

# Presentación del trabajo de incorporación: “Contribuciones científicas en el control de la tuberculosis en el Perú”

---

AN Dr. Eduardo Ticona Chávez

*Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima - Perú.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima - Perú.*

---

En el año 2015 en el Perú, se diagnosticaron 30,988 casos de tuberculosis (TB) de ellos 27,299 fueron casos nuevos y 16,676 eran TB pulmonar frotis positivo, es decir formas transmisoras de tuberculosis. Además, 1365 casos tuvieron tuberculosis multidrogo resistente (TB MDR) y 104 tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR)(1) estos dos últimos posicionan al país con la mayor incidencia de resistencia en América Latina. Las regiones de Lima y Callao en conjunto, son las que reportan el mayor número de casos de toda la república, sin embargo 12 regiones se consideran priorizadas lo que significa que el 50% del territorio nacional son zonas de riesgo moderado o elevado de transmisión de tuberculosis.(1)

Durante estos últimos 30 años hemos apreciado y participado en la historia epidemiológica de la TB en el país. Desde el incremento de la detección de casos en los 90s, por la mejora en la búsqueda de casos, hasta la generación progresiva de cepas multidrogo resistentes y extremadamente resistentes en los años 2000, mi participación ha sido tanto como médico clínico, profesor universitario, investigador, salubrista y gestor. En función de todas estas posiciones hemos intervenido en el Control de la tuberculosis en nuestro país.

Así, nuestras intervenciones han sido en:

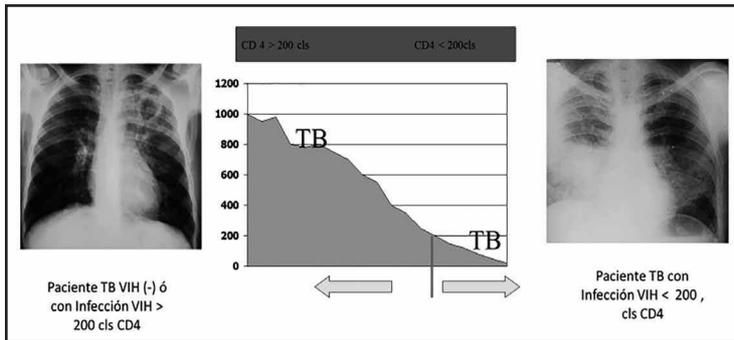
1. Diferenciación clínica de la TB asociada al VIH
2. Nuevas drogas en el tratamiento de tuberculosis

3. Pruebas de diagnóstico en tuberculosis
4. El aislamiento respiratorio en pacientes con TB
5. Control de infecciones en TB en Establecimientos Penitenciarios
6. Control de infecciones en TB en Hospitales
7. Despistaje de TB en el Departamento de emergencia
8. Determinantes sociales en la Salud con relación a TB
9. Uso del respirador N95, como protección en TB

## **1. Diferenciación clínica de la TB asociada al VIH**

Los primeros casos de TB asociada a SIDA en el país, mostraban que la tuberculosis tenía una presentación clínica distinta. Sin embargo, dada la gran experiencia previa en tuberculosis que tenían nuestros clínicos, fue difícil hacerles comprender, que la tuberculosis podría expresarse de manera diferente. En las formas severas de inmunosupresión, con menos de 200 cts CD4+, las personas no hacían cavernas, el compromiso pulmonar afectaba preferentemente los tercios inferiores y la baciloscopia del esputo con frecuencia era negativa. Lo que incidía en el retraso diagnóstico y sus consecuencias (Figura N°1). Por ello, se discutió esta diferencia en foros y publicaciones (2), que finalmente consiguieron cambiar la impresión de los clínicos y las recomendaciones nacionales e internacionales de Coinfección TB/VIH (3,4)

Figura N° 1. Diferenciación clínica radiológica de Tuberculosis pulmonar en pacientes VIH (-) vs VIH (+)



Este estudio además, contribuyó con a mejoras del Programa de Control de TB en el País, en los años siguientes.

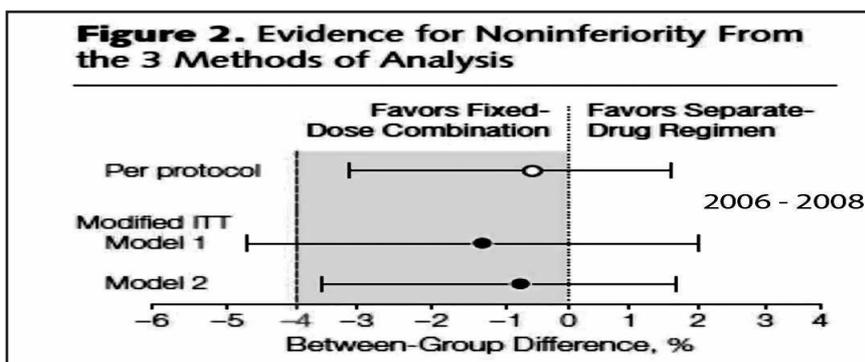
- Se observó, presencia de TB MDR en pacientes que no tenían riesgo previo de tuberculosis multidrogo resistente, debido a que por primera vez se tomaba un cultivo al inicio del tratamiento antituberculoso en los pacientes.

- Hasta ese momento solo se tomaba cultivo y prueba de sensibilidad a personas en riesgo de TB MDR. Actualmente, la norma nacional, recomienda el cultivo y sensibilidad a todo paciente caso nuevo de TB que ingresa a un esquema de tratamiento (3).

## 2. Nuevas drogas en el tratamiento de tuberculosis

a) El Estudio C, primer ensayo clínico con medicamentos antituberculosos realizado en el Perú (Figura N°2), tuvo como objetivo demostrar que las tabletas en dosis fijas combinadas (DFC) tenían semejante eficacia al tratamiento en base a las tabletas separadas que regularmente se emplean en el programa de tuberculosis (Isonizacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol). Para ello nuestro país incluyó 250 pacientes. Los resultados del estudio mostraron que no existía inferioridad del esquema de DFC con relación al de tabletas separadas (5). De esta manera, las DFC podrían ser recomendadas, ya que tendrían ventajas adicionales sobre la mayor facilidad para la toma los medicamentos, el menor número de tabletas que ingiere el paciente, menor costo de estos medicamentos y mayor facilidad de distribución y almacenaje en los servicios de salud. Por ello, la Organización Mundial de la Salud actualmente recomienda su uso en los programas nacionales de control (6,7)

Figura N° 2. Eficacia de dosis combinadas fijas Esquema 1de TB vs tabletas separadas. Evidencia de No-inferioridad.



- Observación de pacientes que estando en esquema primario (R,H,Z,E), negativizaban su baciloscopia y cultivo, y luego su sensibilidad mostraba ser TB MDR. El programa sin recomendaciones internacionales sobre el tema, procedió a la evaluación de esta situación y consideró conveniente modificar su esquema hacia un esquema para TB MDR, a pesar de su mejoría aparente, evitando de esta manera fracasos terapéuticos futuros (3).

- Observación de mono resistencia a isoniacida y rifampicina, durante el tratamiento. Para lo cual no existía recomendaciones. Posteriormente se recomendó que había que darle un esquema especial a cada uno de ellos (3).

- Presencia de casos de abandono al tratamiento TB dentro del ensayo clínico. A pesar, de un personal médico y de enfermería dedicados al estudio, así como las comodidades e incentivos que se ofrecía al paciente. Previo a ello, se consideraba que un paciente abandonaba debido a una mala calidad de

atención brindada por el servicio de salud. Así, se incorpora el concepto que factores propios del paciente (factores psicológicos o sociales) que son importantes a considerar para evitar el abandono (8).

b) Estudios con nuevas drogas antituberculosis, fueron desarrollados entre los

años 2008 al 2016 en nuestro país. Estas fueron evaluadas en pacientes con TB MDR (Figura N°3). Así, participamos en dos estudios de fase II para evaluar Bedaquilina y un estudio de fase III para evaluar Delamanid. Estos productos han mostrado ser altamente eficaces y de gran potencia bactericida por lo cual la OMS actualmente los recomienda para su uso (9,10). Hemos tenido por lo tanto la oportunidad de evaluar estas drogas en el país, de una manera muy temprana, y por su eficacia los pacientes incluidos se beneficiaron con las bondades de estos de manera temprana.

La prueba ha sido evaluada en estudios sucesivos, apreciándose su sensibilidad de aproximadamente 98% vs la baciloscopia de aproximadamente 50% (12,13) (Figura N°4).

Figura N°4. Prueba MODS vs otras pruebas diagnósticas en TB

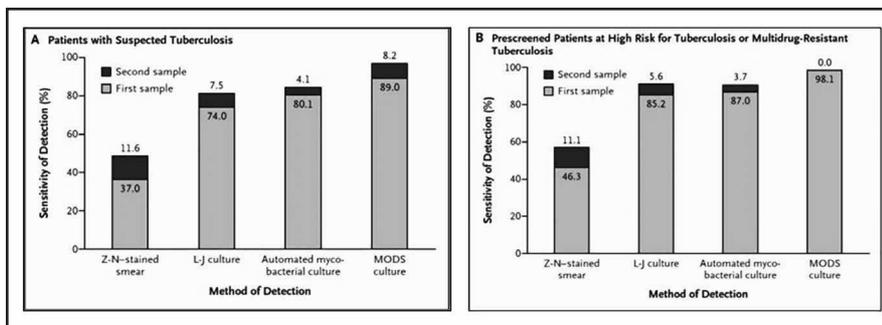
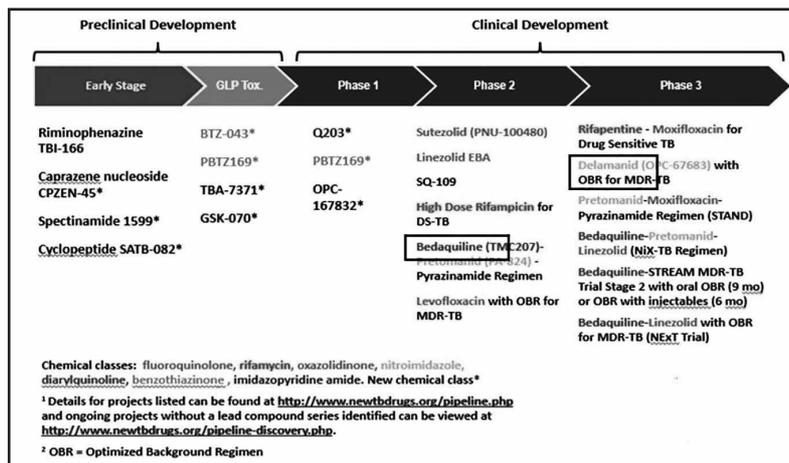


Figura N°3. Nuevas drogas contra tuberculosis en progreso 2008 - 2016



### 3. Pruebas de diagnóstico en tuberculosis

En el diagnóstico de la tuberculosis, se participó en los estudios que validaron la prueba Microscopic observation drug susceptibility “MODS”. Dicha prueba combinó el uso de medios de cultivo líquidos y la evaluación de las colonias a través del microscopio (11). Así, el diagnóstico se anticipó tanto como a dos semanas. Recordar que el método de proporciones, que es el estándar muestra sus resultados de cuatro a 6 semanas. Adicionalmente, la prueba MODS, permite diagnosticar la sensibilidad a isoniacida y rifampicina de las cepas. Entonces, esta prueba nos permite diagnosticar tuberculosis y TB MDR a la vez, en un tiempo tan corto como 2 semanas, e instaurar un esquema adecuado, más precoz que la estándar(12,13).

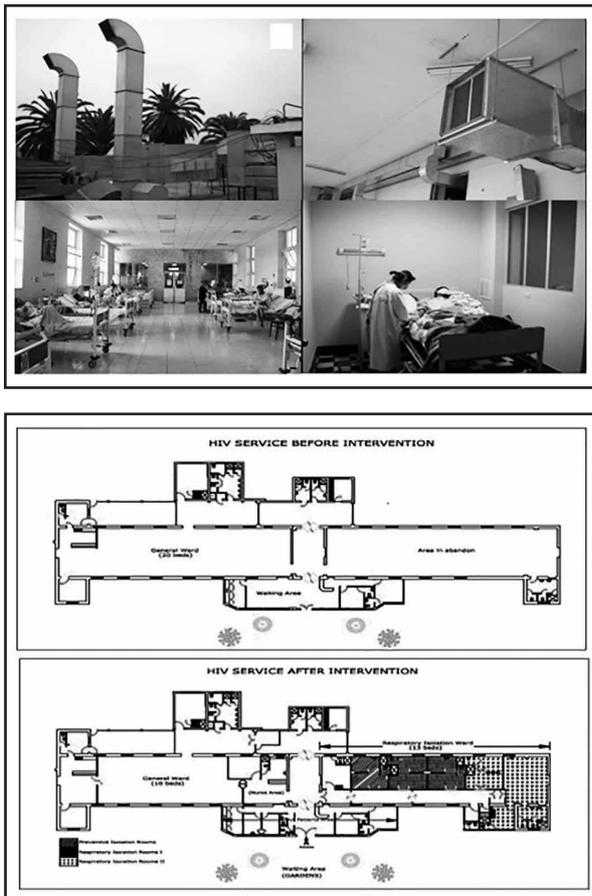
### 4. El Aislamiento respiratorio en pacientes con Tuberculosis e Infección VIH.

A fines del siglo XIX, Koch recomendaba el aislamiento como principal medida del control de la tuberculosis, Sin embargo, no fue hasta el experimento de Riley que se realizó en cobayos en un ambiente hospitalario (14), que se determinó que la tuberculosis se transmitía por gotitas aerosolizadas que contenían los bacilos desde los pacientes infectados (generadas por la tos). Estas gotitas menores de 5 micras de diámetro suspendidas en el aire, las que son inhaladas y producen la infección.

Así, apreciamos que entre los años 1994 a 2000 la prevalencia de cepas TB MDR en pacientes coinfectados TB-VIH, en el Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Dos de Mayo se había incrementado de 4% a 41% (15–18), lo que hacía suponer que había transmisión nosocomial de tuberculosis entre los pacientes con infección VIH y en especial con cepas de TB MDR. Estos datos fueron confirmados por el estudio realizado entre 1999 - 2000 en cepas de M. tuberculosis aisladas de pacientes de 10 hospitales de Lima, en los cuales la prevalencia de TB MDR entre los coinfectados TB-HIV era de 43% (19). Estos hallazgos,

hicieron que, en el año 2001, a través de donaciones se habilitara un área de aislamiento respiratorio de 12 camas en un área contigua que se encontraba en abandono. La sala de aislamiento propuesta incluía un sistema de ventilación mecánica a presión negativa que en ese momento no era recomendado por las guías internacionales para países en desarrollo. Además se incluyeron equipos de luz ultravioleta, el traslado de la sala de espera de la consulta externa, hacia los jardines exteriores (los cuales fueron acondicionados con bancas y techos ornamentales), así como la adopción de un flujograma de hospitalización que incluía el despistaje de tuberculosis previo a su hospitalización (Figura N°5): De esta manera se gestó el primer ambiente de aislamiento respiratorio con ventilación mecánica a presión negativa en el Perú (20), el cual sirvió de referencia para que 13 años después, otros 14 hospitales del país, lo implementen.

Figura N° 5. Intervención para el Control de un Brote de TB MDR, en una sala de hospitalización de pacientes con VIH, Perú. 2001. Primer ambiente de Aislamiento con ventilación mecánica a presión negativa.



La eficacia de esta intervención se evidencia al disminuir la proporción de casos TB MDR vs TB de 1.29 a 0.25 del año 2000 al año 2004, calculándose haber evitado 96 casos de TB MDR en este periodo, obteniéndose un consecuente ahorro económico de 1'430,026 dólares americanos, para el país, sin considerar el impacto sobre la calidad de vida de las personas que se hubiesen infectado y sus familias (20).

Así mismo, las cepas aisladas de los pacientes con TB en esta intervención fueron analizadas, evaluando sus genotipos de resistencia para pirazinamida, encontrándose que los genotipos SIT 42 o SIT 53 que se encontraban incrementando en los años previos a la intervención, disminuyeron de una manera significativa luego de la misma. Además, se comparó los aislamientos de cepas de pacientes de otro hospital de Lima y Centros de salud de Lima Norte, donde no se apreció la cepa resistente, ni se produjo ninguna modificación (21)

## 5. Control de Infecciones en Tuberculosis en Establecimientos Penitenciarios

En los penales existe una elevada prevalencia de Tuberculosis. Debido, a las condiciones de vida, de pobreza, marginación social, stress, desnutrición, hacinamiento las personas privadas de su libertad, por lo que se infectan, se enferman y diseminan la tuberculosis con facilidad. Además, los propios ambientes de atención medica en los centros penitenciarios son cerrados por razones de seguridad, haciendo que la ventilación al interior de ellos sea muy pobre.

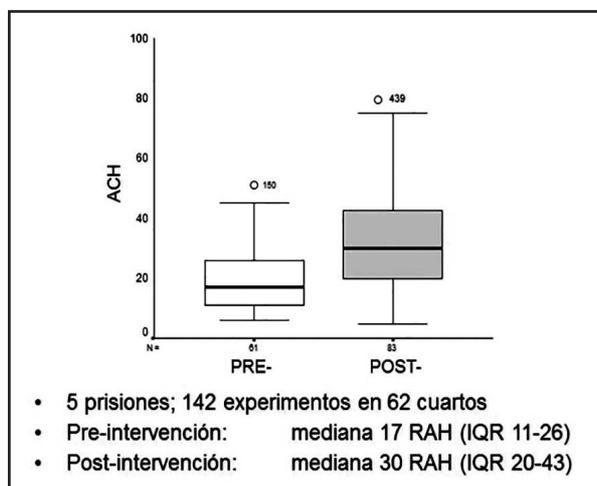
En el año 2006, realizamos una intervención en 11 hospitales del país, cubriendo una población penitenciaria de 31,000 prisioneros. Esta intervención estuvo orientada al control de tuberculosis en base a la experiencia en el ambiente de aislamiento en el Servicio de Enfermedades infecciosas y Tropicales en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Se incluyó al Penal más grande del país "Lurigancho", que albergaba 9,000 prisioneros, conde su incidencia de tuberculosis pulmonar esputo positivo era de 2364 por cien mil habitantes.

Se evaluó el recambio de aire en las habitaciones utilizando el método del trazador de gas, que consiste en liberar CO<sub>2</sub> en las habitaciones previamente cerradas, se mide su concentración y luego se abre las ventanas y las puertas y se aprecia que la concentración del CO<sub>2</sub> disminuye de una manera rápida, esta diferencia de

concentraciones permite calcular el recambio de aire que existe en una habitación. Las recomendaciones internacionales consideran 12 recambios de aire por hora en las áreas de gran riesgo de transmisión de tuberculosis y por supuesto los ambientes médicos y los dormitorios donde están los pacientes con tuberculosis en los penales debieran de cumplir estas recomendaciones. Así, se propuso al Fondo Mundial de lucha contra la Sida, tuberculosis y Malaria implementar nuevos ambientes clínicos y un nuevo pabellón para pacientes con tuberculosis. La evaluación basal permitió diseñar ambientes con adecuada ventilación natural. Para, ello se introdujeron ventanas, claraboyas y rejas sin vidrios que permita, un sistema de ventilación natural segura, lo que se pudo evaluar a través de una siguiente medición con el método trazador de CO<sub>2</sub>, encontrándose una mejora significativa de la ventilación (22) (Figura N°6).

Además, se elaboró juntamente con el personal de salud y autoridades penitenciarias un plan de Control de Infecciones en TB en cada uno de los penales intervenidos.

Figura N°6. Ventilación natural pre y post-intervención  
Cinco grandes prisiones del Perú 2006.



## 6. Control de infecciones en Tuberculosis en Hospitales

El riesgo de infección por TB en el personal de salud es igualmente elevado en áreas donde la endemia de tuberculosis es elevada, así luego del advenimiento del VIH/SIDA la presencia de brotes de transmisión nosocomial de TB se hicieron más evidentes (23).

Entre los años 2006-2007 desarrollamos una intervención sobre control de infecciones en TB en 14 hospitales del país, y al igual que en las prisiones se evaluó el recambio de aire en los ambientes de mayor riesgo de transmisión de TB, tales como Emergencia, rayos X, y áreas de hospitalización y consulta externa de neumología e Infectología, se apoyó en la elaboración de planes de control de infecciones en TB en cada hospital.

Además, se introdujo una nueva metodología de capacitación al personal de salud en control de infecciones y bioseguridad: la metodología VSI (Visual-based Supplemental Instruction) de la universidad de Missouri Kansas City, (24,25) la cual consideraba al personal de salud como personas activas en el proceso de capacitación (Andragogía). Esta metodología hacía que las personas discutan el tema de manera progresiva y descubran las respuestas guiadas por un facilitador, la intervención terminaba con la elaboración del propio grupo de trabajo, de los planes de control de infecciones en TB de su institución. Al término del proceso el personal había sido capacitado, estaba sensibilizado y se sentía participe del plan de Control de TB en su hospital (26).

## 7. Despistaje de TB en el Departamento de Emergencia

El departamento de emergencia, es el área del hospital de mayor riesgo de tuberculosis (27-29), por la elevada prevalencia de tuberculosis en los pacientes que ingresan al hospital por este departamento. Sin embargo, no está debidamente priorizada para el despistaje activo de tuberculosis.

Nuestra intervención se desarrolló durante 14 meses, en el cual se les solicitaba a los pacientes que tenían más de 2 horas de admitidos en emergencia una muestra de esputo para descartar tuberculosis (30), sin considerar la presencia de tos o su duración. Los resultados mostraron que un 24% los casos con tuberculosis no tuvieron tos y un 15 % adicionales, refirieron haber tenido tos, pero menos de 15 días, lo que significa que 37% de casos no se hubiesen diagnosticado si se hubiera empleado la recomendación de la OMS o del programa nacional que indica el despistaje luego de dos semanas o más de dos (31). Por otro lado, se buscó identificar criterios epidemiológicos, o scores clínico-epidemiológicos que permitan orientarnos a un

diagnostico presuntivo de TB, lo cual fue infructuoso. Llegándose a la conclusión que la forma más eficiente es el diagnostico microbiológico. Especialmente, si se decide emplear un algoritmo de manejo en los ambientes de emergencia que incluya el aislamiento respiratorio.

ha tenido los resultados deseados, lo que parece deberse a las condiciones sociales, el hacinamiento creciente, la pobreza, el transporte público, desnutrición, marginación social o personas que no reconocen estar enfermas por acceso limitado a la información o educación, lo que favorece el retraso diagnóstico, no cumplan el tratamiento o peor aún que abandonen el mismo. Entonces estos determinantes sociales se necesitan abordar(8,33). Nuestro clásico enfoque biomédico, intenta a modo de analogía, secar el agua que cae de un caño abierto a través del diagnóstico y tratamiento, por lo tanto, nuestros esfuerzos son insuficientes. Se necesita cerrar el caño, para evitar que se produzcan los casos de TB "disminuir la transmisión" , a través de menguar los Determinantes Sociales mencionados anteriormente (Figura N°7). Estos factores externos, finalmente son factores políticos.

**Tabla N° 1** Despistaje de Tuberculosis usando la capacidad de proveer esputo en un Departamento de Emergencia  
Características de los pacientes diagnósticados con TB pulmonar (n=174) por reporte y duración de tos

Características	Paciente con TB (n=174)	Sin tos (n=42)	tos < 2 sem (n=26)	Con tos (n=106)	valor de P
Edad en Años	30(22-44)	34 (24-52)	25(20-35)	31 (22-42)	0.03
Sexo Masculino	125 (71.8)	30(71.4)	18(69.2)	77(72.6)	0.94
Residencia fuera de Lima	4(23)	1 (2.4)	1 (3.9)	2(1.9)	0.84
Desempleado	70(40.2)	18(42.9)	7 (26.9)	45 (42.5)	0.32
Previa TB	57(32.8)	16(38.1)	5(19.2)	36(33.9)	0.25
Contacto TB	33(18.4)	6(14.3)	5(19.2)	21(19.8)	0.66
Numero de contactos	4(3-6)	4(2-6)	3(3-6)	4(3-6)	0.15
Hospitalización dentro del año	24(13.8)	6(14.3)	3(11.5)	15(14.2)	0.94
Antecedente de prisión	10(5.8)	4(9.5)	0	6(5.7)	0.26
Sensación de fiebre	95 (54.6)	17(40.5)	16(61.5)	62(58.5)	0.10
Perdida de peso	131(75.3)	30(71.4)	15(57.7)	56(81.1)	0.04
Malestar general	118(67.8)	27(64.3)	14(53.9)	77(72.6)	0.16
Disnea	87(50)	14(33.3)	12 (46.2)	61 (57.6)	0.03
Uso de esteroides	3(1.7)	0	1 (3.9)	2(1.9)	0.49
Diabetes	4(2.3)	0	1 (3.9)	3(2.8)	0.48

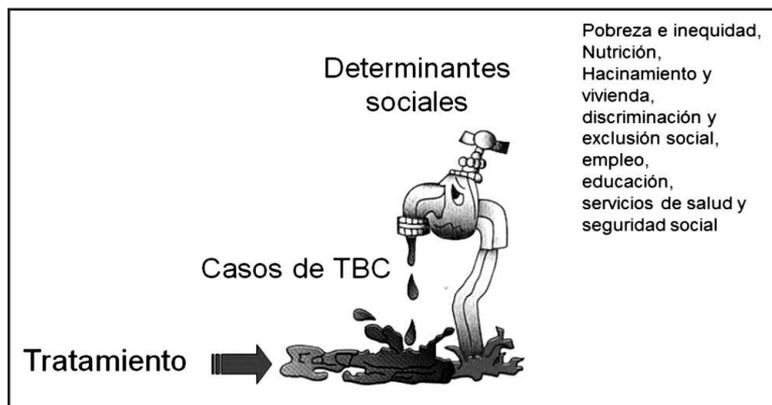
En este mismo escenario, se evaluó el riesgo de infección de tuberculosis en el personal de salud (PS), que incluyó a 70 PS, entre enfermeras, auxiliares de enfermería, personal de limpieza, personal administrativo y personal de seguridad. En ellos se aplicó la prueba quantiFERON TB Gold Test al inicio del estudio y un año después. La evaluación inicial mostró que el 56% tenían infección por TB, el que es superior a 30% que ocurre en población general. En el seguimiento a una año, se apreció que 30% adicional se infectó durante este tiempo, lo que indicaba un riesgo de infección de tuberculosis de 0.0083 x mil personas hora expuesto en el departamento de emergencia e incidencia anual de 7271 por cien mil personas (32)

Lamentablemente las personas que poseen el poder económico y político, no comprenden que solo las sociedades inclusivas logran un desarrollo social y económico sostenible (34) consiguiendo un beneficio social integral, que los incluye.

**8. Determinantes sociales en la Salud con relación a tuberculosis**

En los últimos 30 años, se han realizado muchas intervenciones para el Control de la TB en el país, evidenciándose el gran esfuerzo nacional y en especial gran inversión económica, mejorando aspectos de capacitación, diagnóstico, tratamiento y sin embargo la tuberculosis continua con incidencia elevada y peor aún, ahora con presencia de cepas TB MDR. El enfrentamiento, de este problema de manera médica o biomédica no

Figura N° 7. Tuberculosis ¿Se agotó el enfoque biomédico?



**9. Uso del respirador N95, como protección en tuberculosis**

Uno de los aportes transcendentales para el Control de la transmisión de la tuberculosis en el Personal de salud ha sido la introducción del uso del respirador N95.

En el año 1997, se había reconocido la incidencia elevada de TB MDR en los pacientes de nuestro Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales y en ese momento una enfermera desarrolló tuberculosis. Si bien, no podíamos asumir que la enfermera adquirió la tuberculosis en el servicio (o en la comunidad), tampoco podíamos negarlo. Así, percibimos el riesgo de manera directa, y en especial el riesgo de adquirir TB MDR, con el agravante que, para ese momento los esquemas de tratamiento disponibles para TB MDR eran limitados.

Esto hizo que se dispusiera en dicho año, por primera vez en el Perú, el uso de mascarillas quirúrgicas (no había comercialmente respiradores N95 en el Perú) como prevención en TB, y recién a fines de 1998 respiradores N95 (que recientemente habían ingresado al país). En un principio las compraban los voluntarios del servicio y las donaban al personal y dos años después nuestro hospital las compró (Figura N°8). Su uso se extendió al resto del hospital, y en los años siguientes a otros hospitales del país. Actualmente es una recomendación nacional y su uso en el campo clínico en todo el país es un practica regular (35).

Figura N° 8. Uso de Respirador N95 como prevención de TB, por primera vez en el Perú.



### Estudios en progreso

1. Estudio Rifashort: sobre el uso de altas dosis de rifampicina, cuyo objetivo busca disminuir el esquema primario de 6 a 4 meses.
2. Estudio de validación de despistaje de TB en el departamento de emergencia, cuyo objetivo busca

determinar en cuanto contribuye incorporar el despistaje de TB en el departamento de emergencia a la captación regular de TB en el hospital.

3. Estudio de diagnóstico de TB en orina, a través del uso de nanopartículas. Se pretende disponer de un método práctico que permita diagnosticar tuberculosis, en especial en pacientes inmunodeprimidos, en quienes la baciloscopia en esputo tiende a ser negativa.

Agradezco a todos los presentes por habernos acompañado en esta disertación y referirles que todo lo expuesto, es producto de un esfuerzo conjunto de muchas personas e instituciones. Menciono a las instituciones, puesto el listado de las personas es interminable: Johns Hopkins University, University of Washington, University of Missouri Kansas City, University of Saint Georges, Imperial College London, Unión Internacional de lucha contra la tuberculosis y otra enfermedades respiratorias, Fundación Instituto Hipólito Unanue, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Dirección de Prevención y Control de tuberculosis, Grupo Levir SA, ONG Impacta Salud y Educación, ONG Prisma, Instituto Nacional Penitenciario, CEPHEID Inc, y por supuesto a las instituciones que son nuestra casa, el Hospital Nacional Dos de Mayo y la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Un agradecimiento especial a todas las personas que conforman nuestro servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales donde hemos desarrollado estos trabajos: médicos, enfermeras, voluntarios, técnicos de enfermería, psicólogas, obstetrix, trabajo social, estudiantes de medicina y nuestros queridos pacientes.

Finalmente agradecer a Dios por la familia que recibí y me cuido, dentro de ellos a mis padres, mis hermanas y luego a la hermosa familia que formé, mi esposa y mis hijos, en especial a Lucy mi esposa y compañera de vida.

Muchas gracias

## Bibliografía

1. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):299–310.
2. Bonifacio N, Bonifacio D, Ticona E, Mendoza V, Maguiña C. Conducta clínica radiológica de la Tuberculosis pulmonar en pacientes VIH (+) y VIH (-). *Boletín la Soc Peru Med Interna*. 1997;10(2):65–70.
3. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Norma técnica de salud para la Atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis [Internet]. 2013. p. 170. Available from: [http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/Archivos/norma\\_tecnica.pdf](http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/Archivos/norma_tecnica.pdf)
4. Ministerio de Salud. República del Perú. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) [Internet]. 2014. Available from: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/VIH\\_ADULTOS.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/VIH_ADULTOS.pdf)
5. Lienhardt C. Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared With Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *JAMA* [Internet]. 2011;305(14):1415. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.436>
6. Gleeson TD, Decker CF. Treatment of Tuberculosis: Guidelines. Fourth ed. World Health Organization; 2010. 160 p.
7. Farga V. Cambios en el tratamiento de la tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir* [Internet]. 2014;30:174–9. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482014000300008#t3](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482014000300008#t3)
8. Ticona E. Influencia de los Determinantes Sociales en Salud en los Diferentes Momentos de la Historia natural de la Tuberculosis. In: 45th Union World Conference on Lung Health [Internet]. Barcelona; 2014. Available from: <http://html5.slideonline.eu/event/14UNION/presentation/56ab20945f87bb580c9f103e/570/4:3/influencia-de-los-determinantes-sociales-en-salud-en-los-diferentes-momentos-de-la-historia-natural-de-la-tb>
9. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Interim policy guidance [Internet]. 2014. 1-65 p. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO\\_HTM\\_TB\\_2014.23\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf)
10. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Interim policy guidance [Internet]. 2013. 1–64. p. Available from: [www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23967502](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23967502)
11. Moore D a J, Moore D a J, Mendoza D, Gilman RH, Gilman RH, et al. Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay, a Rapid, Reliable Diagnostic Test for Multidrug-Resistant Tuberculosis Suitable for Use in Resource-Poor Settings. *Microbiology*. 2004;42(10):4432–7.
12. Moore DAJ, Evans CAW, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1539–50.
13. World Health Organization. Noncommercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis. Policy statement [Internet]. Geneva; 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23586116>
14. Riley RL. Indoor airborne infection. *Environ Int*. 1982;8(1–6):317–20.
15. Escombe AR, Moore DAJ, Gilman RH, Pan W, Navincopa M, Ticona E, et al. The infectiousness of tuberculosis patients coinfecting with HIV. *PLoS Med*. 2008;5(9):1387–96.
16. Huaroto L, Portaels F, Ticona E. La técnica de RFLP en la determinación de patrones epidemiológicos de cepas de *M. tuberculosis* en personas con SIDA. In: 9no Congreso Nacional de Medicina Interna. Lima - Perú; 1996.
17. Huaroto L, Portaels F, Ticona E. Estudio de la sensibilidad de cepas *M. tuberculosis* procedentes de pacientes HIV. In: 9no Congreso Nacional de Medicina Interna. Lima - Perú; 1996.
18. Ticona E. Evolución de la Multidrogos resistencia de cepas de *M. tuberculosis* en pacientes con infección VIH en el Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima-Peru. In: 9no congreso Panamericano de Infectología Asociación Panamericana de Infectología. Guatemala; 1999.
19. Campos PE, Suarez PG, Sanchez J, Zavala D, Arevalo J, Ticona E, et al. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in HIV-Infected Persons, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(12):1571–8.
20. Ticona E, Huaroto L, Kirwan DE, Chumpitaz M, Munayco C V., Maguiña M, et al. Impact of infection

- control measures to control an outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a human immunodeficiency virus ward, Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(6):1247–56.
21. Dudley MZ, Sheen P, Gilman RH, Ticona E, Friedland JS, Kirwan DE, et al. Detecting mutations in the mycobacterium tuberculosis pyrazinamidase gene *pnca* to improve infection control and decrease drug resistance rates in human immunodeficiency virus coinfection. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(6):1239–46.
  22. Grupo Levir S.A. Disminuir la incidencia de Tuberculosis en los grandes penales del país. Objetivo 3 de la 2da Ronda del Fondo Mundial de luchas contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria. Informe de consultoría. Lima - Perú; 2006.
  23. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons--Florida and New York, 1988-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 1991;40(34):585–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1870559>
  24. Martin DC, Blanc RA. VSI: A pathway to mastery and persistence. *New Dir Teach Learn.* 1994;1994(60):83–91.
  25. Martin DC. Video-Based Supplemental Instruction (VSI). *J Dev Educ* [Internet]. 2001;24(3):12. Available from: <https://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?sid=d396ce5e-a118-4fad-b80c-7a3d6828d590%40sessionmgr4007&vid=7&hid=4202&bdata=JnNpd-GU9ZWRzLWxpdmU%3D#AN=4124138&db=aph>
  26. Grupo Levir S.A., Imperial College London, ADRA PERU. Project in reducing the transmission of multiresistent Tuberculosis in hospitals in Peru. 5th Round The Global Found against SIDA, Tuberculosis and Malaria. Consulting report. 2010.
  27. Long R, Zielinski M, Kunimoto D, Manfreda J. The emergency department is a determinant point of contact of tuberculosis patients prior to diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(4):332–9.
  28. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: A systematic review. *PLoS Med.* 2006;3(12):2376–91.
  29. Jiamjarasrangsri W, Hirunsuthikul N, Kamolratanakul R. Tuberculosis among health care workers at King Chulalongkorn Memorial Hospital, 1988-2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(11):1253–8.
  30. Ticona E. Tuberculosis pulmonar activa en pacientes admitidos en emergencia. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
  31. Ticona E, Huaman MA, Huaroto LM, Burgos M, Brett M, Escombe R, et al. Tuberculosis screening using ability to provide sputum in an endemic emergency department. *Eur Respir J.* 2016;47(1):330–3.
  32. Escombe AR, Huaroto L, Ticona E, Burgos M, Sanchez I, Carrasco L, et al. Tuberculosis transmission risk and infection control in a hospital emergency department in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2010;14(9):1120–6. Available from: [http://ezproxy.library.dal.ca/login?url=http://search.proquest.com/docview/807263884?accountid=10406%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/dal?url\\_ver=Z39.88-2004&rft\\_val\\_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ:healthsafetyabstracts&a](http://ezproxy.library.dal.ca/login?url=http://search.proquest.com/docview/807263884?accountid=10406%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/dal?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ:healthsafetyabstracts&a)
  33. Ticona E. Tuberculosis: ¿Se agotó el enfoque biomédico? *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2009;26(3):273–5.
  34. Acemoglu D, Robinson JA. Por qué fracasan los países. Barcelona: DEUSTO; 2012. 608 p.
  35. Ministerio de Salud del Peru, Instituto Nacional de Salud Del Peru, Partners TB Control. Modulo 5: Control de Infecciones de Tuberculosis. In: Manejo de La tuberculosis Capacitación para el personal del establecimiento de Salud [Internet]. Primera ed. Lima - Perú; 2006. Available from: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/Modulo5.pdf>