándose el incremento del uso de las pruebas de sensibilidad rápidas (PSR) como el *Genotype* MTBDR plus, Nitrato Reductasa (GRIESS) y MODS (*Microscopic Observation Drug Susceptibility*) para detectar resistencia a Isoniazida (H) y Rifampicina (R), sin dejar de lado los métodos de referencia.

En un estudio de análisis de costos de los métodos rápidos para diagnóstico de TBC-MDR en diferentes grupos epidemiológicos del Perú mencionan que los costos para Griess es de S/ 15.51, MODS S/ 14.83 y Genotype S/ 176.41 soles y los resultados demoran Griess 14-21 días, MODS 7-14 días y Genotype 4 horas (Solari, 2011).

El Método de Proporciones es la prueba “*Gold Estándar*” o de referencia para evaluar sensibilidad en el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC) es el método más confiable, económico pero la gran desventaja es que demoran por lo menos tres meses en dar resultados.

El sistema automatizado BACTEC MGIT 960 utiliza medios líquidos y es un método no radiométrico como su antecesor BACTEC 460; es útil para determinar en una muestra o fluido corporal la presencia de MTC y desde ese cultivo positivo poder realizar las pruebas de sensibilidad para Isoniazida (H), Rifampicina (R), Estreptomicina (S) y Etambutol (E), realizándose todo ese procedimiento desde una sola muestra. Además, se

puede realizar en una muestra cuya baciloscopía es negativa a diferencia del Genotype que para su realización por costos tiene que tener una baciloscopia positiva.

En cuanto al método de Griess, se realiza a partir de un cultivo positivo por lo que no serviría como método de *screening* para determinar muestras positivas para MTC como si lo detectaría el cultivo en medio líquido.

El método de MODS al igual que el sistema automatizado Bactec 960 puede detectar en muestras si son positivas para MTC y además proporcionar perfiles de sensibilidad para Isoniazida y Rifampicina mientras que el Bactec 960, además de Isoniazida y Rifampicina proporciona sensibilidad para Estreptomycin y Etambutol; antituberculosos utilizados en tratamiento de primera línea.

En la Norma Técnica de Salud- 104 Minsa, en sus esquemas de tratamiento muestran que cuando el Genotype y MODS detectan resistencia para Isoniazida y Rifampicina, los cultivos deben ser derivados para realizarle la prueba de sensibilidad para drogas por el Método de Proporciones, es decir siempre el Método de Proporciones es el Gold Standard, es el método más confiable en cuanto a pruebas de sensibilidad para MTC.

El objetivo de este estudio fue comparar los resultados de sensibilidad en cultivos positivos al MTC proporcionados por el método automatizado MGIT 960, con el método de proporciones para evaluar su concordancia frente a los fármacos antituberculosos Estreptomycin, Isoniazida, Rifampicina y Etambutol.

1.5 Hipótesis

1.5.1 Hipótesis general:

H1: Existe una buena concordancia general entre el método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones al evaluar susceptibilidad antituberculosa en cepas del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

H0: No existe una buena concordancia general entre el método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones al evaluar susceptibilidad antituberculosa en cepas del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

1.5.2 Hipótesis Específicas

-Existe una buena concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Estreptomina en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

- Existe una buena concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Isoniazida en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

-Existe una buena concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Rifampicina en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos.

-Existe una buena concordancia del método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones para evaluar al fármaco Etambutol en cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos

II MARCO TEÓRICO

2.1 Bases Teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1 *Cáncer:*

Definición:

Es la denominación que se le otorga al grupo de dolencias relacionadas que pueden dañar a cualquier parte del cuerpo. Las células normales humanas crecen y se dividen para formar nuevas células de acuerdo con las necesidades del cuerpo estas crecen envejecen o se dañan mueren y células nuevas las reemplazan. Por otro lado, en el cáncer este proceso sistematizado se altera. En el transcurso que las células se van dañando y convirtiéndose en más y más anormales, las células alteradas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células dañadas pueden multiplicarse sin parar y llegan a formar aglomeraciones que se denominan tumores. Las tres propiedades principales de los tumores son las siguientes:

- 1) Desarrollan una agrupación anormal de células.
- 2) Tienen desarrollo independiente, desmesurado y sin control.
- 3) Poseen la propiedad de subsistir inclusive después de inactivarse la causa que lo provocó.

Los tumores o ‘neoplasias’ son proliferaciones anormales de los ‘tejidos’ que se inician de manera aparentemente espontánea (no se conoce la causa), de crecimiento

progresivo, sin capacidad de llegar a un término definido, carente de finalidad y controlado por mecanismos propios más o menos independientes del organismo. (Instituto nacional del cáncer, 2014).

Diferencias células normales y cancerosas:

-Las células cancerosas son menos especializadas que las normales lo que ocasionan que estas células se dividan constantemente.

-Las células cancerosas ignoran las señales de muerte celular programada o apoptosis mecanismo por el cual el cuerpo utiliza para deshacerse de las células que no son necesarias.

-Las células cancerosas pueden estimular a las células normales cercanas a que desarrollen vasos sanguíneos que suministren oxígeno y nutrientes, necesarios para que crezcan los tumores. Estos nuevos vasos también pueden eliminar los productos de descarte de los tumores.

-Las células cancerosas son también capaces de evadir el sistema inmunitario (que es un conjunto de órganos, tejidos y células especializadas que defienden al cuerpo contra las infecciones y muchas enfermedades). Aunque regularmente el sistema inmune desecha del cuerpo las células alteradas o anormales, algunas células cancerosas son capaces de evadir al sistema inmunitario.

Tipos de Cáncer: hay más de 100 tipos de cáncer aquí los más principales

Carcinoma: son los más comunes, su punto de origen son las células epiteliales, células que cubren las superficies internas y externas del cuerpo. Un ejemplo es el Adenocarcinoma que es aquella que se originan en tejidos glandulares.

Sarcoma: tipo de cáncer que se forma en el hueso o tejidos blandos como los músculos, tejido adiposo (graso), nervios, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejidos fibrosos como los ligamentos y tendones.

Leucemias: son los tipos de cánceres que se forman en la médula ósea, estos cánceres no forman tumores sólidos, lo que forman son grandes números de glóbulos blancos o leucocitos anormales que se acumulan en los vasos sanguíneos y en la médula ósea y desplazan a los glóbulos normales de la sangre (Eritrocitos, plaquetas, leucocitos), ocasionando que no exista una buena oxigenación de los tejidos, que se presenten hemorragias o infecciones. Hay cuatro tipos comunes de leucemia, los cuales se agrupan de acuerdo a la rapidez con la que agrava la enfermedad (aguda o crónica) y según la clase de leucocito en donde empieza el cáncer (linfoblástico o mieloide).

Linfoma: es una neoplasia que se origina en los leucocitos específicamente los linfocitos (tipo T o del tipo B). Estos leucocitos nos defienden contra las enfermedades y son elementos importantes del sistema inmune. En el linfoma, los linfocitos tipo T o tipo B alterados se aglomeran en los ganglios linfáticos y en sus vasos, así como en otros órganos del cuerpo. Estas enfermedades se clasifican en 2 tipos: Linfoma de Hodgkin – Los que sufren esta enfermedad tienen linfocitos anormales que se llaman células de Reed-Sternberg. Las células antes mencionadas se desarrollan de los linfocitos tipo B. Linfoma no Hodgkin – es una agrupación amplia de neoplasias que tienen su punto de origen en los

linfocitos. Estas neoplasias se multiplican con celeridad o lentamente y su punto de origen pueden ser de células B o de células T.

Mieloma múltiple: neoplasia que se origina de células plasmáticas, otra clase de células del sistema inmune. Estas células alteradas, denominadas células de mieloma, se aglomeran en médula ósea y forman tumores en los huesos de todo el cuerpo. También al mieloma múltiple se le denomina mieloma de células plasmáticas o también la enfermedad de Kahler.

Melanoma: neoplasia que se origina en los melanocitos, estas son células especializadas en producir melanina (que es el pigmento que da el color a la piel). Mayormente los melanomas afectan a la piel, pero existen casos donde pueden desarrollarse en otros tejidos pigmentados, como en los ojos.

Tratamiento del cáncer:

Cirugía: es un procedimiento por el que un cirujano extirpa el cáncer del cuerpo. Esta puede ser de dos tipos abierta o invasiva en forma mínima. -En la abierta, el especialista hace una incisión considerable para extraer la tumoración, algo de tejido sano, y quizá algunos ganglios linfáticos cercanos. -En la invasiva en forma mínima, el especialista realiza unas incisiones pequeñas en vez de una grande. Introduce un delgado y largo conducto en la cual se encuentra una pequeña cámara. Este conducto se llama laparoscopio. La pequeña cámara muestra imágenes desde el interior del cuerpo y estas imágenes son visualizadas o transmitidas a una pantalla, la que permite al especialista ver lo que está haciendo. Él utiliza instrumental especializado que permiten realizar pequeñas incisiones para extirpar el tumor y algo de tejido sano.

Radioterapia: esta alternativa para tratar el cáncer utiliza elevadas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de tumores. Estas elevadas dosis de radiación eliminan a las células neoplásicas o enlentece su desarrollo, al dañar su ADN. Las células neoplásicas cuyo ADN está afectado irremediablemente paran de dividirse o mueren. Este procedimiento no elimina automáticamente a las células neoplásicas. Se necesitan días o tal vez semanas antes de que el ADN se dañe lo suficiente para que mueran las células neoplásicas. Posteriormente, las células neoplásicas siguen deteriorándose semanas o meses después de terminado la radioterapia.

Quimioterapia: es un método muy utilizado en el tratamiento del cáncer. Para cierto tipo de pacientes, este procedimiento sería la única alternativa de tratamiento que recibirán. Los diferentes tratamientos a seguir se diagnosticarán de acuerdo al tipo de neoplasia que se diagnostique, si ha hecho metástasis y si padecen otro tipo de enfermedad.

Cuando la quimioterapia se utiliza con otros tratamientos puede:

- Disminuir el volumen de una tumoración antes de que el paciente sea sometido a una cirugía o radioterapia. Ha esto se le denomina quimioterapia neoadyuvante.
- Destrozar a las células neoplásicas que pueden haber sobrevivido después del tratamiento con cirugía o con radioterapia. A esto se le denomina quimioterapia adyuvante.
- Reforzar a otros tratamientos para que actúen mejor.
- Eliminar a las células neoplásicas que han retornado o que se han diseminado a otras partes del cuerpo (Instituto Nacional del Cáncer, 2018).

2.1.2 Métodos de susceptibilidad:

2.1.2.1 Método automatizado BACTEC MGIT 960:

Es un método automatizado que permite obtener resultados de sensibilidad a drogas antituberculosas de primera línea en menor tiempo siendo esta una de sus mayores ventajas en comparación con el “Gold Standard” que es el método de proporciones a fármacos como son la Isoniazida, Estreptomycin, Rifampicina y Etambutol (Ugarte, 2008).

Una vez que se obtiene un cultivo positivo se confirma utilizando pruebas de inmunocromatografía que detectan la MPT64 que es una proteína secretada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y que se encarga aparentemente de inhibir la apoptosis de los macrófagos encargados de la defensa de nuestro organismo contra infecciones por complejo *Mycobacterium tuberculosis* (Wang, 2014). Con el cultivo positivo al complejo *Mycobacterium tuberculosis* se procede a realizar la sensibilidad con las drogas de primera línea, pero es importante entender que el fundamento de los cultivos y de la sensibilidad es casi similar se utiliza como medio líquido caldo Middlebrook 7H9 que contiene el fluorocromo tris 4, 7-difenil-1, 10-fenotrolina cloruro de rutenio pentahidratado, embebido en silicona en la parte inferior del tubo. Este fluorocromo está inhibido con el oxígeno libre que está dentro del tubo cuando uno agrega la muestra o el microorganismo aislado el oxígeno libre se va consumiendo y es reemplazado por el dióxido de carbono producido por el microorganismo. El fluorocromo ya no está inhibido lo que resulta en fluorescencia dentro del tubo MGIT y este es detectado, la fluorescencia es directamente proporcional al grado de agotamiento de oxígeno.

En el caso de la sensibilidad se agregan el cultivo positivo a complejo *Mycobacterium tuberculosis* a 5 tubos MGIT que contiene Isoniazida, Estreptomina, Rifampicina y Etambutol en cada tubo, además se le agrega suplemento nutritivo para el crecimiento de la bacteria. El quinto tubo no se le agrega antibióticos solo bacteria más suplemento nutritivo este tubo va a ser nuestro control de crecimiento, si hay crecimiento en el tubo control y no hay crecimiento en el tubo con antibiótico se le considera sensible por otro lado si hay crecimiento en ambos tubos se considera que es resistente y esto puede ser detectado por la fluorescencia que emite el tubo cuando la bacteria consume oxígeno y libera dióxido de carbono y este no es capaz de inhibir la fluorescencia. Los resultados pueden ser informados entre una o dos semanas. Este método ha sido aprobado por la FDA y promovido por la OMS (Terán, 2015).

2.1.2.2 Método de Proporciones:

Es un del procedimiento aprobado por normas técnicas de los años 2008 y 2013 ambos del Ministerio de Salud (MINSA). Descrito por Canetti y Grosset en 1963 muestra la proporción de bacilos resistentes presentes en un cultivo. Es reconocida como el “estándar de oro” para sensibilidad a Isonicida, Rifampicina, Estreptomina y Etambutol fármacos considerados en el tratamiento de primera línea para tuberculosis, como ventajas podemos decir que es un método reproducible y es de bajo costo. Como desventaja está la demora en proporcionar un resultado un promedio de 60 a 90 días porque como método indirecto se debe primero aislar a la bacteria y después recién hacer la sensibilidad no es un método directo como por ejemplo el Gene Xpert que obtenemos sensibilidad a Rifampicina desde una muestra clínica (Ugarte, 2008).

Es el método más utilizado creado por Canetti, Rist y Grosset cuyo principio es que en toda población del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* existen algunos bacilos resistentes a los fármacos antituberculosos, pero en las cepas resistentes esta proporción es más elevada que en las cepas sensibles. En este método de sensibilidad su propósito es calcular la proporción de bacilos resistentes que están presentes en un cultivo para eso se hacen diluciones partiendo de una suspensión madre de bacilos con una escala de Mc Farland de 1 una vez hecha las diluciones se utiliza la dilución más alta y otra más baja y se inoculan en medio sólidos que puede ser el medio Lowenstein Jenson o los medios Middlebrook 7 H10 o 7H11 que están suplementados con antibióticos y sin antibióticos para obtener colonias cuantificables (Casal, 1991). El número de colonias que crecen en el medio con antibióticos se compara con las que crecen sin antibióticos esto indicará la proporción del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* resistentes en otras palabras aquellos que pueden crecer bajo el efecto del antibiótico que está en el medio. Si el desarrollo es inferior al 1% se interpretará como sensible, pero si su crecimiento supera el 1% es resistente. Este método es el más exacto y que proporciona menos resultados falsos por lo que es el más utilizado alrededor del mundo es de bajo costo, pero el tiempo en dar los resultados es su gran desventaja que puede llegar hasta 40 días (Alcaide, 2016).

En el Perú el método de proporciones es realizada por Instituto Nacional de Salud (INS) en el Laboratorio de Micobacterias que es el Laboratorio de referencia nacional (LRNM) partir de cultivos positivos de micobacterias de diferentes partes del país (NTSTBC, 2006). Los resultados de las diferentes susceptibilidades son entregados al sistema NETLAB para su oportuno tratamiento (Norma Técnica, 2013).

2.1.3 Tuberculosis:

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica causada por un grupo de especies bacterianas estrechamente relacionadas denominada Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) esto debido a que tienen una homología > 95% en su ADN y están compuestos por:

1.-*Mycobacterium tuberculosis* es la bacteria principal y el más frecuente microorganismo de ocasionar la TB en el ser humano.

2.-*Mycobacterium bovis* produce la TB bovina y tiene resistencia natural a la Pirazinamida

3.-*Mycobacterium africanum* frecuentemente ocasiona la TB en África.

4.-*Mycobacterium microti* produce la TB en roedores, llamas y otros mamíferos).

5.- *Mycobacterium canettii*.

El género *Mycobacterium* en si tiene más de 120 especies diferentes. Su característica principal es que son bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) esto por su elevado contenido de lípidos en su pared celular. Son muy resistentes a los ácidos, sustancias alcalinas desinfectantes, pero sensibles a la luz ultravioleta y al calor > 65° C por 30 minutos.

Después del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* existe otro grupo de Mycobacterias que se aísla en un 10-30% en las muestras clínicas son las denominadas Mycobacterias no tuberculosas (MNT) o Mycobacterias Atípicas que en los primeros años del siglo XX se les dio poca importancia pero a partir de 1954, Timpe y Runyon realizaron

el primer intento por clasificarlas tomando en cuenta su tiempo de crecimiento y visualización de pigmento y esto tomó más importancia a raíz de la aparición del SIDA ya que comenzaron a aparecer casos clínicos debidos a las MNT (Dorronsoro,2007).

Patogenia:

Afecta principalmente pulmones y hasta un 33% de los casos hay afectación de otros órganos. Si se trata correctamente la TB por cepas fármacosensibles se cura en todos los casos, pero sin medicación el 50 a 65% de los afectados pueden fallecer en un lapso de cinco años.

Forma de Contagio:

La forma de contagio es a través de persona a persona por la inhalación de los aerosoles contaminados con los bacilos que han sido eliminados por los individuos enfermos al toser, hablar o estornudar. Al llegar los bacilos a los alveolos desencadenan una serie de respuestas tisulares e inmunológicas denominada primo infección si el ingreso del Complejom M. tuberculosis no ha sido sistémico, generalmente solo llega a una etapa local. Cuando la bacteria se disemina por vías linfáticas intrapulmonares llegando incluso hasta los ganglios regionales paratraqueales o mediastínicos da lugar al llamado complejo bipolar (foco pulmonar y adenopatías). Si fracasan los mecanismos inmunitarios, a continuación de dicha infección puede desarrollarse la enfermedad (Tuberculosis primaria), manifestándose como forma neumoganglionar sin complicaciones o sino con desarrollo y complicación hacia lesión pulmonar o con diseminación extrapulmonar.

Daña mayormente a los pulmones y un 33% de los casos hay daño también a otros órganos. Si se trata correctamente la TB por cepas fármaco sensibles se cura en todos los

casos, sin embargo, cuando no hay tratamiento el 50 a 65% de los pacientes pueden fallecer en un plazo de cinco años. (Ministerio Salud Argentina, Guía para el equipo de salud Nro.3, 2015).

Factores que aumentan la probabilidad de desarrollar TBC activa:

-Infección por HIV -Sistema inmunitario debilitado o enfermedades crónicas (mayor probabilidad)

-Desnutrición

-Uso de drogas intravenosas

-Alcoholismo -Leucemias, linfomas y otros tipos de cáncer.

-Personas con Diabetes mellitus mal vigilada.

-Enfermedad renal grave.

-Uso de corticoides.

-Pacientes con trasplantes.

-Condiciones de hacinamiento.

-Promedio de edad (niños muy pequeños o personas ancianas).

-Cárceles. (Badash, 2018)

Manifestaciones Clínicas:

TBC Pulmonar: abarca mayormente el 70 a 80% de los casos. En pacientes inmunosuprimidos pueden avanzar rápidamente ocasionando derrames pleurales,

diseminación hematógica. Presentan tos, expectoración en algunas ocasiones hemoptoicas;hipertermia, transpiración nocturna, inapetencia, debilidad, disminución de peso. TBC Extrapulmonar: este tipo de TBC puede afectar cualquier órgano con mayor frecuencia pleura, ganglios linfáticos, o aparato genitourinario. En pacientes inmunosuprimidos es mayor la localización extrapulmonar.

Ganglionar: frecuentemente en ganglios cervicales, supraclaviculares.

Pleural: dolor en la caja torácica, fatiga y transpiración. Urinaria: mayormente es asintomática, pero existe un pequeño porcentaje que presenta disuria, polaquiuria. En el examen de sedimento de orina se puede observar leucocitos y hematies.

Genital: frecuente en mujeres con lesiones en trompa de Falopio y endometrio, puede cursar con enfermedad inflamatoria pélvica. En los hombres puede afectar la próstata, producir inflamación escrotal.

Osteoarticular: son poco los casos, pero cuando se dan son de evolución lenta, el mal de Pott afecta los cuerpos vertebrales con destrucción de los discos intervertebrales. Para diagnóstico se debe realizar biopsias o punciones con ayuda de Tomografías o Resonancias magnéticas.

SNC: con elevada mortalidad la meningitis tuberculosa puede empezar con cefaleas desatención y en 1-2 semanas progresar a cuadro confusional. con una medicación adecuada se puede reducir esta mortandad.

Gastrointestinal: puede verse afectados desde la zona de la boca pudiendo llegar hasta el ano sin embargo la TBC afecta más a los intestinos, produciendo dolor abdominal, diarrea, ascitis.

Pericárdica: poco frecuente pero cuando se da ocasiona severas complicaciones.

Miliar: es cuando la bacteria se disemina por vía hematológica y de ahí a todo el cuerpo. Se puede presentar fiebre, sudoración, como puede instaurarse en cualquier parte de nuestro cuerpo se puede presentar adenopatías como signos de afectación, por lo que se hace necesario examinar inclusive los líquidos corporales. Los tratamientos precoces se hacen necesarios ante los hallazgos que nos puedan mostrar que las personas están siendo afectadas con la TBC. (Complejo Hospitalario Universitario Ourense, 2014).

Diagnóstico:

Baciloscopía:

Técnica de bajo costo, cuyos resultados se pueden obtener en pocas horas, pero su sensibilidad es muy pobre (67%) esta prueba es un procedimiento microscópico que se hacen directamente a las muestras y estas pueden ser esputo, orinas u otras secreciones sospechosas de tener bacilos ácidos alcohol resistentes (BAAR). Con las muestras de esputo se necesita de preferencia la primera muestra de la mañana. Por tener una sensibilidad muy baja ante casos en los cuales se sospeche de TBC es de preferencia que se le solicite realizarle un cultivo.

Cultivo:

Por su alta sensibilidad al compararlo con la baciloscopia en el diagnóstico de TBC esta prueba aumenta su confirmación diagnóstica en un 15 a 20%. Aunque es de mayor costo y eso dependiendo mucho del medio de cultivo que se utilice y del entrenamiento del personal a cargo, su aporte al diagnóstico es importante, aunque su demora puede abarcar

de 2 a 8 semanas y esto debido al método que utilice. Existen dos tipos de cultivo según el medio que se utilice:

Medios sólidos:

a.- Lowenstein – Jensen: es un medio solido tradicional que utiliza como base huevo coagulado con pH casi neutro. Es más sencillo en su realización y nos permite realizar el conteo de colonias, además que es de bajo costo. Para este medio se necesita descontaminar la muestra por el método de Petroff , (Petroff,1915) y centrifugar la muestra para agregarle el sedimento al medio. Para realizar estos cultivos se necesita un laboratorio con un apropiado nivel de bioseguridad, equipado y personal calificado. Como desventajas es que demora para evidenciar el crecimiento tomando en cuenta que el *Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria de crecimiento lento y esto se evidencia más en medios sólidos.

b.-Ogawa Kudoh: para este medio se necesita que la muestra este descontaminada sin centrifugación su procedimiento es de bajo costo, complejidad y riesgo biológico. Es útil cuando se cuenta con estufa y se carece de centrifuga. Este medio es muy sensible y útil para recuperar los bacilos de pacientes bacilíferos que requieran pruebas de sensibilidad.

Medios líquidos:

Tiene mayor sensibilidad que los medios sólidos utiliza medios enriquecidos que favorece el desarrollo del bacilo tuberculoso, antibióticos que ayudaran a eliminar alguna bacteria u hongo que se resistió a la descontaminación. La lectura es automatizada en función a sensores que detectan cambios en las presiones de los gases. El más conocido es el BACTEC MGIT, una de sus ventajas es la disminución dando resultados en promedio a

los 10 días. Sus desventajas son su costo que es más caro que los cultivos tradicionales, ambiente equipado y personal entrenado (OPS, 2017).

Tratamiento:

Los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis se clasifican en: Los utilizados los de primera línea para el tratamiento de la TBC sensible y más baratos. Fármacos de segunda línea, los más caros y son utilizados en TBC multidrogoresistente. Fármacos primera línea:

1.-Isoniazida (H): es el fármaco principal en el tratamiento para la TBC por su gran actividad bactericida. Este medicamento actúa inhibiendo la formación de ácidos micólicos de la pared bacteriana. Actúa fundamentalmente en las poblaciones extracelulares en activa multiplicación y en menor grado en las poblaciones intracelular. La Isoniacida se asimila por vía oral, pero esto se podría ver afectado por los alimentos o antiácidos que contengan aluminio. Su distribución es sistémica la asimilación es en el hígado a un tiempo variable y se elimina por la orina.

2. Rifampicina (R): es un fármaco bactericida y esterilizante de amplio espectro, cuyo mecanismo es el bloque de la enzima ARN polimerasa, anulando la expresión de los genes de la micobacterias. Los alimentos no afectan su asimilación y su distribución es sistémica, excepto en el líquido cefalorraquídeo si las meninges están sanas. Se biotransforma en el hígado y su excreción es por la orina (30%) y en la bilis (60%). La Rifampicina es un potente inductor del sistema citocromo P450, este interfiere en el metabolismo de numerosos medicamentos de uso habitual. Disminuye los niveles sanguíneos y por lo tanto la acción terapéutica de corticoesteroides, anticoagulantes, hipoglucemiantes, antiarritmicos, digitálicos, narcóticos , ciclosporina, ketoconazol, estrógenos incluyendo las pastillas

anticonceptivas, agentes antivirales empleados contra el VIH (inhibidores de las proteasas), etc.

3. Pirazinamida (Z): es un fármaco que actúa eliminando a bacilos que están en una fase estacionaria y que muchas veces este estadiaje produce las recaídas en los tratamientos. No es un fármaco activo pues necesita convertirse por la pirazinamidasa que es una enzima propia del Complejo *M. tuberculosis* a Ácido Pirazinoico. Se menciona que actuaría a nivel de la membrana celular. Ingresa bien por ingesta oral y se reparte hacia todos los tejidos incluyendo el líquido cefalorraquídeo. El hígado es el encargado de metabolizarla y su eliminación es por heces y orina.

4. Etambutol (E): no es un fármaco bactericida sino bacteriostático que ayudaría a evitar el brote de cepas resistentes a los otros medicamentos. Impide el desarrollo de la pared del Complejo *M. tuberculosis* específicamente en la formación de los arabinogalactanos precursores del ácido micólico. Ingresa bien por ingesta oral y se reparte hacia todos los tejidos incluyendo el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. El hígado es el encargado de metabolizarla y su eliminación es por heces y orina.

5 Estreptomina (S): actúa eliminando a todo bacilo a nivel extracelular y que se encuentre en activa multiplicación. Interfiere a nivel de los ribosomas en la síntesis proteica del Complejo *M. tuberculosis*. Es un antituberculoso que no se puede metabolizar siendo eliminada por la orina Se administra por vía intramuscular alcanzando las meninges inflamadas. (M. Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis).

2.1.4 Tuberculosis y Cáncer:

Siendo el Perú un país con alta prevalencia de enfermos con TBC (Alarcón, 2017); y con Cáncer (Cuellar, 2015); ambas enfermedades comparten algunas sintomatologías clínicas similares ya que ambas producen inflamación crónica sistémica, pérdida de peso, síntomas respiratorios. La tuberculosis y el cáncer son dos enfermedades que clínicamente están muy relacionados. Hay situaciones que se sospecha de TBC y al final se confirma como neoplasia y también a la inversa. La TBC puede anteceder a un cáncer, aparecer al mismo tiempo o acontecer tras el diagnóstico y tratamiento de la neoplasia. (Escalante, 2004). Inclusive se menciona que la TBC y el cáncer se presentan más en áreas donde la TBC es más prevalente. (Karnak, 2002).

Se menciona que la tercera parte de la población mundial está infectada con el Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, pero permanecen asintomáticos y de este grupo solamente un 5 a 10 % desarrollará la tuberculosis activa. El factor de necrosis tumoral, los leucocitos (linfocitos T CD4) así como la IL-12, IFN- γ , son importantes en el control de la infección por el Complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Determinar porque unas personas desarrollan la enfermedad y otras no está aclarado talvez factores a nivel genético del paciente o del bacilo talvez estarían asociados en la aparición de este mal en ciertas personas y que otras nunca lo desarrollen. (O' Garra, 2013).

Los daños locales o sistémicos producidos por el tumor o por el tratamiento que se le da a los pacientes que puede ser radioterapia o quimioterapia pueden originar una activación de una tuberculosis latente. La quimioterapia puede favorecer en el desarrollo de tuberculosis cuando es administrada ella no discrimina células cancerosas de las células normales. Su blanco es células que estén en constante división celular y estando las células

de la inmunidad en constante renovación son estas atacadas y por lo consiguiente disminuyen en sus recuentos ocasionados en los pacientes estados de inmunosupresión constante lo que ocasionarían con el tiempo en una activación de una tuberculosis latente o una infección oportunista en estos pacientes. (Karnak, 2002).

En el año 2015, en el Instituto nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) encontraron que un 80.3% de los pacientes desarrollaron TBC pulmonar y el resto extrapulmonar. La leucemia linfática aguda fue la neoplasia hematológica más frecuente asociada con TBC esto debido talvez a que en el caso de las leucemias existe una alteración final en la actividad inmune de los pacientes. En cuanto a neoplasias sólidas los pacientes con cáncer de cérvix, mama y gástrico desarrollaron TBC activa. Finalmente concluyeron que los pacientes oncológicos pueden desarrollar tuberculosis activa (Cuellar, 2015).

En otro estudio en el INEN se hizo una revisión de las historias clínicas de pacientes que fueron atendidos entre Enero a Diciembre 2016 encontrando 170 pacientes con diagnóstico de TBC y ausencia de neoplasia es decir fueron derivados porque eran casos sospechosos de tener algún tipo de neoplasia pero por medios de placas radiográficas, tomografías, ecografías y resonancias magnéticas así como cultivos y baciloscopias demostraron tener TBC y no Cáncer. En este estudio un 22.4% fueron tuberculosis pulmonar y un 77.7 % fue extrapulmonar siendo la tuberculosis ganglionar y cerebral las más frecuentes, a diferencia del estudio de Cuellar; demostrando que la sintomatología entre ambas enfermedades son tan similares que la TBC puede imitar o confundir en el diagnóstico de Cáncer y es importando diagnosticarlo correctamente sobre todo en zonas con alta prevalencia como lo es el Perú (Villena, 2018).

2.1.5 Sistema NETLAB

Este sistema de información denominado NETLAB fue creado en el 2007 y su principal propósito fue disminuir el tiempo de entrega de resultados elaborados por el INS. Según la Norma Técnica MINSA, 2013 menciona que la administración de los resultados para tuberculosis ya sea resultados de cultivos o pruebas de susceptibilidad antituberculosa será por intermedio del sistema NETLAB del Instituto Nacional de Salud (INS) a nivel nacional. El acceso al sistema NETLAB será proporcionado por el INS en coordinación...” ya que el INS a cada establecimiento de salud le entregara un código de usuario y un password el que utilizará para obtener resultados no solo de TBC sino de diferentes pruebas que realice el INS. Netlab está accesible por intermedio de la página Web del INS (www.ins.gob.pe).

Desde su implementación este sistema ha ayudado a disminuir el tiempo de entrega antes del NETLAB los pacientes tenían que esperar mucho tiempo para la entrega de sus resultados lo que con llevaba a demora en los tratamientos. Actualmente los médicos e inclusive los pacientes pueden recibir sus resultados oportunamente y si hablamos de TBC eso significaría un gran avance en la lucha contra la TBC (García, 2007).

III. MÉTODO

3.1. Tipo de investigación:

Es un estudio Cuantitativo porque se va a recolectar datos para probar la hipótesis, es Transversal porque se recopilarán datos en un momento único y es Retrospectivo porque se obtendrán los datos de fuentes ya recolectadas (Hernández, 2016)

El presente estudio es Correlacional, porqué:

“Asocian variables mediante un patrón predecible para un grupo o población” (Hernández, 2016).

3.2 Ámbito temporal y espacial:

El presente trabajo se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

en las cuales se recolectaron los datos de la susceptibilidades al Complejo *Mycobacterium tuberculosis* proporcionados por el sistema automatizado BACTEC MGIT 960 entre los años 2013 hasta el año 2017 y se evaluaron con los resultados obtenidos por el Sistema Netlab del Instituto Nacional de Salud (INS) ya que el servicio de Microbiología a la par que realizaba el cultivo automatizado enviaba las mismas cepas a la Dirección de redes integradas de salud (DIRIS) Lima Centro, para su procedimiento con el Método de Proporciones y es la DIRIS, la que ingresaba los resultados al sistema Netlab esto se realizaba por requerimiento del personal médico de la institución por tener poca confianza de los resultados obtenidos por el método automatizado y preferir los resultados obtenidos por medio del método “Gold estándar” que es el Método de Proporciones.

3.3 Variables:

Variable 1: Método automatizado Bactec MGIT 960

Variable 2: Método de proporciones

Operacionalización de las variables

VARIABLE	CONCEPTO	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA
1	Método automatizado Bactec MGIT 960	Estreptomina	Sensible	Nominal
			Resistente	
		Isoniazida	Sensible	
			Resistente	
		Rifampicina	Sensible	
			Resistente	
Etambutol	Sensible			
	Resistente			
2	Método de proporciones	Estreptomina	Sensible	Nominal
			Resistente	
		Isoniazida	Sensible	
			Resistente	
		Rifampicina	Sensible	
			Resistente	
Etambutol	Sensible			
	Resistente			

3.4.1 Población: aislamientos positivos al Complejo *Mycobacterium tuberculosis* provenientes entre los años 2013 hasta 2017.

3.4.2 Muestra: 75 aislamientos positivos al Complejo *Mycobacterium tuberculosis* provenientes entre los años 2013 hasta 2017.

3.5 Instrumentos

Para esta investigación se utilizó fichas donde se recogieron los principales datos como son nombre, historia clínica, género, edad del paciente, tipo de neoplasia, tipo de TBC, perfil de susceptibilidad del método automatizado obtenido del cuaderno de trabajo de la institución y el perfil de susceptibilidad por método proporciones obtenido a través del NETLAB disponible en la web (www.ins.gob.pe) con el nombre de usuario y *password* de la institución.

3.6 Procedimiento: El servicio de Microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) realiza cultivos en medio líquidos (MGIT 960) para detectar crecimiento del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* una vez que es positivo a este microorganismo se procede a realizar prueba de susceptibilidad a los fármacos de primera línea y a la par se envían los cultivos positivos al Instituto nacional de salud(INS) para que se le realicen la prueba de susceptibilidad pero por el método de proporciones. Se recolectan los resultados de ambos lugares se transcriben y se guardan en hojas Excel, para posteriormente realizar el análisis de los datos.

3.7 Análisis de datos:

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa Excel 2010 y el programa estadístico SPSS VERSION 25 en la cual se determino el índice Kappa de Cohen que evalúa el grado de concordancia entre estas dos mediciones, método automatizado y método de proporciones en cuanto a sus perfiles de susceptibilidad proporcionado por ambos métodos.

IV. RESULTADOS

Se realizaron 75 pruebas de susceptibilidad antituberculosa en cepas del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* estas provenían de 75 cultivos positivos siendo un 68 % muestras de esputo y un 32 % otro tipo de muestras. Según se observa en la tabla n° 1:

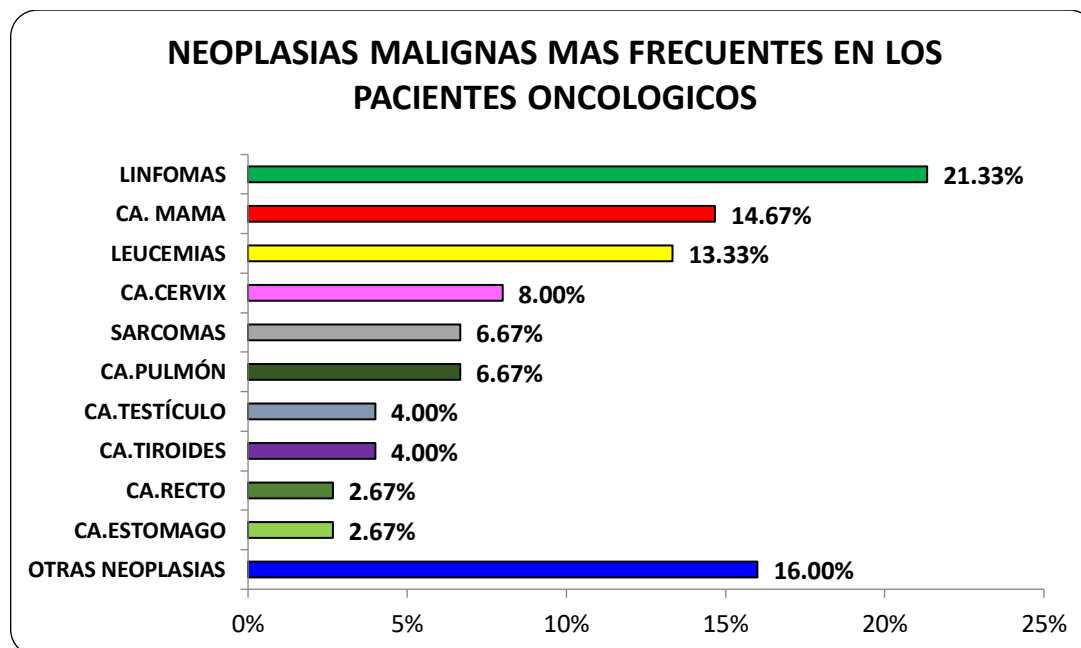
Tabla 1:

Tipo de muestras en la investigación

Tipo de muestra	Frecuencia	Porcentaje
Esputo	51	68 %
Otras muestras	24	32 %
Total	75	100.0%

Fuente: Elaboración spss v. 25

Estas muestras provenían de pacientes oncológicos y que a su vez fueron diagnosticados con Tuberculosis a las cuales se le realizaron la prueba de susceptibilidad antituberculosa a fármacos de primera línea por el método automatizado Bactec MGIT 960.



Fuente: Excel 2010

Los 75 resultados de susceptibilidad antituberculosa a fármacos de primera línea obtenidos por el Sistema automatizado MGIT 960 fueron contrastados con los resultados obtenidos por el método de proporciones para evaluar su concordancia o reproducibilidad y estos fueron los resultados:

La concordancia se calcula de la siguiente manera:

BACTEC MGIT 960	GOLD STÁNDAR (METODO DE PROPORCIONES)	
	R	S
R	a	b
S	c	d

Los aciertos en positivos (a) + los aciertos en negativos (d) entre el total. Obteniéndose los siguientes resultados:

Concordancia general:

MGIT 960	PROPORCIONES (Gold standar)		Total
	R	S	
R	29	7	36
S	2	262	264
Total	31	269	300

$$P_o = \frac{(29+262)}{300} = 0.97 \text{ o } 97\%.$$

Aquí los cálculos para obtener la concordancia para cada antituberculoso por individual.

Estreptomycin:

Estreptomycin(S)	PROPORCIONES (Gold estándar)		Total
	R	S	
R	13	3	16
S	2	57	59
Total	15	60	75

$$P_o = \frac{(13+57)}{75} = 0.933 \text{ o } 93.3 \%$$

Isoniazida:

Isoniazida(I)	PROPORCIONES (Gold estándar)		Total
	R	S	
R	11	1	12
S	0	63	63
Total	11	64	75

$$P_o = \frac{(11+63)}{75} = 0.9866 \text{ o } 98.66 \%$$

Rifampicina:

Rifampicina(R)	PROPORCIONES (Gold estándar)		Total
	R	S	
R	4	1	5
S	0	70	70
Total	4	71	75

$$P_o = \frac{(4+70)}{75} = 0.9866 \text{ o } 98.66\%$$

Etambutol:

Etambutol(E)	PROPORCIONES (Gold estándar)		Total
	R	S	
R	1	2	3
S	0	72	72
Total	1	74	75

$$P_o = \frac{(1+72)}{75} = 0.9733 \text{ o } 97.3\%$$

Estos resultados obtenidos como indicadores de concordancia o reproducibilidad pueden ser afectados por el azar esto quiere decir que coincidan por cierto grado de casualidad por lo que para evaluar la verdadera concordancia se hace necesario utilizar el índice Kappa, esta medida toma en cuenta este hecho y los considera en su fórmula siguiente:

$$K = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

P_o : Proporción de acuerdos observados

Los valores obtenidos anteriormente

P_e : Proporción de acuerdos esperados

Donde la proporción de acuerdos esperados P_e se calcula de la siguiente manera:

$$P_e = \frac{r \cdot t + u \cdot s}{N^2}$$

Para calcular el valor de Kappa construimos la siguiente tabla:

		GOLD STANDAR		TOTAL
		R	S	
MGIT	R	CONCORDANCIA	DISCORDANCIA	TOTAL R MGIT
	S	DISCORDANCIA	CONCORDANCIA	TOTAL S MGIT
		TOTAL R GOLD STANDAR	TOTAL S GOLD STANDAR	TOTAL DE OBSERVACIONES

Reemplazaremos estos valores por letras para facilitar la interpretación:

		Gold standar		TOTAL
		R	s	
MGIT	R	a	b	r
	S	c	d	s
TOTAL		t	u	N

Los resultados se pueden obtener utilizando las fórmulas de forma manual o utilizando programas estadísticos como son el SPSS de las cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

Concordancia general:

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. S ^b	Aprox. Sig.
MEdida de acuerdo	Kappa	,849	,049	14,755	,000
N de casos válidos		300			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Fuente: Elaboración spss v. 25

Como se puede apreciar el valor obtenido del índice de Kappa es de 0,849 lo cual nos indica que existe una muy buena concordancia o concordancia perfecta entre el MGIT y el

método de proporciones “Gold standar”, en nuestro estudio. De acuerdo a los valores referenciales del índice kappa mostrados en los anexos.

Ahora se medirá la concordancia del método automatizado MGIT 960 con el método de proporciones, pero individualmente, es decir, evaluaremos Estreptomycin, Isoniazida, Rifampicina y Etambutol por separado.

Concordancia de Estreptomycin (S):

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. S ^b	Aprox. Sig.
MEdida de acuerdo	Kappa	,797	,087	6,906	,000
N de casos válidos		75			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Fuente: Elaboración spss v. 25

El índice de Kappa encontrado es de 0,797 con ello podemos afirmar que existe una buena concordancia entre MGIT y el método de proporciones “Gold standar” para el caso de Estreptomycin (S).

Concordancia de Isoniazida (I):

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. S ^b	Aprox. Sig.
MEdida de acuerdo	Kappa	,949	,051	8,227	,000
N de casos válidos		75			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Fuente: Elaboración spss v. 25

Para el caso de Isoniazida (I) podemos ver según nuestro estudio que el índice de Kappa encontrado es de 0,949 lo cual nos muestra que existe una concordancia perfecta entre el MGIT y el método de proporciones “Gold standar” para este tipo de droga.

Concordancia de Rifampicina(R):

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. S ^b	Aprox. Sig.
MEdida de acuerdo	Kappa	,882	,116	7,691	,000
N de casos válidos		75			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Fuente: Elaboración spss v. 25

Para la Rifampicina el índice encontrado es de 0,882 lo cual nos indica en nuestro estudio, que para este tipo de droga existe una concordancia perfecta entre el MGIT y el método de proporciones “Gold standar”.

Concordancia de Etambutol:

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. S ^b	Aprox. Sig.
MEdida de acuerdo	Kappa	,490	,306	4,932	,000
N de casos válidos		75			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Fuente: Elaboración spss v. 25

Finalmente, para el caso de Etambutol el valor de Kappa encontrado es de 0,49; es en este tipo de droga donde vemos una moderada concordancia entre el MGIT y el método de proporciones “Gold estándar”.

V. DISCUSION DE RESULTADOS

La importancia en la determinación de los perfiles de sensibilidad para fármacos para el tratamiento contra la tuberculosis radica en proporcionar al paciente tratamientos correctos y oportunos, para frenar su diseminación y resistencia. Siendo el método de proporciones el método gold standard y el más confiable pero el que más tarda en dar resultados se hace necesario evaluar otras metodologías como en este caso es el método automatizado BACTEC MGIT 960.

En esta investigación los resultados obtenidos comprobaron que existe una buena concordancia general entre el método automatizado Bactec MGIT 960 frente al método de proporciones al evaluar susceptibilidad antituberculosa en cepas del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en pacientes oncológicos. Asimismo, con los fármacos Estreptomicina, Isoniazida y Rifampicina se pudieron comprobar los resultados con una buena concordancia entre ambos métodos. Pero con el fármaco Etambutol no, ya que se obtuvo una moderada concordancia y no una buena concordancia.

Nuestros resultados obtenidos en este estudio son concordancia general un 97 % (kappa 0.849), Estreptomicina 93.3% (kappa 0.797); Isoniazida 98.6 % (0.949), Rifampicina 98.6% (kappa 0.882) y Etambutol 97.3 % (kappa 0.49). Estos valores son muy similares a los estudios realizados por Zhao et al. (2010) ya que ellos obtuvieron un nivel de concordancia general 95.6% (kappa 0.93) con la Estreptomicina obtuvieron 95.6% (kappa 0.91), Isoniazida 97.6% (kappa 0.95), Rifampicina 98 % (kappa 0.96) y Etambutol 95.1 % (kappa 0.90) mostrando valores muy similares en porcentajes de concordancia e índice kappa ya que muestran una buena concordancia con la excepción del Etambutol ya que sus

valores son muy discordantes ellos obtuvieron kappa 0,90 y nosotros 0.49. Y con Giampaglia (2007) fue algo similar ya que en su estudio ellos obtuvieron una kappa para Etambutol de 0.83.

Observando los resultados de Sierra et al. (2008), Su nivel de concordancia observada para ambos métodos fueron: Rifampicina un 97.9% con un índice kappa de 0.83, Isoniazida 93.9% con un kappa de 0.81, Etambutol 93.9% con un kappa 0.70 y Estreptomicina con un 83.7% de concordancia y un kappa de 0.61. Ellos obtuvieron índice kappa más bajo con la Estreptomicina (kappa 0.61) nosotros (kappa 0.797) a diferencia de nuestro estudio que fue con el Etambutol nosotros 0.49 y Sierra (kappa 0.70).

Observando que los valores de Isoniazida 98.6 % (0.949) y Rifampicina 98.6% (kappa 0.882) son los mejores valores que se ha obtenido llegando a alcanzar una muy buena concordancia ($0.8 < k \leq 1$ muy buena concordancia) estos resultados son muy similares a los obtenidos por Mengatto et al. (2006) ya que sus resultados para Isoniazida para ambos métodos dieron un índice kappa de 0.97 mientras que con la Rifampicina tuvieron un índice kappa 1.0. Demostrando que Bactec MGIT 960 es un método confiable para las drogas antituberculosas Isoniazida y Rifampicina ellos no evaluaron las drogas Estreptomicina ni Etambutol en su estudio.

Pero en el estudio de Said et al. (2012), ellos utilizaron cepas multidrogaresistentes (MDR) es decir cepas ya resistentes a Isoniazida y Rifampicina. Ellos evaluaron la susceptibilidad de estas cepas resistentes a las otras drogas antituberculosas de primera línea que son Estreptomicina y Etambutol por ambos métodos. La concordancia entre Bactec MGIT 960 y Método de Proporciones fue 61% para Estreptomicina con un índice kappa de 0.29. Mientras que con el Etambutol fue de 44% con un índice kappa de 0.11. A diferencia

de este estudio que fue para Estreptomicina por ambos métodos de 93.3% con kappa de 0.797 y Etambutol un 97.3% con kappa de 0.49.

VI. CONCLUSIONES

6.1-Existe un buen porcentaje de concordancia entre ambos métodos BACTEC MGIT 960 y método de proporciones en cepas aisladas de pacientes oncológicos, ya que todos los valores son $> 90\%$. Pero cuando se calcula esta concordancia por medio del índice kappa estas difieren desde muy buena concordancia ($0.8 < k \leq 1$) con los fármacos Isoniazida y Rifampicina; buena concordancia ($0.6 < k \leq 0.8$) con Estreptomina y moderada concordancia ($0.4 < k \leq 0.6$) con Etambutol.

6.2-El Método automatizado BACTEC MGIT 960 muestra una muy buena concordancia con el método de proporciones (Gold estándar) en cepas aisladas de pacientes oncológicos, mostrando resultados confiables para los fármacos Isoniazida y Rifampicina siendo eso muy importante porque estos fármacos son indicadores de multidrogoresistencia (MDR) en la tuberculosis.

6.3-La Estreptomina es utilizada como fármaco de primera línea en la tuberculosis inhibiendo la síntesis de proteínas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* mediante este estudio se demuestra una buena concordancia entre ambos métodos por lo que el método automatizado BACTEC MGIT 960 permite obtener resultados confiables al evaluar este fármaco en cepas aisladas de pacientes oncológicos.

6.4-La moderada concordancia obtenida con el fármaco Etambutol nos demuestra una no confiabilidad del BACTEC MGIT 960 al evaluar esta droga en cepas aisladas de pacientes oncológicos y nos sugiere que se necesita conocer las razones de esta moderada concordancia entre ambos métodos y la necesidad de más estudios al respecto.

6.5-El BACTEC MGIT 960 nos ofrece resultados confiables para los fármacos Isoniazida, Rifampicina y Estreptomina en cepas aisladas de pacientes oncológicos y puede ser, un buen reemplazo a los métodos convencionales como es el método de proporciones.

VII. RECOMENDACIONES

7.1-Siendo el método de proporciones el método convencional el “gold estándar” para pruebas de susceptibilidad antituberculosa y el que nos proporciona los resultados más confiables es necesario realizar estos estudios de concordancia entre métodos para poder determinar la confiabilidad de sus resultados.

7.2-Estas nuevas metodologías nos proporcionan resultados que muchas veces el clínico lo descarta o duda de su confiabilidad y solicita la realización de la prueba por métodos convencionales ocasionando la saturación en las DIRIS ya que el método de proporciones es una técnica muy laboriosa y se necesita ambientes y personal muy capacitado para la realización de estas pruebas.

7.3-En cuanto a el Etambutol se hace necesario realizar más estudios para determinar las causas de porque salieron esas falsas resistencias por el Método automatizado BACTEC MGIT 960 y sensibles por el método de proporciones.

7.4-En cuanto a la evaluación de concordancia por medio del índice kappa es una buena técnica para evaluar concordancia ya que nos permite determinar en una forma más exacta los valores y no los proporcionados por un simple cálculo de porcentaje de concordancia.

VIII. REFERENCIAS

- Alarcón, V., Alarcón, E., Figueroa, C., Mendoza, A. (2017) Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 34(2), 299-310
<https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2384/2777>
<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2384>.
- Alcaide, F., Esteban, J., González, J., Palacios, J. (2016) Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.
<https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia56.pdf>.
- Badash, M. (2014). *Tuberculosis*. <https://www.cancercarewny.com/content.aspx?chunkiid=103465>
- Canetti, G., Rist, N., Grosset, J. (1963) Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev Tuberc Pneumol* 27, 217-272.
- Cartes, J.(2013) Breve historia de la Tuberculosis. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* LXX 605, 145-150.
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc131z.pdf>
- Casal, M. (1991). *Microbiología clínica de las enfermedades por micobacterias: tuberculosis, lepra y micobacteriosis* Universidad de Córdoba. ISBN 84-7801-116-1

- Complejo Hospitalario Universitario Ourense. España (2014). *Diagnóstico y tratamiento en medicina hospitalaria: Enfoque práctico. Libro do Peto*. Grupo editor.
<http://www.librodopeto.com/7-enfermedades-infecciosas/75-tuberculosis/pdf/>
- Cuellar, L., Castañeda, C., Rojas, K., Flores, C., Cerna, K., Castillo, M., Vicente, W. (2015). Características clínicas y toxicidad del tratamiento de tuberculosis en pacientes con cáncer *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, [S.l.], 272-277
<https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/1619/1800>.
<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2015.322.1619>.
- Daniel, T. (2000). The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out *Int J Tuberc Lung Dis*. 4(5): 395-398.
- Dorransoro, I., Torroba, L. (2007) Microbiología de la tuberculosis *An. Sist. Sanit. Navar.* Vol. 30, Supleme,
- Escalante, S., Ramos, J., Gallego, J., Rodríguez, L., A, Sánchez, A., Escolano, C. (2004) Tuberculosis y cáncer. Experiencia de un hospital general. *An Med Interna*. 21: 441-443.
- García, P., Fuentes, L., Vargas, J., Suárez, V., Caballero, P.(2007). Netlab: Un sistema de Información para la toma de decisiones basadas en el laboratorio. *Bol - Inst Nac Salud* 13 (7-8) julio – agosto
<http://repositorio.ins.gob.pe:8083/xmlui/bitstream/handle/INS/592/BOLETIN-2007-jul-agos-126-128.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Giampaglia, C., Martins, M., Vieira, G., Vinhas, S., Telles, M., Palaci, M., Marsico, A., Hadad, D., Mello, F., Fonseca, L., Kritski, A. (2007). “Multicentre evaluation of an automated BACTEC

960 system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*". *Int. J. Tuberc. Lung.* 11:986–991.

Gonzales, J. (2014). Microbiología de la tuberculosis. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*.15. 25-33

<https://doi.org/10.1016/j.semreu.2014.01.001>

Hernandez, S., Fernandez, C., Baptista, P.(2016). Metodología de la investigación. Mexico: Mc Graw Hill.

Instituto nacional del cáncer.(2018) Estados Unidos.

www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es

Instituto nacional del cáncer (2014) Argentina .Manual enfermería oncológica

www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000510cnt-38-

[ManualEnfermeriaOncologica2014.pdf](#)

Karnak, D., Kayacan, O., Beder, S. (2002) Reactivation of pulmonary tuberculosis in malignancy.

Tumori 88:251–4.

Landis,J.,Koch G. (1977). La medición del acuerdo del observador para datos categóricos. *Biometrics* 33:159-174.

Mengatto,N., Chiani, Y., Imaz, M. (2006). Evaluation of rapid alternative methods for drug susceptibility testing in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*; *Fundacao Oswaldo Cruz; Memórias do Instituto Oswaldo Cruz; 101(5) 535-542.*

Ministerio de Salud República Argentina (2018) Enfermedades infecciosas. Guía para el equipo de salud Nro. 3 (2da edición).

http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia_de_diagnostico_tratamiento_y_preencion_de_la_tuberculosis_2015.pdf

Ministerio de salud (Minsa) 2014 Ley N° 30287, Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú. <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2014/Ley30287-2014.pdf>

Ministerio de salud (Minsa) 2013. Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis.

<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>

Ministerio de salud Chile.(2016) Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis.

<http://www.ispch.cl/sites/default/files/Manual%20de%20Organizaci%C3%B3n%20y%20Procedimientos%20del%20Programa%20Nacional%20de%20Control%20y%20Eliminaci%C3%B3n%20del%20la%20Tuberculosis.pdf>

NTSTBC, Norma Técnica. Estrategia Nacional de Salud de Tuberculosis.

<ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESNtuberculosis/normaspublicaciones/NTSTBC.pdf>

Organización Mundial de la Salud (2016) Informe mundial sobre la tuberculosis

www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary_es.pdf

Organización Mundial de la Salud (2017) Informe mundial sobre la tuberculosis

www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_es.pdf

Organización Panamericana de la Salud (2017) *Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional.*

Actualización.

http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34855/9789275319857_spa.pdf

O'Garra, A., Redford, P., McNab, F., Bloom, C., Wilkinson, R., Berry, M.(2013) The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 31:475-52

doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939.

Palomino, J., Traore, H., Fissette, K., Portaels, F.(1999) Evaluation of mycobacteria growth indicator tube (MGIT) for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.*3: 344-8.

Pamo-Reyna O.(2014).La tuberculosis y el vals criollo en la ciudad de Lima de las primeras décadas del siglo XX. *Rev Soc Peru Med Interna*, vol 27 (3)

Petroff, A. (1915).Isolation of Tubercle Bacilli from Sputum. *Tubercle* 21: 38-42.

doi: 10.1084/jem.21.1.38.

Piffardi, S., Luna, A., Sakurada, A., Lepe, R. (2004). Evaluación comparativa del método automatizado BACTEC MGIT 960 con el método de las proporciones para determinar

susceptibilidad a drogas antituberculosas en Chile. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 20(3), 139-143.

<https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482004000300003>

Said, H., Marlenn, K., Nazir, I., Kamaldeen, B., Shaheed, O., Ayman, O., Anwar, H., Marthie, E. (2012) Comparison between the BACTEC MGIT 960 system and the agar proportion method for susceptibility testing of multidrug resistant tuberculosis strains in a high burden setting of South Africa. *BMC Infectious Diseases* 12:369.

[https://doi: 10.1186/1471-2334-12-369](https://doi:10.1186/1471-2334-12-369)

Sierra, C., Sánchez, E., Henao, S., Saavedra, A. (2008). Determinación de la susceptibilidad a drogas de primera línea en aislamientos de *Mycobacterium Tuberculosis* por la técnica del tubo indicador de crecimiento micobacteriano. *Revista de la Facultad de Medicina*, [S.l.], v. 56, n. 1, p. 11-20.

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/16046>.

Solari, L., Gutierrez, A., Suárez, C., Jave, O., Castillo, E., Yale, G., Ascencios, L., Quispe, N., Valencia, E., Suárez, V. (2011). Análisis de costos de los métodos rápidos para diagnóstico de Tuberculosis multidrogorresistente en diferentes grupos epidemiológicos del Perú.

Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 28(3). 426-31.

<https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/519>.

<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2011.283.519>.

Terán, R. (2015). Recientes avances en el diagnóstico de tuberculosis en el laboratorio clínico.

<http://www.ifcc.org/media/334117/eJIFCC2015Vol26No4pp310-325.pdf>

Torrejón, L. (2006) Estudio social de un motín.[Tesis de pregrado Licenciatura en Historia. Lima: Pontificia Universidad Católica anexo16]. Defunciones por enfermedades infecciosas, Lima, 1884-1914.

Torrico, R. (2004). Breve Recuento Histórico de la tuberculosis. *Archivos Bolivianos de historia de la Medicina* 10 (1-2).

<http://saludpublica.bvsp.org.bo/textocompleto/rnabhm20041013.pdf>

Ugarte, César., Ponce, M., Moore, D. (2008). Pruebas de sensibilidad para Mycobacterium tuberculosis. *Acta Médica Peruana*, 25(3), 171-175.

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000300010&lng=es&tlng=es

Villena, J., Vicente, W., Taxa, L., Cuéllar, L., Nuñez, M., Villegas, V., Castillo, M., Castañeda, C. (2018). Tuberculosis que imita cáncer: casos derivados al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(1), 77-83.

<https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3602>

Wang, Q., Liu, S., Tang, Y., Liu, Q., Yao, Y. (2014). La proteína MPT64 de Mycobacterium tuberculosis inhibe la apoptosis de macrófagos a través de la vía NF-kB-miRNA21-Bcl-2. *PloS one*, 9 (7), e100949.

doi: 10.1371 / journal. pone.0100949

Zhao, P., Fang, F, Yu, Q., Guo, J., Zhang, J., Qu J., Liu, Y. (2014) Evaluación del sistema BACTEC MGIT 960 para probar la susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a medicamentos de primera línea en China. *PLoS ONE* 9 (9): e99659.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099659>

IX. ANEXOS

Anexo A: Valores referenciales del índice de Kappa

Valores determinados para el índice de Kappa (K) son:

$K < 0$	Sin concordancia
$0 < k \leq 0.2$	Insignificante concordancia
$0.2 < k \leq 0.4$	discreta concordancia
$0.4 < k \leq 0.6$	Moderada concordancia
$0.6 < k \leq 0.8$	Buena concordancia
$0.8 < k \leq 1$	Muy buena concordancia

FUENTE: Landis J.R., Koch G.G. (1977)