



Universidad Nacional  
**SAN LUIS GONZAGA**



## [Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licencia permite a otras combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial, siempre y cuando den crédito y licencia a nuevas creaciones bajo los mismos términos.

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL “SAN LUIS GONZAGA” DE ICA**

**ESCUELA DE POST GRADO**

**DOCTORADO EN SALUD PUBLICA**



**“UTILIDAD DEL ENSAYO DE OBSERVACION MICROSCOPICA DE  
SUSCEPTIBILIDAD A DROGAS (MODS) EN EL PACIENTE AFECTADO  
POR TUBERCULOSIS EN EL CONTROL DE TRATAMIENTO EN EL  
HOSPITAL REGIONAL DE ICA”. ENERO 2016 – DICIEMBRE 2017**

**NANCY MARIA BRIZUELA POW SANG**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN SALUD PÚBLICA**

**ASESOR: DRA. JESUS NICOLASA MEZA LEÓN**

**ICA, PERÚ**

**2018**

# **LINEAS DE INVESTIGACIÓN**

## **INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

## **DEDICATORIA**

A Dios por todo lo que soy

A mis padres, quienes siempre apoyaron mis sueños y esperanzas;

A mi esposo: hemos compartido esta maravillosa experiencia que es el estudio de la medicina, gracias por caminar a mi lado.

A mis hijos.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi Asesora de Tesis por su paciencia y apoyo en el desarrollo de la presente  
tesis

A mis Maestros, gracias por sus enseñanzas

# INDICE

<b>LINEAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	I
<b>DEDICATORIA</b> .....	II
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	III
<b>RESUMEN</b> .....	VI
<b>ABSTRACT</b> .....	VII
<b>INTRODUCCION</b> .....	1
<b>CAPITULO I. MARCO TEÓRICO</b> .....	2
<b>1.1 Antecedentes</b> .....	2
<b>a) Antecedentes internacionales</b> .....	2
<b>b) Antecedentes nacionales</b> .....	2
<b>c) Antecedentes locales</b> .....	3
<b>1.2 Bases teóricas</b> .....	3
<b>1.3 Marco conceptual</b> .....	5
<b>1.4 Marco Filosófico</b> .....	7
<b>CAPITULO II</b> .....	9
<b>2.1 Situación Problemática</b> .....	9
<b>2.2 Formulación del problema</b> .....	10
<b>a) Problema general</b> .....	10
<b>b) Problemas específicos</b> .....	10
<b>2.3 Justificación e importancia de la investigación</b> .....	11
• JUSTIFICACION.....	11
• IMPORTANCIA.....	11
<b>2.4 Objetivos de la investigación</b> .....	11
<b>a) Objetivo general</b> .....	11
<b>b) Objetivos específicos</b> .....	12
<b>2.5 Hipótesis de la investigación</b> .....	12
<b>a) Hipótesis general</b> .....	12
<b>b) Hipótesis específicas</b> .....	13

2.6	Variables de la investigación.....	13
a)	Identificación de variables.....	14
b)	Operacionalización de variables .....	14
<b>CAPÍTULO III.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.</b> .....		17
3.1	Tipo, Nivel y Diseño de la Investigación.....	17
3.2	Población y muestra.....	18
<b>CAPÍTULO IV - TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.</b> .....		21
4.1	Técnicas de recolección de datos.....	21
4.2	Instrumentos de recolección de datos. ....	21
4.3	Técnicas de procesamiento, análisis e interpretación de resultados. ....	21
<b>CAPÍTULO V - CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS</b> .....		23
<b>CAPÍTULO VI - PRESENTACIÓN, INTERPRETACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.</b> .....		26
6.1	Presentación e interpretación de resultados. ....	26
6.2	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	36
<b>CONCLUSIONES</b> .....		38
<b>RECOMENDACIONES</b> .....		39
<b>ANEXOS</b> .....		44

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la utilidad del MODS en el diagnóstico de la TB-MDR en paciente afectado por TB en control de tratamiento.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Investigación aplicada, descriptiva, explicativa, retrospectiva, diseño correlacional, longitudinal. Ingresan 129 muestras de pacientes afectados con tuberculosis en control de tratamiento con esquema I, residentes en Ica.

**RESULTADOS:** En 129 muestras: el MODS fue negativo en 32,5% (42) con baciloscopía positiva. Se realizó una comparación adicional con cultivo Ogawa:  $X^2_{\text{calc}} = 18,217 > X^2_{\text{tab}} = 9,488$ , p-valor = 0,001. Sensibilidad=0,864, Especificidad=0,931. (VPP=864, VPN= 0,13). La concordancia (33 muestras) entre pruebas de sensibilidad MODS/APP, a isoniacida fue moderada (Kappa=0,74) y buena (Kappa=0,94) para rifampicina ( $\alpha < 0,05$ ). En la 2ª semana, el MODS obtuvo 34,9% (45) resultados y Ogawa 4,7% (6); en la 3ª semana MODS obtuvo 100% de resultados, con cultivo Ogawa, 100% se obtuvieron después de 3 semanas. ( $Z_w = 15,704$ ;  $\alpha = 0,05$ ). 100% de pruebas de sensibilidad estuvieron en 3 semanas, con el método de proporciones 60.6% de resultados demoraron más de 3 semanas ( $Z_w = 18,22$ ,  $\alpha = 0,05$ ).

### CONCLUSIÓN:

El MODS es útil en el diagnóstico de la TB-MDR en paciente afectado por TB en control de tratamiento esquema I. Se recomienda ampliar el estudio y medir el impacto del MODS en la evolución clínica de estos pacientes, al modificar el esquema de tratamiento, en forma temprana.

### PALABRAS CLAVE:

MODS, Cultivo Ogawa, TB-MDR.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine the usefulness of MODS in the diagnosis of MDR-TB in patients affected by TB in treatment control.

**MATERIALS AND METHODS:** Applied, descriptive, explanatory, retrospective research, correlational, longitudinal design. 129 samples of patients affected with tuberculosis enter treatment control with scheme I, residents in Ica.

**RESULTS:** In 129 samples: the MODS was negative in 32.5% (42) with positive smear. An additional comparison was made with Ogawa culture:  $X^2$  calc = 18,217 >  $X^2$  tab = 9,488, p-value = 0.001. Sensitivity = 0.864, Specificity = 0.931. (VPP = 864, VPN = 0.13).

The concordance (33 samples) between MODS / APP sensitivity tests, at isoniazid was moderate (Kappa = 0.74) and good (Kappa = 0.94) for rifampicin ( $\alpha < 0.05$ ). In the 2nd week, the MODS obtained 34.9% (45) results and Ogawa 4.7% (6); In the 3rd week MODS obtained 100% results, with Ogawa culture, 100% were obtained after 3 weeks. ( $Z_W = 15.704$ ;  $\alpha = 0.05$ ). 100% of sensitivity tests were in 3 weeks, with the method of proportions 60.6% of results took more than 3 weeks ( $Z_W = 18.22$ ,  $\alpha = 0.05$ ).

### **CONCLUSION:**

The MODS is useful in the diagnosis of MDR-TB in a patient affected by TB in control of treatment scheme I. It is recommended to expand the study and measure the impact of MODS on the clinical evolution of these patients, by modifying the treatment scheme, early.

### **KEYWORDS:**

MODS, Ogawa Culture, TB-MDR.

**UNIVERSIDAD NACIONAL “SAN LUIS GONZAGA” DE ICA**

**ESCUELA DE POST GRADO**

**DOCTORADO EN SALUD PUBLICA**



**“UTILIDAD DEL ENSAYO DE OBSERVACION MICROSCOPICA DE  
SUSCEPTIBILIDAD A DROGAS (MODS) EN EL PACIENTE AFECTADO POR  
TUBERCULOSIS EN EL CONTROL DE TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL  
REGIONAL DE ICA”. ENERO 2016 – DICIEMBRE 2017**

**AUTORA: NANCY MARIA BRIZUELA POW SANG**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN SALUD PÚBLICA**

**ASESOR: DRA. JESUS NICOLASA MEZA LEÓN**

**ICA, PERÚ**

**2018**

## INTRODUCCION

La Tuberculosis en nuestro medio es un problema serio de salud pública, tanto la Región, como el Gobierno Central, han considerado la magnitud del problema, y han designado a la Tuberculosis como una emergencia sanitaria regional y nacional.

La región Ica ocupa el 4° lugar a nivel nacional como la región con mayor incidencia y prevalencia en tuberculosis sensible y el 3° lugar como la región con mayor incidencia y prevalencia de tuberculosis multidrogo-resistente (TB-MDR).

Una de las mayores dificultades para cortar la cadena de transmisión epidemiológica, es la identificación tardía de los pacientes con TB-MDR. Los métodos tradicionales demoran entre 60 y 90 días para identificar a estos pacientes.

Desde el 2004, la Universidad Peruana Cayetano Heredia viene desarrollando el método de observación directa para la susceptibilidad a drogas (MODS), el cual reduce el tiempo de identificación de un paciente con TB-MDR de 60 a 90 días a 7 días. Esta prueba es útil como método diagnóstico e identificación de resistencia a Isoniacida y Rifampicina, medicamentos que definen la multidrogorresistencia del paciente.

Al paciente en tratamiento antituberculoso se le toman baciloscopías mensuales desde el inicio del tratamiento. El paciente que al finalizar la primera fase (2 meses de tratamiento) continúa con baciloscopía positiva se le realiza un cultivo para corroborar la efectividad del tratamiento. Un porcentaje de pacientes desarrollan resistencia a los medicamentos, la documentación laboratorial de esta resistencia demora hasta 90 días, teniendo que prolongarse la primera fase de tratamiento hasta que se disponga del resultado de la prueba de sensibilidad.

Teniendo en cuenta que los resultados obtenidos con el MODS demoran entre 7 y 21 días, el presente trabajo tratará de demostrar la utilidad de este nuevo método comparándolo con métodos los tradicionales ya validados (cultivo Ogawa y prueba de sensibilidad de proporción en placas), en la identificación temprana de pacientes en tratamiento antituberculoso que desarrollan resistencia medicamentosa a dicho tratamiento.

## CAPITULO I. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes

#### a) Antecedentes internacionales

Zignol y col, en el 2012, en la investigación titulada “Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010” concluyen que la TB-MDR es un problema global y, se define como la resistencia simultánea a isoniacida (H) y rifampicina (R), las drogas más efectivas contra esta patología.<sup>1</sup>

No se encuentra literatura a nivel internacional que relacione el MODS

#### b) Antecedentes nacionales.

**Asencios L Acurio M, Quispe N, Vásquez L.**, elaboraron en el 2011 en Lima Perú, el Manual de “Susceptibilidad a Drogas de *Mycobacterium tuberculosis* mediante Observación Microscópica” donde se define que “El MODS se basa en el cultivo de muestras de esputo en medio líquido, el que detecta al *Mycobacterium tuberculosis* y evalúa su susceptibilidad a la isoniacida y la rifampicina. El método se basa en el desarrollo bacteriano en forma de cordones, que se observa tempranamente en el medio líquido a través del microscopio de luz invertida”<sup>2</sup>.

**Coronel J, Roper M, Herrera C y col.**, en setiembre del 2013, publican el trabajo “Validation of microscopic observation drug susceptibility testing for rapid, direct rifampicin and isoniazid drug susceptibility testing in patients receiving tuberculosis treatment” Los autores concluyeron que “el MODS proporcionó resultados confiables de sensibilidad y resistencia a la rifampicina e isoniacida en muestras de pacientes que recibían terapia para

la Tuberculosis (TB)". Este es el único trabajo a nivel nacional encontrado sobre este tema<sup>3</sup>.

**c) Antecedentes locales.**

No se han encontrado antecedentes locales para trabajos realizados sobre este tema

## **1.2 Bases teóricas**

La TB es una enfermedad infectocontagiosa, prevenible, curable y con un importante componente social<sup>4</sup>.

En el Perú la tuberculosis está en el décimo quinto lugar como causa de muerte<sup>5</sup>, y ocupa el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos (AVISA)<sup>6</sup>. Afecta, principalmente, a la población más pobre de las ciudades más grandes del país<sup>7</sup>.

En el año 2015, el 80% de los casos fueron reportados por diez regiones, estando en primer lugar Lima Metropolitana (Lima Este, Lima Ciudad y Lima Sur), seguidos por Callao, La Libertad, Loreto, Ica, Lima Provincias, Junín, Lambayeque, Arequipa y Ucayali<sup>8</sup>, la Región Ica ocupa el 5° lugar a nivel nacional

De acuerdo con la Norma Técnica de Tuberculosis del Perú, la TB resistente a medicamentos se clasifica de la siguiente manera:

1. TB resistente a isoniácida; cuando es resistente a la isoniácida, y sensible a la rifampicina;
2. TB resistente a rifampicina; cuando es resistente a la rifampicina, y sensible a la isoniácida;
3. TB-MDR, cuando es resistente a la isoniácida y a la rifampicina en forma simultánea, y,

4. TB extensamente resistente (TB-XDR), si además de ser TB-MDR, es resistente a una fluoroquinolona y a un inyectable de segunda línea<sup>9</sup>.

Las pruebas bacteriológicas con las que se monitorea el tratamiento incluyen baciloscopía y cultivo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda cultivos frecuentes (mensuales) para controlar el tratamiento de los pacientes con TB-MDR. El cultivo convencional para el control del tratamiento no es ideal por la demora que implica la obtención del resultado.<sup>10</sup>

El MODS se basa en la observación microscópica directa del crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis* en medio líquido enriquecido, cuyo resultado se obtiene en menor tiempo que en un cultivo convencional <sup>11, 12</sup>.

El desarrollo del *M. tuberculosis* se ve en un tiempo de 7-9 días después de la inoculación, para la observación se utiliza un microscopio invertido. La observación microscópica de las colonias nos la identificación preliminar de especie<sup>13</sup>.

El MODS, recientemente, fue aprobado por la OMS para ser utilizado en pacientes con riesgo de multidrogorresistencia en lugares con recursos limitados<sup>14</sup>.

La universalización de las pruebas de susceptibilidad a drogas (PSD) antituberculosas es fundamental para disminuir la incidencia de TB resistente<sup>15</sup>. El trabajo realizado por Jorge Coronel y col (1913), concluye que tanto los resultados obtenidos por el MODS de pacientes que reciben tratamiento para TB y los obtenidos en paciente que recién inician el tratamiento no mostraron mayor diferencia. Asimismo, concluye que las sensibilidades y especificidades de los resultados de MODS para la monorresistencia a la rifampicina, la monorresistencia a la isoniazida y la MDR fueron comparables a los resultados que se obtuvieron en las pruebas de MODS realizadas en las muestras de pacientes con TB no tratada previamente, pacientes con TB recién diagnosticada antes del inicio del tratamiento y pacientes que no recibieron tratamiento. Aseguran que el MODS es válido para ser aplicado en pacientes en tratamiento que tienen un cultivo positivo para *M. tuberculosis*.<sup>3</sup>

### 1.3 Marco conceptual

- Baciloscopía.

Procedimiento de laboratorio en el que un frotis de esputo es coloreado por el método de Ziehl-Neelsen. Los resultados se reportan como Negativo (No se observan Bacilos Acido Alcohol Resistentes -BAAR- en 100 campos observados). Paucibacilar (1 a 9 BAAR en 100 campos observados), positivo + (10 a 99 BAAR en 100 campos), ++ (1 a 10 BAAR promedio en 50 campos observados) o +++ (más de 10 BAAR promedio en 20 campos observados)<sup>9</sup>

- Cultivo Ogawa: Tiempo necesario para emitir el resultado de cultivo positivo y/o negativo

Método más sensible para diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* y otras *mycobacterias*. Los resultados se obtienen a partir de los 14 hasta los 60 días.<sup>(9)</sup>

- Prueba de sensibilidad: método de proporciones. Resultados de Isoniacida y Rifampicina

Método autorizado por la Norma Técnica<sup>(9)</sup>. Descrito por Canetti y Grosset<sup>(18)</sup> compara el número de colonias que se desarrollan en medios con diferentes diluciones de antibióticos, con las que se desarrollan en medios sin antibióticos. El resultado se interpreta observando la proporción de colonias que crecen en presencia del antibiótico. Este método es el estándar de oro para determinar la sensibilidad a isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomycin. Su ventaja reside en su alta reproducibilidad y su bajo costo.

- Prueba de sensibilidad. Método de proporciones: Tiempo necesario para emitir el resultado de prueba de sensibilidad a la isoniacida y la rifampicina  
Es el estándar de oro para determinar la sensibilidad a isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomycin, su ventaja reside en su alta reproducibilidad y su bajo costo; sin embargo, la gran desventaja es que, el resultado se obtiene en un tiempo que varía entre 60 y 90 días, ya que

primero hay que tener el cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, y entonces recién se puede realizar la prueba de sensibilidad.

Durante este tiempo el paciente portador de una cepa TB-MDR la estará transmitiendo a su comunidad <sup>(10)</sup>, ya que el paciente no estará recibiendo el tratamiento adecuado, lo que empeorará su condición clínica condicionándolo al fracaso y/o abandono del tratamiento.

#### Utilidad del Ensayo de Observación Microscópica de Susceptibilidad a Drogas (MODS)

- MODS: Diagnóstico de tuberculosis.

Método de diagnóstico rápido, desarrollado en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, permite la detección del *Mycobacterium tuberculosis* y la realización simultánea de la prueba de susceptibilidad directa a drogas de primera línea <sup>(11)</sup>. También ha sido autorizado por la Norma Técnica para la detección de resistencia a isoniacida y rifampicina <sup>(9)</sup>. Se basa en tres principios:

1. El *M. tuberculosis* crece más rápido en medio líquido que en medio sólido.
2. En cultivos líquidos el *M. tuberculosis*, crece formando cordones, una morfología que es característica y fácilmente reconocible utilizando un microscopio de luz invertida, en el que se examina una placa que contiene una delgada capa de medio Middlebrook 7H9 en la que se ha sembrado la muestra de esputo decontaminado. El *M. tuberculosis* puede ser detectado antes de que sea visible a simple vista.
3. En la placa antes mencionada se incorporan la rifampicina e isoniacida para detectar la sensibilidad o resistencia del bacilo.

- MODS: Resultado de prueba de sensibilidad a isoniacida y rifampicina

Es un ensayo clínico mediante el cual se puede obtener resultados de la prueba de sensibilidad a isoniacida y rifampicina en un tiempo promedio de 7 días (7 a 21 días), con una sensibilidad y especificidad del 97,8% y 99,6%. <sup>(11)</sup>

- MODS: Tiempo necesario para emitir el resultado cultivo positivo y/o negativo

Es un ensayo clínico mediante el cual se puede obtener resultados de cultivo a *Mycobacterium tuberculosis* en un tiempo promedio de 7 días (7 a 21 días). <sup>(11)</sup>

- MODS: Tiempo necesario para emitir el resultado de prueba de sensibilidad a la isoniacida y rifampicina

Es un ensayo clínico mediante el cual se puede obtener resultados de la prueba de sensibilidad a isoniacida y rifampicina en un tiempo promedio de 7 días (7 a 21 días) <sup>(11)</sup>.

#### **1.4 Marco Filosófico**

La Tuberculosis en nuestro medio es un serio problema de salud pública, por lo que ha sido designada como una emergencia sanitaria nacional y regional.

De todos los pacientes afectados por tuberculosis el 10% contrae la tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR). Hasta diciembre de 2008, en el Perú se han notificado 202 casos de TB extremadamente resistente (TB XDR).

Después de Lima y Callao, la región Ica ocupa el segundo lugar a nivel nacional como la región con mayor incidencia y prevalencia en tuberculosis y el tercer lugar como la región con mayor incidencia y prevalencia de tuberculosis multidrogo resistente.

Una de las mayores dificultades para cortar la cadena de transmisión epidemiológica, es la identificación tardía de los pacientes multidrogo resistentes.

El objetivo general de esta tesis fue demostrar si, el ensayo MODS es útil en el diagnóstico de la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes afectados por tuberculosis en control de tratamiento.

Al determinar la utilidad del ensayo MODS en el diagnóstico temprano de resistencia a medicamentos antituberculosos en el paciente afectado por

tuberculosis en control de tratamiento se logrará el diagnóstico temprano de la multidrogorresistencia y, se les podrá modificar el esquema de tratamiento, en forma oportuna, mejorando la eficacia de este, contribuyendo de esta manera con cortar la cadena de transmisión de bacilos drogorresistentes.

## CAPITULO II

### 2.1 Situación Problemática

La situación actual de la región Ica, en cuanto a prevalencia de la TB-MDR, crea la necesidad de contar una prueba rápida para la identificación temprana de pacientes que fracasan al tratamiento antituberculoso.

El MODS es una prueba rápida para el diagnóstico de TB y TB-MDR, la cual proporciona resultados en un período de tiempo que oscila entre 7 y 21 días, disminuyendo notablemente el tiempo necesario para identificar a al *Mycobacterium tuberculosis*.

El paciente afectado por TB sensible a las drogas antituberculosas inicia tratamiento con Esquema I. Durante todo el tratamiento el paciente es evaluado, mensualmente, con baciloscopía y cultivo, para determinar si el paciente continúa sensible al tratamiento o ha desarrollado resistencia. Actualmente con los métodos convencionales (cultivo Ogawa y prueba de sensibilidad por el método de proporciones), el diagnóstico laboratorial de la resistencia demora aproximadamente 75 días, esto trae como consecuencia que la identificación de pacientes afectados con tuberculosis MDR se haga en forma tardía.

Si consideramos que nuestra región ocupa el cuarto lugar a nivel nacional en la prevalencia de pacientes afectados con tuberculosis MDR, y que cada paciente bacilífero contagia anualmente a 10 personas de su entorno, se hace necesario contar con una prueba rápida, que permita identificar tempranamente, esta conversión del paciente sensible a resistente, con la finalidad de modificar el esquema de tratamiento y cortar tempranamente la cadena de transmisión.

El propósito de esta investigación fue determinar la utilidad del MODS en el Diagnóstico la TB-MDR en pacientes en control de tratamiento en el Hospital Regional de Ica, Sede del Laboratorio de Referencia Regional

## 2.2 Formulación del problema.

### a) Problema general.

¿Cuál es la utilidad del MODS en el diagnóstico de la TB-MDR en paciente afectado por TB en control de tratamiento?

### b) Problemas específicos.

- ¿Cuál es el grado de sensibilidad y especificidad del MODS con respecto a la Baciloscopía en el paciente afectado por TB en control de tratamiento?
- ¿Existe concordancia entre el resultado de la sensibilidad o resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la Isoniacida, obtenidos por el Método de Proporciones y el MODS en el paciente afectado por TB en control de tratamiento?
- ¿Existe concordancia entre el resultado de sensibilidad o resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la rifampicina, obtenidos por el Método de Proporciones y el MODS, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento?
- ¿Es menor el tiempo que requiere el MODS, que el tiempo que requiere el Cultivo Ogawa, para emitir un resultado de Cultivo, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento?
- ¿Es menor que el tiempo que requiere el Método de Proporciones, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento?

## **2.3 Justificación e importancia de la investigación.**

- **JUSTIFICACION**

El presente estudio, permitió establecer la utilidad del MODS en el diagnóstico temprano de resistencia a medicamentos antituberculosos en el paciente afectado por TB en control de tratamiento, teniendo en cuenta que el MODS inicialmente estaba dirigido a pacientes afectados por TB nunca tratados, el presente trabajo pretendió establecer la utilidad de este ensayo en la identificación temprana de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la isoniacida y rifampicina.

- **IMPORTANCIA**

Al determinar la utilidad del MODS en el diagnóstico temprano de resistencia a medicamentos antituberculosos en el paciente afectado por TB en control de tratamiento se logrará el diagnóstico temprano de la multidrogorresistencia en pacientes afectados por TB en control de tratamiento, y, se les podrá modificar el esquema de tratamiento, en forma oportuna, mejorando la eficacia del mismo y contribuyendo de esta manera con cortar la cadena de transmisión de bacilos drogorresistentes.

## **2.4 Objetivos de la investigación.**

### **a) Objetivo general.**

Determinar la utilidad del MODS en el diagnóstico de la TB-MDR en paciente afectado por TB en control de tratamiento.

## **b) Objetivos específicos.**

- Determinar el grado de sensibilidad y especificidad del MODS con respecto a la Baciloscopia en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.
- Determinar la concordancia entre el resultado de la sensibilidad o resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la Isoniacida, obtenidos por el Método de Proporciones y el MODS en el paciente afectado por TB en control de tratamiento
- Determinar la concordancia entre el resultado de sensibilidad o resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la rifampicina, obtenidos por el Método de Proporciones y el MODS, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento
- Determinar si el tiempo que requiere el MODS, es menor, que el tiempo que requiere el Cultivo Ogawa, para emitir un resultado de Cultivo, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.
- Determinar si el tiempo que requiere el MODS para emitir el resultado de la prueba de sensibilidad, es menor que el tiempo que requiere el Método de Proporciones, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.

## **2.5 Hipótesis de la investigación.**

### **a) Hipótesis general.**

El MODS es útil en el diagnóstico de la TB-MDR en paciente afectado por TB en control de tratamiento

## **b) Hipótesis específicas.**

- El MODS es más sensible y específico con respecto a la Baciloscopía en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.
- Existe concordancia entre el resultado de la sensibilidad o resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la Isoniacida, obtenidos por el Método de Proporciones y el MODS en el paciente afectado por TB en control de tratamiento
- Existe concordancia entre el resultado de sensibilidad o resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la rifampicina, obtenidos por el Método de Proporciones y el MODS, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento
- El tiempo que requiere el MODS, es menor, que el tiempo que requiere el Cultivo Ogawa, para emitir un resultado de Cultivo, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.
- El tiempo que requiere el MODS para emitir el resultado de la prueba de sensibilidad, es menor que el tiempo que requiere el Método de Proporciones, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.

## **2.6 Variables de la investigación.**

Las variables estarán constituidas por las pruebas de laboratorio que se realizaron a los pacientes afectados por TB en control de tratamiento en el Hospital Regional de Ica, sede del Laboratorio de Referencia regional

**a) Identificación de variables.**

**Variable independiente**

Paciente afectado por TB en el control de tratamiento en el Hospital Regional de Ica". Enero 2016 – diciembre 2017

**Variable dependiente**

Utilidad del Ensayo de Observación Microscópica de Susceptibilidad a Drogas (MODS)

**b) Operacionalización de variables**

MATRIZ DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES							
PROYECTO DE TESIS: "UTILIDAD DEL ENSAYO DE OBSERVACION MICROSCOPICA DE SUSCEPTIBILIDAD A DROGAS (MODS) EN EL PACIENTE AFECTADO POR TUBERCULOSIS EN CONTROL DE TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ICA". ENERO 2016 – DICIEMBRE 2017							
VARIABLE	TIPO	INDICADOR	NATURALEZA	CALIFICACIÓN	MEDIDA DEL INDICADOR	INSTRUMENTO	FUENTE
Paciente afectado por tuberculosis en control de tratamiento	Independiente	X.1 = Baciloscopia	Cuantitativa	Nominal	Negativa Paucibacilar Positiva (+, ++ o +++)	Observación directa Ficha de estudio	Libro de Baciloscopias de la ES-PCT del HRI
	Independiente	X2 = Prueba de Sensibilidad: Método de Proporciones. Resultado de prueba de sensibilidad a Isoniacida	Cualitativa	Nominal	Sensible Resistente	Observación Ficha de estudio	Resultado de la Prueba de sensibilidad emitido por el Instituto Nacional de Salud
	Independiente	X3 = Prueba de Sensibilidad: Método de Proporciones. Resultado de prueba de sensibilidad a Rifampicina	Cualitativa	Nominal	Sensible Resistente	Observación Ficha de estudio	Resultado de la Prueba de sensibilidad emitido por el Instituto Nacional de Salud
	Independiente	X4 = Cultivo Ogawa: Tiempo necesario para emitir el resultado de cultivo positivo y/o negativo	Cuantitativa	Ordinal	≤ 1 semana 1-2 semanas 2-3 semanas ≥ 3 semanas	Observación Ficha de estudio	Resultado de la Prueba de sensibilidad emitido por el Instituto Nacional de Salud
	Independiente	X5 = Prueba de Sensibilidad; Método de Proporciones: Tiempo necesario para emitir el resultado de prueba de	Cuantitativa	Ordinal	≤ 1 semana 1-2 semanas 2-3 semanas ≥ 3 semanas	Observación Ficha de estudio	Resultado de la Prueba de sensibilidad emitido por el Instituto Nacional de Salud

Utilidad del Ensayo de Observación Microscópica de susceptibilidad a drogas (MODS)	Dependiente	sensibilidad Y1= MODS: en el paciente afectado por tuberculosis en control de tratamiento	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo	Observación Ficha de estudio	Resultado de MODS emitido por el Laboratorio Hospital Regional de Ica
	Dependiente	Y2 = MODS: Resultado de prueba de sensibilidad a Isoniacida	Cualitativa	Nominal	Sensible Resistente	Observación Ficha de estudio	Resultado de MODS emitido por el Laboratorio Hospital Regional de Ica
	Dependiente	Y3 = MODS: Resultado de prueba de sensibilidad a Rifampicina	Cualitativa	Nominal	Sensible Resistente	Observación Ficha de estudio	Resultado de MODS emitido por el Laboratorio Hospital Regional de Ica
	Dependiente	Y4 = MODS: Tiempo necesario para emitir el resultado cultivo positivo y/o negativo	Cuantitativa	Ordinal	≤ 1 semana 1-2 semanas 2-3 semanas ≥ 3 semanas	Observación Ficha de estudio	Cuaderno de Lecturas de Cultivos del Laboratorio de Mycobacterias del HRI
	Dependiente	Y5 = MODS: Tiempo necesario para emitir el resultado de prueba de sensibilidad	Cuantitativa	Ordinal	≤ 1 semana 1-2 semanas 2-3 semanas ≥ 3 semanas	Observación Ficha de estudio	Cuaderno de Lecturas de Cultivos del Laboratorio de Mycobacterias del HRI

## CAPÍTULO III.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

### 3.1 Tipo, Nivel y Diseño de la Investigación.

- **Tipo de investigación:** Por el tipo de investigación, el presente estudio reúne las condiciones metodológicas de una investigación aplicada, en razón, que se utilizaron conocimientos sobre un procedimiento médico ya establecido a fin de aplicarlo en el diagnóstico de una patología prevalente en nuestra región.
- **Nivel de la investigación:**  
Es una investigación descriptiva, explicativa y retrospectiva ya que se revisaron los registros ya existentes y evaluó los exámenes que se han procesado.
- **Diseño de la investigación:** Correlacional, transversal  
Es un estudio correlacional por que se compararon métodos diagnósticos convencionales y el MODS. Asimismo, se compararon variables para contrastar hipótesis: general, específica y estadísticas. En este estudio se buscó establecer la utilidad que existe entre estos métodos convencionales y el MODS en pacientes afectados por TB en control de tratamiento.  
Es un estudio **transversal** por que las variables involucradas se midieron en una oportunidad en los grupos para detectar los indicadores a evaluar  
Para el diseño de la investigación se empleó el de una investigación por objetivos, conforme al esquema siguiente:

OG	OE1	CP1	CF
	OE2	CP2	
	OE3	CP3	
	OE4	CP4	
	OE5	CP5	
	OE6	CP6	

Donde:

OG: Objetivo General

OE: Objetivo Específico

CP: Conclusión Parcial

CF: Conclusión final

### 3.2 Población y muestra.

#### POBLACION:

##### Características de la Población.

- Criterios de inclusión: Los principales fueron
  - Paciente afectado por TB en control de tratamiento Esquema 1 definido que cuenta con una prueba de susceptibilidad sensible.
  - Los pacientes deberán contar con resultados de baciloscopía, cultivo Ogawa y/o prueba de sensibilidad, según sea el caso.
- Criterios de exclusión: Los más importantes fueron
  - Paciente que no cuenta con resultado de baciloscopía, cultivo Ogawa y/o Prueba de sensibilidad
  - Paciente que recibe otro esquema de tratamiento diferente al Esquema I.
- Criterios de eliminación:
  - Fueron eliminados del estudio los pacientes que no residen en la Región de Ica

- Paciente con diagnóstico de multidrogorresistente al inicio de tratamiento

### **Ubicación de la población en el espacio y el tiempo**

**Ubicación en el espacio:** La población se encuentra en el ámbito jurisdiccional de la Dirección Regional de Salud de Ica. Es una **población estática** porque todos los resultados de las pruebas realizadas fueron ubicadas fácilmente a través de los datos registrados en los archivos del Laboratorio.

**Ubicación en el tiempo:** El estudio se realizó del 2 de agosto del 2018 al 31 de diciembre del 2018

### **MUESTRA:**

En base a los criterios de inclusión ingresaron al estudio todas las muestras de esputo provenientes de pacientes afectados por tuberculosis en control de tratamiento a Esquema I y que cuenta con resultados de Baciloscopía, cultivo Ogawa y/o prueba de sensibilidad, según fue el caso.

- a. La unidad de análisis.** estuvo conformada por las muestras de Esputo provenientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión atendidos entre enero del 2016 y diciembre del 2017
- b. La unidad de muestreo** fue la unidad seleccionada del marco muestral, en esta investigación resulta igual que la unidad de análisis.
- c. El marco muestral,** fue la relación de pacientes con baciloscopía, cultivo de diagnóstico y prueba de sensibilidad registrados en el Laboratorio de Referencia Regional con sede en el Hospital Regional de Ica, los que sirvieron para seleccionar la muestra en estudio.
- d. Tipo de muestreo**

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia

La investigación se hizo aplicando la coloración de Ziehl-Neelsen, Cultivo Ogawa, Prueba de sensibilidad por el Método de Proporciones y MODS a todas las muestras de esputo provenientes de pacientes afectados por TB en control de tratamiento con Esquema I y cuyas

muestras de esputo fueron procesadas en el Laboratorio de Micobacterias del Laboratorio Referencial de la Dirección Regional de Salud de Ica.

- **Tamaño muestral.**

El tamaño de la muestra estuvo conformado por las 129 muestras de Esputo provenientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión atendidos entre enero del 2016 y diciembre del 2017

## **CAPÍTULO IV - TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.**

### **4.1 Técnicas de recolección de datos.**

Las técnicas de recolección de datos a utilizar fueron: Observación estructurada, no participativa y análisis documental

### **4.2 Instrumentos de recolección de datos.**

Se tomaron en cuenta los siguientes instrumentos:

Libro de registro de Baciloscopías y Cultivos del Hospital Regional de Ica sede del Laboratorio de Referencia Regional de la Dirección Regional de Salud de Ica

Libro de Registro el MODS del Hospital Regional de Ica sede del Laboratorio de Referencia Regional de la Dirección Regional de Salud de Ica

Resultados de Pruebas de sensibilidad emitidas por el Instituto Nacional de Salud y que se encuentra en los archivos del Laboratorio de Referencia Regional de la Dirección Regional de Salud de Ica.

El instrumento fue validado mediante el alfa de Cronbach obteniéndose un valor de alfa calculado igual a 0,91, lo que demostró la consistencia del instrumento, y se contó con el juicio de 4 expertos quienes validaron el instrumento

### **4.3 Técnicas de procesamiento, análisis e interpretación de resultados.**

#### **Técnicas de Procesamiento:**

Se elaboró un cuestionario ad-hoc para la recolección de la información (Anexo 10.1)

Los datos que se obtuvieron se registraron en una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel 2010. Después del control de calidad, se utilizó el mismo programa de Microsoft Excel para el análisis de los datos..

### **Análisis e interpretación de Resultados:**

Se usó distribución de frecuencias y porcentajes para la determinación de la magnitud y características generales de los resultados obtenidos de la Baciloscopía, MODS, cultivo Ogawa y prueba de sensibilidad por el método de proporciones.

Para la interpretación de resultados se empleó como prueba de significación estadística el Test de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para evaluar la sensibilidad de la Baciloscopía, MODS y el Cultivo Ogawa, como métodos diagnóstico de la tuberculosis; el coeficiente Kappa de Cohen para evaluar la concordancia de los resultados de sensibilidad o resistencia del MODS y cultivo Ogawa y rangos de Wilcoxon para evaluar los tiempos de emisión de resultados emitidos por MODS y método de proporciones, con la finalidad de determinar si eran estadísticamente significativos

Los resultados de la Baciloscopía se categorizaron en paucibacilar, negativo y positivo

Lo resultados del MODS se categorizaron en indeterminado, negativo y positivo, sensible o resistente a isoniacida, sensible o resistente a rifampicina y multidrogorresistente (resistente a isoniacida y rifampicina).

Los resultados del cultivo Ogawa se categorizaron en contaminado, negativo y positivo.

Los resultados de la prueba de sensibilidad por el método de proporciones se categorizaron en sensible o resistente a isoniacida y sensible o resistente a rifampicina.

### **Aspectos Éticos**

Toda la información recogida fue estrictamente confidencial y de exclusivo manejo por el investigador. El análisis de los datos fue de forma anónima sin distinción de personas e institución, se respetó las normas éticas de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

## CAPÍTULO V - CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS

En la hipótesis general se afirma que: “El ensayo MODS es útil en el diagnóstico de la TB-MDR en paciente afectado por tuberculosis en control de tratamiento”. Se plantearon las hipótesis específicas nulas y alternas, las que fueron contrastadas con mediante el estadístico de prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ), coeficiente Kappa de Cohen (K), y rango de Wlcoxon.

Las hipótesis específicas que se plantearon para facilitar su contrastación fueron:

### **Contrastación de Hipótesis específica N° 1.**

H<sub>0</sub>: El ensayo MODS NO es más sensible y específico con respecto a la Baciloscopia en el paciente afectado por TB en control de tratamiento

H<sub>1</sub>: El ensayo MODS es más sensible y específico con respecto a la Baciloscopia en el paciente afectado por TB en control de tratamiento

Para la contrastación de la presente hipótesis se aplicó el estadístico de prueba chi cuadrado. ( $\chi^2$ ), obteniéndose un  $\chi^2_{\text{calc}} = 18,217 > \chi^2_{\text{tab}} = 9,488$  y un p-valor (0,001), por lo que se aceptó la hipótesis alterna.

### **Contrastación de Hipótesis específica N°2**

H<sub>0</sub>: No existe concordancia entre el resultado de sensibilidad o resistencia del *M. tuberculosis* a la isoniacida (1,0  $\mu\text{g/ml}$ ) obtenidos por el método de proporciones y el MODS en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.

H<sub>1</sub>: Existe concordancia entre el resultado de sensibilidad o resistencia del *M. tuberculosis* a la isoniacida 1,0  $\mu\text{g/ml}$ ), obtenidos por el método de proporciones y el MODS en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.

El Instituto Nacional de Salud, en el método de proporciones, utiliza concentraciones de isoniacida de 1,0  $\mu\text{g/ml}$  y 0,2  $\mu\text{g/ml}$ , la contrastación de hipótesis se hizo utilizando el coeficiente Kappa de Cohen (K). El resultado obtenido fue K=0,74 interpretándose como una concordancia moderada, entre

los resultados obtenidos en la prueba MODS y en el cultivo Ogawa, por lo que se aceptó la hipótesis alterna.

### **Contrastación de Hipótesis específica N° 3**

H<sub>0</sub>: No existe concordancia entre el resultado de sensibilidad o resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la rifampicina, obtenidos por el Método de Proporciones y el MODS, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento

H<sub>1</sub>: Existe concordancia entre el resultado de sensibilidad o resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a la rifampicina, obtenidos por el Método de Proporciones y el MODS, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento

Al contrastar las hipótesis alterna y nula se obtuvo un coeficiente Kappa de Cohen (K) obteniéndose un valor de 0,94 por lo que se aceptó la hipótesis alterna.

### **Contrastación de Hipótesis específica N° 4.**

H<sub>0</sub>: El tiempo que requiere el MODS, NO es menor, que el tiempo que requiere el Cultivo Ogawa, para emitir un resultado de Cultivo, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.

H<sub>1</sub>: El tiempo que requiere el MODS, es menor, que el tiempo que requiere el Cultivo Ogawa, para emitir un resultado de Cultivo, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.

La contrastación de esta hipótesis se hizo mediante el rango de Wilcoxon, obteniéndose un valor  $Z = 15,704$  ( $Z_{\text{crítico}} = -1,96, +1,96$ ) para un  $\alpha = 0,05$  por lo que se rechaza la hipótesis nula.

### **Contrastación de Hipótesis específica N° 5.**

Ingresaron al presente estudio 129 muestras, de las cuales 33 muestras fueron positivas contando con la prueba de sensibilidad por MODS y por método de proporciones, estas 33 muestras se utilizaron para contrastar, mediante el rango de Wilcoxon, las siguientes hipótesis alterna y nula.

H<sub>0</sub>: El tiempo que requiere el MODS para emitir el resultado de la prueba de sensibilidad, NO es menor que el tiempo que requiere el Método de Proporciones, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.

H<sub>1</sub>: El tiempo que requiere el MODS para emitir el resultado de la prueba de sensibilidad, es menor que el tiempo que requiere el Método de Proporciones, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento.

Al aplicar el rango de Wicoxon se obtuvo un valor  $Z = 18,22$  ( $Z_{\text{crítico}} = -1,60, +1,60$ ) para un  $\alpha = 0,05$  por lo que se rechaza la hipótesis nula.

## **CAPÍTULO VI - PRESENTACIÓN, INTERPRETACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

### **6.1 Presentación e interpretación de resultados.**

Los datos fueron recolectados aplicando el instrumento de recolección de datos (Anexo N° 1), se registraron en una hoja de Excel y se almacenaron en una base de datos. Se procesaron aplicando pruebas estadísticas, realizándose el análisis y la interpretación de estos.

**Tabla N° 1 MODS y Baciloscopía en el paciente afectado por tuberculosis en control de tratamiento esquema I.**

PRUEBA REALIZADA	BACILOSCOPIA								
	PAUCIBACILAR		NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL		
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
MODS	INDETERMINADO	0	0.0	3	2.3	9	7.0	12	9.3
	NEGATIVO	18	14.0	9	7.0	42	32.5	69	53.5
	POSITIVO	3	2.3	0	0.0	45	34.9	48	37.2
	TOTAL	21	16.3	12	9.3	96	74.4	129	100.0

Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI sede del LRR-SP

Se recolectó información de muestras de 156 pacientes afectados con TB en control de tratamiento con esquema 1, y que contaban con la prueba MODS. Se excluyeron 27 muestras que fueron excluidas por no contar con Baciloscopía; no contar con cultivo Ogawa, estar contaminadas o tener menos de 20 colonias en su desarrollo, cantidad insuficiente para el desarrollo de la prueba de sensibilidad; por lo que 129 muestras cumplieron con los criterios de inclusión para evaluar la sensibilidad y especificidad del MODS con respecto a los resultados emitidos por la Baciloscopía.

De las 129 muestras que se ingresaron al estudio, el 2,3% (3) de baciloscopías negativas y el 7,0% (9) de baciloscopías positivas tuvieron un resultado indeterminado en la prueba MODS. La prueba MODS tuvo un resultado negativo en 14% (18) de baciloscopías paucibacilares, 7% (9) de baciloscopías negativas y 32,5% (42) tuvieron una baciloscopía positiva. La prueba MODS tuvo un resultado positivo en el 2,3% (3) de las baciloscopías paucibacilares, 34,9% (48) tuvieron una baciloscopía positiva no se observaron baciloscopias con resultado negativo. (Tabla N° 1)

Los datos de la tabla N° 1 fueron evaluados con el estadístico de prueba chi cuadrado ( $X^2$ ), obteniéndose un  $X^2_{calc} = 18,217 > X^2_{tab} = 9,488$  y un p-valor = 0,001 para un  $\alpha < 0,05$ .

**Tabla N° 2 MODS y Cultivo Ogawa en el paciente afectado por tuberculosis en control de tratamiento esquema I.**

PRUEBA REALIZADA		OGAWA							
		CONTAMINADO		NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
MODS	INDETERMINADO	0	0.0	6	4.65	6	4.65	12	9.30
	NEGATIVO	0	0.0	63	48.84	6	4.65	69	53.49
	POSITIVO	4	3.10	6	4.65	38	29.46	48	37.21
	TOTAL	4	3.10	75	58.14	50	38.76	129	100.0

Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI sede del LRR-SP

Al observar que el 32,5% (42) muestras con baciloscopía positiva tuvieron un resultado de la prueba MODS negativo, y considerando que los pacientes en control de tratamiento presentan, en las muestras de esputo, bacilos que conservan su capacidad tintorial pero han perdido su poder patogénico, se vio conveniente comparar los resultados de la prueba MODS con los resultados del cultivo Ogawa, los cuales se presentan en la Tabla N° 2.

De las 129 que se ingresaron al estudio, 12 muestras tuvieron un resultado de la prueba MODS indeterminada, presentando 4,65% (6) un cultivo Ogawa negativo y 4,65% (6) un cultivo Ogawa positivo; 53,49% (69) muestras tuvieron una prueba MODS negativa, el 48,84% (63) con cultivo Ogawa negativo y el 4,65% (6) con cultivo Ogawa positivo. La prueba MODS tuvo un resultado positivo en 37,1% (48) de las muestras, las que, presentaron resultados de cultivos Ogawa con el siguiente resultado 3,10% (4) contaminados, 4,65% (6) negativos y 29,46% (38) positivos.

Los datos de la tabla N° 2 fueron evaluados con el estadístico de prueba chi cuadrado ( $X^2$ ), obteniéndose un  $X^2_{\text{calc}} = 73,838 > X^2_{\text{tab}} = 9,488$  y un p-valor = 0,000 para un  $\alpha < 0,05$  y un grado de libertad = 4.

Para hallar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la Prueba MODS con respecto al cultivo Ogawa se tomaron 113 muestras que presentaron resultados de la prueba MODS y cultivo Ogawa positivo o negativo, los resultados se pueden observar en la Tabla N° 3.

**Tabla N° 3** Sensibilidad y especificidad de la prueba MODS y Cultivo Ogawa en el paciente afectado por tuberculosis en control de tratamiento esquema I.

RESULTADO DE MODS	RESULTADO CULTIVO OGAWA					
	POSITIVO		NEGATIVO		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
POSITIVO	38	33.6	6	5.3	44	38.9
NEGATIVO	6	5.3	63	55.8	69	61.1
TOTAL	44	38.9	69	61.1	113	100.0

Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI sede del LRR-SP  
S=0,864; E=0,913; VPP=0,864; VPN=0,913

De los 113 cultivos realizados, 33,6% (38) dieron positivo en la prueba MODS y cultivo Ogawa; 55,8% (63) dieron resultados negativos en la prueba MODS y cultivo Ogawa, se observó una diferencia en los resultados en el 10,6% (12) de los cultivos.

La sensibilidad obtenida para el MODS en el diagnóstico de la tuberculosis fue de 0,864, y la especificidad de 0,931; el valor predictivo positivo fue de 0,864 y el valor predictivo negativo fue de 0,913.

De las 129 muestras con cultivo positivo 33 cumplen con los criterios de inclusión al tener resultados de pruebas de sensibilidad a isoniacida y rifampicina por el método de proporciones y por la prueba MODS, por lo que fueron utilizadas para evaluar la concordancia entre los dos métodos y comparar los tiempos de emisión de resultados.

Para evaluar la concordancia del resultado de la prueba de sensibilidad a la isoniacida entre la prueba MODS y el cultivo Ogawa se revisó la base de datos observándose que no había diferencias entre los resultados de la prueba de sensibilidad de la Isoniacida a diferentes concentraciones (1µg/ml y 0,2 µg/ml), por lo que se elaboró un única tabla (Tabla N° 4) en la que se observó que la prueba de sensibilidad por la prueba MODS mostró sensibilidad a la isoniacida en 54,5% (18) de las muestras, de las cuales por el método de proporciones fueron sensibles 45,5% (15) muestras y 9,1% (3) fueron resistentes. La prueba de sensibilidad por la prueba MODS mostró resistencia en 45,5% (15) de las muestras, las que por el método de proporciones dio como resultado sensible a la isoniacida en 9,1% (3) muestras y resistente a la misma en 36,4% (12) muestras. El índice Kappa de Cohen fue de 0,74 para un nivel de confianza ( $\alpha$ ) de 0,05.

**Tabla N° 4** Concordancia del resultado de la prueba de sensibilidad a la isoniacida entre la prueba MODS y Cultivo Ogawa

RESULTADO DE MODS	ISONIACIDA					
	SENSIBLE		RESISTENTE		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
SENSIBLE	15	45.4	3	9.1	18	54.5
RESISTENTE	3	9.1	12	36.4	15	45.5
TOTAL	18	54.5	15	45.5	33	100.0

Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI sede del LRR-SP  
K=0,74

Los resultados de la evaluación de la concordancia del resultado de la prueba de sensibilidad a la Rifampicina entre la prueba MODS y cultivo Ogawa se presentan en la Tabla N° 5, donde se observa que la prueba MODS mostró sensibilidad a la rifampicina en 54,5% (18) de las muestras, de las cuales por el método de proporciones fueron sensibles 51,5% (17) muestras y 3,0% (1) fueron resistentes. La prueba MODS mostró resistencia en 45,5% (15) de las muestras, las que por el método de proporciones dio como resultado sensible a la rifampicina en 6,1% (2) muestras y resistente a la misma en 39,4% (13) muestras. El índice Kappa de Cohen fue de 0,94 para un  $\alpha < 0,05$  (Tabla N° 5)

**Tabla N° 5** Concordancia del resultado de la prueba de sensibilidad a la rifampicina entre la prueba MODS y Cultivo Ogawa

RESULTADO DE MODS	RIPAMPICINA					
	SENSIBLE		RESISTENTE		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
SENSIBLE	17	51.5	1	3.0	18	54.5
RESISTENTE	2	6.1	13	39.4	15	45.5
TOTAL	19	57.6	14	42.4	33	100.0

Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI sede del LRR-SP  
K=0,94,  $\alpha < 0,05$

Al comparar los tiempos que demora la prueba MODS y el Cultivo Ogawa en emitir los resultados se observó que con la prueba MODS, al culminar la segunda semana (14 días después de iniciado el proceso) se tenían resultados de 45 muestras (34,9%), teniéndose el 100% de los resultados a las 3 semanas (21 días) de iniciado el procesamiento (Tabla N° 6), mientras que con el cultivo Ogawa, a las 2 semanas de iniciado el proceso se obtuvo el resultado de 6 muestras (4,7%), el total de resultados se obtuvieron después de las 3 semanas de iniciado el proceso. (Tabla N° 7).

Tabla N° 6.

<b>TIEMPO DE EMISION DE RESULTADOS MODS</b>				
Tiempo	Frecuencia	Frecuencia acumulada	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 1 semana	12	12	9.3	9.3
>1-2 semanas	33	45	25.6	34.9
2-3 semanas	84	129	65.1	100.0
> 3 semanas	0	129	0.0	100.0
Total	129		100.000	

Fuente: Libro de Cultivos MODS de la ES-PCT del HRI sede del LRR

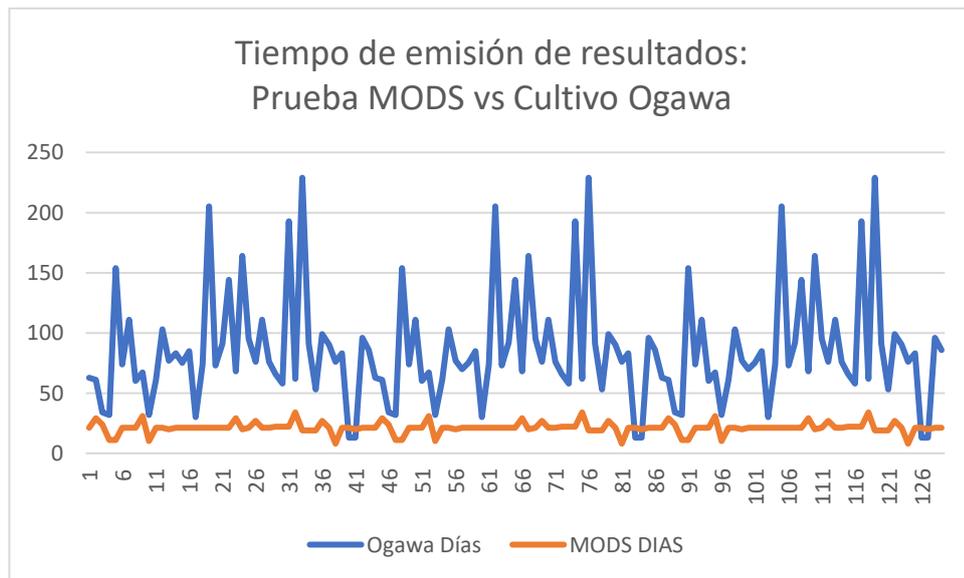
Tabla N° 7. Tiempo de emisión de resultados de cultivo Ogawa según semanas

<b>TIEMPO DE EMISION DE RESULTADOS OGAWA</b>				
Tiempo	Frecuencia	Frecuencia acumulada	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 1 semana	0	0	0.0	0.0
1-2 semanas	6	6	4.7	4.7
2-3 semanas	8	14	6.2	10.9
≥ 3 semanas	115	129	89.1	100.0
Total	129		100.000	

Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI

Para evaluar si existían diferencias significativas entre los tiempos de obtención de los resultados entre la prueba MODS y el cultivo Ogawa se utilizó el rango de Wilcoxon, aplicándose la prueba para un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0,05 obteniéndose un valor  $Z = 15,704$  (Gráfico N° 1)

Gráfico N° 1



Fuente: Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI  
Rango de Wilcoxon:  $Z = 15,704$  ( $Z_{\text{crítico}} = -1,96, +1,96$ ),  $\alpha = 0.05$

Con la finalidad de determinar si el tiempo que requiere el MODS para emitir el resultado de la prueba de sensibilidad, es menor que el tiempo que requiere el Método de Proporciones, en el paciente afectado por tuberculosis en control de tratamiento, se compararon los datos que se muestran en la tabla N° 6: “Tiempo de emisión de resultados MODS según semanas”, con el Tiempo de emisión de resultado del Método de Proporciones según semanas (Tabla N° 8),

Tabla N° 8. Tiempo de emisión de resultados del Método de Proporciones según semanas

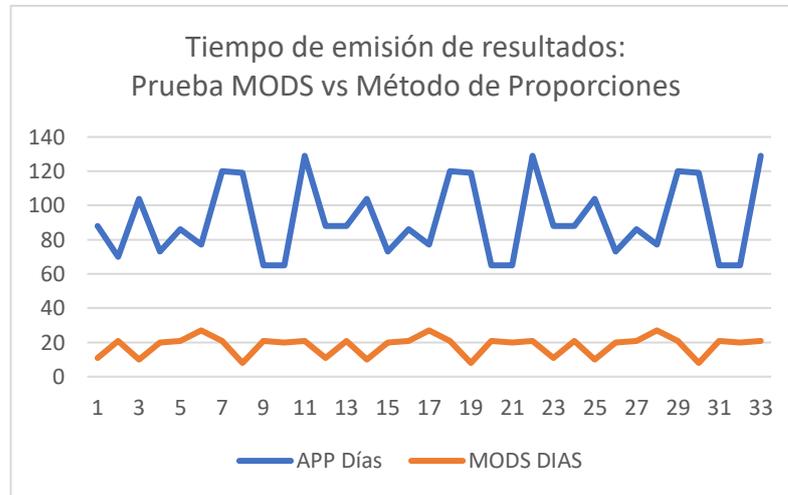
<b>TIEMPO DE EMISION DE RESULTADOS APP</b>				
Tiempo	Frecuencia	Frecuencia acumulada	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 1 semana	6	6	18.2	18.2
1-2 semanas	4	10	12.1	30.3
2-3 semanas	3	13	9.1	39.4
≥ 3 semanas	20	33	60.6	100.0
Total	33		100.0	

Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI y Prueba de sensibilidad emitido por el INS

Los resultados de la prueba MODS para la sensibilidad a Rifampicina y/o Isoniacida se obtienen en un máximo de 3 semanas, mientras que el tiempo de emisión de resultados por el método de proporciones requiere de un mínimo de 6 semanas.

Se hace la comparación de tiempo para ver si los resultados tienen significancia estadística aplicándose la prueba estadística de rangos de Wilcoxon obteniéndose un valor  $Z = 18,22$  ( $Z_{\text{crítico}} = -1,60, +1,60$ ), para un nivel de significancia ( $\alpha$ ) = 0,05 (Gráfico N° 2)

Gráfico N° 2



Fuente: Fuente: Libro de Baciloscopías de la ES-PCT del HRI  
Rango de Wilcoxon:  $Z = 18,22$  ( $Z_{\text{crítico}} = -1,60, +1,60$ ),  $\alpha = 0.05$

## 6.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En un paciente afectado por tuberculosis en control de tratamiento es obligatorio, según la Norma Técnica vigente <sup>(16)</sup>, realizar mensualmente una baciloscopía. La Organización Mundial de la Salud reporta que la sensibilidad de la baciloscopía es del 50 al 80% <sup>(17)</sup>, además, se puede encontrar persistencia de baciloscopías positivas en pacientes afectados por tuberculosis que están en tratamiento, debiendo considerarse que, al terminar la primera fase, el 50% de baciloscopías permanecen positivas y el 20% al terminar el 3º mes <sup>(18)</sup>, ya que, sólo los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis*, como la prueba MODS, detectan bacilos vivos <sup>(19)</sup>; estos pacientes deben ser evaluados con cultivos que demoran la respuesta hasta 60 días.

Al comparar los resultados de la baciloscopía con la prueba MODS, y observar que el 32,5% (42) de baciloscopías positivas tuvieron una prueba MODS negativa, se decidió realizar una comparación de la prueba MODS con el cultivo Ogawa, una prueba más sensible en la detección del *Mycobacterium tuberculosis*, la sensibilidad obtenida para el MODS en el diagnóstico de la tuberculosis fue de 0,864 (86,4%), y la especificidad de 0,931 (93,1%), valores superiores a la sensibilidad reportada por la Organización Mundial de la Salud, lo que corrobora que la prueba MODS es más sensible y específica que la baciloscopía en la detección de pacientes afectados por tuberculosis en control de tratamiento.

La concordancia del resultado de la prueba de sensibilidad a la isoniacida entre la prueba MODS y el cultivo Ogawa no mostró diferencias estadísticas entre los resultados de la prueba de sensibilidad de la Isoniacida a diferentes concentraciones (1 µg/ml y 0,2 µg/ml), mostrando una concordancia para la sensibilidad en el 45,5% (15) de las muestras y para la resistencia en el 36,4% (12), lo que mostró una concordancia moderada entre las muestras (índice Kappa de Cohen = 0,74,  $\alpha < 0,05$ ). Jorge Coronel <sup>(3)</sup> encuentra una concordancia buena (valor Kappa = 0,85). Siendo el valor encontrado en el presente trabajo un valor Kappa aceptable.

La concordancia del resultado de la prueba de sensibilidad a la Rifampicina entre la prueba MODS y cultivo Ogawa mostró sensibilidad concordante a la rifampicina en 51,5% (17) de las muestras y, concordancia en la resistencia en 39,4% (15) de las muestras (índice Kappa de Cohen = 0,94,  $\alpha < 0,05$ ). Jorge Coronel <sup>(3)</sup> encuentra una concordancia buena (valor Kappa = 0,91). Hallándose una concordancia muy buena en el valor encontrado en el presente trabajo.

Se sabe que el tiempo de para obtener los resultados de un cultivo Ogawa se requieren entre 14 hasta 60 días (2 a 8 semanas) <sup>(9)</sup>, mientras que la prueba MODS requiere entre 7 a 21 días (1-3 semanas) para obtener los mismos resultados <sup>(11)</sup>. En el presente trabajo se observaron diferencias significativas entre los tiempos de obtención de los resultados, con el rango de Wilcoxon, se obtuvo un valor  $Z_W = 15,704$  ( $Z_{\text{crítico}} = -1,96, +1,96$ ;  $\alpha = 0,05$ ), corroborándose que la prueba MODS emite los resultados en un tiempo significativamente menor.

El método de proporciones para evaluar la sensibilidad del Mycobacterium tuberculosis demora un tiempo que varía entre 60 y 90 días (8-12semanas) <sup>(10)</sup>, mientras que la prueba MODS requiere entre 7 a 21 días (1-3 semanas) para obtener los mismos resultados <sup>(11)</sup>. El tiempo para emitir los resultados de las pruebas de sensibilidad se compararon utilizando los rangos de Wilcoxon, obteniéndose un valor  $Z_W = 18,22$  ( $Z_{\text{crítico}} = -1,60, +1,60$ ;  $\alpha = 0,05$ ), comprobándose estadísticamente que el tiempo para obtener los resultados por el método MODS fue significativamente menor.

## CONCLUSIONES

- El MODS es útil en el diagnóstico de la TB-MDR en paciente afectado por TB en control de tratamiento
- La prueba MODS es más sensible y específica que la Baciloscopía en el paciente afectado por TB en control de tratamiento, lo cual fue corroborado con el Cultivo Ogawa.
- La prueba MODS muestra una concordancia moderada a la isoniacida y una concordancia buena a la rifampicina en pacientes afectados por tuberculosis en control de tratamiento que reciben esquema I.
- El tiempo que requiere la prueba MODS, es menor, que el tiempo que requiere el Cultivo Ogawa, para emitir un resultado de Cultivo, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento con esquema I.
- El tiempo que requiere el MODS para emitir el resultado de la prueba de sensibilidad, es menor que el tiempo que requiere el Método de Proporciones, en el paciente afectado por TB en control de tratamiento con esquema I.
- La prueba del MODS es útil en el diagnóstico de la TB-MDR en paciente afectado por TB en control de tratamiento con esquema I.

## **RECOMENDACIONES**

Los datos obtenidos del presente trabajo, dan las pautas para poder proseguir con el estudio, aplicando la prueba MODS a pacientes afectados por tuberculosis en control de tratamiento con esquema I, ya que al obtener resultados de persistencia del *Mycobacterium tuberculosis* viables en menor tiempo, es también posible identificar a los pacientes multidrogorresistentes, a isoniacida y rifampicina, o, monorresistentes (a isoniacida o rifampicina), pudiendo tratar oportunamente la resistencia que se presenta, cortando la cadena de transmisión.

Es necesario continuar con la evaluación de la prueba MODS, en pacientes afectados por tuberculosis que reciben el esquema I de tratamiento, y medir su impacto en la evolución clínica de estos pacientes, al modificar el esquema de tratamiento, en forma temprana.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

El presente trabajo se lleva a cabo con una prueba sobre la que la literatura es escasa, por lo que se han tomado como referencias toda la bibliografía encontrada desde el 2005, año en el que la Universidad Peruana Cayetano Heredia implementa la prueba MODS.

1. Zignol, M., van Gemert, W., Falzon, D., Sismanidis, C., Glaziou, P., Floyd, K., & Raviglione, M. (2012). Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010. [Internet] 2012, [Citado el 08 de octubre de 2017] *Bulletin of the World Health Organization*, 90(2), 111–119D. Disponible en: <http://doi.org/10.2471/BLT.11.092585>
2. Asencios L., Acurio M., Quispe N. Vásquez L., Susceptibilidad a Drogas de *Mycobacterium tuberculosis* mediante Observación Microscópica. [Internet] Lima, Perú, 2011 [Citado el 08 de octubre de 2017] Instituto Nacional de Salud pag. 7. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/MODS%20completoOK.pdf>
3. Coronel J., Roper M., Herrera C., Bonilla C., Jave O., Gianella C., Drancourt M. Validation of microscopic observation drug susceptibility testing for rapid, direct rifampicin and isoniazid drug susceptibility testing in patients receiving tuberculosis treatment. *Clinical Microbiology and Infection*. . [Internet] 2011, [Citado el 08 de octubre de 2017] 20(6), 536–541. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12401> (18/10/2017)
4. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Saunders MJ, Datta S, et al. Beyond pills and tests: addressing the social determinants of tuberculosis. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl 6):s79-s91. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s79.
5. Principales causas de mortalidad por sexo Perú, año 2014 [Internet]. Ministerio de Salud, Oficina General de Tecnologías de la Información; 2015. Disponible en:

<http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/mortalidad/macros.asp?00>

6. Ministerio de Salud -Dirección general de Epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú, estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. Lima: USAID; 2012. [Citado el 20 de julio de 2016] Disponible en:  
<http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>
7. Ministerio de Salud. Impacto socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú 2010: documento técnico [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2012. [Citado el 3 de julio de 2016]. Disponible en:  
<http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1820.pdf>
8. Alarcón Valentina, Alarcón Edith, Figueroa Cecilia, Mendoza-Ticona Alberto. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Pública. [Internet]. Junio 2017 [citado 22 de octubre del 2017] ; 34( 2 ): 299-310. Disponible en:  
[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S172646342017000200299&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342017000200299&lng=en).
9. Norma Técnica de Salud N° 104-MINSA/DGSP-V.01. Norma Técnica de Salud para el Manejo Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2013. [Citado el 15 de agosto de 2016]. Disponible en:  
[ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715\\_2013\\_MINSA.pdf](ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715_2013_MINSA.pdf).
10. Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013. [consultado el 1/11/2017]. Disponible en: <https://www.theunion.org/espanol/lo-que-hacemos/publicaciones/tecnicas/spanish/Lineamientos-Manejo-clinico-TB-MDR.pdf#page=69>
11. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. N Engl J Med. 2006; 355(15): 1539–50.

12. Limaye K, Kanade S, Nataraj G, Mehta P. Utility of Microscopic Observation of Drug Susceptibility (MODS) assay for Mycobacterium tuberculosis in resource constrained settings. *Indian J Tuberc.* 2010; 57(4):207–12.
13. Minion J, Leung E, Menzies D, Pai M. Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(10):688–98.
14. World Health Organization. Non-commercial culture and drug susceptibility testing methods for screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis. WHO 2010.  
[http://www.who.int/tb/publications/2011/mdr\\_tb\\_diagnostics\\_9789241501620/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/2011/mdr_tb_diagnostics_9789241501620/en/index.html). Accessed Feb 28, 2013.
15. Stop TB Partnership. Global Plan to Stop TB, 2011-2015 . Geneva: World Health Organization; 2011.
16. Modificatoria de la Norma Técnica de Salud N° 104-MINSA/DGSP-V.01. Norma Técnica de Salud para el Manejo Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. Aprobada por R.M. N°752-2018/MINA [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018. [Citado el 01 de noviembre de 2019]. Disponible en:  
[https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/186939/Resolucion\\_Ministerial\\_752-2018-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/186939/Resolucion_Ministerial_752-2018-MINSA.PDF)
17. ARIAS M FABIOLA, HERRERA M TANIA. New methods for the diagnosis of tuberculosis. *Rev. chil. enferm. respir.* [Internet]. 2016 Dic [citado 2019 Dic 07]; 32(4): 254-259. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071773482016000400007&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071773482016000400007&lng=es).  
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482016000400007>.
18. Dorronsoro I., Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 007 [citado 2019 Dic 08] ; 30(Suppl 2): 67-85. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000400006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400006&lng=es).

19. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte 2. Cultivo. [Internet]. 2008 Jul [citado 2019 Dic 08]; 9-10. Disponible en: <https://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-labs-cultivo.pdf>
20. Ugarte-Gil César, Ponce Alvarez Mario, Moore David A. J. Pruebas de sensibilidad para Mycobacterium tuberculosis. Acta méd. peruana [Internet]. 2008 Jul [citado 2019 Dic 08]; 25(3): 171-175. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172008000300010&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000300010&lng=es).

## ANEXOS

### ANEXO 10.1 INTRUMENTO DE TRABAJO

Ficha Nº.....  
Edad..... Sexo (M) (F)  
Procedencia ..... Servicio.....Cama.....

---

Sintomático Respiratorio Si ( ) No ( )

Coloración de Ziehl Neelsen  
Negativa ( ) Paucibacilar ( ) (+) (++) (+++)

Cultivo Ogawa Fecha ...../...../.....  
Negativa ( ) Positivo (+) (++) (+++)  
Contaminado ( )  
Otro.....  
Tiempo de desarrollo:  
≤ 1 semana ( )  
1-2 semanas ( )  
2-3 semanas ( )  
≥ 3 semanas ( )

Prueba de Sensibilidad INS Fecha ...../...../.....  
Isoniacida Sensible ( ) Resistente ( )  
Rifampicina Sensible ( ) Resistente ( )

Cultivo MODS Fecha ...../...../.....  
Negativa ( ) Positivo (+) (++) (+++)  
Contaminado ( )  
Otro.....  
Tiempo de desarrollo:  
≤ 1 semana ( )  
1-2 semanas ( )  
2-3 semanas ( )  
≥ 3 semanas ( )  
Prueba de Sensibilidad  
Isoniacida Sensible ( ) Resistente ( )  
Rifampicina Sensible ( ) Resistente ( )

Encuestador: .....

## ANEXO N° 2

### GLOSARIO DE TÉRMINOS

APP:	Prueba de Sensibilidad de Proporción en Placas
BAAR:	Bacilo Ácido Alcohol Resistente
H:	Isoniacida
MODS:	Ensayo de Observación Microscópica de Susceptibilidad a Drogas
<i>M. Tuberculosis:</i>	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PDS:	Prueba de susceptibilidad a droigas
R:	Rifampicina
TB:	Tuberculosis
TB-MDR:	Tuberculosis Multidrogorresistente
TB-XDR:	Tuberculosis extensamente resistente
VPN:	Valor Predictivo Negativo
VPP:	Valor Predictivo Positivo