



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A MULTIDROGORRESISTENCIA EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN**

2014

**PRESENTADA POR
DELBER DÁVILA ASENJO**

**TESIS PARA OPTAR GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA**

LIMA – PERÚ

2016



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A MULTIDROGORRESISTENCIA
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN**

2014

TESIS

**PARA OPTAR GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTADA POR

DELBER DAVILA ASENJO

LIMA – PERÚ

2016

Asesor

Pedro Javier Navarrete Mejía. Doctor en Salud Pública. Centro de Investigación en Salud Pública. Instituto de Investigación. Facultad de Medicina Humana. Universidad de San Martín de Porres.

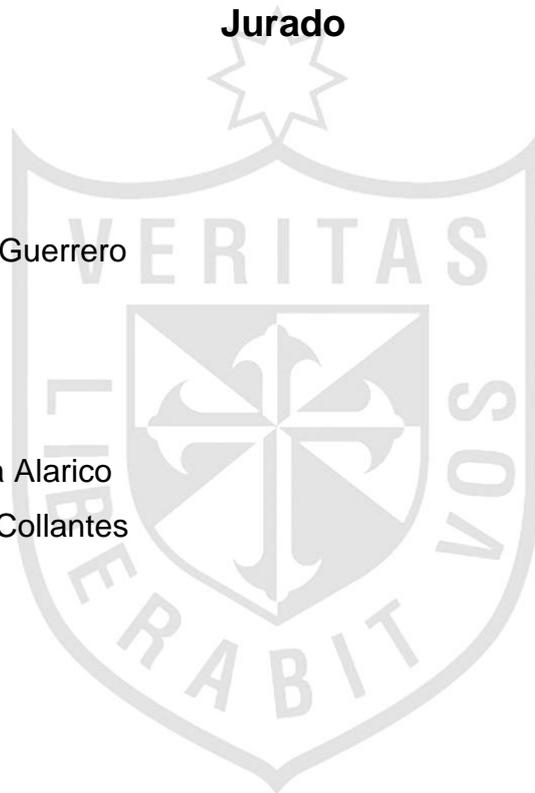
Jurado

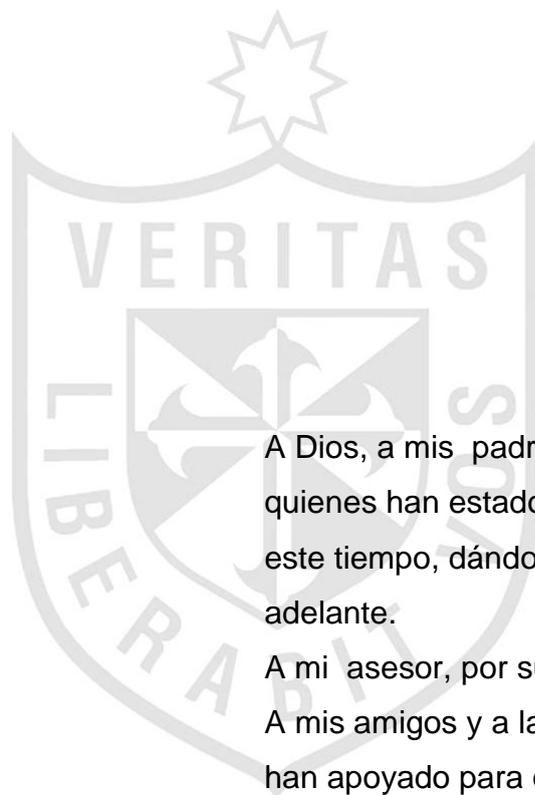
Presidente

Juan Carlos Velasco Guerrero

Miembros

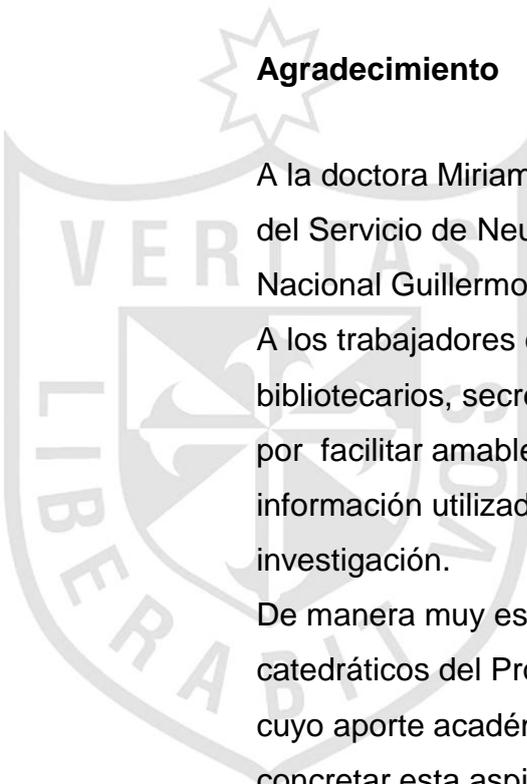
Manuel Jesús Loayza Alarico
Zoel Aníbal Huatuco Collantes





A Dios, a mis padres, mi esposa e hijos quienes han estado a mi lado en todo este tiempo, dándome fuerzas para seguir adelante.

A mi asesor, por su apoyo incondicional.
A mis amigos y a las personas que me han apoyado para que este trabajo se materialice.



Agradecimiento

A la doctora Miriam La Torre Pinto, Jefa del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

A los trabajadores de dicho nosocomio: bibliotecarios, secretarios y estadísticos, por facilitar amablemente el acceso a la información utilizada en esta investigación.

De manera muy especial, a los catedráticos del Programa de Maestría, cuyo aporte académico sirvió para concretar esta aspiración profesional.

RESUMEN

La investigación tuvo como objetivo Identificar los factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. Es un estudio de enfoque cuantitativo, tipo retrospectivo y analítico, con diseño epidemiológico, no experimental transversal. Se realizó en una población de 297 pacientes diagnosticados con tuberculosis, de los cuales 89 tenían TB-MDR. La muestra probabilística final se calculó en 168 pacientes; en esta se incluyó a los 89 pacientes con TB-MDR y 79 paciente No TB-MDR elegidos al azar entre el resto de la población. La técnica utilizada fue el análisis documental y el instrumento empleado es la historia clínica. Los resultados de la investigación permitieron identificar la edad, el sexo, la ocupación y el tratamiento previo por TB como factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente. Se concluyó que la edad: en los rangos [19 -38] años; el sexo masculino, la ocupación (empleados) y antecedente de tratamiento previo por tuberculosis son factores asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en los pacientes que fueron atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

Palabras clave: tuberculosis, multidrogorresistente, factores asociados, comorbilidad, tratamiento previo.

ABSTRACT

The research aimed to identify factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in patients treated in the healthcare network Guillermo Almenara Irigoyen during the period 2014. It is a study of quantitative approach, retrospective and analytic, with epidemiological design, no experimental cross. It was conducted in a population of 297 patients diagnosed with tuberculosis, of which 89 had MDR-TB. The final probability sample was calculated in 168 patients; in this study it included 89 patients with MDR-TB and 79 MDR-TB patient not chosen at random from the rest of the population. The technique used was the documentary analysis and the instrument used is the clinical history. The research results allowed the identification results allowed to identify the age, sex, occupation and previous treatment for TB as factors associated with multidrug-resistant tuberculosis. It was concluded that age: in the ranges [19 -38] years; male gender, occupation (employees) and lack of previous treatment for tuberculosis are associated with the development of multidrug-resistant tuberculosis in patients factors were treated in the healthcare network Guillermo Almenara Irigoyen during the 2014 period.

Keywords: tuberculosis, multidrug-associated factors, comorbidity, prior treatment.



ÍNDICE

| | Pág. |
|---|------------|
| Asesor | ii |
| Dedicatoria | iii |
| Agradecimiento | iv |
| Resumen | v |
| Abstract | vi |
| | |
| Introducción | 1 |
| CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO | 6 |
| I.1 Antecedentes | 6 |
| I.2 Bases teóricas | 11 |
| I.3 Definición de términos | 49 |
| | |
| CAPÍTULO II. METODOLOGÍA | 52 |
| II.1 Tipo y diseño de investigación | 52 |
| II.2 Población y muestra | 53 |
| II.3 Recolección de datos. Instrumento | 53 |
| II.4 Procesamiento y análisis de datos | 54 |
| II.5 Aspectos éticos | 54 |
| | |
| CAPÍTULO III. RESULTADOS | 55 |
| | |
| CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN | 71 |
| | |
| CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 78 |
| V.1 Conclusiones | 78 |
| V.2 Recomendaciones | 79 |
| | |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | |
| | |
| ANEXO | |
| Anexo 1. Instrumento | |

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial de predominancia en países en vías de desarrollo. Es una enfermedad infecciosa, bacteriana, altamente contagiosa, potencialmente curable, cien por ciento prevenible, usualmente crónica, que afecta fundamentalmente a los pulmones, pero que puede afectar también a otros órganos.

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) es una forma específica de tuberculosis drogorresistente. Se define cuando por prueba de sensibilidad convencional la bacteria causante de la enfermedad es resistente por lo menos a la isoniazida y la rifampicina, considerados como los fármacos pilares más eficaces y más potentes contra la tuberculosis.¹

Según el reporte global de la organización mundial de la salud (OMS) del 2014 la tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad después del Sida. Se estimó que el año 2013 contrajeron la enfermedad un total de 9 millones de personas, de las cuales 1.5 millones fallecieron y, de estos, 360,000 fueron VIH positivos. Según la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OPS- OMS) del 2015, en el año 2013 en el mundo se presentaron un total de 480,000 casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), de los cuales fallecieron 200,000.

Según la OPS y OMS², en América se habrían registrado un total de 6911 casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), pero solo fueron notificados 3,366 casos, que representaron el 49%. 3,026 pacientes con dx TB-MDR iniciaron tratamiento con medicamentos de segunda línea (90% de los diagnosticados); el 56% de los casos que iniciaron tratamiento el 2011, terminaron con éxito. Más o menos el 10% fallecieron.

El Perú sigue ocupando el primer lugar en América Latina entre todos los casos registrados de tuberculosis multidrogorresistente.

Según el Ministerio de Salud³, el año 2013 se registraron 31 mil casos de tuberculosis. De estos, 1,260 con TB-MDR. Fue el departamento de Lima donde se registró la mayor cantidad de casos TB-MDR (80%).

En la red asistencial del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, durante el periodo 2011-2014 se notificaron 389 casos de TB-MDR; en el año 2014 se notificaron 89 casos⁴.

La tuberculosis multidrogorresistente representa actualmente un problema grave para la salud a nivel mundial, fundamentalmente en países en vías de desarrollo dentro de los cuales está el Perú.

Pese a todas las medidas implementadas y los esfuerzos realizados por las autoridades de salud; pese a las directivas y normas emitidas por todos los gobiernos de turno y la OMS, aún no se consigue detener esta enfermedad. La situación se agrava más aun, teniendo en cuenta que el tratamiento es muy prolongado, mínimo es por dos años y pese a emplearse fármacos de segunda línea, muy costosos y que no siempre los establecimientos de salud cuentan en forma permanente con dichos fármacos. Además se reportan con relativa frecuencia efectos adversos colaterales que llevan a la interrupción temporal del tratamiento motivando en algunos casos al abandono del mismo.

Debido a que la tuberculosis constituye un grave problema de salud pública, especialmente por la emergencia en el incremento de casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) nuevos, aumenta el interés de muchos investigadores preocupados por contribuir a una mejor comprensión de la enfermedad para la búsqueda del porqué la aparición y el incremento de los casos multidrogorresistentes para así tener mejor control de la enfermedad y por ende un tratamiento eficaz. Para eso es necesario primero identificar cuáles son los factores de riesgo asociados a la tuberculosis multidrogorresistente.

Un estudio sobre factores de riesgo para TB MDR en establecimientos de salud urbano marginales periodo 2006-2008, publicado en 2012 concluye que los factores de riesgo asociados más importantes son: el fracaso al tratamiento con el

esquema uno y dos, el contacto previo de pacientes con TB-MDR, la existencia de antecedente en familiares fallecidos por TBC e infección por VIH.⁵

Otro estudio realizado en el departamento de Lambayeque y publicado en 2013, sobre factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con TBC concluye que el factor más frecuente asociado es la irregularidad en el tratamiento, así como presencia de comorbilidades, contacto TB-MDR⁶.

Por todo lo expuesto y dada la importancia que representa identificar los factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente, esta investigación buscará identificar cuáles son los principales factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente en pacientes de la red asistencial del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el año 2014.

Lo anterior dio lugar a la pregunta:

¿Cuáles son los factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis atendidos en el hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014?

Y, para darle respuesta, se planteó como objetivo general:

Identificar los factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

La tuberculosis continua siendo un problema grave de salud pública a nivel mundial, particularmente en los países en vías de desarrollo, llamados “del tercer mundo”, con altos índices de morbilidad y mortalidad.

A pesar de todos los esfuerzos hechos por la organización mundial de la salud (OMS), la organización panamericana de la salud (OPS) y todos los países a través de sus normas, directivas, guías, protocolos etc., aún no se puede detener. Esta enfermedad sigue en incremento.

Peor aún, si tenemos en cuenta el incremento de reportes cada vez más de casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), y más grave aún, casos nuevos de diagnóstico reciente de tuberculosis que son multidrogorresistente y que no distingue edad, sexo ni condición social, llamando poderosamente la atención de casos multidrogorresistente en profesionales de la salud.

Entonces, ¿Qué es lo que está pasando?, ¿En qué estamos fallando? ¿Por qué se están incrementando los casos de multirresistencia? ¿Los tratamientos son inadecuados? ¿Estamos diagnosticando a destiempo? ¿Cuáles son esos factores asociados a esta multirresistencia en los pacientes atendidos en la red asistencial almenara durante el periodo 2014?

Por tal motivo esta investigación es necesaria, de vital importancia, para tener un mejor conocimiento en el ámbito de la salud, y según los resultados establecer, incrementar los esfuerzos, buscar estrategias para detectar precozmente, tratar y controlar estos factores de riesgo para que de esta manera hacer frente a esta grave enfermedad, que tiene un costo social alto e intentar reducir la morbimortalidad.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

I.1 Antecedentes

En 2013 se estudiaron los factores asociados a Multidrogorresistencia en pacientes con Tuberculosis. Obtuvieron los datos en historias clínicas y en fichas empleadas por la Dirección Regional de salud de Lambayeque. Llegaron a la conclusión de que la mayor fuerza de multidrogorresistencia corresponde a la irregularidad en el tratamiento de los pacientes con tuberculosis. Además, el desempleo, el contacto con pacientes con tuberculosis y la presencia de comorbilidades son otros factores de riesgo para que los pacientes con TB desarrollen multidrogorresistencia⁶.

En 2014 se buscó determinar los factores de riesgo para TB MDR primaria en pacientes atendidos en centros de salud de Callao, durante los años 2009-2010. El estudio tuvo un diseño de caso control. La información se obtuvo de fuentes secundarias. En análisis bivariado se calculó el OR de cada covariable; en el cálculo de los OR multivariados se usó la regresión logística. Ávalos *et al.* Concluyeron que el contacto que tiene el paciente con otros pacientes que tienen TB MDR/XDR fue el factor de riesgo principal, así como la edad menor a 40 años fue un factor protector para que los pacientes estudiados contraigan TB MDR⁷.

En 2012 se decidió establecer los factores de riesgo asociados a TB MDR en establecimientos de salud urbano marginales de Lima Este durante los años 2006 a 2008. Fue una investigación observacional descriptiva, analítica de los casos y controles, apareada en edad y género. La información se obtuvo de historias clínicas, el libro de registro de pacientes y la tarjeta de control del tratamiento. Crispín *et al.* llegaron a la conclusión de que: (i) El fracaso o tratamiento con esquema uno o dos, el contacto previo otros pacientes TB MDR, la condición de nuevo, los antecedentes personales o familiares, familiares fallecidos por VIH y el bajo peso estuvieron asociados a TB MDR; (ii) El abandono, la diabetes mellitus y el asma bronquial no estuvieron asociados a TB MDR (p. 29)⁸.

En 2013 se buscó determinar los factores de riesgo en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente de la Región La Libertad. Fue un estudio de tipo observacional analítico de casos controles. Trabajó con 219 pacientes, con una edad promedio de 37 años para el grupo de casos y 38 para el grupo control. La información se obtuvo de los registros de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis. Rodríguez llegó a la conclusión de que: los factores de mayor riesgo asociados a la multidrogorresistencia son los antecedentes de fracaso a esquema primario y el contacto con paciente que tienen TB MDR. La drogadicción, irregularidad o abandono de tratamiento, diabetes mellitus y multitratado de tuberculosis estuvieron también asociados estadísticamente como factores de riesgo para TB MDR en los pacientes estudiados. Los factores detectados son coincidentes con los hallados en otros lugares del Perú y el extranjero⁹.

En el Hospital Nacional 2 de Mayo de Lima, en 2007 se investigó para determinar los factores asociados a multidrogorresistencia, describir sus características clínico-epidemiológicas más importantes y establecer la magnitud del riesgo de dichos factores. Fue una investigación observacional, analítica y retrospectiva; con diseño de casos y controles hospitalarios. Trabajó con una muestra de 85 pacientes hospitalizados entre enero y diciembre 2006. La información se obtuvo de historias clínicas y registros hospitalarios. Los resultados significativos del análisis multivariado, permitieron que Amado llegara a la conclusión de que los factores de riesgo independiente para multidrogorresistencia son el contacto con pacientes que padecen multidrogorresistencia, el tratamiento irregular para tuberculosis y diabetes mellitus¹⁰.

En 2013 se realizó el estudio de un caso clínico con un paciente de 19 años ingresado en el servicio de urgencias por presentar hemoptisis, antecedente de TB con tratamiento irregular. Se le diagnosticó resistencia a varios medicamentos. Se utilizaron las distintas estrategias de tratamiento disponibles y debido a al elevado riesgo epidemiológico y la pobre adherencia al tratamiento, el caso fue manejado intrahospitalariamente. Álvarez et al. Llegaron a la conclusión de que la tuberculosis multidrogorresistente representa un riesgo para la comunidad; urge la identificación de pacientes con este tipo de infección y es necesaria y prioritaria la

vigilancia del cumplimiento con los tratamientos en pacientes con TB resistente y multidrogorresistente¹¹.

En 2015 se llevó a cabo la investigación para describir la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea y determinar sus factores asociados. Fue un estudio prospectivo multicéntrico de pacientes tuberculoso adultos con aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y antibiograma de fármacos de primera línea en 32 hospitales y un centro extra hospitalario del sistema sanitario nacional durante los años 2010 y 2011. Trabajaron con 519 pacientes diagnosticados con TB por neumólogos y especialista en enfermedades infecciosas de los 32 hospitales. Los datos se recogieron y registraron en un cuaderno electrónico cumplimentado en la web para la depuración y análisis. Blanquer *et al.* Llegaron a la conclusión de que: “La tasa de resistencia inicial a isoniacida es superior a la estimada, probablemente debida al aumento de la inmigración durante los últimos años, lo que aconseja su vigilancia nacional sistemática. Los individuos inmigrantes y los que conviven en grupo tienen mayor riesgo de tener resistencia a isoniacida” (p. 24)¹².

En 2012 se realizó un estudio para caracterizar los pacientes portadores de tuberculosis y tuberculosis resistente a múltiples medicamentos, en instituciones de tercer nivel de complejidad. Es un estudio cuantitativo, de alcance descriptivo, transversal y de corte retrospectivo. Se realizó en 6 instituciones de tercer nivel en la ciudad de Bogotá. Los datos se recolectaron entre octubre de 2010 y enero de 2011. Se trabajó con un total de 640 registros clínicos de pacientes diagnosticados entre octubre de 2008 y octubre de 2010, con la correspondiente salvaguarda de los aspectos éticos. Pedraza *et al.* Llegaron a la conclusión de que las características socio-demográficas de los pacientes diagnosticados con TB constituyen una herramienta efectiva para la orientación de las acciones en los programas de control de la enfermedad por parte de las autoridades del sector salud¹³.

En 2014 se realizó un estudio para determinar si la diabetes mellitus mal controlada es un factor de riesgo para la tuberculosis resistente en los pacientes del programa de tuberculosis del H.N.D.A.C. ES un estudio analítico,

observacional y retrospectivo. La información se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en el periodo 2010 – 2012 en el Hospital Daniel Alcides Carrión. Entre estos pacientes se fueron seleccionados los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus. En ellos se investigó el nivel de control glicémico (hemoglobina glicosilada) y los resultados de las pruebas de sensibilidad. Mediante Chi cuadrado se comprobó que entre las variables diabetes mellitus mal controlada y tuberculosis resistente no existe asociación ($p = 0.870 > 0.05$). Debido a esto, Mendoza concluyó que no existe asociación entre la diabetes mellitus y el desarrollo de tuberculosis resistente a drogas antituberculosas¹⁴.

En 2012 se llevó a cabo una investigación con el objetivo de establecer la relación entre los Factores de Riesgo para TB Multidrogoresistente y la resistencia a fármacos antituberculosos en los pacientes del PCT en la Red de Salud Tacna en el periodo indicado. Es un estudio cuantitativo, de alcance descriptivo y retrospectivo. Se trabajó con una muestra de 177 pacientes reportados por el Programa de Control de la Tuberculosis en el periodo agosto 2010 a julio 2012. Los resultados indicaron que el 59,9 % de casos con presencia de factores de riesgo para Tuberculosis y un 40.1% sin presencia de ellos; además un 16,4% desarrollaron Monorresistencia, un 4% Polirresistencia y un 9,6% Multidrogoresistencia (de estos un 52,94 % padecido de tuberculosis anteriormente y un 47,06% no la padeció). Pongo concluyó que la resistencia adquirida a los fármacos antituberculosos es causada por un tratamiento mal llevado, que genera el agravamiento de la enfermedad y la existencia de portadores crónicos que por lo general pueden transmitir la TBC a sus familias y miembros de la comunidad con quienes interactúan¹⁵.

En 2012 realizó un estudio para brindar una breve aproximación al tratamiento nutricional de una persona con TBC. ES un estudio de casos, en el que se trabajó con un paciente de sexo masculino de 18 años de edad que ingresa al servicio de neumología del Hospital Nacional Hipólito Unanue, hospitalizado por presentar tos con expectoración verdosa, dolor abdominal, vómitos, disnea con oxígeno por cánula binasal. El paciente manifestó haber perdido peso considerable, hecho que se acentuó en el mes previo al ingreso al hospital. Se le diagnosticó Tuberculosis

multidrogorresistente (TBC MOR) en el vigésimo primer mes de tratamiento; neumonía adquirida en la comunidad (NAC), bronquiectasia infectada y sepsis de origen respiratorio. Riveros llegó a las siguientes conclusiones:

Evaluar el peso de manera aislada puede brindar una visión equivocada de la evolución nutricional de un paciente. En nuestro caso, a pesar de que el peso no cambió sustancialmente, el paciente presentó mejoras sustanciales tanto en su composición corporal como en su bioquímica nutricional.

Es importante analizar las diferentes etapas de la valoración nutricional del paciente e identificar los diferentes momentos fisiopatológicos de la enfermedad que determinen la intervención nutricional adecuada que contribuya a la suma del tratamiento farmacológico, en la recuperación clínica del paciente evitando complicaciones metabólicas.

El principal inconveniente en el tratamiento de un paciente bajo estas condiciones es no contar con fórmulas nutricionales especializadas que ayuden a que el tratamiento sea más eficaz. (p. 1000)¹⁶

En 2011 se desarrolló una investigación con el objetivo de determinar algunos factores asociados a la asistencia al tratamiento antituberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) en el Hospital de Puente Piedra y en Centro Materno Infantil Zapallal de Puente Piedra - 2008. Es un estudio descriptivo, de diseño no experimental transversal realizado en una población de 77 pacientes de 18 a 60 años, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar inscrito por más de 30 días en el PCT y que no presentaron antecedentes previos. La información se obtuvo de la ficha de revisión documental y un cuestionario estructurado. Los resultados indicaron que de la totalidad de pacientes, el 39% presenta asistencia discontinua al PCT, los factores asociados a la asistencia discontinua son: hacinamiento (OR: 7,11); tipo de trabajo independiente (OR: 7,27); condición de trabajo eventual (OR: 9,60); ingreso económico bajo (OR: 4,04); falta de apoyo familiar (OR: 2,83), y falta de información básica sobre la enfermedad (OR: 7,00). Concluyeron que los factores asociados a la asistencia discontinua con mayor significancia fueron: el hacinamiento, el tipo de trabajo

independiente y eventual, la falta de apoyo familiar, y no tener información básica sobre la enfermedad¹⁷.

I.2 Bases teóricas

La tuberculosis es un problema de salud pública de distribución mundial de predominancia en países en vías de desarrollo. Es una enfermedad infecciosa, bacteriana, altamente contagiosa, potencialmente curable, cien por ciento prevenible, usualmente crónica, que afecta fundamentalmente a los pulmones, pero que puede afectar también a muchos otros órganos.

Etiología y patogenia

La tuberculosis es producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, que es un microorganismo aeróbico estricto, inmóvil, no formador de esporas, carente de cápsula y de flagelos y perteneciente al género *Mycobacterium*¹⁸.

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa que más muertes en adultos causa en el mundo. Su reservorio principal es el ser humano puesto que el bacilo puede permanecer dentro del organismo por muchos años sin causar sintomatología denominada "infección tuberculosa". Esta infección tuberculosa ocurre en un tercio de la población mundial. Entre las personas infectadas un promedio de ocho millones, cada año desarrollan la enfermedad tuberculosa a nivel mundial.

La transmisión del *M. tuberculosis* se da fundamentalmente por vía aérea. El paciente con enfermedad tuberculosa, al hablar, estornudar, cantar, reír y fundamentalmente al toser elimina ininidad de pequeñas micro gotas de saliva y secreciones respiratorias en forma de aerosoles que están llenas de mico bacterias. Las microgotas más pequeñas (1-5um) son las que realmente causan la infección ya que son las que pueden llegar y depositarse en el alveolo. Tras la inhalación y el depósito de del bacilo en los pulmones pueden producirse lo siguiente.

- a) Los mecanismos de defensa del organismo pueden eliminar la bacteria sin producirse infección alguna
- b) El desarrollo de una infección tuberculosa

- c) Enfermedad inicial (enfermedad tuberculosa primaria)
- d) Enfermedad tuberculosa por reactivación. Cuando aparece una enfermedad activa después de años de la infección

Por lo tanto, cualquier persona, que está infectada, tiene bacilos en su organismo que puede producir una enfermedad activa en una fase posterior. Se considera que entre un 5% y un 10% de las personas infectadas pueden desarrollar una enfermedad tuberculosa a lo largo de su vida¹⁸.

Epidemiología

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades transmisibles más mortales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe mundial del 2014 se menciona que en 2013 contrajeron la enfermedad 9 millones de personas y que 1,5 millones, de los cuales 360 000 eran VIH-positivos, fallecieron por esta causa. La TB va decayendo lentamente de año en año y se calcula que entre 2000 y 2013 se salvaron 37 millones de vidas gracias a diagnósticos y tratamientos eficaces. Sin embargo, dado que la mayoría de las muertes por TB son evitables, la mortalidad de esta enfermedad sigue siendo inaceptablemente alta y hay que acelerar la lucha contra ella si se quieren alcanzar las metas mundiales para 2015, fijadas en el contexto de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM). Dicho informe muestra mayores cifras mundiales totales de nuevos casos de TB y de muertes por esta causa en 2013 que en años anteriores, hecho que refleja la utilización de más y mejores datos nacionales. Un suplemento especial del informe de 2014 destaca los progresos que se han hecho en la vigilancia de la TB farmacorresistente a lo largo de los dos últimos decenios, y las respuestas mundiales y nacionales que se han dado a este problema en los últimos años. A nivel mundial, la proporción de nuevos casos de TB multirresistente (TB-MR) fue del 3,5% en 2013 y no ha cambiado en los últimos años. No obstante, resulta muy preocupante que los niveles de resistencia y los malos resultados terapéuticos sean mucho mayores en algunas partes del mundo.

De los 9 millones de personas que se calcula que contrajeron la TB en 2013, más de la mitad (56%) pertenecían a las regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico

Occidental, y una cuarta parte a la de África, que también fue la que presentó mayores tasas de incidencia y mortalidad en relación con el tamaño de la población. Solo India y China representaron el 24% y el 11% de los casos, respectivamente.

Aproximadamente un 60% de los casos de TB y de las muertes ocurren en hombres, aunque la carga de la enfermedad también es elevada en las mujeres. La cifra estimada de mujeres fallecidas por TB fue de 510 000 en 2013, y más de una tercera parte de ellas eran VIH-positivas. Ese mismo año hubo 80 000 muertes por TB en niños VIH-negativos.

- Se calcula que 1,1 (13%) de los 9 millones de personas que contrajeron la TB en 2013 eran VIH-positivas. El número de personas fallecidas de TB asociada al VIH viene disminuyendo desde hace casi un decenio. Cuatro de cada cinco casos de TB VIH-positivos y de muertes por TB en pacientes VIH-positivos se producen en la Región de África.
- El ODM (Objetivos de Desarrollo del Milenio) consistente en detener y comenzar a reducir la incidencia de TB que se ha alcanzado a nivel mundial, en las seis regiones de la OMS y en la mayoría de los 22 países con gran carga de TB. En el mundo, la incidencia de la TB ha disminuido a un ritmo medio de aproximadamente un 1,5% al año entre 2000 y 2013.
- A nivel mundial, la tasa de mortalidad por TB ha tenido una disminución estimada del 45% entre 1990 y 2013, y la tasa de prevalencia de la enfermedad disminuyó en un 41% en el mismo periodo.
- Dos de las seis regiones de la OMS (Américas y Pacífico Occidental) han alcanzado las tres metas de reducción de la carga de TB (incidencia, prevalencia y mortalidad) para 2015. La Región de Asia Sudoriental parece estar en el buen camino para alcanzar las tres metas. Las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad están disminuyendo en las regiones de África, Mediterráneo Oriental y Europa, pero no con la rapidez necesaria para alcanzar las metas
- Se calcula que a nivel mundial, en 2013, el 3,5% de los nuevos casos y el 20,5% de los casos ya tratados con anterioridad tenían TB-MR. Esto

significa que en 2013 la cifra estimada de personas que contrajeron TB-MR fue de 480 000.

- Por término medio, se calcula que un 9,0% de los pacientes con TB-MR tenían TB ultrarresistente (TB-XR).
- Los progresos en la detección de la TB farmacorresistente se han visto facilitados por la utilización de nuevas pruebas diagnósticas rápidas.
- En 2013 se inició un tratamiento contra la TB-MR en 97 000 pacientes, es decir, tres veces más que en 2009. Sin embargo, 39 000 pacientes (más una cantidad desconocida de casos detectados en años anteriores) estaban en listas de espera y el desfase entre los diagnósticos y los tratamientos aumentó entre 2012 y 2013 en varios países.
- Los datos más recientes sobre los resultados terapéuticos corresponden a pacientes cuyo tratamiento para la TB-MR se inició en 2011. La tasa mundial de éxito fue del 48%. Cuatro de los 27 países con gran carga de TB-MR alcanzaron tasas de éxito iguales o superiores al 70%: Etiopía, Kazajstán, Myanmar, Pakistán y Vietnam. La debilidad de los sistemas de salud, la inexistencia de tratamientos eficaces y otros problemas terapéuticos son los responsables de las tasas de curación inaceptablemente bajas, y la respuesta a la TB-MR se ve gravemente dificultada por una financiación insuficiente. Es urgente la eliminación de estos obstáculos.
- Son necesarias cinco acciones prioritarias —desde la prevención hasta la curación— para resolver la epidemia de TB-MR: 1) tratamiento de gran calidad de la TB farmacosensible, con el fin de prevenir la TB-MR; 2) expansión de las pruebas rápidas y la detección de los casos de TB-MR; 3) acceso inmediato a una atención de calidad; 4) control de la infección, y 5) mayor compromiso político, en particular una financiación suficiente de las intervenciones actuales, así como de la investigación para desarrollar nuevos productos diagnósticos, fármacos y tratamientos. Productos para el diagnóstico de la TB y fortalecimiento de los laboratorios La introducción de nuevos productos diagnósticos está permitiendo diagnosticar y tratar correctamente a más casos de TB.
- La confirmación de la TB y de la farmacorresistencia mediante pruebas de laboratorio es fundamental para que las personas con signos y síntomas de TB sean diagnosticadas y tratadas correctamente. En 2013, un 58% de los

4,9 millones de casos de TB pulmonar notificados en el mundo se confirmaron bacteriológicamente mediante pruebas recomendadas por la OMS, entre ellas las pruebas rápidas tales como Xpert MTB/RIF.

- A fecha de junio de 2014, 108 países con acceso a Xpert MTB/RIF a precios privilegiados habían empezado a utilizar esta técnica, y cada trimestre se estaban adquiriendo más de un millón de cartuchos de prueba.
- A finales de 2013 la OMS amplió sus recomendaciones sobre el uso de Xpert MTB/RIF, incluyendo también el diagnóstico de la TB en niños y algunas formas de TB extrapulmonar¹⁹.

Tuberculosis multidrogorresistente

La tuberculosis drogorresistente (DR) es un nuevo e importante desafío en nuestra lucha contra la M. tuberculosis.

Luego de décadas durante las cuales los avances científicos hicieron posible que la TB fuera diagnosticada y tratada con relativa facilidad, esta nueva forma de enfermedad está alcanzando proporciones de epidemia alrededor del mundo y está nuevamente desafiando a la comunidad médica y a la raza humana.

En años recientes, la TB-DR ha llegado a ser una amenaza creciente para la salud pública mundial, una amenaza que ha generado miedo no solo en las comunidades científica y médica, sino también entre el público en general.

Los artículos publicados en las revistas médicas más renombradas del mundo han estado dando la alarma sobre las posibles consecuencias de este tipo de TB difícil de curar. El mensaje primordial que debe ser dado a todos aquellos responsables del manejo de los casos de TB es que, para todas las formas de TB-DR, la cura es posible con un manejo clínico y operativo óptimo de casos, incluyendo aquellos pacientes con un patrón de resistencia de muy larga data.

Obviamente, las probabilidades de éxito se reducen claramente al incrementarse los patrones de resistencia del paciente. Este es el motivo por el que se requiere tomar medidas urgentes.

La primera premisa que se debe tener en mente cuando se lidia con el desafío de los casos de TB-DR es que todos los pacientes son potencialmente curables con un buen manejo clínico y operativo. Esto se demostró en la era previa al descubrimiento de la rifampicina (R) y las fluoroquinolonas (FQ), cuando los pacientes con resistencia a la isoniacida (H) + estreptomina (S) + ácido paraaminosalicílico (PAS) eran muy similares a los actuales pacientes con TB extensamente drogoresistente (TB-XDR).

Por cierto, una serie de publicaciones de la era previa a la rifampicina mostraba que la combinación específica de tres medicamentos (a los que el organismo del paciente era sensible) podía alcanzar la conversión bacteriológica y tasas de curación en más de 90% de los casos.

También hay publicaciones recientes que demuestran que un porcentaje significativo de pacientes con TB multidrogoresistente (TB-MDR), así como casos de TB-XDR, pueden curarse con el tratamiento y manejo apropiados. Los problemas surgen al tratar de definir el mejor enfoque para tratar a estos pacientes, puesto que la evidencia sobre esta reciente epidemia es muy escasa y existe, desafortunadamente, más controversia que evidencia sobre el manejo de la TB-DR.

La constante lucha que se hizo en tratar de frenar la tuberculosis, tuvo un vuelco radical entre 1950 y 1970 con el embate de la investigación sobre medicamentos antituberculosos que curaban la mayoría de los casos. Simultáneamente, se realizó estudios para determinar por qué la M. tuberculosis podía volverse resistente a estos medicamentos.

La creencia que se sostenía ampliamente en dicho momento era que, para prevenir dicha resistencia, era necesario combinar un mínimo de tres medicamentos diferentes. Casi todos los siguientes medicamentos fueron descubiertos en dicha época: S, PAS, H, tioacetazona (Th), pirazinamida (Z), kanamicina (Km), amikacina (Am), viomicina (Vi), capreomicina (Cm), etionamida (Eth), cicloserina (Cs), clofazimina (Cf), R y etambutol (E).

Sin embargo, el optimismo inicial dio gradualmente paso al pesimismo debido a la aparición de formas más resistentes de TB y a la casi ausencia de nuevos descubrimientos sobre medicamentos en los últimos 45 años.

En la época de la gran revolución de los antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, solo las FQ han sido incorporadas al arsenal contra la TB. El actual armamento terapéutico ha demostrado ser insuficiente frente a la resistencia progresivamente virulenta del bacilo, que ha sacado ventaja de la práctica terapéutica inadecuada.

La M. tuberculosis ha continuado desarrollando la resistencia a un solo medicamento (monorresistencia), resistencia a más de un medicamento de primera línea (polirresistencia), resistencia a por lo menos H+R (TB-MDR), MDR mas resistencia a por lo menos una FQ y un inyectable de segunda línea (TB-XDR), y la recientemente nombrada, pero no aceptada universalmente, TB totalmente drogorresistente (TB-TDR), que es resistente a todos los medicamentos antituberculosos probados en el laboratorio.

Desafortunadamente, cuando hace más de 40 años se desarrolló una terapia de combinación farmacológica que condujo a la curación de la TB en solo 6 meses, los países con recursos económicos dejaron de investigar sobre nuevos medicamentos. El resultado ha sido que ahora hay únicamente una docena de medicamentos con capacidad de enfrentar una enfermedad que necesita por lo menos tres a cuatro medicamentos administrados de manera combinada para vencerla.

El medicamento más efectivo para luchar contra la M. tuberculosis es la Rimfampicina (R), probablemente el único capaz de matar al microorganismo agresor en todas las condiciones de crecimiento metabólico. La TB resistente a R es especialmente difícil de curar y ha tenido como resultado una menor prognosis en muchas regiones del mundo sin acceso al arsenal limitado de medicamentos anti tuberculosis.

Tal vez el segundo mejor medicamento es la Isoniazida (H), con su capacidad inigualable para matar los bacilos en su fase de división continua, lo que lo convierte en un arma crucial en las primeras semanas de tratamiento.

R y H son los dos mejores medicamentos para luchar contra la M. tuberculosis debido a que son los más efectivos, los mejor tolerados y los más económicos.

El tratamiento de la M. tuberculosis resistente a R+H es, por ende, menos efectivo, mucho más prolongado y muy pobremente tolerado.

Este desafío ha llevado a la acuñación de un término específico, la TB-MDR, para definir esta TB difícil de manejar. En los casos de TB-MDR, otras dos clases de medicamentos deben ser parte de todos los regímenes de tratamiento, porque son los más activos contra la M. tuberculosis frente a la resistencia a R+H.

Estos medicamentos son las FQ y los inyectables (amino glucósidos y polipeptidos).

Estas nuevas formas de TB-DR fueron un problema aislado y relativamente carente de importancia hasta hace aproximadamente 20 años. En los últimos 10 años o más, estas formas han adquirido proporciones epidémicas en grandes áreas en el mundo. Se pensó que la resistencia a la TB había sido erradicada en los años 1950 y la resistencia a la R, descrita por primera vez en los años 1970, no fue un tema de preocupación hasta bien entrados los años 1990. El uso masivo y por lo general indiscriminado de R entre los años 1970 y 1990 dio origen a una situación realmente preocupante.

El problema es que, debido a que los casos de TB-DR eran mundialmente bastante raros hasta el año 2000, estos casos fueron tratados en centros líderes de países ricos de acuerdo con criterios por lo general bastante dispares y con un manejo clínico altamente individualizado. Este manejo clínico individualizado es, según todo entender, insuficiente para lidiar con el problema de la TB-DR. Las oportunidades de éxito en el tratamiento dependen del manejo clínico y operativo apropiado de estos pacientes.

Actualmente, no hay virtualmente evidencia de calidad alguna para demostrar que un enfoque diagnóstico y/o terapéutico (es decir, sobre la base de estudios clínicos aleatorios) es mejor que otro. Las controversias, por ende, son considerablemente mayores que la evidencia sólida para el manejo clínico y operativo de estos pacientes.

Abundan los debates concernientes al mejor enfoque para lidiar con el patrón de resistencia de un paciente, la identificación de la mejor combinación de medicamentos, la duración del periodo de tratamiento intensivo y el rol de la cirugía en casos tan complejos. Por lo tanto, las recomendaciones internacionales actuales se basan en las opiniones de los expertos que las redactan confiando en la poca evidencia disponible. Pese a que dichas recomendaciones deben ser consideradas como válidas y deben seguirse, surgen numerosas preguntas y dudas en el manejo clínico y operativo del día a día.

Es entonces necesario analizar los aspectos más controversiales para diseñar el mejor tratamiento y manejo apropiado para estos pacientes, con el objetivo de ofrecer la gran oportunidad de curarse y reprimir la amenaza de nuevas presentaciones de TB incurable²⁰.

Conceptos básicos de la resistencia

Qué es la resistencia. Los agentes antimicrobianos son medicamentos utilizados para matar o suprimir la replicación de los microorganismos que infectan a huéspedes humanos. Los antibióticos que son eficaces en un organismo pueden no ser eficaces en otro, o pueden tener una menor eficacia debido a diversos factores.

De manera similar, hay diversos tipos de resistencia de la TB, que incluyen la resistencia natural, resistencia primaria, resistencia adquirida, resistencia combinada, resistencia entre pacientes nuevos, resistencia entre pacientes previamente tratados, monorresistencia, polirresistencia, resistencia a múltiples medicamentos y resistencia²⁰.

La farmacorresistencia (o multidrogorresistencia) asociada con la tuberculosis es consecuencia de la selección de mutantes resistentes en la población bacteriana secundaria a la destrucción de bacilos sensibles por los fármacos antituberculosos. Este problema se agrava considerablemente si se administra un tratamiento inadecuado, como la monoterapia directa o indirecta, la cual consiste en la ingestión de un solo fármaco antituberculoso o varios fármacos en concentraciones insuficientes. Este enfoque destruye rápidamente a los bacilos sensibles y permite la multiplicación de las cepas mutantes resistentes²¹.

¿Qué es la resistencia natural en la tuberculosis? El *Mycobacterium tuberculosis* posee la capacidad de experimentar una mutación espontánea, lenta pero constante, que da lugar a organismos mutantes resistentes. Este fenómeno natural está determinado genéticamente y varía según el fármaco utilizado. La probabilidad de resistencia espontánea a los distintos fármacos tuberculostáticos de primera línea es la siguiente²¹:

- **Isoniazida:** 1 cada 10^6 divisiones celulares
- **Rifampicina:** 1 cada 10^9 divisiones celulares.
- **Estreptomina:** 1 cada 10^6 divisiones celulares.
- **Etambutol:** 1 cada 10^5 divisiones celulares.
- **Pirazinamida:** 1 cada 10^5 divisiones celulares.

Categorías de farmacorresistencia

Se han establecido cuatro categorías diferentes de farmacorresistencia

Mono resistencia: resistencia a un fármaco antituberculoso.

Poli resistencia. Resistencia a más de un fármaco antituberculoso diferente de la isoniazida y la rifampicina.

Multidrogorresistencia. Definida como resistencia simultánea a la isoniazida y la rifampicina considerados como los dos fármacos de primera línea más potentes

y eficaces contra la tuberculosis, con o sin resistencia concurrente a otros fármacos de primera línea.

Resistencia extendida a los fármacos: resistencia a alguna fluoroquinolona, y a, por lo menos, uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de multidrogorresistencia

Resistencia en casos nuevos de TB (antes llamada “resistencia primaria”) es la farmacorresistencia en cultivos de pacientes sin antecedentes de tratamiento antituberculoso previo o en pacientes que recibieron un tratamiento previo de menos de un mes de duración. La resistencia en pacientes nuevos es un indicador del grado de transmisión de las cepas de *M.tuberculosis*

Resistencia en pacientes que recibieron tratamiento previo (antes llamada “resistencia adquirida”) es la resistencia en cultivos de pacientes que recibieron uno o más tratamientos previos de más de un mes de duración. Los pacientes que recibieron tratamiento previo también se designan como casos de retratamiento.

Los niveles de resistencia en pacientes que recibieron tratamiento previo siempre son mayores que en pacientes nuevos y son indicativos de la calidad del tratamiento previo; es decir, de la **calidad del control de la TB**.

Los términos “primaria” y “adquirida” se han descartado como terminología de la epidemiología, porque no siempre es posible determinar con certeza la causa de la farmacorresistencia en un paciente dado.

Es posible que un paciente sin antecedentes de tratamiento previo sea clasificado erróneamente en de la categoría de resistencia primaria, mientras que un caso de fallo terapéutico (y por lo tanto clasificado dentro de la categoría de resistencia adquirida) se puede deber a la resistencia de la cepa causal original y no a la adquisición de resistencia durante el tratamiento²¹.

Magnitud global del problema planteado por la TB-MDR

La epidemiología de la TB-MDR se complica por el hecho de que, a diferencia de muchas otras enfermedades infecciosas, el *Mycobacterium tuberculosis* causa la enfermedad solo en una minoría de pacientes infectados y en su duración de vida puede haber una activación tras la infección. La incidencia de TB-MDR varía ampliamente en diferentes poblaciones y regiones geográficas. La mayoría de estas diferencias se pueden atribuir a variaciones subyacentes de la prevalencia de infección; sin embargo, las verdaderas causas del aumento de la incidencia a menudo son difíciles de elucidar.

En estos casos, la epidemiología descriptiva ayuda a identificar poblaciones y grupos de riesgo que se deben tener especialmente en cuenta para asignar los escasos recursos de que se dispone.

Las notificaciones de casos de TB-MDR están aumentando con rapidez en distintas regiones del mundo, lo que implica una amenaza sanitaria sin precedentes. En un comienzo, los esfuerzos para evaluar la magnitud de la farmacorresistencia se vieron obstaculizados por las diferencias de los métodos de laboratorio y epidemiológicos utilizados. Por este motivo, en 1994, la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) desarrollaron un Proyecto Global sobre Vigilancia de Resistencia a los Fármacos Antituberculosos.

El objetivo de este proyecto es el de establecer los niveles de resistencia a los fármacos tuberculostáticos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomycin y etambutol) en poblaciones representativas de cada país mediante métodos normalizados. Se destacó la importancia de los métodos epidemiológicos para garantizar la representatividad de los grupos de pacientes evaluados y diferenciar los nuevos casos de TB de los casos de retratamiento. Simultáneamente se instituyó una red de Laboratorios de referencia supranacionales (SRL) para garantizar la calidad mediante la validación de los datos relativos a la sensibilidad a drogas.

Los informes mundiales de la OMS son los siguientes:

- Primer informe: 1994-1996
- Segundo informe: 1996-1999
- Tercer informe: 1999-2002
- Cuarto informe: 2002-2007
- Último informe mundial 2014

Entre 1994 y 2007 se evaluaron 116 países o regiones de países y se examinaron aislamientos provenientes de más de 250.000 pacientes. Cuarenta y siete países participaron en más de un estudio, lo que permitió establecer las tendencias de la farmacorresistencia.

Preocupa particularmente el hecho de que la magnitud de la farmacorresistencia se desconoce en muchas regiones del mundo con elevada carga de TB, como la mayor parte de China, India, la ex Unión Soviética, Nigeria e Indonesia. Para poder conocer con certeza la magnitud mundial de la farmacorresistencia es necesario completar esta información. No obstante, los datos derivados de la mitad de las naciones del mundo confirman que la TB-MDR es un problema grave en numerosos países.

Los resultados de las evaluaciones realizadas por la OMS ilustran el carácter ubicuo de la TBMDR: China, la India y la Federación de Rusia poseen la tasa más elevada de casos de MDR.

- Entre los nuevos pacientes, la mediana de prevalencia de TB-MDR según el informe más reciente de la OMS (2014) fue del 3.5% (informe global report 2014 de la OMS).
- Entre los pacientes que recibieron un tratamiento antituberculoso previo, la mediana de prevalencia de TB-MDR fue del 20.5%. (informe global report 2014 de la OMS).

Los servicios esenciales para controlar la TB sobre la base del diagnóstico y el tratamiento de los casos infecciosos y la incorporación de herramientas terapéuticas fundamentales fueron agrupados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la estrategia DOTS/TAES (tratamiento acortado estrictamente

supervisado) a principios del decenio de 1990 y se promocionaron como una estrategia mundial para el control de la TB. La estrategia DOTS/TAES ya ha sido aplicada en más de 200 países.

Los países que aplican esta estrategia a gran escala han obtenido resultados y mejorías notables en el control de la TB en plazos relativamente breves. A pesar del escepticismo y la resistencia inicial de muchos países a modificar sus estrategias de control de la TB para aplicar los principios de esta estrategia, los programas DOTS/TAES arrojaron resultados sistemáticamente satisfactorios en el curso de los últimos diez años.

Hasta el momento, no se conoce ninguna otra estrategia que permita obtener resultados similares. Basándose en los logros actuales, la mayor tarea para la próxima década será alcanzar las metas de desarrollo del Milenio, por lo que respecta a la tuberculosis.

Para alcanzarlas, se requiere una estrategia coherente que permita la aplicación del segundo Plan mundial para detener la tuberculosis, así como los objetivos de la alianza denominada *Alto a la Tuberculosis* (2006-2015). Esta es una estrategia cuya finalidad es que los resultados actuales sean sostenibles, que hace frente con eficacia a las dificultades y los problemas que subsisten, y mediante la cual se apoyan los esfuerzos desplegados para reforzar los sistemas de salud, erradicar la pobreza y promover los derechos humanos.

Factores de riesgo para TB farmacorresistente²¹

En pacientes que han recibido o están recibiendo tratamiento antituberculoso

- Fracaso a un tratamiento
- Ausencia de conversión bacteriológica de los bacilos copia al segundo mes de tratamiento en un paciente adherente que recibe un tratamiento apropiado y/o ausencia de mejoría o empeoramiento clínico de los hallazgos

radiográficos que no sean explicados por condiciones diferentes a la tuberculosis.

- Tratamiento, actual o previo, recibido de manera irregular (intermitente o errática) o no supervisado.
- Recaída: Reparición de positividad bacteriológica después haber terminado un tratamiento completo y apropiado con criterios de curación.
- Reingreso con bacteriología positiva después de haber cumplido criterio de abandono (suspensión del tratamiento por más de un mes).
- Tratamiento inapropiado por más de un mes.
- Terapia con menos de tres medicamentos.
- Dosis inapropiadas o mal absorción.
- Calidad desconocida o mala de los medicamentos recibidos.
- Lesión cavitaria extensa.

En pacientes con diagnóstico de TB que no ha recibido ni están recibiendo tratamiento antituberculoso

- Contacto de un caso confirmado por laboratorio como TB farmacorresistente.
- Personal de salud, exposición laboral en instituciones donde se atienden pacientes con TB farmacorresistente.
- Exposición laboral, residencia y en instituciones con prevalencia farmacorresistente (cuidadores, vigilantes, privados de la libertad, escolares y otros.).
- Residencia o procedencia de países o regiones con altas tasas de TB con farmacorresistencia.
- Tratamiento prolongado de problemas respiratorios, sin diagnóstico específico, con fluoroquinolonas, medicamentos antibióticos inyectados desconocidos.
- Tratamiento de un cuadro no reconocido de enfermedad clínica como TB latente.
- Coinfección TB VIH/SIDA

Grado de sospecha alto para TB farmacorresistente (MDR –XDR TB)²¹

Estos lineamientos presentan una diferenciación entre los factores de riesgo y los factores de riesgo alto - grado de sospecha alto. Dentro de este listado de factores de riesgo, hay unos que sugieren con mayor probabilidad la presencia de MDR TB, lo suficiente como para asumir como conducta terapéutica inmediata la iniciación de un esquema categoría IV. A continuación se presentan los factores de riesgo alto (sospecha o probabilidad alta) para farmacorresistente (MDR –XDR TB grado de sospecha alto)

Factores de riesgo alto para TB farmacorresistente (MDR –XDR TB grado de sospecha alto).

1. Fracaso de un tratamiento apropiado.
2. Ausencia de “conversión bacteriológica de la baciloscopía al segundo mes de tratamiento, en ausencia de mejoría o en presencia de empeoramiento clínico o de los hallazgos radiográficos*”, en un paciente adherente que recibe tratamiento apropiado.
3. Reingreso con bacteriología positiva después de haber cumplido criterio de abandono y de haber recibido un tratamiento de manera irregular (errática) por más de un mes o después de haber recibido un tratamiento inapropiado por más de un mes.
4. Recaída *temprana* reaparición de positividad antes de dos años, después de haber terminado un tratamiento completo y apropiado con criterios de curación. [19% de posibilidad global de MDR TB (no discriminada entre recaída temprana o tardía).
5. Exposición (contacto) a una persona con MDR TB o XDR TB confirmada (lineamientos para el manejo práctico de paciente s con tuberculosis farmacorreistentes Colombia 2013.

La tabla 1 describe los principales factores de riesgo asociados para la tuberculosis multidrogorresistente.

Tabla 1. Factores de riesgo para la TB-MDR

| Factor de riesgo | Comentario |
|---|---|
| Fallo de los regímenes de retratamiento y casos de TB crónicos | Los casos de TB crónicos se definen por la positividad persistente del esputo después de completar el régimen de retratamiento. En estos pacientes la tasa de TB-MDR es más elevada que en cualquier otro grupo (a menudo superior al 80%). |
| Exposición a un caso de TB-MDR comprobado | La mayoría de los estudios realizados muestran que los contactos íntimos de pacientes con TB-MDR presentan tasas muy elevadas de TB-MDR. Las recomendaciones relativas a los contactos de pacientes con TB-MDR se presentan en el Módulo 13. |
| Fallo del primer ciclo de quimioterapia breve (QB) | Son fallos de la QB los pacientes en tratamiento cuyo esputo da positivo cinco meses o más después de comenzado el tratamiento. No todos los fallos representan TB-MDR; el porcentaje de casos de TB-MDR depende de varios factores, como la inclusión o no de rifampicina durante la fase de continuación y la aplicación o no del DOT durante el tratamiento. |
| Fallo del tratamiento de la TB en el sector privado de salud. | Los regímenes antituberculosos que se utilizan en el sector privado son muy variables. Es esencial realizar una anamnesis farmacológica minuciosa. Si se emplearon isoniazida y rifampicina existe una alta probabilidad de TB-MDR. A veces, se utilizan tuberculostáticos de segunda línea; esta información es importante para planificar el tratamiento de la TB-MDR. |
| Recidivas y retorno tras interrupción de tratamiento, sin fallo terapéutico reciente | Los datos disponibles sugieren que la mayoría de los casos de recidiva y retorno, tras casos de interrupción, no supone TB-MDR. No obstante, algunos antecedentes pueden ser más indicativos de riesgo de TB-MDR; por ejemplo, el uso errático de los fármacos o las recidivas tempranas. Las recidivas en los primeros seis meses tras el tratamiento pueden tener tasas de TB-MDR similares a las de los fallos terapéuticos. |
| Exposición en instituciones con brotes epidémicos de TB-MDR o con una prevalencia elevada de TB-MDR | Los pacientes que se albergan con frecuencia en hogares para indigentes, la población carcelaria de varios países y los profesionales sanitarios que trabajan en clínicas y hospitales generalmente presentan tasas más elevadas de TB-MDR. |

| | |
|--|---|
| Residencia en zonas con una prevalencia elevada de TB- MDR | En numerosas zonas del mundo, las tasas de TB-MDR entre los nuevos casos son suficientemente altas para justificar la investigación sistemática de TB-MDR en todos los nuevos casos. |
| Antecedentes de tratamiento con fármacos tuberculostáticos de calidad deficiente o desconocida | El porcentaje de casos de TB-MDR atribuibles a fármacos de baja calidad se desconoce, pero se considera importante. Se sabe que en muchos países se administran fármacos de baja calidad. El mero hecho de que el medicamento provenga de un programa nacional contra la TB no garantiza que su calidad sea suficiente. Todos los fármacos deben ser de calidad garantizada. |
| Antecedentes de uso de otros fármacos que interfieren con la absorción de los compuestos tuberculostáticos | Los antiácidos que contienen aluminio o magnesio compiten selectivamente con los fármacos tuberculostáticos, especialmente con la isoniazida y las fluoroquinolonas. |
| Tratamiento en programas con un funcionamiento deficiente (sobre todo, por escasez reciente o frecuente de la reserva de fármacos) | Por lo general se trata de programas que no aplican la estrategia DOTS/TAES o programas DOTS/TAES con deficiencias de la gestión y la distribución de fármacos. |
| Trastornos coexistentes que provocan malabsorción o diarrea por aceleración del tránsito intestinal | La malabsorción puede reducir selectivamente las concentraciones séricas de los fármacos y puede afectar a pacientes VIH-negativos o VIH-positivos |
| Infección por el VIH en algunas situaciones | Se han registrado numerosos brotes epidémicos de TB-MDR en pacientes con VIH, y en algunas zonas del mundo el VIH es un factor de riesgo para la TB-MDR (véase el módulo 10). |

Fuente: Asociación Médica Mundial (2008, p. 85)

Estrategias para la identificación de casos TB-MDR

Hay una amplia gama de estrategias para la identificación y el tratamiento de pacientes con TBMDR o que corren un gran riesgo de contraerla. La PSD (prueba

de sensibilidad a drogas) *in vitro* desempeña un papel fundamental en casi todas estas estrategias y la norma recomendada consiste en instaurar el tratamiento para la TB-MDR después de su confirmación en el laboratorio. No obstante, esto puede ser inviable en zonas con insuficiente capacidad de laboratorio. Los programas deberían hacer hincapié en la realización de pruebas de sensibilidad a drogas para poder identificar casos de TB-MDR y, si no disponen de la capacidad necesaria, desarrollarla.

Cuando no existan una infraestructura adecuada de laboratorio ni los recursos suficientes para realizar pruebas de sensibilidad a drogas en todos los casos sospechosos de TB-MDR, se puede recurrir a otras estrategias para tratar empíricamente a los pacientes con TB-MDR²¹.

Estrategias para programas sin acceso a PSD. Los programas con insuficiente capacidad de laboratorio o escasos recursos para efectuar PSD en todos los pacientes pueden considerar estrategias basadas en la inscripción de pacientes de alto riesgo de TB-MDR en el programa de tratamiento de la TB-MDR, sin necesidad de una PSD individual.

Los tres grupos en los que se justificaría implementar esta estrategia son los siguientes:

- fallos del retratamiento con fármacos de primera línea y todos los casos de TB crónica;
- los casos de contactos íntimos sintomáticos con TB-MDR: se recomiendan regímenes terapéuticos para casos de contactos íntimos sintomáticos con TB-MDR.
- fallos de la quimioterapia corta con fármacos de primera línea: dado que en este grupo de pacientes la tasa de TB-MDR puede variar mucho, se recomienda documentar la tasa de TB-MDR, en los fallos de quimioterapia corta de primera línea, antes de decidir si está indicado el tratamiento de la TB-MDR sin realizar una PSD²¹.

Estrategias para programas con acceso a PSD. Se deben obtener no menos de dos muestras de esputo para cultivo, y la PSD se debe llevar a cabo con el cultivo más positivo. No es necesario duplicar sistemáticamente la PSD.

En los pacientes que recibieron un tratamiento previo es posible que los resultados de PSD previas ya no reflejen con precisión el perfil de resistencia de la cepa en el momento de la inscripción en el programa para el control de la TB-MDR. Por lo tanto, en todos los pacientes que recibieron tratamiento a partir de la realización de la última PSD está indicada la repetición de la prueba de sensibilidad a drogas.

Los casos pediátricos requieren algunas modificaciones de los criterios diagnósticos y terapéuticos. Sobre todo, en los niños pequeños puede ser imposible obtener muestras de esputo. En estos casos, se puede considerar un procedimiento más directo, como la aspiración con sonda nasogástrica para realizar el cultivo y la PSD. Las muestras destinadas al cultivo se deben procesar en esa misma hora, ya que los jugos gástricos destruyen las bacterias con bastante rapidez).

Los programas para el control de la TB-MDR no deben descartar el tratamiento de niños solo porque no es posible obtener muestras de esputo. Los niños con TB activa que son contactos íntimos de pacientes con TB-MDR pueden ingresar a regímenes planificados para el tratamiento de la TB-MDR. Los casos de infección por VIH también requieren una adaptación de los criterios diagnósticos y las indicaciones sobre el tratamiento.

El diagnóstico de la TB en pacientes infectados por el VIH resulta más complicado y puede confundirse con otras infecciones pulmonares o sistémicas. Las personas VIH positivo suelen tener TB con frotis negativo o TB extrapulmonar. Dado que la TB-MDR y XDR no detectada vienen asociadas con un alto índice de mortalidad en los pacientes VIH positivo, en muchos programas se realizan cultivos y PSD a todos los pacientes seropositivos con tuberculosis activa²¹.

Aplicación de la PSD rápida. En la medida de lo posible se recomienda realizar la prueba de una PSD rápida y precisa en todos los casos sospechosos de TB-MDR. Si este examen avala la presencia de TB-MDR se puede instaurar un régimen terapéutico empírico hasta contar con los resultados de la PSD completa.

En la mayoría de los casos, se puede recurrir a una PSD rápida que evalúe exclusivamente la resistencia a la rifampicina para determinar si está indicado el comienzo de un régimen para el tratamiento la TB-MDR; sin embargo, la concordancia entre la resistencia a la rifampicina y la presencia de TBMDR no es del 100%.

Uso de PSD para evaluar fármacos de segunda línea. No todos los programas para el control de la TB-MDR cuentan con la posibilidad de realizar PSD para evaluar fármacos de segunda línea; por este motivo, las estrategias diagnósticas y terapéuticas de muchos programas no se basan en esta modalidad. En general, en los programas para el control de la TB-MDR se recomienda realizar PSD con fármacos de segunda línea una vez que la cepa causal se haya identificado como MDR; no obstante, algunos programas recomiendan PSD con fármacos de segunda línea en una fase inicial si el índice de sospecha de TB-MDR es muy elevado y la mayoría de los casos de TB-MDR locales también son resistentes a los compuestos de segunda línea²¹.

Diagnóstico de TB-MDR

En la mayoría de los casos el desarrollo de la TB-MDR es insidioso y la enfermedad progresa en el curso de semanas a meses. Por este motivo, los pacientes a menudo restan importancia a los síntomas o mencionando que es debido al agotamiento, la falta de sueño o, sencillamente, al trajín cotidiano. En consecuencia, muchos pacientes tardan en pedir una consulta médica.

La TB-MDR también se puede acompañar de otros trastornos graves, como infección por el VIH, alcoholismo, insuficiencia renal, diabetes sacarina (diabetes mellitus), neoplasias o drogadicción, por mencionar solo algunos de ellos. Los signos y síntomas de estos trastornos y de sus complicaciones pueden

enmascarar o modificar los de la TB-MDR y ocasionar demoras o errores de diagnóstico durante un tiempo prolongado, especialmente en el caso de una infección por el VIH. Por lo tanto, es importante que en países con más incidencia de TB-MDR mantengan un índice de sospecha elevado²¹.

Signos y síntomas de TB-MDR²¹

Los signos y síntomas de TB-MDR son los mismos que los de la TB sensible a los tuberculostáticos.

La tos es el síntoma más frecuente de la TB-MDR pulmonar. En una fase evolutiva temprana la tos puede ser improductiva, pero a medida que se instalan la inflamación y la necrosis tisular generalmente se acompaña de la producción de esputo. La tos no es un síntoma específico de la TB-MDR, pero las infecciones agudas de las vías respiratorias generalmente remiten en el curso de una a dos semanas.

El dolor torácico secundario a la infiltración del parénquima pulmonar es un síntoma frecuente de la TB-MDR pulmonar activa. El dolor torácico también puede deberse a un neumotórax espontáneo, a un dolor pleurítico, así como a la enfermedad avanzada, siendo esta sordo y persistente.

La disnea secundaria al compromiso del parénquima pulmonar generalmente se manifiesta en TB-MDR pulmonar avanzada. La disnea usualmente es consecuencia de la fibrosis marcada o destrucción del pulmón o de una bronconeumonía tuberculosa. La TB-MDR puede provocar insuficiencia respiratoria grave.

La hemoptisis. Puede ser un síntoma de presentación de la TB-MDR pulmonar, pero no es necesariamente indicativa de un proceso activo de la enfermedad. La hemoptisis puede ser consecuencia de una bronquiectasia tuberculosa residual, la ruptura de un vaso sanguíneo dilatado en la pared de una cavidad antigua, una infección bacteriana o micótica (sobre todo por *Aspergillus* en la forma de un aspergí loma o micetoma) en una cavidad residual o la erosión de lesiones

calcificadas en la luz de un bronquio (bronco litiasis). En la TB-MDR pulmonar activa la hemoptisis es un hallazgo tardío y puede ser abundante.

Los **síntomas sistémicos** de TB-MDR comprenden fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, fatiga, anorexia y pérdida de peso. Es probable que algunas manifestaciones sistémicas, como la fiebre, el malestar general y la pérdida de peso, sean mediadas por citocinas, especialmente por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La fiebre generalmente se manifiesta como febrícula remitente o intermitente. La anorexia y la pérdida de peso generalmente comienzan en un estadio temprano y se agravan a medida que la enfermedad avanza. Los escalofríos y los sudores nocturnos son síntomas frecuentes pero inespecíficos.

Además pueden aparecer manifestaciones no relacionadas con el foco tuberculoso propiamente dicho. Estos signos comprenden alteraciones hematológicas, hiponatremia y trastornos psicológicos. Las alteraciones hematológicas más frecuentes comprenden la leucocitosis incluso con rangos leucemoides, algunos casos de leucopenia. La anemia es un hallazgo frecuente en la TB-MDR diseminada.

La TB-MDR extrapulmonar plantea un problema de diagnóstico más difícil. La TB-MDR extrapulmonar compromete regiones del cuerpo menos accesibles y las características de los sitios afectados determinan que una cantidad escasa de bacilos pueda provocar un daño importante.

Evaluación del paciente por una posible TB-MDR²¹

La evaluación inicial para identificar una posible TB-MDR ha de comprender:

- Una anamnesis clínica completa,
- Un examen físico,
- Estudios bacteriológicos para confirmar el diagnóstico.

Anamnesis clínica. Es importante interrogar a los pacientes de las cuales cabe sospechar que padecen TB-MDR acerca de los antecedentes de exposición a la TB-MDR y la TB, así como los antecedentes de tratamiento antituberculoso. Un tratamiento previo antituberculoso inconstante o interrumpido puede haber conducido a una TB-MDR.

También es importante determinar si existen otros problemas médicos; por ejemplo:

- Infección por el VIH,
- Diabetes sacarina,
- Enfermedad renal,
- Procesos malignos,
- Síndrome de mal absorción crónica,
- Tratamiento prolongado con corticoides,
- Otros regímenes inmunosupresores.

A todos los pacientes que no saben si son VIH positivos o VIH negativos se debe ofrecer asesoramiento y la posibilidad de efectuar un estudio voluntario.

Examen físico. El examen físico es un componente esencial de la evaluación de cualquier paciente. El examen físico no confirma ni descarta una TB-MDR, pero puede aportar valiosa información acerca del estado general del paciente y de otros factores que pueden afectar el tratamiento.

Los signos físicos de TB-MDR son inespecíficos; pero, a veces, ayudan a diferenciarla TB-MDR de otros trastornos. El paciente con TB-MDR puede estar delgado y pálido; febril o afebril, generalmente taquicárdico. Los dedos en palillo de tambor son indicativos de destrucción pulmonar importante y de sobre infección por microorganismos no tuberculosos, a menudo presentes en los casos de bronquiectasia, cáncer de pulmón, empiema y absceso pulmonar.

El examen del tórax, frecuentemente estertores matidez a la percusión o una respiración bronquial con una sibilancia localizada. Con frecuencia se puede auscultar un soplo anafórico en la zona correspondiente a una cavidad extensa. La tráquea puede estar lateralizada por un proceso fibrótico o cicatrizal.

Diagnóstico de laboratorio de la TB-MDR. La sospecha clínica de TB-MDR a menudo surge cuando el examen microscópico del esputo del paciente revela la persistencia de bacilos acidorresistentes, el cultivo continuo positivo para micobacterias tuberculosas o el pronóstico del tratamiento de la TB con fármacos de primera línea es insatisfactorio, a pesar del cumplimiento estricto por parte del paciente.

También cabe la sospecha de TBMDR por razones epidemiológicas; por ejemplo, cuando una persona ha estado expuesta a un paciente con TB-MDR confirmada. Sin embargo, como sabemos los signos y síntomas de TB-MDR son inespecíficos siendo diagnóstico diferencial de otras enfermedades.

Por todo lo expuesto, para el diagnóstico de TB-MDR se exige la demostración de resistencia *in Vitro* a la isoniazida y a la rifampicina en un aislamiento de *M. tuberculosis* procedente del paciente; es decir, el diagnóstico de TB-MDR siempre es un diagnóstico de laboratorio. La presentación clínica de los pacientes con TB-MDR es similar a la de los pacientes con TB sensible a los tuberculostáticos.

A menudo, el primer indicio de que un paciente pueda albergar organismos drogorresistentes es que este no responde al tratamiento, a pesar de un cumplimiento terapéutico documentado. Esta sospecha generalmente es fortalecida por el hallazgo de frotis de esputo y cultivo positivos, los cuales se deben someter a una prueba de sensibilidad a drogas (PSD) para su confirmación. La calidad de la PSD reviste una importancia fundamental y afecta directamente al tratamiento.

La PSD es un procedimiento complejo y el riesgo de error es elevado. Un solo informe de laboratorio con diagnóstico de TB-MDR no acompañado de pruebas

clínicas que lo avalen se debe considerar con cautela y requiere que se efectúen investigaciones de seguimiento.

El definir un paciente con diagnóstico de TBMDR trae consecuencias muy graves y debe ser establecida solo por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con TB-MDR.

No se puede diagnosticar TB-MDR basándose en el aspecto físico o los signos y síntomas exclusivamente. El diagnóstico definitivo de TB-MDR requiere resultados del cultivo y de la prueba de sensibilidad a drogas

Microscopia. Si bien la microscopia directa es la piedra angular del diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible a los tuberculostáticos, este método no permite establecer diferencias entre *M. tuberculosis* sensibles y drogorresistentes ni entre distintas especies de micobacterias. En consecuencia, las principales aplicaciones de la microscopia en la TB-MDR se limitan a las siguientes:

- Evaluación del grado de inefectividad del paciente,
- la selección de muestras para distintos métodos de cultivo y PSD,
- la confirmación de que los microbios que se desarrollan en la superficie o el interior de medios de cultivo artificiales son bacilos ácido alcohol resistente y no microorganismos contaminantes.

La sensibilidad de la microscopia de esputo comparada con la del cultivo se sitúa entre el 30% y el 60%, dado que para poder observar bacilos es necesaria la presencia de, por lo menos, 5.000 a 10.000 organismos por mililitro de esputo, y el examen permite observar solamente una pequeña parte del esputo.

El tiempo para obtener el resultado del examen microscópico debería ser menor de 48 horas, aunque ello depende de la carga de trabajo y del tiempo necesario para el transporte de la muestra al laboratorio.

Los resultados se comunican como “positivo/negativo para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR)” y como valores cuantitativos, dado que la cuantificación

puede servir de indicio de la gravedad de la enfermedad. La cuantificación de los resultados de la baciloscopia de esputo se atiende a las siguientes normas internacionales:

Cantidad de BAAR identificados en un frotis Resultado comunicado²²

Tabla 2. Informe de resultados de baciloscopia de esputo

| | |
|---|--|
| No se observan bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en 100 campos observados | Negativo(-) |
| Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados (paucibacilar)* | Número exacto de bacilos en 100 campos |
| Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados (10-99 bacilos en 100 campos) | Positivo (+) |
| De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados | Positivo (++) |
| Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados. | Positivo(+++) |

*Si se observa de 1 a 9 BAAR en 100 campos microscópicos, leer otros 100 campos microscópicos. Si persiste el resultado se anotará el hallazgo en el registro y la muestra se enviará para cultivo.

Fuente: Ministerio de Salud (noviembre de 2013).

Diagnóstico de la resistencia a medicamentos anti-tuberculosis²²

1. Pruebas rápidas para la detección de tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR)

Las pruebas rápidas fenotípicas y moleculares para la detección de TB MDR son:

a. Prueba MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility). Es una prueba fenotípica de tamizaje directa a partir de muestras de esputo con baciloscopia positiva o negativa, indicada antes o durante el tratamiento anti tuberculosis. Diagnostica de manera simultánea tuberculosis y la resistencia a isoniacida y rifampicina.

Es realizada por el INS y los Laboratorios de Referencia Regional validados por el INS. Los resultados se obtienen en promedio entre 7 a 14 días desde el inicio de la prueba. La prueba está indicada para la detección de resistencia a isoniacida y rifampicina en pacientes con TB pulmonar frotis positivo o negativo.

b. Prueba Nitrato Reductasa (Griess). Es una prueba fenotípica de tamizaje directa que se realiza a partir de muestras de esputo con baciloscopía positiva (una cruz o más). Detecta resistencia a isoniacida y rifampicina. Es realizada en Laboratorios de Referencia validados por el INS. Los resultados se obtienen entre 14 a 28 días desde el inicio de la prueba. La prueba está indicada para la detección de resistencia a isoniacida y rifampicina en pacientes con TB pulmonar frotis positivo. Debido a la limitación de su indicación; circunscrita a casos con TB pulmonar frotis positivo; los laboratorios que hacen esta prueba deben migrar hacia la prueba molecular de sondas de ADN.

c. Sistema automatizado en medio líquido MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube). Es una prueba fenotípica de diagnóstico de tuberculosis y de sensibilidad a medicamentos de primera línea (isoniacida, rifampicina, estreptomycin, etambutol y pirazinamida). El resultado se obtiene entre 4 a 12 días desde que el cultivo es informado como positivo. Es realizada en el INS y en Laboratorios Regionales o Intermedios autorizados por el INS.

La prueba está indicada para la detección de TB pulmonar y extrapulmonar a partir de muestras de esputo, aspirados bronquiales, aspirado gástrico, líquidos corporales (excepto sangre y orina), y de tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea, en los siguientes casos:

- TB en menores de 15 años.
- TB en trabajadores y estudiantes de salud.
- TB en personas coinfectadas con VIH-SIDA.
- TB en personas con comorbilidad: diabetes, cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, otros.
- TB en el sistema nervioso central y otras muestras extrapulmonares.

d. Prueba molecular de sondas de ADN. Es una prueba molecular, tanto de manera directa como indirecta, que detecta mutaciones asociadas a la resistencia a isoniacida y rifampicina, a partir de una muestra de esputo con baciloscopia positiva o cultivos de micobacterias positivos, además de identificar el complejo *M. tuberculosis*. Los resultados están disponibles en 72 horas desde la recepción de la muestra en el laboratorio. Se realiza en el INS y en Laboratorio Regionales e Intermedios de la Red de Laboratorios de Salud Pública autorizados por el INS.

Indicaciones:

- Detección directa de resistencia a isoniacida y rifampicina e identificación del complejo *M. tuberculosis* en pacientes con TB pulmonar frotis positivo, a partir de una muestra de esputo, antes o durante el tratamiento.
- Detección indirecta de resistencia a isoniacida y rifampicina e identificación del complejo *M. tuberculosis* en pacientes con TB pulmonar o extra-pulmonar a partir de un cultivo positivo.

No se debe usar esta prueba para monitorear la respuesta al tratamiento anti tuberculosis ya que puede detectar ADN de bacilos muertos por un tratamiento efectivo. La prueba molecular de sondas de ADN para medicamentos de segunda línea está indicada para identificar TB XDR en casos de TB MDR multi-tratados, fracasos a esquemas con medicamentos de segunda línea y en contactos de casos de TB XDR.

2. Pruebas de sensibilidad convencionales a medicamentos de primera y segunda línea

Las pruebas de sensibilidad (PS) convencionales a medicamentos anti-tuberculosis de referencia en el país son:

a. Método de las proporciones en agar en placa (APP) para medicamentos de primera y segunda línea. Esta prueba es realizada por el Laboratorio de Micobacterias del INS a partir de cultivos positivos de micobacterias. Las indicaciones son:

- Paciente con PS rápida o convencional de primera línea que indique resistencia a isoniacida, a rifampicina o a ambos medicamentos (TB MDR) antes o durante el tratamiento.
- Paciente con diagnóstico de TB resistente en tratamiento con medicamentos de segunda línea y con inadecuada evolución clínica y bacteriológica (para evaluar amplificación de resistencia).

a. **Método de proporciones indirecto en medio Lowenstein-Jensen para medicamentos de primera línea.** Está indicada a partir de cultivos de micobacterias positivas de casos de TB extrapulmonar y en los casos de TB pulmonar frotis negativo cultivo positivo, donde no se disponga de la prueba MODS o la prueba molecular a partir del cultivo por sondas de ADN. La ESN PCT en coordinación con el INS revisará y actualizarán cada 2 años la vigencia del uso de las pruebas diagnósticas.

3. Procedimiento para la detección de tuberculosis resistente por pruebas rápidas

Toda persona con tuberculosis pulmonar debe ser evaluada por pruebas rápidas para detectar la resistencia a isoniacida y rifampicina antes de iniciar el tratamiento:

- Toda persona con TB pulmonar frotis positivo nuevos y antes tratados (recaídas, abandonos recuperados y fracasos a medicamentos de primera línea), debe ser evaluado por las pruebas moleculares de sondas de ADN, prueba MODS o pruebas convencionales.
- Toda persona con TB pulmonar frotis negativo debe ser evaluado por la prueba MODS o pruebas convencionales (previo cultivo positivo).
- Toda persona con PS rápida resistente a isoniacida o rifampicina, debe tener un resultado de PS a medicamentos.

El resultado de las pruebas rápidas moleculares debe obtenerse dentro de los 3 días hábiles de recibida la muestra en el laboratorio, a través del sistema NETLAB. Los laboratorios deben garantizar el registro oportuno del resultado de

las pruebas de sensibilidad en el sistema NETLAB. Las pruebas rápidas para detectar resistencia a isoniacida y rifampicina no deben realizarse en pacientes que ya tienen el diagnóstico confirmado de TB MDR, salvo indicación del médico consultor.

4. Todos los laboratorios públicos y privados deben reportar su producción de pruebas de diagnóstico de tuberculosis en el informe bacteriológico trimestral a la ESN PCT²²

Tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente

Los tuberculostáticos de primera línea son la piedra angular del tratamiento moderno de la TB, debido habida cuenta de la vasta experiencia adquirida en su uso, la eficacia comprobada, la buena tolerancia y el bajo costo de estos fármacos. Los principales tuberculostáticos de primera línea son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomina²².

Tabla 3. Clases de agentes tuberculostáticos

| Grupo | Medicamentos |
|---|---|
| Grupo 1 Agentes de primera línea | Isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), piramizamida (Z), rifabutina (Rfb), esterptomina (S) |
| Grupo 2 Agentes inyectables de segunda línea | Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm) |
| Grupo 3 Fluoroquinolonas | Levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx) |
| Grupo 4 Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales | Etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-aminosalicílico (PAS) |
| Grupo 5 Agentes con evidencia limitada | Clofazilina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina / clavulánico (Amx/clv), meropenem (Mpm), imipenem/cilastatina (lpm/Cln), tioridazina (Tio) |

Fuente: MInisterio de Salud (noviembre de 2013).

Selección de fármacos y diseño de régimen²¹

Tabla 4. Cómo diseñar un régimen de tratamiento de la TB-MDR

| | | |
|--------|---|---|
| PASO 1 | Utilícese cualquiera de los fármacos disponibles Grupo 1: tuberculostáticos de primera línea orales pirazinamida etambutol | Empiece con cualquier fármaco de primera línea que tenga eficacia segura o muy probable. Si un fármaco de primera línea tiene muchas probabilidades de provocar resistencia, no lo utilice. Por ejemplo, la mayoría de los regímenes de la categoría IV utilizados en los fracasos terapéuticos de la categoría II excluyen el etambutol porque los antecedentes de tratamiento demuestran que existen grandes probabilidades de resistencia) |
| PASO 2 | Más uno de los siguientes Grupo 2: Agentes inyectables Kanamicina (o amikacina) Capreomicina Estreptomicina | Añada una fluoroquinolona basándose en la PSD y en los antecedentes de tratamiento. En los casos en los que sospeche resistencia a la ofloxacina o TB-XDR, administre una fluoroquinolona de última generación, pero no dependa de ella como uno de los cuatro fármacos básicos. |
| PASO 3 | Más uno de los siguientes Grupo 3: Fluoroquinolonas Levofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina | Añada una fluoroquinolona basándose en la PSD y en los antecedentes de tratamiento. En los casos en los que sospeche resistencia a la ofloxacina o TB-XDR, administre una fluoroquinolona de última generación, pero no dependa de ella como uno de los cuatro fármacos básicos. |
| PASO 4 | Elija uno o más de los siguientes Grupo 4: Bacteriostáticos de segunda línea orales Ácido paraaminosalicílico Cicloserina (o terizidona) Etionamida (o protionamida) | Añada medicamentos del grupo 4 hasta que tenga al menos 4 fármacos eficaces. Base su elección en los antecedentes de tratamiento, los efectos adversos y el coste. No hay PSD normalizadas para los medicamentos de este grupo. |
| PASO 5 | Elija uno o más de los siguientes Grupo 5: Fármacos de eficacia dudosa en el tratamiento de la TB farmacorresistente Clofazimina Linezolid Amoxicilina/clavulanato Tioacetazona** Imipenem/cilastatina Isoniazida en dosis elevadas Claritromicina | Si no consigue reunir 4 fármacos eficaces de los grupos 1 a 4 contemple la posibilidad de añadir algún fármaco del grupo 5 tras consultar con un experto en TB-MDR. Si necesita algún fármaco de este grupo, se recomienda que añada, por lo menos, dos. No hay PSD normalizadas para los fármacos de este grupo. |

Fuente: Asociación Médica Mundial (2008, p. 85)²¹

Tabla 5. Dosis de medicamentos empleados en el tratamiento de tuberculosis

| Fármacos | Siglas | Dosificación diaria | Dosis máxima/día | Presentación |
|---|---------|--|------------------|--|
| Acido para-amino salicílico | PAS | 150 mg / kg | 12g | sachet 4g |
| Amikacina | Am | 15 mg/Kg | 1 gr | Ampolla x 500 y 1000 mg |
| Amoxicilina/ácido clavulánico | Amx/Clv | 20 – 40 mg/Kg | 2000 mg | Tableta x 500/125 mg |
| Capreomicina | Cm | 15 mg / Kg | 1 gr | Ampolla x 1000mg. |
| Ciprofloxacina | Cpx | 25 mg / kg | 1500 mg | Tableta x 500 mg |
| Cicloserina | Cs | 15 mg/Kg | 1 gr | Tableta x 250 mg |
| Claritromicina ^b | Clr | 7,5 mg/Kg c/12h | 1 gr | Tableta x 500 mg |
| Clofazimina ^b | Cfz | 3 – 5 mg/kg/día | 200 – 300 mg | Tableta x 100 mg |
| Etambutol | E | 20 – 25 mg / kg | 1600 mg | Tableta x 400 mg |
| Estreptomina | S | 15 mg / Kg | 1 gr | Ampolla x 1000 mg |
| Etionamida | Eto | 15 mg / kg | 1 gr | Tableta x 250 mg |
| Imipenem/cilastina ^b | lpm/Cln | 500 - 1000 mg EV c/6Hs o 1 gramo c/12 H (30 mg/Kg/día) | 2000 mg | Ampolla x 500 mg |
| Isoniacida a altas dosis ^b | H | 15 mg/kg/día | 900 mg | Tableta x 100 mg |
| Kanamicina | Km | 15 mg / Kg | 1 gr | Ampolla x 1 gr. |
| Levofloxacina | Lfx | 10 - 15 mg/Kg | 750 - 1000 mg | Tableta x 250 y 500 mg |
| Meropenem ^b | Mpm | 20-40 mg/Kg c/8h | 3000 mg | Ampolla x 500 mg |
| Moxifloxacino | Mfx | 10 mg/Kg | 400 mg | Tableta x 400 mg |
| Pirazinamida | Z | 25 - 30 mg / kg | 2000 mg | Tableta x 500 mg |
| Rifabutina | Rfb | 5mg/K | 300 mg | Tableta x 150 mg |
| Rifampicina | R | 10 mg/Kg | 600 mg | Cápsulas 300 mg Jarabe 100 mg/5ml |
| Tioridazina ^{b,c} | Tio | 0,5 - 3 mg/Kg / d | 200 mg | Tableta x 100 mg |
| ^a No se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ^b Estos medicamentos son usados para el tratamiento de TB XDR ^c Iniciar con 25 mg/día e incrementar progresivamente hasta dosis máxima | | | | |
| Linezolid ^{a, b} | Lzd | Adultos: 10 - 20 mg/Kg Niños: 20 mg/Kg/día en 2 dosis | 600 mg | Tableta x 600 mg |
| Tiocetazona ^{a, b} | Thz | 150 mg (dosis usual) | 150 mg | Tableta con 150 mg de TH y 300 mg de INH |

Fuente: Ministerio de Salud (noviembre de 2013)²².

a. Esquema estandarizado

Indicación

Paciente con factores de riesgo para TB MDR y en quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una PS rápida o convencional para iniciar tratamiento. Es indicado por el médico consultor²².

Esquema:

Primera Fase: 6-8 meses (EZLfxKmEtoCs) diario

Segunda Fase: 12-16 meses (EZLfxEtoCs) diario

b. Esquemas Empíricos

Indicaciones

- Paciente con diagnóstico de TB resistente según PS rápida.
- Paciente con diagnóstico de TB resistente según PS convencional sólo a medicamentos de primera línea.
- Paciente que es contacto domiciliario de un caso de TB resistente y en quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una PS rápida o convencional para iniciar tratamiento. En este caso en el esquema se basa en el tratamiento del caso índice. Es indicado por el médico consultor.

De acuerdo al resultado de las pruebas rápidas a isoniacida y rifampicina se establecen los esquemas empíricos definidos en la tabla 6 de la presente Norma Técnica de Salud²².

Tabla 6. Esquemas empíricos para Tb resistente basados en la PS rápida a H y R

| Resultado | | | |
|------------------------------------|---|--|---|
| PS rápida | Esquema empírico | Duración | Comentario |
| TB H resistente | 2 (REZLfx)/7 (RELfx) | Terapia diaria excepto domingos por 9 meses | Ajustar estos esquemas según resultado de PS convencional a medicamentos de |
| TB R resistente | 6 – 8 (HEZLfxKmEtoCs) / 12 (HEZLfxEtoCS) | Terapia diaria excepto domingos 12 a 18 meses | 1 y 2 línea |
| TB H y R resistente (TB MDR) | 6 – 8 (EZLfxKmEtoCs) / 12 – 16 (EZLfxEtoCs) | Terapia diaria excepto domingos ≥ 18 meses | |

Fuente: Ministerio de Salud (noviembre de 2013).

C. Esquemas Individualizados

Indicación

Paciente con diagnóstico de TB resistente con resultados de una PS convencional para medicamentos de primera y segunda línea.

Casos de TB mono o polirresistente. En casos de TB mono o poli resistente a medicamentos de primera línea, los esquemas individualizados deben darse de manera diaria de lunes a sábado.

La tabla 7 muestra los esquemas de tratamiento de tuberculosis mono o polirresistentes, indicados por el médico consultor de acuerdo al perfil de resistencia del paciente²².

Tabla 7. Esquemas para TB mono o polirresistente

| Perfil de Resistencia | Esquema de tratamiento diario | Duración (meses) |
|-----------------------|--|------------------|
| H | 2RZELfx / 7RELfx | 9 |
| H + S | 2RZELfx / 7RELfx | 9 |
| H + E | 2RZLfxS / 7RZLfx | 9 |
| H + E + S | 2RZLfxKm / 7RZLfx | 9 a 12 |
| H + Z | 2RELfxS / 7RELfx | 9 a 12 |
| H + E + Z | 3RLfxEtoS / 15 RLfxEto | 18 meses |
| Z | 2RHE / 7 RH | 9 |
| E | 2RHZ / 4 RH | 6 |
| R | 3HEZLfxKm/9HEZLfx | 12 a 18 |
| Otras combinaciones | Según evaluación del médico consultor y el CRER / CER - DISA | |

Fuente: Ministerio de Salud (noviembre de 2013).

Casos de TBMDR/XDR²²

Los esquemas individualizados para TBMDR serán elaborados por el médico consultor y revisados posteriormente por el CRER / CER- DISA.

Los esquemas para TBXDR serán elaborados por el médico tratante de las UNETs y revisados por el CNER.

El esquema individualizado para el paciente con TB MDR/XDR debe elaborarse considerando los siguientes principios:

Incluir por lo menos 4 medicamentos antituberculosos de segunda línea a los que son sensibles o nunca fueron administrados en el paciente. Dentro de ellos debe indicarse una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea.

Debe incluir pirazinamida por su potencial beneficio clínico. Usar etambutol cuando se demuestre que la cepa es sensible.

La historia de exposición a medicamentos antituberculosis: Evaluación detallada de los medicamentos utilizados, dosificaciones recibidas, historial de adherencia, uso de terapia directamente observada en boca, otros.

Los resultados de las PS a medicamentos de primera y segunda línea disponibles.

El historial de contactos y sus perfiles de sensibilidad a medicamentos. Los antecedentes de abandono o tratamiento irregular.

Utilizar medicamentos del quinto grupo solamente en los casos de TB XDR en los que no se puede elaborar un régimen efectivo con medicamentos de los grupos 1 al 4.

Los pacientes con TB XDR y aquellos con indicaciones de medicamentos del quinto grupo deben:

- Iniciar su tratamiento internados en las UNETs, por lo menos 2 meses, en ambientes con adecuado control de infecciones.
- Recibir los medicamentos parenterales por catéteres subcutáneos de larga duración.
- Al alta hospitalaria, la continuación del tratamiento será en instituciones o en domicilios acondicionados con medidas de control de infecciones.

Duración del tratamiento y el uso de inyectables en TB resistente²²

- La duración total de los tratamientos para TB resistente es guiada por la conversión de los cultivos.

- La duración del tratamiento de la TB mono y polirresistente varía entre 9 y 18 meses.
- La duración del tratamiento para la **TB MOR** no debe ser menor a 18 meses.
- En los casos de TB XDR la duración del tratamiento será individualizada, debiendo recibir por lo menos 24 meses

La prolongación del tratamiento mayor a 24 meses siempre debe ser autorizada por el CRER 1 CER - OISA y notificada a la ESN PCT.

En casos de TB MOR se debe administrar los inyectables de segunda línea diariamente hasta lograr la conversión bacteriológica; posteriormente, la administración debe ser intermitente, tres veces por semana, hasta contar con 4 cultivos negativos mensuales consecutivos hasta completar un máximo de 6 a 8 meses de terapia con inyectables, salvo indicación del médico consultor.

En los casos de TB XDR la duración de los carbapenems e inyectables de segunda línea será determinado de acuerdo a la evolución clínica, bacteriológica y radiológica evaluada por los médicos tratantes de la UNET en coordinación con el CNER.

Administración del tratamiento antituberculosis²²

Todo paciente diagnosticado de tuberculosis debe recibir orientación y consejería y debe firmar el consentimiento informado antes del inicio del tratamiento.

La administración de tratamiento debe ser directamente supervisado en boca.

Los medicamentos deben administrarse de lunes a sábado (incluido feriados), una (01) hora antes o después de ingerir alimentos. En días feriados el EESS debe implementar estrategias locales para cumplir con la administración del tratamiento correspondiente de manera supervisada.

Los medicamentos de primera y segunda línea deben administrarse en una sola toma diaria, excepto etionamida, cicloserina y PAS que se deben administrar de manera fraccionada en 2 tomas. Directamente supervisadas, para mejorar la tolerancia.

Debe garantizarse el cumplimiento total de las dosis programadas. Si el paciente no acude a recibir la dosis correspondiente, el personal del EESS debe garantizar su administración dentro de las 24 horas siguientes y continuar con el esquema establecido.

Por cada 250 mg de cicloerina debe administrarse 50 mg de piridoxina (vitamina B6) por vía oral.

La administración de ácido para-amino salicílico (PAS) debe ser con bebidas o alimentos ácidos. El PAS en sachet debe mantenerse refrigerado.

I.3 Definición de términos

Abandono recuperado. Cuando el paciente deja de asistir al tratamiento durante 30 días consecutivos. Reingresa con baciloscopia o cultivo positivo, incluso con bacilo copia negativa pero con evidencia clínica y radiológica.

Características sociodemográficos. Características biológicas socioculturales que están presentes en la población sujeto a estudio. Se refiere al estudio de la población con respecto a la edad, sexo, grado de instrucción, estado civil, ocupación, etcétera, del individuo.

Características clínicas. Se refiere a aquellas cualidades que permiten identificar un sujeto portador de una TB-MDR síntomas y signos como una tos seca, tos productiva, hemoptisis, disminución de peso, disnea, radiografía de tórax compatible con cuadro específico.

Contacto tuberculoso. Las personas expuestas o relacionadas que comparten temporalmente un espacio en común con un paciente con diagnóstico de tuberculosis ya sea pulmonar o extrapulmonar

Comorbilidad. Un paciente con diagnóstico de TB-MDR que además tiene la presencia de una o más enfermedades asociadas.

Irregularidad en el tratamiento. Como la inasistencia al tratamiento antituberculoso por uno o más días.

Multidrogorresistente. Se produce cuando el paciente tiene una prueba de sensibilidad y se demuestra que el bacilo es resistente por lo menos a isoniacida y rifampicina, los medicamentos de 1ra línea más potentes contra la Tuberculosis

Nuevos: pacientes sin antecedentes de tratamiento de la TB o la TB-MDR (o menos de un mes de tratamiento antituberculoso)

Prevalencia. Número total de casos de enfermos para un tipo específico de enfermedad, en un momento o en un periodo determinado.

Recaída. Estado en el que deviene un paciente que habiendo culminado el tratamiento, declarado curado (confirmado con bacteriología negativa) y dado de alta; posteriormente regresa con síntomas evidentes de enfermedad activa.

Abandono recuperado. Cuando el paciente deja de asistir al tratamiento durante 30 días consecutivos. Reingresa con baciloscopía o cultivo positivo, incluso con bacilo copia negativa pero con evidencia clínica y radiológica.

Tratados anteriormente solo con fármacos de primera línea: pacientes con antecedentes de tratamiento de la TB; es decir, con fármacos tuberculostáticos de primera línea.

Tratados anteriormente con fármacos de segunda línea: pacientes con antecedentes de tratamiento de la TB-MDR; es decir con fármacos tuberculostáticos de segunda línea.

Tuberculosis multidrogorresistente: cuando en la prueba de sensibilidad el bacilo es resistente por lo menos a isoniacida y rifampicina, los medicamentos de 1ra línea más potentes contra la Tuberculosis



CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

II.1 Tipo y diseño de investigación

Es un estudio cuantitativo, retrospectivo, analítico, epidemiológico, observacional, y no experimental transversal.

Por el enfoque, es un estudio cuantitativo, porque la variable se midió utilizando una escala numérica y los datos se procesaron mediante la estadística descriptiva e inferencial; retrospectivo, porque se recogió información previamente consignada en la historia clínica de los pacientes;

Es un estudio analítico porque analizó los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. Se pretendió describir la tendencia de estos factores. La finalidad fue indagar en la incidencia de los factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente.

Por el diseño, es estudio epidemiológico, no experimental transversal. Es epidemiológico porque es de tipo observacional, ya que el fenómeno estudiado se describió tal cómo se manifestó en la realidad, es decir sin intervención; solo se estudiaron variables incluidas en la categoría de la morbimortalidad y eventos la salud en poblaciones humanas.

Es no experimental porque no se manipularon variables; estas se midieron en el estado en que se encontraban al momento de realizar la investigación; transversal, porque las mediciones se realizaron en un solo momento, evaluando las historias clínicas de los pacientes atendidos la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

II.2 Población y muestra

La población total con diagnóstico de tuberculosis en todas sus formas, atendida en el 2014 en la Red Asistencial Almenara, estuvo formada por 297 casos. De estos, 89 casos estuvieron en la categoría de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR); el resto (208 casos) estuvo en la categoría de tuberculosis no multidrogorresistente (TB-MDR).

Se calculó una muestra probabilística usando el programa Stats, considerando los siguientes parámetros:

- Tamaño del universo: 297
- Error máximo aceptable: 5%
- Porcentaje estimado de la muestra: 50%
- Nivel deseado de confianza: 95%
- Tamaño de la muestra: 168 (número de pacientes encuestados).

En la muestra final se incluyeron los 89 pacientes diagnosticados con tuberculosis multidrogorresistente y 79 pacientes no diagnosticados con TB-MDR. Estos 79 casos se seleccionaron al azar entre las 208 historias clínicas de los pacientes que no tenían TB-MDR. Se usó un muestreo aleatorio, los casos fueron tomados al azar.

II.3 Recolección de datos. Instrumento

La técnica utilizada es el análisis documental, técnica que consiste en revisar documentos para recuperar de ellos información importante que luego se representa de una forma distinta a la original ²³. El instrumento utilizado es la historia clínica de los pacientes, de la cual se extraerá la información sobre los factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente.

II.4 Procesamiento y análisis de datos

Se usó una computadora I3, el software Excel 2013 y el software Spss v.22. La información se presenta en cuadros y gráficas que permiten visualizar las frecuencias porcentuales de los factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente.

El contraste de hipótesis se hizo teniendo usando la prueba Chi cuadrado, por tratarse de variables nominales y ordinales. La decisión se tomó considerando si:

$p < ,05$, se rechaza la H_0 y se concluye con H_1

$p > ,05$, no se rechaza a H_0 .

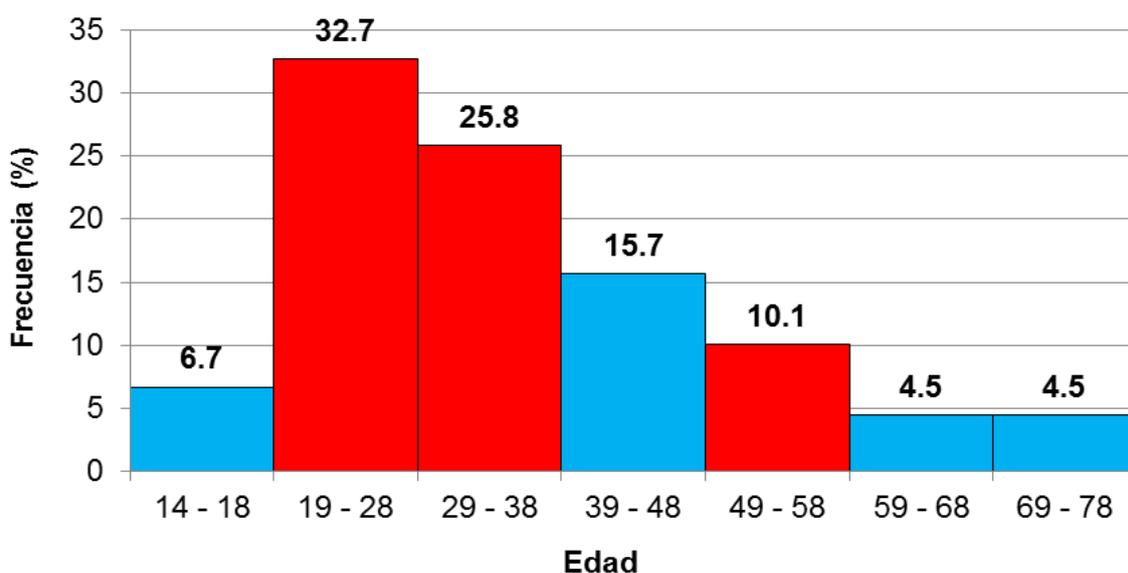
II.5 Aspectos éticos

Dado que el estudio es de tipo retrospectivo no hay ninguna transgresión de las consideraciones éticas. Los datos se procesaron con objetividad y veracidad, con estricto respeto de la información contenida en las historias clínicas proporcionadas por el responsable del archivo. Asimismo, la protección de la identidad de los pacientes está garantizada.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

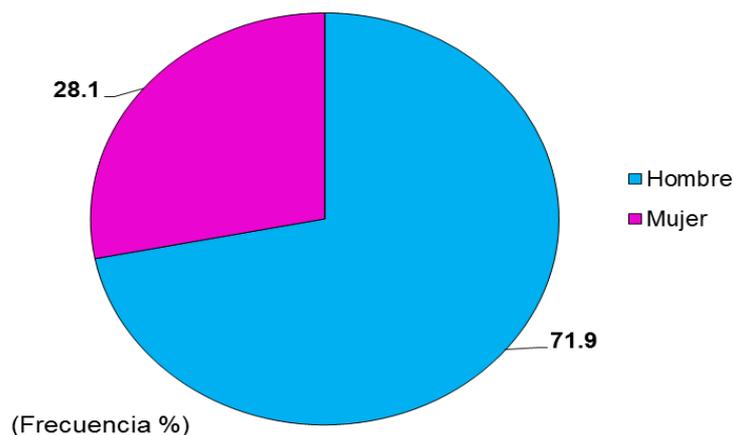
Gráfico 1. Distribución de la población en estudio según edad
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2014



El gráfico 1 muestra que uno de los primeros factores estudiados es el rango de edad. La figura 1 muestra que la mayor cantidad de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente se hallaba en los rangos de edad [19-28] y [29 – 38]. Ambos grupos concentran al 58,5% de pacientes.

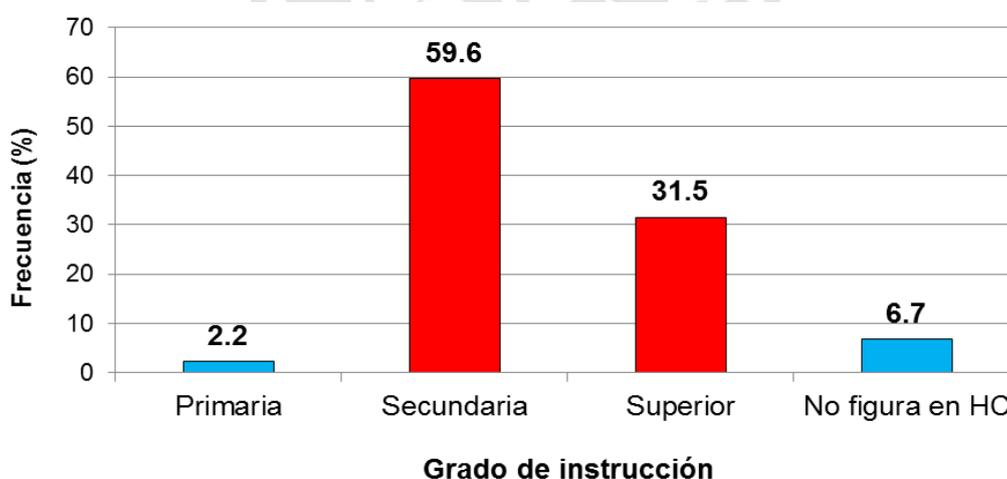
Les sigue el 15.7% de pacientes con [39 -48] años y el 10.1% de pacientes que tienen entre [49 – 58] años de edad.

Gráfico 2. Distribución de la población en estudio según sexo
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2014



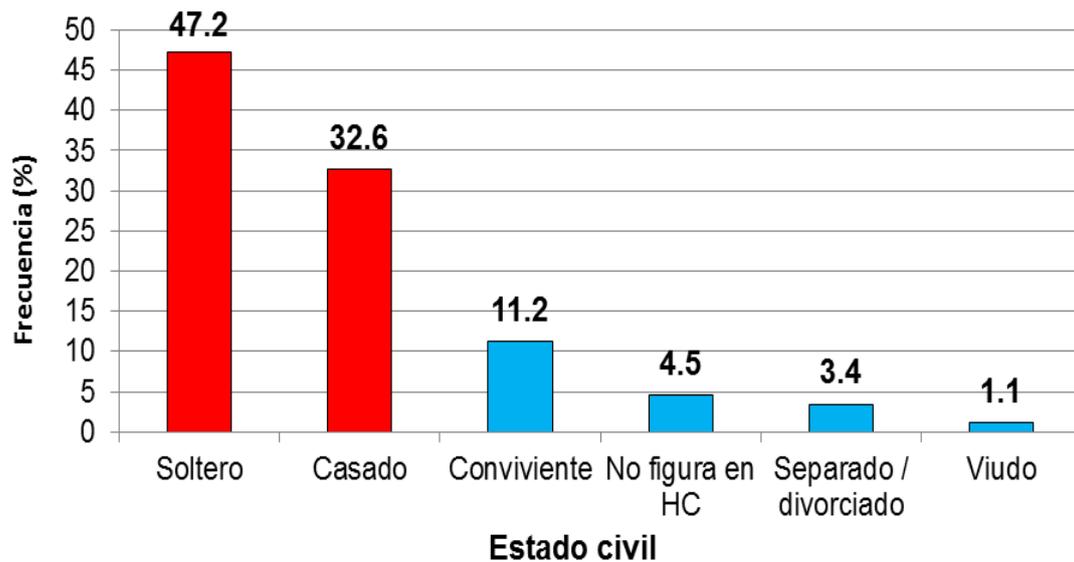
De los 89 pacientes diagnosticados con TB-MDR, en el gráfico 2 se observa que la mayor incidencia se registró en los varones (71,9%). Las mujeres solo constituían el 28,1%.

Gráfico 3. Distribución de la población en estudio según grado de instrucción, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2014



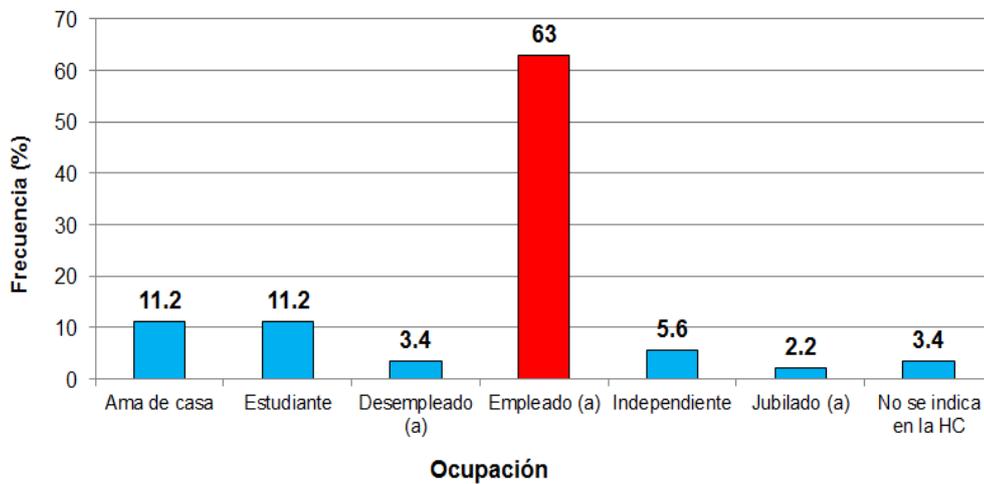
Otro factor analizado es el grado de instrucción (gráfico 3). Más de la mitad (59,6%) de pacientes de la muestra habían cursado solo estudios de educación secundaria y el 31,5% educación superior; pero cabe destacar que el 6,7% de historias clínicas no aportaban información sobre el grado de instrucción del paciente.

Gráfico 4. Distribución de la población en estudio según estado civil, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2014



De acuerdo con el gráfico 4, casi la mitad (47,2%) de pacientes son solteros y el 32.6% tenían la condición de casados. Del porcentaje restante, el 11,2% tenían la condición de convivientes y en las historias clínicas del 4,5% no se había registrado el estado civil.

Gráfico 5. Distribución de la población en estudio según ocupación. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2014



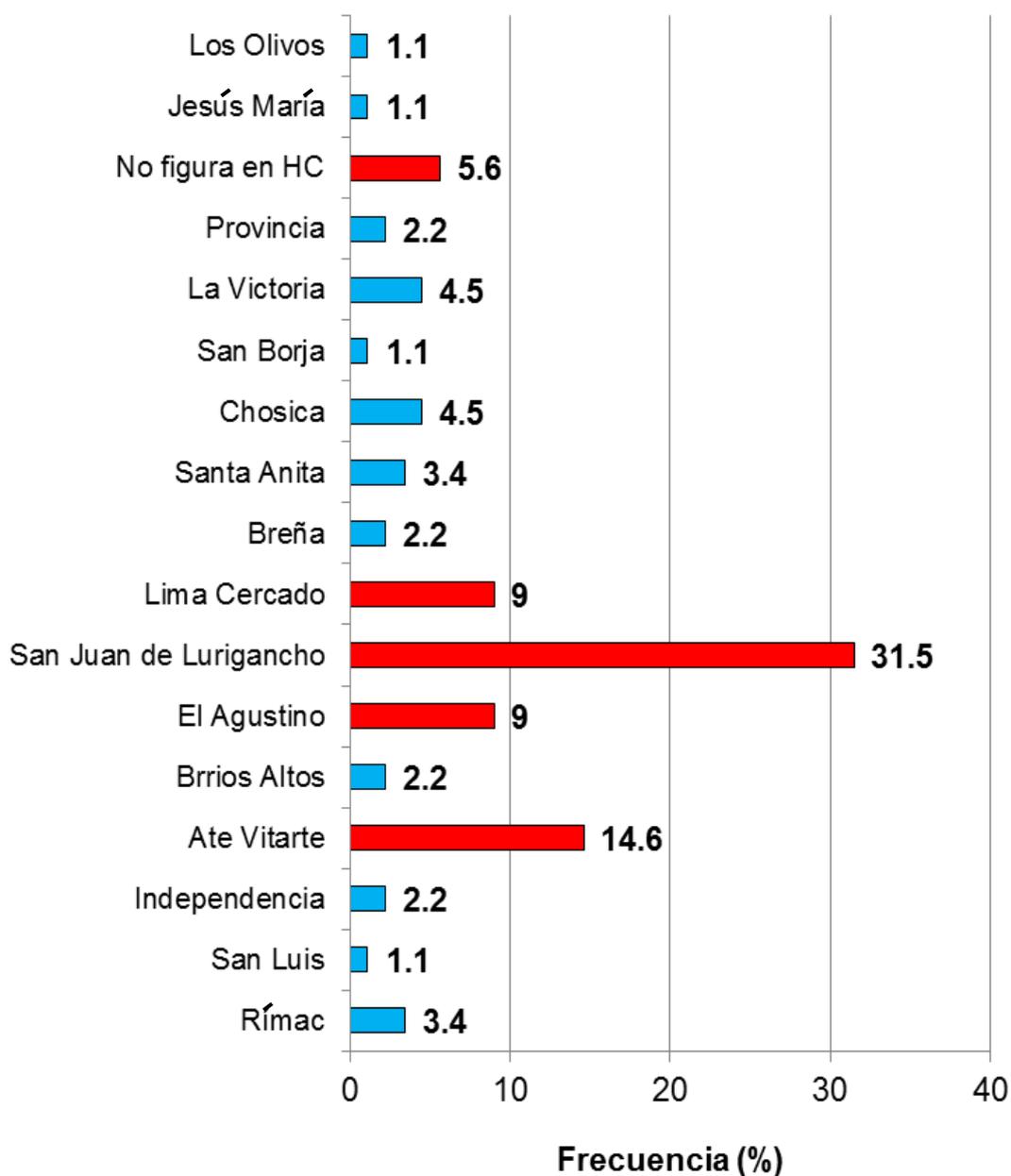
Según el gráfico 5, entre los grupos ocupacionales considerados están las amas de casa (10), estudiantes (10), desempleados (3), independiente (5), empleados (56) y jubilados (2). Se incluyó también la opción: no se indica en la historia clínica.

Casi las dos terceras partes (63%) de los pacientes considerados en la muestra tienen la condición de empleados. Solo el 11,2% son amas de casa y otro 11,2% son estudiantes.

El porcentaje restantes lo integran desempleados, independientes, jubilados y un 3.4% de pacientes en cuya historia clínica no se indica su ocupación.

Gráfico 6. Distribución de la población en estudio según el lugar de procedencia, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2014

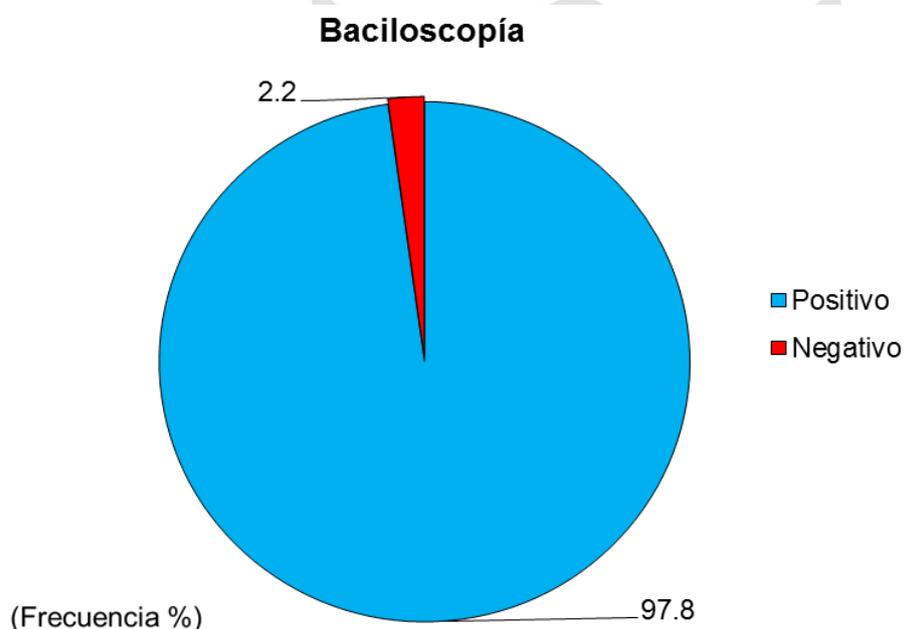
Lugar de procedencia



El gráfico 6 muestra los lugares de procedencia de los paciente con TB-MDR son Rímac, San Luis, Independencia, Ate Vitarte, Barrios Altos, El Agustino, San Juan de Lurigancho Lima Cercado, Breña, Santa Anita, Chosica, San Borja, La Victoria, Jesús María y Los Olivos.

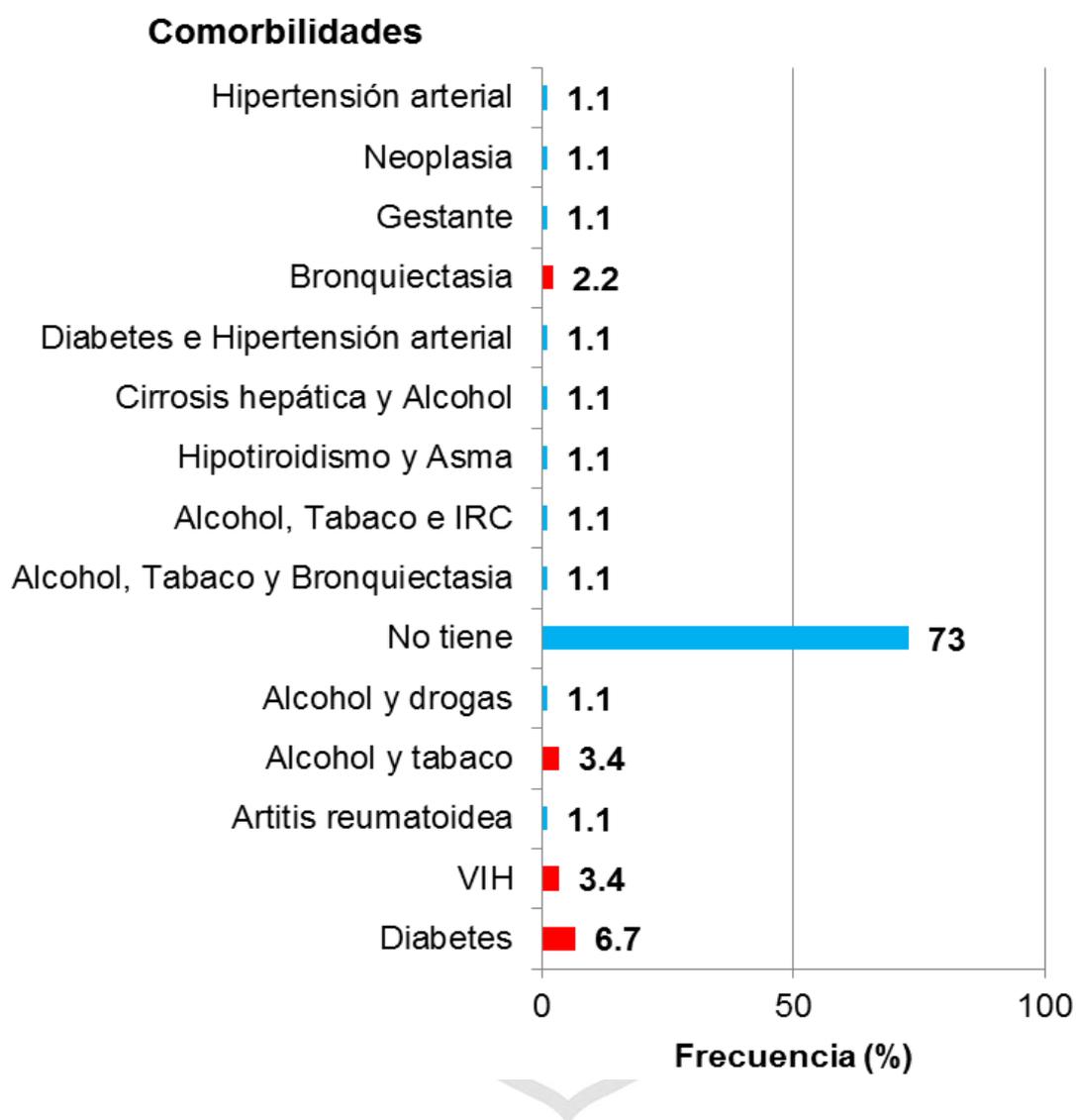
En los casos en que la historia no registraba el lugar de procedencia, se indicó “No figura en HC”. Casi la tercera parte (31,5%) de pacientes provenía de San Juan de Lurigancho; el 14,6% provenía de Ate Vitarte, el 9% de Lima Cercado y otro 9% de El Agustino. El porcentaje restante agrupa a pacientes provenientes de Rímac, San Luis, Independencia, Barrios Altos, Breña, Santa Anita, Chosica, San Borja, La Victoria, Jesús María y Los Olivos.

Gráfico 7. Distribución de la población en estudio según resultados de la baciloscopía, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2014



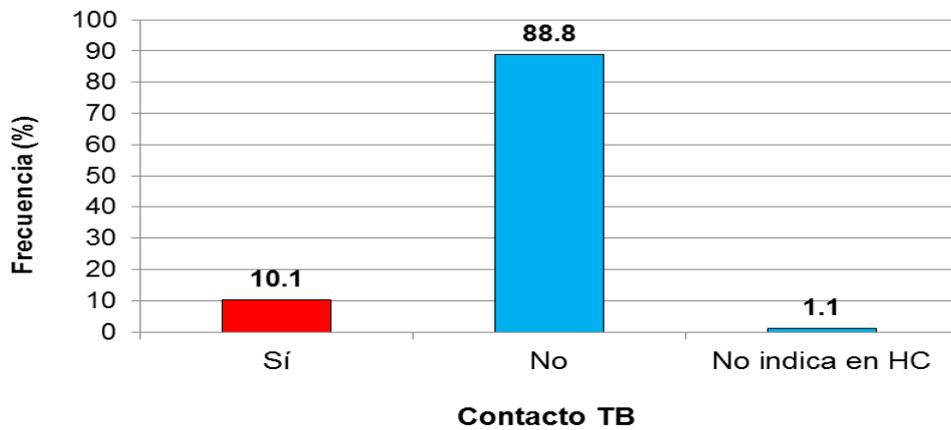
El gráfico 7 muestra que 8 de los pacientes, equivalentes al 97,8% del total (89), dieron positivo en la baciloscopía; los 2 restantes (2,2%) dieron negativo.

Gráfico 8. Distribución de la población en estudio según comorbilidad, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2014



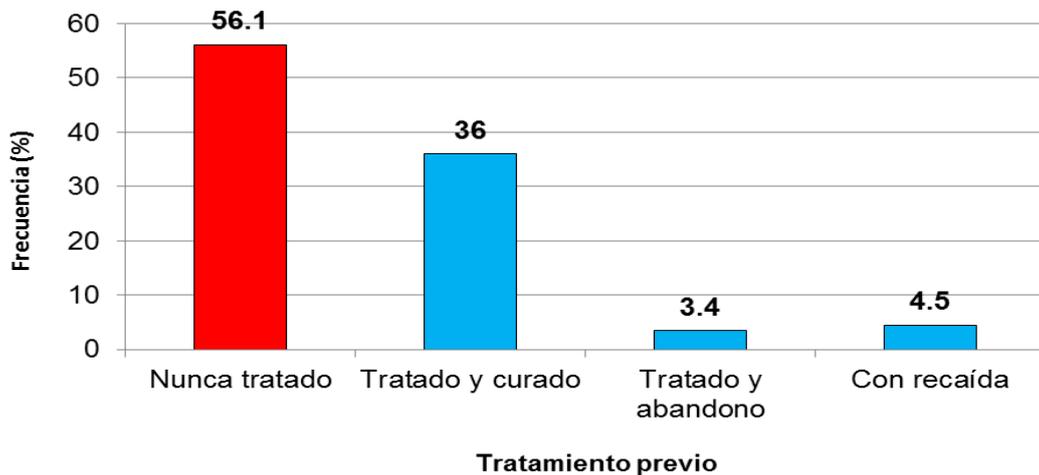
En el gráfico 8 se observa que el 73% de pacientes con TB-MDR atendidos en 2014 en la Red Asistencial Guillermo Almenara Irigoyen no tenían comorbilidades. Las comorbilidades que se dan en mayor porcentaje son la diabetes (6,7%), el VIH (3,4%), el consumo de alcohol y tabaco (3,4%) y bronquiectasia (2,2%). El porcentaje restante comprende a otras comorbilidades que apenas llegan al 1,1% cada una.

Gráfico 9. Distribución de la población en estudio según el contacto con tuberculosis multidrogorresistente, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2014



El gráfico 9 evidencia que un porcentaje considerable (88,8%) de pacientes no tuvo contacto con personas infectadas con TB – NO; solo 10,1% manifestó haber tenido contacto con este tipo de pacientes y en el 1,1% de historias clínicas no se registró esta situación.

Gráfico 10. Distribución de la población en estudio según el tratamiento previo de tuberculosis, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2014



Según el gráfico 10, más de la mitad (56,1%) de paciente no tuvieron tratamiento previo por infección tuberculosa, pero el 36% si registraban como antecedente un tratamiento previo en el cual fueron curados. Un 3,4% iniciaron tratamiento y luego lo abandonaron y el 4,5% tuvieron recaída.

Gráfico 11. Distribución de la población en estudio según el patrón de resistencia, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2014



El patrón de resistencia (gráfico 11) indica que casi la mitad (44,9%) de pacientes es resistente solo a Isoniacida y Rifampicina; el 10,1% a la Isoniacida-Rifampicina-Etambutol y Estreptomicina; un 9% a la Isoniacida-Rifampicina-Etambutol, Estreptomicina y Piracinamida y otro 9% a la Isoniacida-Rifampicina-Estreptomicina. El porcentaje restante de pacientes mostró resistencia a alguna combinación de estos fármacos.

Asociación entre la edad y la tuberculosis multidrogorresistente

Tabla 8. Tabla de contingencia para la asociación entre la edad y la tuberculosis multidrogorresistente, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen -2014

| Edad | | | Tuberculosis | | Total |
|---------|----------|--|--------------|-------------|--------|
| | | | TB - MDR | No TB - MDR | |
| 14 - 18 | Recuento | | 6 | 3 | 9 |
| | % | | 6,7% | 3,8% | 5,4% |
| 19 - 28 | Recuento | | 29 | 8 | 37 |
| | % | | 32,6% | 10,1% | 22,0% |
| 29 - 38 | Recuento | | 23 | 18 | 41 |
| | % | | 25,8% | 22,8% | 24,4% |
| 39 - 48 | Recuento | | 14 | 8 | 22 |
| | % | | 15,7% | 10,1% | 13,1% |
| 49 - 58 | Recuento | | 9 | 15 | 24 |
| | % | | 10,1% | 19,0% | 14,3% |
| 59 - 68 | Recuento | | 4 | 7 | 11 |
| | % | | 4,5% | 8,9% | 6,5% |
| 69 - 78 | Recuento | | 4 | 14 | 18 |
| | % | | 4,5% | 17,7% | 10,7% |
| 79 - 88 | Recuento | | 0 | 6 | 6 |
| | % | | ,0% | 7,6% | 3,6% |
| Total | Recuento | | 89 | 79 | 168 |
| | % | | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

* p -valor < 0,05 (Chi2)

Los resultados de la tabla 9 muestran que en el grupo de 89 pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, los rangos de edad en los que había más afectados son [19 – 28] con el 32,7% y [29 – 38] con el 25,8%. En cambio, en el grupo de 79 pacientes que solo tienen tuberculosis no MDR, los mayores porcentajes de infectados se dan en los rangos de edad [29 – 38], con 22,8%, [49 – 58], con 19% y [69 – 78], con 17,7%. Con respecto a la muestra total (168), la mayor cantidad de pacientes se concentró los rangos en [29 – 38], con 24,4%; [19 – 28], con 22%; [49 – 58], con 14,3% y [39 – 48], con 13,1%.

La prueba Chi cuadrado calculó $p = ,000 < 0,01$, indicando una asociación muy significativa entre la edad y la tuberculosis multidrogorresistente. En consecuencia, al ,000 de error se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existe asociación entre los [19 – 38] años de edad y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

Asociación entre el sexo y la tuberculosis multidrogorresistente

Tabla 9. Tabla de contingencia para a asociación entre el sexo y la tuberculosis multidrogorresistente, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen -2014

| | | | Tuberculosis | | Total |
|-------|----------|----------|--------------|-------------|-------|
| | | | TB - MDR | No TB - MDR | |
| Sexo | Hombre | Recuento | 64 | 45 | 109 |
| | | % | 71,9% | 57,0% | 64,9% |
| | Mujer | Recuento | 25 | 34 | 59 |
| | | % | 28,1% | 43,0% | 35,1% |
| Total | Recuento | 89 | 79 | 168 | |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

* p -valor = 0.043

Los resultados que se muestran en la tabla 10, indican que el 71,9% de pacientes diagnosticados con TB-MDR fueron varones fueron, mientras que solo el 28,1% eran mujeres. En el grupo de 79 pacientes que no tienen TB MDR, la mayoría también correspondió al grupo de varones (57%), menos que los pacientes infectados con tuberculosis multidrogorresistente. Igualmente, con relación a la muestra total, casi las dos terceras partes de pacientes (64.9%) eran varones.

La prueba Chi cuadrado dio $*p < = ,043 < ,05$ indicando una asociación significativa entre el sexo masculino y la tuberculosis multidrogorresistente. Por lo tanto, al ,043 de error se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existe asociación entre el sexo masculino y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

Asociación entre la ocupación y la tuberculosis multidrogorresistente

Tabla 10. Tabla de contingencia para la asociación entre la ocupación y la tuberculosis multidrogorresistente, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen -2014

| Ocupación | | | Tuberculosis | | Total |
|-----------------------|----------|--|--------------|-------------|--------|
| | | | TB - MDR | NO TB - MDR | |
| Ama de casa | Recuento | | 10 | 9 | 19 |
| | % | | 11,2% | 11,4% | 11,3% |
| Estudiante | Recuento | | 10 | 6 | 16 |
| | % | | 11,2% | 7,6% | 9,5% |
| Desempleado (a) | Recuento | | 3 | 0 | 3 |
| | % | | 3,4% | ,0% | 1,8% |
| Empleado (a) | Recuento | | 56 | 43 | 99 |
| | % | | 63,0% | 54,4% | 58,9% |
| Independiente | Recuento | | 5 | 0 | 5 |
| | % | | 5,6% | ,0% | 3,0% |
| Jubilado (a) | Recuento | | 2 | 21 | 23 |
| | % | | 2,2% | 26,6% | 13,7% |
| No se indica en la HC | Recuento | | 3 | 0 | 3 |
| | % | | 3,4% | ,0% | 1,8% |
| Total | Recuento | | 89 | 79 | 168 |
| | % | | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

De acuerdo con la tabla 11 más de la mitad (63%) de los 89 pacientes diagnosticados con TB-MDR tenían la condición de empleados. Entre los 79 pacientes que no tienen TB-MDR, más de la mitad (54,4%) son también empleados y un 26,6% jubilados. A nivel general, también más de la mitad (58,9%) de pacientes de la muestra son empleados. Siguen los jubilados con 13,7%, las amas de casa con 11,3% y los estudiantes con 9,5%.

La prueba Chi cuadrado calculó $p = ,000 < ,01$, indicando una asociación significativa entre la ocupación y la tuberculosis multidrogorresistente. Por lo tanto, al ,000 de error se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existe asociación entre los empleados y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

Asociación entre la comorbilidad y la tuberculosis multidrogorresistente

Tabla 11. Tabla de contingencia para la asociación entre la comorbilidad y la tuberculosis multidrogorresistente, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen -2014

| Comorbilidad | Diabetes | Recuento | Tuberculosis | | Total |
|--------------|----------------------------------|----------|--------------|-------------|--------|
| | | | TB - MDR | No TB - MDR | |
| | | | 6 | 3 | 9 |
| | | % | 6.7% | 3.8% | 5.4% |
| | VIH | Recuento | 3 | 0 | 3 |
| | | % | 3.4% | .0% | 1.8% |
| | Artitis reumatoidea | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | Alcohol y tabaco | Recuento | 3 | 0 | 3 |
| | | % | 3.4% | .0% | 1.8% |
| | Alcohol y drogas | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | No tiene | Recuento | 65 | 76 | 141 |
| | | % | 73.0% | 96.2% | 83.9% |
| | Alcohol, Tabaco y Bronquiectasia | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | Alcohol, Tabaco e IRC | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | Hipotiroidismo y Asma | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | Cirrosis hepática y Alcohol | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | Diabetes e Hipertensión arterial | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | Bronquiectasia | Recuento | 2 | 0 | 2 |
| | | % | 2.2% | .0% | 1.2% |
| | Gestante | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | Neoplasia | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| | Hipertensión arterial | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 1.1% | .0% | .6% |
| Total | | Recuento | 89 | 79 | 168 |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Los resultados que se muestran en la tabla 12 indicaron que el 73% de pacientes diagnosticados con TB-MDR no tienen comorbilidades.

La prueba Chi cuadrado dio $p = ,153 > ,05$, indicando que la comorbilidad no está asociada con la tuberculosis multidrogorresistente. Por lo tanto, al ,153 de error no se rechaza la hipótesis nula y se concluye que no existe asociación entre la comorbilidad y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

Asociación entre el contacto TB y la tuberculosis multidrogorresistente

Tabla 12. Tabla de contingencia para la asociación entre el contacto TB y la tuberculosis multidrogorresistente, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen -2014

| | | Tuberculosis | | Total |
|-----------------|----------|--------------|-------------|--------|
| | | TB - MDR | No TB - MDR | |
| Contacto TB Sí | Recuento | 14 | 7 | 21 |
| | % | 15.7% | 8.9% | 12.5% |
| No | Recuento | 74 | 72 | 146 |
| | % | 83.1% | 91.1% | 86.9% |
| No indica en HC | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | % | 1.1% | .0% | .6% |
| Total | Recuento | 89 | 79 | 168 |
| | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Los resultados que se muestran en la tabla 13 indican que un considerable porcentaje (83,1%) de los 89 pacientes diagnosticados con TB-MDR no tuvo contacto con pacientes que tenían tuberculosis. También entre los 79 pacientes con TB, un importante porcentaje (91,1%) no tuvo contacto con personas tuberculosas. A nivel general, de los 168 casos, el 86,9% de pacientes no mantuvieron contacto con personas infectadas con TB, solo el 12,5% manifestó haber estado en contacto con TB.

La prueba Chi cuadrado calculó $p = ,250 > ,05$, indicando que el contacto TB no está asociado a la tuberculosis multidrogorresistente. Por lo tanto, al ,250 de error no se rechaza la hipótesis nula y se concluye que no existe asociación entre el contacto TB y la Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

Asociación entre el tratamiento previo y la tuberculosis multidrogorresistente

Tabla 13. Tabla de contingencia para la asociación entre el tratamiento previo y la tuberculosis multidrogorresistente, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen -2014

| | | Tuberculosis | | Total | |
|-----------------------|-----------------------|--------------|-------------|--------|--------|
| | | TB - MDR | No TB - MDR | | |
| Tratamiento previo | Nunca tratado | Recuento | 50 | 79 | 129 |
| | | % | 56.2% | 100.0% | 76.8% |
| | Tratado y curado | Recuento | 32 | 0 | 32 |
| | | % | 36.0% | .0% | 19.0% |
| | Tratado y abandono | Recuento | 3 | 0 | 3 |
| | | % | 3.4% | .0% | 1.8% |
| | Con recaída | Recuento | 4 | 0 | 4 |
| | | % | 4.5% | .0% | 2.4% |
| Total | | Recuento | 89 | 79 | 168 |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Los resultados que se muestran en la tabla 14 demuestran que más de la mitad (56,2%) de los 89 pacientes diagnosticados con TB-MDR nunca recibieron tratamiento por TB.

Con respecto a la muestra total (168 pacientes), el 76,8% nunca fue tratado contra la tuberculosis y el 19% fue curado y tratado.

La prueba Chi cuadrado calculó $p = 000, < ,01$, indicando una asociación muy significativa entre el tratamiento previo y la tuberculosis multidrogorresistente. Por lo tanto, al ,000 de error se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existe asociación entre el la ausencia de tratamiento previo y la Tuberculosis

Multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

Los factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente

Tabla 14. Resultados generales de las pruebas de hipótesis, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen -2014

| Hipótesis | Asociación | Chi cuadrado | p-valor |
|----------------|--|--------------|-------------------|
| H ₁ | Edad – TB - MDR | 28,545 | ,000 ^a |
| H ₂ | Sexo – TB - MDR | 4,104 | ,043 ^b |
| H ₃ | Ocupación – TB - MDR | 28,963 | ,000 ^c |
| H ₄ | Comorbilidad – TB - MDR | 19,331 | ,153 ^d |
| H ₅ | Contacto o personas que tienen TB – TB - MDR | 2,775 | ,250 ^e |
| H ₆ | Tratamiento previo– TB - MDR | 45,084 | ,000 ^f |

En la tabla 15, que resume los resultados de las pruebas de hipótesis se observa que los resultados de las hipótesis específicas 1, 2, 3 y 6, que analizan la asociación entre la edad, el sexo, la ocupación y el tratamiento previo, demostraron que estos factores están asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente.

Solo los resultados de las hipótesis 4 y 5 indicaron que no hay asociación entre la comorbilidad y el contacto con personas que tienen TB.

Por consiguiente, como la prueba Chi cuadrado para las hipótesis específicas 1, 2, 3 y 6 dio $p < ,05$, se concluye que existen factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. Estos factores son la edad, comprendida entre los 19 y 38 años; el sexo masculino, la ocupación (empleados) y el antecedente de tratamiento previo TB.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

El estudio tuvo un objetivo general y seis objetivos específicos. La verificación de estos últimos redundo en la comprobación del objetivo general. A continuación se discuten los resultados teniendo en cuenta los objetivos de la investigación.

Entre los objetivos específicos, el estudio se propuso determinar la asociación entre edad y tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. Como se sabe, en general, la tuberculosis no tiene predilección ni respeto por la edad, sexo, raza, estado civil, ocupación o nivel socioeconómico. La mayoría de casos de pacientes con tuberculosis se da en la población económicamente activa, por muchas razones: la edad en la cual muchas personas trabajan y estudian, lo que a su vez condiciona el régimen alimenticios que suele ser deficiente; peor si se disminuye las horas de sueño. Por consiguiente, la mala alimentación más el descanso inadecuado condicionan la baja de defensas. Entonces, el paciente puede considerarse como inmunodeprimido, resultando sensible a la tuberculosis. Asimismo, el hacinamiento en la vivienda, los centros de estudios o de trabajo, en los medios de transporte público, que circulan por rutas usualmente largas condicionan el contacto muy próximo con pacientes afectados de tuberculosis. Es más peligroso todavía en los casos de tuberculosis multidrogorresistente, cuando se convive –sin saber- como personas aparentemente normales en lugares públicos de gran afluencia.

En este estudio se comprobó que el 58,5 % de pacientes con Tb-MDR tenían la edad entre 19 a 38 años de edad. La prueba de Chi cuadrado para verificar este primer objetivo específico dio $**p < ,01$ indicando una asociación significativa entre la edad y la tuberculosis multidrogorresistente. Este resultado guarda relación con el estudio realizado por Avalos *et al.* (2014), quien al investigar los factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en centros de salud del Callao, entre los años 2009-2010, concluyó que uno de los factores asociados es la edad menor a 40 años ⁽⁷⁾.

El segundo objetivo específico fue determinar la asociación entre sexo y tuberculosis multidrogorresistente. Como se sabe, la mayoría de casos de tuberculosis diagnosticados en el mundo corresponden al sexo masculino, especialmente jóvenes. Esto no escapa también a los casos de tuberculosis multidrogorresistente. El hecho puede explicarse por varias razones; por ejemplo el machismo todavía imperante en la sociedad; es el hombre quien debe trabajar y la mujer quien debe hacerse cargo del hogar. Esto genera que el sexo masculino tenga más exposición y mayor riesgo a infecciones tuberculosas. El contacto fuera del hogar en el transporte público, en los centros de trabajo u otros lugares de gran afluencia de personas. También debe considerarse que en la mujer las complicaciones son más severas, pues, si bien no trabaja fuera de casa, dentro de esta realiza labores excesivas que la agobia, agotan y merman sus defensas, debido principalmente a la deficiente alimentación, situación que genera un estado de inmunodepresión que las vuelve débiles y propensas a la adquisición de la enfermedad.

En este estudio se comprobó que el 71,9% de pacientes pertenecieron al sexo masculino y la prueba de Chi cuadrado para contrastar la hipótesis dio $**p < ,05$, concluyéndose que existe una asociación significativa entre el sexo masculino y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. Realidad que guarda relación con la situación descrita en el párrafo anterior.

El segundo objetivo específico fue determinar la asociación entre comorbilidad y tuberculosis multidrogorresistencia. En este se asoció la presencia de comorbilidades en los pacientes y la tuberculosis multidrogorresistente. Cabe destacar que en los casos de comorbilidades asociadas a tuberculosis pulmonar y drogorresistencia, la literatura, los estudios previos, artículos y guías concuerdan en que las comorbilidades más frecuentemente son la diabetes mellitus y el VIH. En ambas enfermedades la inmunidad se encuentra alterada y existe mayor probabilidad de fracaso terapéutico, incluso de mortalidad. Si bien la mayoría de estudios apoyan la hipótesis de que el ser diabético incrementa la susceptibilidad para adquirir tuberculosis, más aun drogorresistente, unos pocos mencionan que la tuberculosis predispone a desarrollar diabetes mellitus. El estudio demostró que

de los 89 pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, 73 no tenían ninguna comorbilidad y solo 16 pacientes tenían comorbilidad, de los cuales el 6.7% eran diabéticos, pero estadísticamente este resultado no es significativo. En efecto, la prueba de Chi cuadrado dio $p > 0,5$, debiendo concluirse que no existe asociación entre la presencia de comorbilidad y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen.

Este resultado guarda relación con el estudio hecho por Crispin *et al.* (2012), quien al investigar los factores asociados a multidrogorreistencia en los establecimientos de salud urbano-marginales de Lima Este, en el periodo 2006-2008, concluyó que no existe asociación entre comorbilidad y tuberculosis multidrogorresistente ⁽⁸⁾. Otro estudio similar fue realizado por Mendoza (2014), quien investigó acerca de factores asociados a multidrogorreistencia en pacientes del Hospital Nacional 2 de Mayo y concluyó que no existe asociación estadísticamente significativa entre la comorbilidad y la tuberculosis multidrogorresistente ⁽¹⁴⁾. Asimismo, Rodríguez (2013), quien buscó determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente de la Región de la Libertad ⁽⁹⁾; Chen *et al.* (2013), quien investigó acerca de factores asociados a multidrogorreistencia en la región de salud de Lambayeque ⁽⁶⁾ y Amado (2007), quien también investigó sobre los factores asociados a multidrogorreistencia en el Hospital Nacional 2 de Mayo ⁽¹⁰⁾, llegaron a la conclusión de que existe asociación estadísticamente significativa entre comorbilidad y la tuberculosis.

Obviamente, todo tipo de comorbilidad crea un estado de inmunodepresión que hace más vulnerable al paciente, quien adquiere fácilmente una enfermedad infecciosa, sea la tuberculosis o la tuberculosis multidrogorresistente. El hecho de que la mayoría de pacientes estén entre los 19-38 años de edad se debe a que a esa edad las enfermedades crónicas están por iniciarse o, en todo caso, aún no se manifiestan clínicamente; recién se hacen evidentes cuando el sujeto está por encima de los 40 años.

El cuarto objetivo específico de este estudio fue determinar la asociación entre ocupación y tuberculosis multidrogorresistente. Se trató de establecer si había o no asociación entre el tipo de ocupación que tenía el paciente y la infección por

tuberculosis multidrogorresistente. Como se dijo inicialmente, la tuberculosis no respeta ningún estrato social. Si se tenía la idea que la tuberculosis solo afectaba a la gente pobre, sin empleo, de bajos recursos económicos; es evidente que afecta también, aunque en menor escala, a las personas que tienen alguna estabilidad laboral. Estas personas no son inmunes a infectarse, tampoco a contraer la tuberculosis severa o multidrogorresistente. Las personas que tienen estabilidad laboral, sobre todo quienes forman parte de la población económicamente activa, y que muchas veces trabajan, estudian y debido a ello descuidan su alimentación. La mayor parte del día se exponen al contacto directo con muchas personas cuya condición de salud se desconoce, sea en el trabajo, en los medios de transporte o en lugares públicos diversos. Como se sabe, esta enfermedad se transmite en forma directa, por vía aérea, de persona a persona y de manera muy efectiva. Por tanto, es una de las enfermedades más difíciles de prevenir, pues siempre se está respirando, en contacto directo con todas las personas y en el quehacer cotidiano, dentro o fuera del hogar, aunque fundamentalmente fuera de este. Debido a ello, profesionales como docentes, ingenieros, gerentes, profesionales de la salud son propensos a contagiarse de tuberculosis.

En este estudio se comprobó que el 63 % de paciente tenían un trabajo estable. La hipótesis prueba de Chi cuadrado dio $**p < ,01$ indicando una asociación muy significativa entre el estado ocupacional empleado y la tuberculosis multidrogorresistente. Este resultado se relaciona con lo comprobado por Chen *et al.* (2013), quien comprobó que el desempleo es un factor asociado a multidrogorresistencia ⁽⁶⁾. También el trabajo de Arriola *et al.* (2011) se interesó por determinar en el Hospital de Puente Piedra los factores que condicionaban la inasistencia al tratamiento tuberculoso como factor importantísimo para multidrogorresistencia y llegó a la conclusión de que tales factores son el trabajo eventual, el ingreso económico bajo y desempleo ⁽¹⁷⁾. El estudio se hizo en un hospital de Essalud, donde supuestamente los pacientes son trabajadores incluidos en planilla y supuestamente tienen estabilidad laboral. Quizás ello explica por qué el estado ocupacional tipo empleado está asociado al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente. A diferencia probablemente de un hospital del Ministerio de Salud, donde se ve que la gran mayoría de pacientes no tienen

un trabajo estable, lo que podría cambiar el espectro de lo que es el estado ocupacional

El quinto objetivo específico del estudio fue determinar la asociación entre contacto TB y MDR en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. Al respecto se sabe que, teóricamente, ser contacto con un paciente con tuberculosis multidrogorresistente es factor de riesgo directo para desarrollar la enfermedad. Por consiguiente, es importante la identificación de contactos inmunocompetentes como inmunosuprimidos, para así realizar la profilaxis del caso o administrar un esquema de tratamiento preventivo que evite la diseminación de la enfermedad. Cada programa nacional del control de tuberculosis debe enfatizar, priorizar la realización de estudios en la detección de contactos de todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis, fundamentalmente multidrogorresistentes, tanto en el domicilio como en los centros de estudio, trabajo, entre otros.

En esta investigación, se comprobó que el 88.8% registraba como antecedente no contacto tuberculoso. La prueba de Chi cuadrado dio $p > ,05$, indicando que no existe asociación significativa entre el contacto tuberculoso y la multidrogorresistencia. El resultado coincide con los hallazgos de Chen *et al.* (2013), quienes estudiaron los factores asociados a multidrogorresistencia en la Dirección Regional de Salud de Lambayeque y concluyeron que el contacto TB es factor asociado a multidrogorresistencia ⁽⁶⁾. Otro estudio realizado por Rodríguez (2013) se interesó por determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente en la región La Libertad ⁽⁹⁾. Asimismo, Crispín (2012), en los establecimientos de salud urbano marginales de Lima Este ⁽⁸⁾ y Amado (2007), en el Hospital 2 de Mayo⁽¹⁰⁾, investigaron los factores asociados a multidrogorresistencia y llegaron a la conclusión de que el contacto es factor asociado a multidrogorresistencia

Este estudio llama la atención porque no hubo asociación estadísticamente significativa entre contacto TB y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. Esto es grave porque la mayoría de pacientes con diagnóstico de

multidrogorresistencia son prácticamente nuevos, sin ningún antecedente de contacto. La pregunta es ¿cómo se contagiaron?, ¿dónde adquirieron la enfermedad? Ellos no sabían que las personas con quienes tenían contacto, sea laboral o familiarmente o, peor aún, tal vez sea que adquirieron la enfermedad en lugares públicos como los medios de transporte que a diario circulan abarrotados de pasajeros.

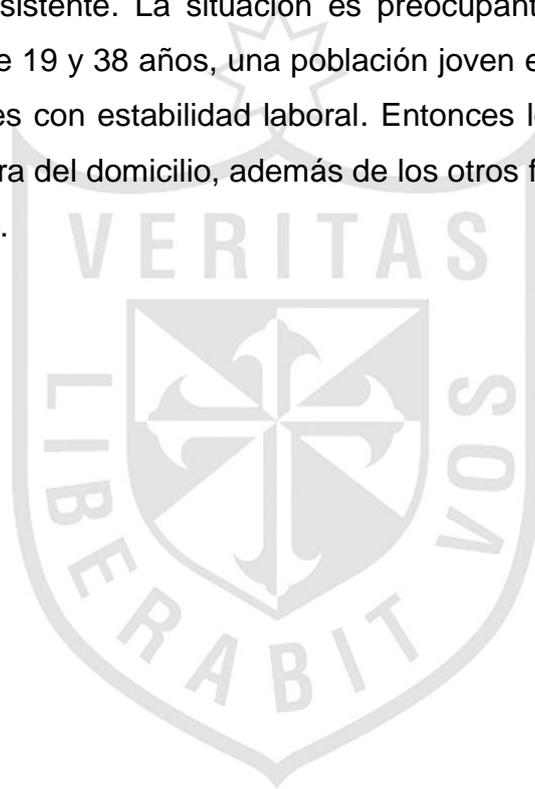
El sexto objetivo específico del estudio fue determinar la asociación entre tratamiento previo y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. La mayoría de los estudios reportados en este trabajo como antecedentes concluyen que la mayor fuerza de asociación a multidrogoresistencia es el haber tenido tratamiento previo; se incluye dentro de estas la irregularidad en el tratamiento, abandono de tratamiento o fracaso en el tratamiento.

En esta investigación, se comprobó que el 56,1% de pacientes nunca antes habían sido tratados por tuberculosis y el 36% habían tenido tratamiento previo. La prueba de Chi cuadrado para verificar este objetivo específico dio $**p < ,01$, indicando una asociación muy significativa entre el tratamiento previo y la tuberculosis multidrogorresistente. Este resultado se relaciona con los estudios hechos por Chen *et al.* (2013) en la Región de Salud de Lambayeque ⁽⁶⁾; Crispín *et al.* (2012), que investigó en los establecimientos de salud urbano marginales de Lima Este ⁽⁸⁾; Rodríguez (2013), que investigó en la Región de la Libertad ⁽⁹⁾; Amado (2007), que investigó en el Hospital 2 de Mayo ⁽¹⁰⁾ y Pango (2012), que investigó en la Región de Salud de Tacna (15). Todos ellos examinaron los factores asociados a multidrogorresistencia y concluyeron que existe una asociación significativa entre el tratamiento previo de tuberculosis con la infección de tuberculosis multidrogorresistente.

La mayoría de pacientes tuvieron tuberculosis pulmonar; unos habían terminado el tratamiento en forma efectiva, cumpliendo con las normas y directrices aprobadas por el Ministerio de Salud; otros, un poco menos, habían abandonado el tratamiento y un gran porcentaje eran pacientes nuevos con diagnóstico de

tuberculosis y, estando en tratamiento por primera vez, la prueba de sensibilidad indicó que eran resistentes a isoniazida y rifampicina.

El problema principal de un paciente que inicia un tratamiento diario contra la tuberculosis es quizá el tiempo prolongado, mínimo por 6 meses, con varias tabletas al día, lo que condiciona la falta de adherencia al tratamiento. Por consiguiente, se debe trabajar más la parte educativa, concientizando, capacitando y desarrollando estrategias de manejo integral. Esto debe hacer reflexionar en por qué pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis primaria ya son multidrogorresistente. La situación es preocupante, pues la mayoría de pacientes tienen entre 19 y 38 años, una población joven económicamente activa, es decir, profesionales con estabilidad laboral. Entonces lo más probable es que la infección se dé fuera del domicilio, además de los otros factores que intervienen en el contagio directo.



CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

V.1 Conclusiones

La edad, el sexo, la ocupación (empleados) y el antecedente de tratamiento previo por tuberculosis son factores asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014.

La edad, con rango entre [19 – 38] años, está asociada al desarrollo de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen.

El sexo es otro factor asociado al desarrollo de tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen. Esta es más frecuente en los pacientes varones.

La ocupación de los pacientes es un factor asociado al desarrollo de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen. La mayoría de pacientes que según están registrados en las historias clínicas corresponden a la ocupación de empleados

La comorbilidad no es un factor asociado al desarrollo de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen. La mayoría de pacientes no presentó comorbilidad alguna.

El tratamiento previo es otro factor asociado al desarrollo de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen. La TB-MDR se desarrolla más en pacientes que recibieron tratamiento previo por TB.

V.2 Recomendaciones

En toda historia clínica de paciente con diagnóstico de tuberculosis drogorresistente, se debe tener impreso un formato que indique los datos necesarios y fundamentales de anamnesis y filiación, los mismos que deben estar completos. Esto facilitaría el acceso a los datos y el trabajo estadístico para evaluar la evolución de la enfermedad en la población atendida. Asimismo, favorecería el trabajo de los investigadores. Asimismo, los responsables del cuidado de las historias clínicas deben evitar, bajo responsabilidad, la pérdida de los documentos que contienen dicha información.

Se debe trabajar más en la educación de la población respecto a cuidado de su salud. Las autoridades del Ministerio de Salud deben desarrollar nuevas estrategias y realizar campañas masivas de información en todos los niveles socioeconómicos. De esta forma se logrará una verdadera concientización para la prevención y tratamiento adecuado de la tuberculosis multidrogorresistente. Si bien es cierto el programa nacional de tuberculosis es uno de los mejores programas que hay en Perú, en la práctica esto no se ve así. Todavía se deben sumar esfuerzos para disminuir la no adherencia completa al tratamiento. Esta investigación comprobó que el antecedente de tratamiento previo es el factor de riesgo de mayor asociación para desarrollar tuberculosis multidrogorresistente. Es decir, los pacientes que no acuden en forma regular al tratamiento TBC, son más propensos a desarrollar TB-MDR.

Es necesario que se realicen más estudios acerca de la comorbilidad como factor de riesgo asociado a la tuberculosis multidrogorresistente. En este estudio no se demostró como factor asociado la comorbilidad, algo que llamó mucho la atención. Sería necesario establecer las razones por las cuales no existe tal asociación.

Las autoridades de salud y las facultades de medicina de las universidades peruanas deben incentivar a los estudiantes de medicina para que investiguen acerca de los factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia. Como se

sabe, es un problema de salud pública mundial que requiere un mejor conocimiento que ayude a identificar de forma correcta los factores de riesgo asociados de la TB-MDR. De igual manera, el Ministerio de Salud debe potenciar sus esfuerzos y aumentar las estrategias apropiadas para hacer enfrentar y controlar el avance de la enfermedad que, mundialmente, va en incremento.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int>. [Online].; 2014 [cited 2015 setiembre 4. Available from: HYPERLINK
"http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_es.pdf" http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_es.pdf .
2. Tenorio A. <http://www.paho.org>. [Online].; 2015 [cited 4 setiembre 2015. Available from: HYPERLINK
"http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10607%3A2015-pahowho-urges-better-detection-and-treatment-of-tb&Itemid=1926&lang=es"
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10607%3A2015-pahowho-urges-better-detection-and-treatment-of-tb&Itemid=1926&lang=es
3. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis Recuperada el 15 de febrero de 2015 de: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715_2013_MINSA.pdf; noviembre de 2013; 2013.
4. Oficina de Gestión y Desarrollo del Hospital Guillermo Almenara. Situación de la Tuberculosis en la Red Asistencial Almenara Lima.; 2014.
5. Crispín V. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006 - 2008. Ciencia e Investigación. 2012; 15(1).
6. Chen, J. et al. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. Revista Cuerpo Médico. 2013; 6(2).
7. Ávalos et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. Anales de la Facultad de Medicina. 2014 abril; 75(3).
8. Crispín, V. et al. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006- 2008. Ciencias e investigación. 2012 Diciembre; 15(1).
9. Rodríguez, L. Factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogoresistente

- en la región la libertad, Perú. Sciéndo. Ciencia para el desarrollo. 2012 Julio-Diciembre; 15(2).
10. Amado, P. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis del Hospital Dos der Mayo Lima: (Tesis de especialista inédita). Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
 11. Álvarez, M., De la Vega, F., Bello, A., Lora, M., Navas, D. y Herazo, C. Tuberculosis resistente a múltiples medicamentos. Revista Ciencias Biomédicas. 2013 Febrero; 4(1).
 12. Blanquer, R. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Archivos de Bronconeumología. 2014 Julio; 51(1).
 13. Pedraza, L., García, C. y Muñoz, A. Caracterización de pacientes con tuberculosis y tuberculosis resistente a múltiples medicamentos en instituciones de tercer nivel de Bogotá D.C. Enfermería Global. 2012 Enero;(25).
 14. Mendoza. Diabetes mellitus mal controlada como factor de riesgo para tuberculosis resistente en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2012. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. (Tesis de maestría inédita); 2014.
 15. Pongo N. Factores de riesgo que condicionan el desarrollo de la tuberculosis multidrogoresistente en la Red de Salud Tacna 2010-2012 inédita) (dL, editor. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohman; 2013.
 16. Riveros U. Manejo nutricional de un paciente con Tuberculosis Multidrogo resistente (TBC MDR), Bronquiectasia infectada, NAC y sepsis respiratoria. Renut. 2012; 6(19).
 17. Arriola, P., Castillo, T., Quispe, G y Torres, C. Factores asociados a la asistencia del paciente al tratamiento antituberculoso.. Revista de Enfermería Herediana. 2011 Diciembre; 4(2).
 18. Álvarez, J., Casán, P., Rodríguez, F., Rodríguez, J. y Villena, V. Neumología Clínica. Barcelona: Elsevier; 2013.
 19. World Health Organization. Global Tuberculosis. Paris: Report. ; 2014.
 20. Caminero, J. (Ed.). Lineamientos para el Manejo Clínico y Operativo de la Tuberculosis Drogorresistente. Paris: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2013.
 21. Asociación Médica Mundial. Curso sobre Tuberculosis

Multidrogorresistente TB-MDR. Ferney-Voltaire: AMM; 2008.

22. Ministerio de Salud. (noviembre de 2013). *Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis.*

Recuperada el 15 de febrero de 2015 de:

ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715_2013_MINSA.pdf.

23. Laurence, B. Análisis de contenido (3ª ed.). Madrid: Akal; 2002.





Anexo 1
Instrumento

Historia clínica N°: _____ Servicio: _____ Año: _____

A. Filiación

1. Edad (años)

- 18 – 29 :
- 30 – 39 :
- 40 – 49 :
- 50 – 59 :
- 60 – 69 :
- Mayor de 70:

2. Sexo: Femenino Masculino

3. Grado de instrucción

- Analfabeto :
- Primaria (completa o incompleta) :
- Secundaria (completa o incompleta) :
- Superior no universitario :
- Superior universitario :

4. Ocupación

- Desempleado:
- Empleado (dependiente o independiente) :
 - Personal de salud : Si No
- Estudiante:
 - Ciencias de la salud: Si No
- Jubilado :

5. Procedencia:

- Lima : (distrito): _____
- Callao :
- Provincia: (distrito): _____

B. Características clínicas

1. Comorbilidades:

- VIH: Si (año del diagnóstico: _____) No
- SIDA: Si (año del diagnóstico: _____) No
- Diabetes mellitus:
Si (año del diagnóstico: _____)
No
- Cirrosis hepática: Si (año del diagnóstico: _____) No
- Insuficiencia renal crónica: Si (año del diagnóstico: _____) No
- Uso de corticoides:
Si (dosis/día: _____ . Tiempo de tratamiento: _____)
No

C. Características epidemiológicas

1. Antecedente personal de tuberculosis pulmonar sensible: Si No
- Curado : Si (año del alta: _____) No
 - Abandono: Si No

2. Antecedente personal de TB MDR: Si No

Condición de egreso:

- Curado : Si No
- Tratamiento completo: Si No
- Fracaso : Si No
- Abandono : Si No

3. Contacto con paciente TB MDR confirmada : Si No

4. Contacto con paciente TB XDR confirmada : Si No
5. Contacto con persona fallecida por TB confirmada: Si No

