

PROYECTO VIGILANCIA DE LA FARMACORRESISTENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN EL PARAGUAY AÑOS 2007-2008

ANTECEDENTES

En el Paraguay, a través de la realización del estudio de vigilancia de la farmacorresistencia de la tuberculosis (en muestreo representativo de los casos notificados del país), durante los años 2002-2003, se tiene un mejor conocimiento de la resistencia primaria y secundaria, así como la multirresistencia del *Mycobacterium tuberculosis*. Este estudio fue llevado adelante por el Departamento de Tuberculosis del Laboratorio Central y la Red de Laboratorios de Tuberculosis.

Los principales datos obtenidos del estudio pueden ser resumidos:

Muestras: 286 muestras de 286 enfermos con TB; 235 de casos nuevos y 51 de casos antes tratados.

De los 235 casos nuevos, 209 presentaron sensibilidad total y 26 presentaron alguna resistencia. Las resistencias obtenidas fueron: 3,0% (7/235) a Isoniacida (H); 1,3 % (3/235) a la Rifampicina (R); 0% (0/235) al Etambutol (E); 2,6% (6/235) a la Estreptomina (S) y otras 10 cepas con resistencia combinada a drogas, obteniendo una **resistencia primaria total de 6,9%**. La **multidrogorresistencia (MDR) primaria obtenida fue de 2,1%**.

OBJETIVO GENERAL

Implementar un sistema permanente de vigilancia de la farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis*, los años 2007-2008.

OBJETIVO ESPECÍFICO 1:

Conocer la resistencia primaria del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes nuevos o nunca tratados.

OBJETIVO ESPECÍFICO 2:

Conocer el perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes:

- Con positividad al 2do. mes de tratamiento.
- Con fracaso terapéutico al esquema primario de tratamiento.
- Aquellos previamente tratados, antes de comenzar el esquema de retratamiento.

OBJETIVO ESPECÍFICO 3:

Conocer por medio de la Biología Molecular el comportamiento de la epidemia TB-MDR.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán en el estudio todos los pacientes con tuberculosis pulmonar frotis de esputo positivo (TBP-FP) que ingresen a los servicios de salud estipuladas para cada Región Sanitaria.

Serán enfermos nuevos o nunca tratados (NT) los que nunca recibieron tratamiento antituberculoso y en éstos se determinará la resistencia primaria.

Serán enfermos antes tratados (AT) los que han recibido tratamiento antituberculoso por un mes o más, que presentan recaídas o han abandonado su tratamiento, en los que se determinará la resistencia adquirida.

Pacientes nuevos en tratamiento: También serán incluidos pacientes nuevos, en tratamiento, cuando su baciloscopia de control persiste con positividad al 2º mes de tratamiento. Para la detección temprana de resistencia.

Pacientes con fracaso terapeutico al esquema de tratamiento: Seran incluidos aquellos pacientes cuando su baciloscopia de control persiste con positividad durante el tratamiento o vuelve a tener baciloscopia positiva al 4º mes o mas tarde despues de comenzar el tratamiento con categoría 1 o 2 de tratamiento.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Objetivo específico 1

Para pacientes nuevos o nunca tratados (NT)

Corresponderá al 50% de la Incidencia total anual estimada de casos TBP-FP, tomando como referencia el número de casos notificados en el año 2005. TABLA 1

Esta proporción se aplicará a cada una de las Regiones Sanitarias, determinando el número de casos que aportarán al estudio. TABLA 2

Objetivo específico 2

Tamaño muestral:

* Al menos el 80% de los casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo que persisten con positividad al 2do. mes (en áreas DOTS y no DOTS).

* El 100% de los fracasos terapéuticos al esquema I en áreas DOTS y no DOTS.

* El 100% de los casos ingresados al esquema de retratamiento en áreas DOTS y no DOTS.

TIEMPO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

A partir de Julio/2007 hasta Julio/2008

PROCEDIMIENTOS

1. Técnico:

1.1. A partir de la fecha convenida de iniciación, cada paciente diagnosticado con TBP-FP en un establecimiento de salud ingresará al estudio.

1.2. Una vez conocido el resultado positivo de la baciloscopia, el laboratorio conservará una parte de la muestra para ser remitida a cultivo, conjuntamente con una segunda muestra, la cual será recolectada por el paciente al día siguiente a primera hora de la mañana.

1.3. El responsable local del proyecto (médico, enfermera) entrevistará al paciente llenando el formulario No.2, incluyendo la revisión de registros de una muestra de los pacientes ingresados.

1.4. Las muestras de esputo, junto con el formulario No.2, correcta y completamente llenado, se derivarán al laboratorio de correspondiente para el cultivo, respetando las normas básicas de bioseguridad para su transporte: esto quiere decir que las muestras debidamente identificadas y cerradas se colocarán en una caja de plástico, envueltas en una bolsa de polietileno, con papel diario a su alrededor por si hay alguna pérdida y en una carpeta aparte se enviarán los formularios de las diferentes muestras.

Ver Red de Laboratorios en ANEXOS

1.5. La frecuencia de los envíos, dependiendo de la distancia y accesibilidad al laboratorio de cultivos correspondiente, será diaria, dos veces por semana o una vez por semana como máximo; si el envío debe ser diferido, las muestras se conservarán en refrigeración o en su defecto, en un lugar fresco y al abrigo de la luz solar directa.

1.6. Una vez obtenido el cultivo positivo en el laboratorio, se llenará el formulario No.2; se hará la selección de dos tubos con buen crecimiento para las pruebas de sensibilidad y se derivarán al Laboratorio de Referencia Nacional. Los envíos se deberán efectuar semanalmente al laboratorio de referencia para prueba de sensibilidad, en cajas herméticas, con las condiciones adecuadas de transporte, acompañados del formulario N°2 original, guardando una copia para el archivo.

Archivo: C: PROYECTO SAIDI/Proyecto de resistencia a ejecutar

1.7. El laboratorio de referencia nacional (Laboratorio Central de Salud Pública) realizará la prueba de sensibilidad (PS), enviará informe de resultados a los laboratorios.

2. Estudios Bacteriologicos:

2.1 La Baciloscopía se realizará por medio de la técnica de coloración de Ziehl Neelsen (Nota técnica No.26 Cepanzo 1986).

2.2. Técnica del Cultivo: Las muestras se procesarán por el método de Petroff modificado y cultivándolas en medio de Lowenstein-Jensen (Nota técnica No. 27 Cepanzo 1986 modificado).

2.3. Identificación de Cepas: Las cepas se identificarán por el método de Konno, por medio de la prueba de la niacina (Nota técnica No. 28 Cepanzo 1986).

2.4. Las PS serán efectuadas por el método de las proporciones de: Canetti, Rist y Grosset, variante económica, en medio Lowenstein-Jensen (Nota técnica No. 28 Cepanzo 1986).

2.5. Las cepas resistentes aisladas de *Mycobacterium tuberculosis* serán sometidas a técnicas de biología molecular, PCR-RFLP para determinar su resistencia a la Rifampicina.

2.6. Un porcentaje de las muestras¹ serán enviadas al laboratorio de referencia supranacional, para su debido control de calidad.

Las concentraciones de las drogas y las proporciones críticas de resistencia serán las siguientes:

MEDICAMENTOS PROPORCION	CONCENTRACION (Ug/ml)
CRITICA %	
H 1	0,2
R 1	40,0
E 1	2,0

¹ Número a ser estipulado por el laboratorio de referencia supranacional.

VII. RESPONSABLES DEL PROYECTO:

El grupo responsable del proyecto está constituido por :

1. Responsables locales
2. Responsables de las Regiones Sanitarias
3. Responsables o Coordinadores Nacionales

1. Responsables Locales del Proyecto

Los profesionales encargados del Centro de Salud: médico, enfermera o laboratorista.

Funciones:

- Realizar una reunión inicial de información y análisis del proyecto en su establecimiento de salud, en especial en número de pacientes que deberán ingresar al estudio y la metodología a seguir, según flujograma correspondiente.
- Verificar diariamente el hallazgo de baciloscopías positivas.
- Entrevistar a cada paciente con baciloscopía de diagnóstico positiva y llenar el formulario N° 2.
- Recolectar una segunda muestra de esputo de cada paciente entrevistado
- Preparar y asegurar el envío diario y/o semanal de las muestras de esputo con los correspondientes formularios al laboratorio de referencia para cultivos.
- Controlar la marcha del estudio en su establecimiento de salud, realizando evaluaciones semanales y mensuales
- Informar al coordinador regional de PCTB sobre la marcha del estudio.

2. Responsables de las Regiones Sanitarias

Son los miembros del equipo coordinador regional, médico, enfermera y laboratorista.

Funciones:

- Realizar reuniones informativas a los responsables locales, antes del inicio del estudio, de los objetivos, metodología y metas del mismo.
- Garantizar la realización de cultivos de las muestras enviadas por los establecimientos de salud al laboratorio de referencia para cultivos y que los resultados obtenidos en esos estudios sean informados a los establecimientos de salud en que se originaron.
- Enviar las muestras de esputo y/o cultivos positivos acompañados del correspondiente formulario 2, al laboratorio de referencia para las pruebas de sensibilidad.
- Controlar la marcha del estudio en los establecimientos de salud y laboratorios de la región.
- Ajustar el cumplimiento de las actividades al cronograma establecido.
- Preparar las evaluaciones mensuales.
- Informar al Programa Nacional de Control de la Tb sobre el progreso del estudio, enviando los resultados de las evaluaciones mensuales.

3. Coordinadores Nacionales del Proyecto

Son, por el **PNCTB**: Dr. Juan Carlos Jara Rodríguez, Director del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y por el **Laboratorio Central**, la Dra. Nilda J. de Romero Jefe del Departamento de TB.

Funciones:

- Informar a los responsables de las Regiones Sanitarias, en talleres y visitas realizadas antes del inicio del proyecto, donde se analicen los objetivos, necesidades, métodos y cronograma del mismo.
- Garantizar la realización de pruebas de sensibilidad a todos los cultivos enviados por las regiones sanitarias y que los resultados sean remitidos a los lugares de origen, para efectos del seguimiento de los casos, con

Archivo: C: PROYECTO SAIDI/Proyecto de resistencia a ejecutar

el objetivo de conocer posteriormente la condición de egreso del paciente del PCTB.

- Garantizar el flujo de la información de los laboratorios referenciales para pruebas de sensibilidad a la coordinación nacional y demás laboratorios.
- Monitorear el cumplimiento global del proyecto en los laboratorios.
- Efectuar evaluaciones mensuales con las Regiones Sanitarias.
- Coordinar y controlar el cumplimiento del proyecto en lo que respecta a: inclusión de pacientes, correcto llenado del formulario N° 2, cumplimiento del número de pacientes comprometidos por cada establecimiento de salud, envío de las muestras con los formularios N° 2 del local a las Regiones Sanitarias y de éstos al nivel central.
- Realizar visitas de supervisión y apoyo a las Regiones Sanitarias.
- Realización de una evaluación general al final de cada semestre de ejecución del proyecto.
- Preparación de informes preliminares, análisis de los mismos.
- Preparación del informe final y elevación del mismo a la unidad de TBC de la OMS y a las autoridades correspondientes del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

En el informe final nacional del proyecto se incluirá el listado de todos los Establecimientos de Salud participantes, de los Responsables Locales, de los Responsables Regionales y Coordinadores Nacionales, así como de los principales colaboradores del proyecto por parte del Laboratorio Central de Salud Pública.

PLAN OPERATIVO DE TRABAJO

Archivo: C: PROYECTO SAIDI/Proyecto de resistencia a ejecutar

PLAN OPERATIVO DE TRABAJO

OBJETIVO GENERAL	ACTIVIDADES	RESPONSABLES	INDICADORES	FINANCIAMIENTO (RECURSOS)	RESULTADOS ESPERADOS
Implementar un sistema permanente de Vigilancia de la Farmacorresistencia del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> durante los años 2007/2008	1. Informar a los responsables de las Regiones Sanitarias la realización del Proyecto	L.C.S.P	Lista de participantes del Taller	Hospital Mennonita Km 81 OPS/OMS	Asistencia del 85% de los invitados
	2. Informar a nivel local la realización del Proyecto	Equipo Coordinador Regional	Lista de participantes del Taller	ALTER VIDA/REGIONES REGIONALES	Asistencia del 85% de los invitados
	3. Recolección de muestras e ingresos de pacientes según criterios de inclusión	Médicos, enfermeras, Bioquímicos, Encargados de Baciloscopías para niveles de complejidad	Nº de Casos de TB pulmonar =(TBPPF) programado para cada servicio	ALTER VIDA/REGIONES SANITARIAS Y PROGRAMAS DE TB	70% de los casos TB PF(+) estimado para cada servicio
	4. Remisión de muestras de pacientes que han sido incluidos. Pacientes con TBPPF nuevos y AT y pacientes en tratamiento a los laboratorios de cultivo	Encargados de las baciloscopías locales	Nº de Casos de TB pulmonar =(TBPPF) programado para cada servicio	ALTER VIDA/REGIONES SANITARIAS, HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD	70% de los casos TB PF(+) estimado para cada servicio
	5. Cultivos de muestras recibidas	Laboratorios encargados de cultivos (Universidad Nacional de Itapúa, Hospital Mennonita Km 81, Hospital Regional de Ciudad del Este, INERAM, L.C.S.P., Laboratorio Sawatzki -Loma Plata)	Nº de pacientes esperados por Regiones Sanitarias	L.C.S.P	Aislamiento de cepas del 100% de las muestras enviadas
	6. Remisión de cepas de micobacterias	Laboratorios encargados de cultivos	Nº de cepas aisladas por Regiones Sanitarias	ALTER VIDA/REGIONES SANITARIAS	100% remisión de cepas aisladas
	7. Realizar Pruebas de sensibilidad y tipificación	Laboratorio Central de Salud Pública	Numero de cepas aisladas para el estudio	SAIDI/OPS	100% de las cepas aisladas (recuperadas)

OBJETIVO GENERAL	ACTIVIDADES	RESPONSABLES	INDICADORES	FINANCIAMIENTO (RECURSOS)	RESULTADOS ESPERADOS
	8. Evaluar mensual y semestralmente el desarrollo del proyecto	Coordinadores regionales y nacionales del Proyecto	Nº de muestras estimadas por Regiones Sanitarias	ALTER VIDA PNCT	100% de las muestras estimadas
	9. Envío de cepas al Laboratorio Supranacional para control de calidad en Pruebas de sensibilidad. 10% de las resistentes y 5% de las sensibles	Laboratorio Supranacional "Dr. Carlos Malbrán"	Número de cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> enviadas para su control	ALTER VIDA	80 % de concordancia en los resultados de Pruebas de sensibilidad
	10. Caracterización de cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistentes a Rifampicina por la técnica PCR-RFLP	Laboratorio Central de Salud Pública Dra. Noemí Zárate Dr. Gustavo Chamorro	Nº de cepas caracterizadas como <i>M. tuberculosis</i> que se aíslan dentro del protocolo del Proyecto	SAIDI USAID	Determinar el % de resistencia del <i>M. tuberculosis</i> a la rifampicina
	11. Preparación del informe final	Laboratorio Central de Salud Pública	Cumplimiento del número total estimado de TB pulmonar frotis positivo	SAIDI	Datos actualizados de la situación de la farmacoresistencia de la TB en el Paraguay 2007/2008

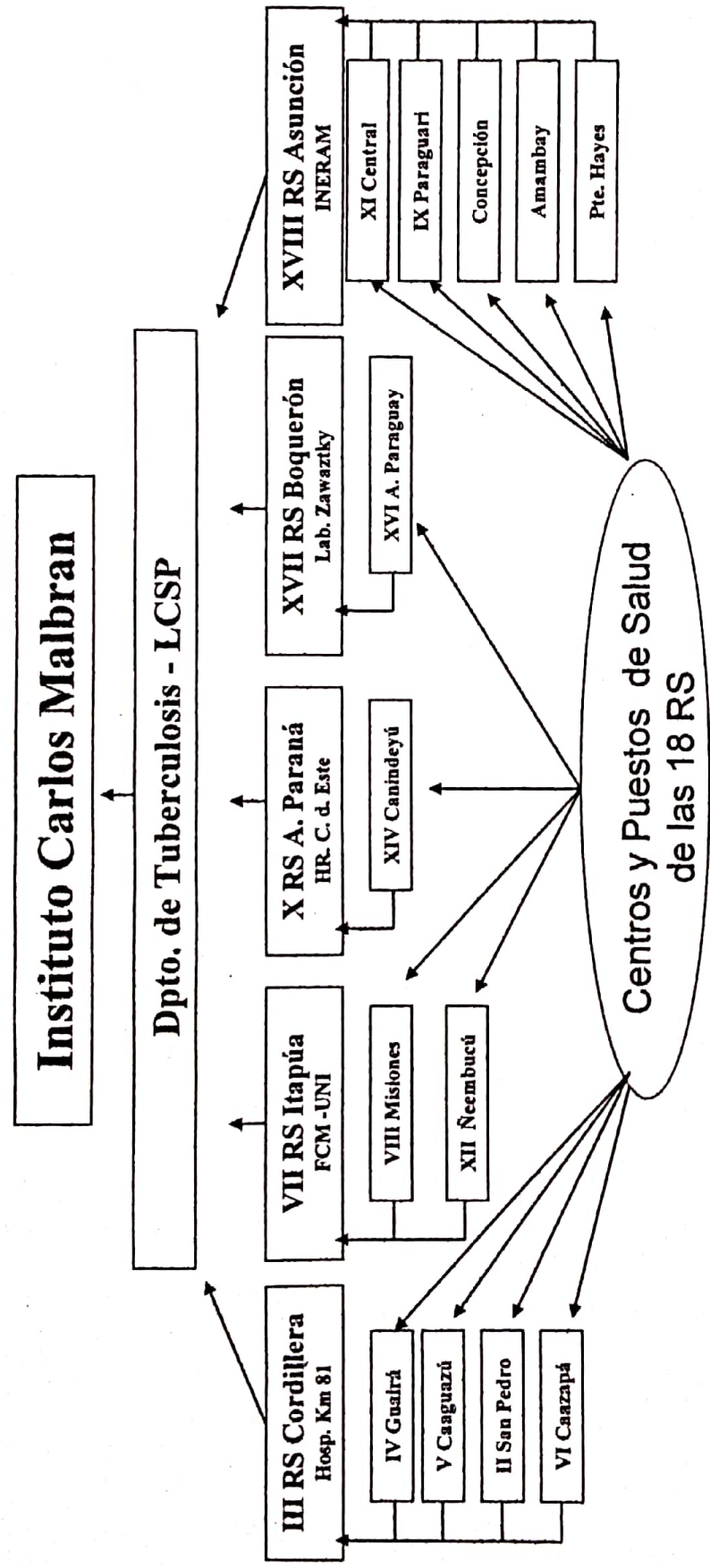
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

DESCRIPCION	MESES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Coordinación con Laboratorio de Referencia Supranacional												
Adecuación de infraestructura del L.C.S.P.												
Adquisición de equipamientos, reactivos e insumos												
Visitas de coordinación, supervisión y evaluación a Regiones Sanitarias												
Ingreso de pacientes al estudio												
Cultivos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>												
Pruebas de Sensibilidad												
Primeros resultados de pruebas de sensibilidad												
Evaluación												

Archivo: C: PROYECTO SAIDI/Proyecto de resistencia a ejecutar

ANEXOS

Red Nacional de Laboratorios de TB



Promotores voluntarios de salud

TABLA 1

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

PROGRAMACION DE LAS ACTIVIDADES DE CONTROL. PARAGUAY, 2005

REGION SANITARIA	POBLACION		N° DE CONSULTAS (1a VEZ=>15 AÑOS) *	SR ESPERADOS	CASOS NUEVOS DE TBP + ESPERADOS	CASOS NUEVOS DE TBP ESPERADOS	CASOS NUEVOS DE TB TOTALES ESPERADOS
	TOTAL	> 15 AÑOS					
01 CONCEPCION	200.650	123.718	26.837	1.342	67	84	93
02 SAN PEDRO	358.177	220.573	37.805	1.890	95	118	131
03 CORDILLERA	257.371	171.056	45.000	2.250	113	141	156
04 GUAIRA	196.228	133.506	19.765	988	49	62	69
05 CAAGUAZU	484.077	304.507	48.542	2.427	121	152	169
06 CAAZAPA	152.035	96.164	18.894	945	47	59	66
07 ITAPUA	517.384	330.918	26.873	1.344	67	84	93
08 MISIONES	111.951	75.461	24.055	1.203	60	75	84
09 PARAGUARI	237.663	161.729	46.661	2.333	117	146	162
10 ALTO PARANA	650.936	417.352	46.999	2.350	117	147	163
11 CENTRAL	1.657.624	1.113.442	202.219	10.111	506	632	702
12 NEEMBUCU	82.077	59.352	18.933	947	47	59	66
13 AMAMBAY	125.836	81.155	14.608	730	37	46	51
14 CANINDEYU	167.695	100.683	16.639	832	42	52	58
15 PRESIDENTE HAYES	95.346	60.737	13.834	692	35	43	48
16 ALTO PARAGUAY	12.222	7.740	1.393	70	3	4	5
17 BOQUERON	47.208	31.543	5.288	264	13	17	18
18 CAPITAL	508.176	380.712	85.515	4.276	214	267	297

(*) Gentileza del Departamento de Bioestadísticas del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social