



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA
MODALIDAD: SEMINARIO

INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN PREVIO EL TÍTULO DE MÉDICO

TEMA:

“ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE PACIENTES CON MULTIRRESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFIMICO PARA LA TUBERCULOSIS Y SUS FACTORES DE RIESGO, EN EL PERÍODO 2006- ABRIL 2010 EN LA PROVINCIA DE COTOPAXI”

AUTORA: Jacqueline Alexandra Jordán Arias

TUTOR: Dr. Fernando Salas

Ambato- Ecuador

2010

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema **“ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE PACIENTES CON MULTIRRESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFIMICO PARA LA TUBERCULOSIS Y SUS FACTORES DE RIESGO, EN EL PERÍODO 2006- ABRIL 2010 EN LA PROVINCIA DE COTOPAXI”** presentado por Jacqueline Alexandra Jordán Arias egresado de la escuela de Medicina, considero que dicho informe investigativo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la calidad de jurado examinador designado por el Honorable Consejo de la Postgrado.

Ambato, 25 de Octubre del 2010

Dr. Fernando Salas

AUTORÍA DEL INFORME DE INVESTIGACIÓN

Los criterios emitidos en el informe de investigación **“ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE PACIENTES CON MULTIRRESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFIMICO PARA LA TUBERCULOSIS Y SUS FACTORES DE RIESGO, EN EL PERÍODO 2006- ABRIL 2010 EN LA PROVINCIA DE COTOPAXI”**, contenido, ideas, análisis y conclusiones son de mi exclusiva responsabilidad, como autor del trabajo

Ambato, 25 de Octubre del 2010

Jacqueline Alexandra Jordán Arias

**AL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD CIENCIAS DE LA
SALUD. UTA**

El comité de defensa del informe de investigación **“ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE PACIENTES CON MULTIRRESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFIMICO PARA LA TUBERCULOSIS Y SUS FACTORES DE RIESGO, EN EL PERÍODO 2006- ABRIL 2010 EN LA PROVINCIA DE COTOPAXI”**, presentado por la Sra. Jacqueline Alexandra Jordán Arias y conformado por el Tribunal, una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe de investigación escrita y aprobada sin ninguna observación, remite el presente informe para uso y custodia en las bibliotecas de la UTA.

DEDICATORIA

Con profunda admiración y respeto, este trabajo de investigación lo dedico a Dios por concederme la vida, salud y sabiduría, a mis padres por inculcarme valores éticos y morales, ya que con su apoyo, esfuerzo, comprensión, dedicación día a día han hecho posible la cristalización de mi meta profesional; y con cariño a mi familia, amigos por haberme apoyado incondicionalmente en todo momento.

AGRADECIMIENTO

Agradezco de manera general:

A la Universidad Técnica de Ambato, a sus docentes, al Hospital Provincial General de Latacunga así como al personal de Salud que labora en dicha institución por la apertura, el apoyo brindado durante mi formación de pregrado, y de manera especial a mi tutor el Dr. Fernando Salas por la orientación que brindo para la realización de esta tesis, así como a todas las personas que de una u otra forma me supieron apoyar e impulsar para que este estudio sea útil para la sociedad.

Jacqueline Alexandra Jordán A.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

TEMA: “ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE PACIENTES CON MULTIRRESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFIMICO PARA LA TUBERCULOSIS Y SUS FACTORES DE RIESGO, EN EL PERÍODO 2006- ABRIL 2010 EN LA PROVINCIA DE COTOPAXI”

Autor: Jacqueline Alexandra Jordán Arias

Tutor: Dr. Javier Salas

Fecha: 10 de Septiembre del 2010

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objeto conocer la incidencia de pacientes con multirresistencia al tratamiento antifimico para la tuberculosis y sus factores de riesgo, en la Provincia de Cotopaxi desde el 2006 hasta Abril del 2010.

Es un estudio analítico de casos y controles retrospectivo, la muestra fue tomada de todos los pacientes registrados en los informes trimestrales del DPSC-EPIDEMIOLOGIA que se encuentran en la Jefatura de Salud de Cotopaxi, siendo que estos estuvieron o están bajo tratamiento y que han presentado multirresistencia al mismo, para así lograr erradicar los principales factores que interfieren al crear multirresistencia.

La presente investigación tiene vital importancia porque la tuberculosis, sus implicancias y repercusiones respecto a la multiresistencia, hasta la actualidad, no han sido

exhaustivamente investigadas en nuestro medio, de tal manera que se investigó la relación entre los niveles de las variables.

Para el control se utilizaron herramientas metodológicas como son los controles, y la utilización de informes trimestrales e historias clínicas de los pacientes para la recopilación de la información.

Los resultados fueron analizados con tablas para validar su significancia y garantizar la confiabilidad de los mismos.

Siendo así que tenemos una muestra de 479 pacientes de los cuales son casos nuevos 418 y casos antes tratados 61 casos, por lo que se toma como punto de análisis estos últimos encontrando como determinante que los pacientes con multirresistencia son clasificados como “otros”, dentro de los cuales se determinó 15 casos de pacientes con resistencia al tratamiento antifímico verificando a través de la revisión de las historias clínicas que 4 pacientes eran monoresistentes, 10 pacientes multirresistentes (MDR) y 1 paciente Poliresistente, analizando que del total de pacientes resistentes 2 fallecieron.

Palabras clave: Tuberculosis, Factores de Riesgo, Multirresistencia, tratamiento antifímico.

AMBATO TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF SCIENCES OF THE HEALTH
MEDICINE

Theme: "STUDY OF THE PATIENTS' INCIDENT WITH MULTIRRESISTENCIA TO THE TREATMENT ANTIFIMICO FOR THE TUBERCULOSIS AND HIS FACTORS OF RISK, IN THE PERIOD 2006-APRIL, 2010 IN COTOPAXI PROVINCE"

Author: Jacqueline Alexandra Jordán Arias

Tutor: Dr. Javier Salas

It dates: On September 25, 2010

ABSTRACT

The present study had as object know the patients' incident with multirresistencia to the treatment antifimico for the tuberculosis and his factors of risk, in Cotopaxi' Province from 2006 from April, 2010.

It is an analytical retrospective study of cases and controls, the sample was taken of all the patients registered in the quarterly reports of the DPSC-EPIDEMIOLOGIA who are in the Headquarters of Health of Cotopaxi, being that these were or being under treatment and who have presented multirresistencia the same one, this way to manage to eradicate the principal factors that they interfere on having created multirresistencia.

The present investigation has vital importance because the tuberculosis, his implications and repercussions with regard to the multiresistance, up to the current importance, have not been exhaustively investigated in our way, in such a way that the relation was investigated between the levels of the variables.

For the control methodological tools were in use since they are the controls, and the utilization of quarterly reports and clinical histories of the patients for the summary of the information.

The results were analyzed by tables to validate his significancia and to guarantee the reliability of the same ones.

Being like that that we have a sample of 479 patients of which they are new cases 418 and cases before treated 61casos for what takes as point of analysis the above mentioned finding as determinant that the patients with multirresistencia are classified as "others", inside which I determine 15 patients' cases with resistance to the treatment antifimico checking across the review of the clinical histories that 4 patients were monoresistant, 10 patients MDR (multidrogoresistentes) and 1 patients Poliresistente, analyzing that of the total of resistant patients 2 died.

KEY WORDS: Tuberculosis, Factors of Risk, Multirresistencia, treatment antifimico.

INDICE

Contenido	pág.
Portada	i
Aprobación del tutor	ii
Autoría del Informe de investigación	iii
Aprobación del tribunal	iv
Dedicatoria	v
Agradecimiento	vi
Resumen	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Índice de tablas	xv

CAPITULO 1

EL PROBLEMA	1
1.1 Tema	1
1.2 Planteamiento del problema	1
1.2.1 Contextualización	1
Macrocontextualización	1
Mesocontextualización	3
Microcontextualización	6
1.2.2 Análisis crítico	7
1.2.3 Prognosis	8
1.2.4 Formulación del problema	8
1.2.5 Preguntas directrices	8
1.2.6 Delimitación del problema	9
Delimitación temporal	9
Delimitación espacial	9
Unidades de observación	9
1.3 Justificación	9

1.4 Objetivos	11
1.4.1 Objetivos Generales	11
1.4.2 Objetivos Específicos	11
CAPITULO 2	
MARCO TEORICO	12
2.1 Antecedentes investigativos	12
2.2 Fundamentación Filosófica	13
2.3 Fundamentación Legal	13
2.4 Categorías Fundamentales	14
La Tuberculosis	14
Antecedentes históricos	14
Introducción	15
Epidemiología	16
Historia natural y patogenia	17
Factores de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad	19
Patogenia	20
Inmunopatogenia	21
Clínica	23
Diagnóstico	25
Tratamiento	43
Quimioprofilaxis	46
Seguimiento	46
Actividades, intervenciones y procedimientos	48
Manejo de tuberculosis en situaciones especiales	49
Asociación de tuberculosis y VIH/SIDA	51
Resistencia a los medicamentos	53
Epidemiología	58
Factores de Riesgo	60
Principios básicos del tratamiento en la tuberculosis multirresistente	62
Potencia de las Drogas antituberculosas	63
Selección de los fármacos	65

Diagnóstico de multirresistencia	70
Fracaso al retratamiento	71
Gráficas de Inclusión	73
2.5 Hipótesis	74
2.6 Variables de la hipótesis	74
 CAPITULO 3	
METODOLOGIA	75
3.1 Enfoque	75
3.2 Modalidad básica de la investigación	75
3.3 Tipo de Investigación	75
3.4 Población y muestra	76
3.5 Operacionalización de variables	77
3.6 Recolección de la información	79
3.7 Procesamiento y análisis de la información	80
 CAPITULO 4	
ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS	81
4.1 Análisis de resultados	81
Variables socio-demográficas	81
Variables clínicas	83
4.2 Verificación de Hipótesis	97
 CAPITULO 5	
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	101
5.1 Conclusiones	101
5.2 Recomendaciones	103
 CAPITULO 6	
PROPUESTA	104
6.1 Datos informativos	104

6.2 Antecedentes de la Propuesta	105
6.3 Justificación	107
6.4 Objetivos	107
Objetivo General	107
Objetivos específicos	107
6.5 Factibilidad	108
6.6 Fundamentación	108
6.7 Modelo Operativo	108
6.8 Administración de la propuesta	117
6.9 Plan de Monitoreo y Evaluación de la propuesta	117
6.10 Evaluación de la propuesta	118
 ANEXOS	 119
 BIBLIOGRAFIA	 123

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

CAPÍTULO 2

MARCO TEORICO	12
Tabla#1. Fármacos antituberculosos	68
Tabla#2. Reacciones Adversas de los medicamentos antituberculosos	69

CAPITULO 3

METODOLOGIA	75
Tabla#3. Casos de tuberculosis desde el 2006-Abril 2010	76
Tabla#4. VARIABLE DEPENDIENTE. Multirresistencia al tratamiento antifímico	77
Tabla#5. VARIABLE INDEPENDIENTE. Factores de Riesgo	78
Tabla#6. Plan de Recolección de la Información	79

CAPITULO 4

ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS	81
Tabla#7. Frecuencia de Casos Nuevos BK+ por rango de edades en años	81
Figura#1. Frecuencia de Casos Nuevos BK+ por rango de edades en años	82
Tabla#8. Sintomáticos respiratorios y casos nuevos de tuberculosis en la provincia de Cotopaxi desde el año 2006-Abril2010	83
Figura#2. Sintomáticos respiratorios y casos nuevos de tuberculosis en la provincia de Cotopaxi desde el año 2006-Abril2010	83
Figura#3. Casos de sintomáticos respiratorios y tuberculosis desde 2006-Abril 2010	84
Figura#4. Total de casos de tuberculosis desde 2006-Abril 2010	84
Figura#5. Casos de tuberculosis extrapulmonares por sexo desde	85

Tabla#9. Estudio de cohorte de los casos antes tratados con tuberculosis Pulmonar BK+ desde 2006-Abril 2010	86
Figura#6. Número de casos antes tratados con TB pulmonar BK+ reacaídas por sexo Desde 2006-Abril 2010	87
Figura#7. Número de casos antes tratados con TB pulmonar BK+ reacaídas por sexo Desde 2006-Abril 2010	87
Figura#8. Número de casos antes tratados con TB pulmonar BK+ abandonos recuperados por sexo desde 2006-Abril -2010	88
Figura#9. Número de casos antes tratados con TB pulmonar BK+ abandonos recuperados por sexo desde 2006-Abril -2010	88
Figura#10. Número de casos antes tratados con TB pulmonar BK+ fracasos por sexo desde 2006-abril 2010	89
Figura#11. Número de casos antes tratados con TB pulmonar BK+ fracasos por sexo desde 2006-abril 2010	89
Tabla#10. Casos de MDR desde 2006-Abril 2010	90
Figura#12. Número de casos MDR (otros) resistentes por sexo desde 2006-Abril 2010	90
Tabla#11. Distribución por Sexo casos MDR	90
Figura#13. Número total de casos otros (MDR) resistentes por sexo desde 2006-abril 2010	91
Tabla#12. Base de datos de pacientes MDR diagnosticados en la provincia de Cotopaxi desde el 2006-abril2010	92
Tabla#13. Distribución por ocupación casos identificados como MDR Desde el 2006-Abril 2010	92
Figura#14. Distribución por ocupación casos identificados como MDR Desde el 2006-Abril 2010	93
Tabla#14. Mortalidad de casos MDR desde 2006-Abril 2010	94
Figura#15. Índice de mortalidad casos MDR desde 2006-Abril 2010	94
Tabla#15. Asociación de casos MDR con otras enfermedades desde 2006-Abril 2010	95
Figura#16. Asociación de casos MDR con otras enfermedades	

desde 2006-Abril 2010	95
Figura#17. Subtotal de casos antes tratados con TB pulmonar BK+ por sexo desde 2006- Abril 2010	96
Figura#18. Número Total de casos antes tratados con TB pulmonar BK+ por sexo desde 2006-Abril 2010	96
4.2 VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS	97
Tabla#16. Presentación de datos	98
Tabla#17. Cálculo de Chi cuadrado	99
 CAPITULO 6	
LA PROPUESTA	104
Tabla#18.Regímenes potenciales para el manejo de TBC multirresistente	109
Figura#19 Modelos conceptuales para resistencia a los medicamentos	112
Tabla #19. Modelo Operativo	
Tabla#20 Evaluación de la propuesta	118

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.- TEMA DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE PACIENTES CON MULTIRRESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFIMICO PARA LA TUBERCULOSIS Y SUS FACTORES DE RIESGO, EN EL PERIODO 2006- ABRIL 2010 EN LA PROVINCIA DE COTOPAXI

1.2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2.1.- CONTEXTUALIZACIÓN

MACROCONTEXTUALIZACION

La tuberculosis, es una enfermedad conocida desde la antigüedad, constituye a principios del siglo un importante problema de salud pública. Su tasa de morbilidad en Europa era de 300 por 100.000 habitantes.

El consecuente desinterés llevó al olvido de la enfermedad tanto en los medios políticos como médicos, por lo que en algunos países se abandonó la lucha contra la tuberculosis. Los países pobres con alta tasa de incidencia presentan un mayor número de casos entre la población más joven, con una elevada proporción de tuberculosis pulmonar primaria; por otro lado, los más avanzados desde el punto de vista socio sanitario y económico y con menor incidencia de TB, ésta afecta predominantemente a las personas de mayor edad, existiendo una mayor proporción de tuberculosis post-primaria y bajas tasas de enfermedad e infección tuberculosa latente en niños.

El aumento en la incidencia de la tuberculosis registrado en los últimos años, muestra que la situación mundial actual no es la que se esperaba. Según datos de la OMS su tasa de incidencia es de 23 casos por 100.000 habitantes en países industrializados, de 191 por 100.000 en África y de 237 por 100.000 en el sudeste de Asia.

La tuberculosis se considera un problema de salud pública de primera magnitud, ocupa el 5° lugar como causa de muerte evitable en los países en desarrollo, más frecuente por agente infeccioso.

Deben considerarse otros factores, como los vinculados con el cambio en las condiciones socioeconómicas: crecimiento demográfico, mayor número de personas carentes de domicilio o viviendo en instituciones, abuso en el empleo de drogas y, para algunos países, la mayor inmigración desde zonas con alta prevalencia de tuberculosis. Un factor fundamental que incidió en el aumento de la tuberculosis en algunos países, fue la destrucción de las estructuras de lucha contra ella.¹

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 9 millones de casos de tuberculosis se registran cada año en el mundo; cifra que puede verse incrementada debido a la pandemia del VIH/SIDA, ya que el 30% de los casos de VIH/SIDA tienen también tuberculosis, por esa razón es que desde el año 1993 la tuberculosis fue declarada como problema de salud reemergente.²

En algunas zonas del mundo, el 25% de las personas con tuberculosis padece una forma de enfermedad que no se presta a tratamiento con los regímenes terapéuticos convencionales, según se afirma en un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS).³

Según el nuevo informe mundial de la OMS sobre vigilancia y respuesta en materia de tuberculosis multirresistente y ultrarresistente, se calcula que en 2008 había en el mundo 440 000 personas con tuberculosis MDR, de las que una tercera parte falleció, considerando que Asia es la más afectada por la epidemia. Se estima que a escala mundial, casi el 50% de los casos de tuberculosis MDR se registran en China y la

¹ <http://www.infecto.edu.uy/indicetema.html>

² http://new.paho.org/els/index.php?option=com_content&task=view&id=129

³ http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/drug_resistant_tb_20100318/es/index.html

India. En África se sitúan en 69 000 los casos producidos, cuya gran mayoría no llegaron a diagnosticarse.

Cada año, 424.000 personas adquieren TB-MDR (Tuberculosis multi-drogo resistente), forma de tuberculosis que no responde al tratamiento estándar. Esta forma aparece cuando los medicamentos no son utilizados de manera correcta y la inversión en la calidad de la lucha contra la TB es insuficiente. Esta forma puede también propagarse de persona a persona. La TB-XDR (Tuberculosis extra-drogo resistente) ocurre cuando hay resistencia a todas las drogas antituberculosas más eficaces y es el resultado del manejo incorrecto del tratamiento de la TB-MDR (Tuberculosis multi-drogo resistente). Esta forma también puede propagarse de persona a persona. La TB-XDR(Tuberculosis extra-drogo resistente) se reconoció en 2006 como una amenaza para la salud pública mundial, en particular en los países de alta prevalencia de VIH. La TB-MDR(Tuberculosis multi-drogo resistente) crea preocupación por una futura epidemia de tuberculosis con opciones terapéuticas restringidas que anule los importantes logros alcanzados en la lucha contra la tuberculosis y los progresos realizados en la reducción del número de fallecidos por tuberculosis entre las personas que viven con VIH.⁴

MESOCONTEXTUALIZACION

La tuberculosis constituye un importante problema de salud en Ecuador en el contexto de una difícil situación socioeconómica con importantes niveles de pobreza y necesidades básicas insatisfechas. Se estima una subnotificación importante de casos de tuberculosis como consecuencia de la baja captación e investigación de Sintomáticos Respiratorios (SR) y un sub-registro por las estancias de salud privadas, por lo cual esta situación hace que la OPS/OMS considere que las tasas estimadas ubiquen a Ecuador como un país de alta prevalencia, con tasas 2,3 veces mayores reportadas (131 X 100.000 habitantes), ubicando al país como de alta prioridad para el control de la TB en la región. Sin embargo hoy en el

⁴ <http://www.mex.ops-oms.org/documentos/tuberculosis/globalresponseplan.pdf>

Ecuador al igual que en otros países de la región en los últimos años la tasa de incidencia de Tuberculosis se ha regularizado e incluso a comenzado a descender ligeramente.

La tuberculosis pulmonar mostró una tendencia general de 7.938 casos nuevos (67,91 por 100.000 habitantes) en 1996; se notificaron casos en todas las provincias (6), incluso en las Islas Galápagos. Las tasas más altas del período 1992–1996 se encontraron en provincias de la Amazonia, como Pastaza y Napo, con 302,4 por 100.000 habitantes y 291,3 por 100.000 en 1996. En la sierra, las mayores tasas se registraron en las provincias de Bolívar (314,24 en 1995), Cotopaxi (280,49 en 1996) y Cañar (138,89 en 1996), mientras que Cotopaxi y Esmeraldas, presentaron las mayores tasas, (101,75 y 119,14 respectivamente en 1994).

La prevalencia de TB en Ecuador para el año 2002 fue de 54 casos por 100.000 habitantes. El valor estimado por la OMS está alrededor de 209 casos por 100 000 habitantes. De las 24 provincias del país, 15 se encuentran sobre la tasa nacional.

El Ecuador es un país priorizado por el Programa Regional de Tuberculosis de la OPS, debido a sus altas tasas estimadas de prevalencia e incidencia de TB que para el 2004 fueron 210 y 138 por 100.000 habitantes respectivamente, la misma que a su vez ocupó el 15 lugar como causa de muerte (5,0 por 100.000 habitantes). Fue más frecuente en hombres (7,0 por 100.000 habitantes) que en mujeres (3,0). El grupo más afectado fue el de 15 a 24 años con 1.254 casos, seguido por el de 25 a 34 con 879 casos. Los menos afectados fueron los de 0 a 14 años y los de 65 y más (192 y 273 casos, respectivamente). Ese mismo año se notificaron 5.557 casos de tuberculosis de todas las formas (tasa 42,6 por 100.000 habitantes); 4.340 casos tuvieron baciloscopias positivas y 438 fueron de tuberculosis extrapulmonar. La coinfección sida/tuberculosis en 2003 y 2004 fue de 226 casos anuales en promedio (de un total de 1.806 de casos sida).

Por lo cual en respuesta a esta grave epidemia que afectó a la población ecuatoriana, el Programa Nacional de control conjuntamente con la cooperación canadiense ACP (Asociación Canadiense del Pulmón) ha implantado la estrategia DOTS desde el 2001, primeramente en 3 provincias pilotos (Pichincha, Guayas y Azuay) y desde el 2004 en las provincias de Manabí, El Oro y Tungurahua.

Debido a la situación epidemiológica de la TB en el Ecuador, con tasa de incidencia estimada de 138 casos por 100.000 habitantes, tasa de prevalencia estimada de 210 casos por 100.000 habitantes y un porcentaje de multidrogorresistentes de 7,2%, el PNT de Ecuador recibió el ofrecimiento de apoyo técnico de la Agencia Canadiense de Desarrollo Internacional a través de la Asociación Canadiense del Pulmón (ACP) para el desarrollo del proyecto de Fortalecimiento del Programa Nacional de Prevención y control de la Tuberculosis(2001-2005). La situación operacional previa se caracterizaba por provisión irregular de medicamentos, bajo detección de casos, sistema de registro deficiente e incompleto, alta tasa de abandonos y de tratamientos auto administrados, baciloscopias no disponibles en todas las áreas y poca capacitación, monitoreo y supervisión.⁵

En el año 2002, se notificaron 5.506 casos de TB en todas sus formas, con una tasa de 42,7 por 100.000 habitantes. Para la TBP Bk+ (nuevos), la tasa notificada fue de 32,7 por 100.000 habitantes. En el año 2003, la tasa se incrementó a 33,6 pero a partir de este año descendió progresivamente hasta alcanzar en el 2006 los 4.348 casos nuevos con una tasa de 32,9 por 100.000 habitantes (3.323 casos nuevos TBP-Bk+ con una tasa de 25.2 por 100.000 habitantes).⁶

La existencia de TB-MDR en el Ecuador es consecuencia de que no ha existido un programa de la Tuberculosis articulado técnica y logísticamente. Anteriormente en el Ecuador no se ha realizado estudio alguno de la vigilancia de la farmacorresistencia antituberculosa, pero considerando; la recopilación de la información de los resultados de pruebas de sensibilidad, en los años 2000 y 2001 se obtuvieron resultados de 20 y 23% de resistencia inicial total con un 9,8% y 10,7% de multirresistencia (MDR), respectivamente. La resistencia adquirida total alcanzo el 56% y 64% para dichos años con 41,8% y 47,5% de MDR.

La mayoría de los enfermos coinfectados eran de Cotopaxi (76,5%), seguido por Pichincha (8,0%); la predominancia fue masculina (73,0%) y 60,6% eran trabajadores y obreros. En

⁵ de Gestión del programa de control de Tuberculosis Ecuador 2005-2006; MSP

⁶ <http://www.paho.org/spanish/sha/prflecua.htm>

2005, un estudio de resistencia a las drogas antituberculosas evidenció resistencia primaria (5%) y resistencia secundaria a múltiples drogas (24,3%). La cobertura del tratamiento acortado directamente observado (DOTS, por sus siglas en inglés) en las unidades operativas del MSP hasta 2005 fue de 100% en Azuay, Pichincha, Cotopaxi, Tungurahua y El Oro y de 90% en Manabí (lo que en conjunto representa 70% de la población meta definida por el programa).⁷

Frente a esta situación, a partir del año 2002, con apoyo de la Organización Panamericana de la Salud /Organización Mundial de la Salud(OPS/OMS), se realiza el diseño y ejecución del estudio de resistencia a fármacos antituberculosos en el Ecuador, lo cual permitió evaluar y mejorar las actividades nacionales, provinciales y locales de la lucha antituberculosa, a la luz de los resultados de resistencia y multidrogorresistencia.

MICROCONTEXTUALIZACION

La tuberculosis constituye un grave problema de salud en nuestro medio, correspondiendo importantes porcentajes de morbi-mortalidad por esta causa en la provincia de Cotopaxi. En ella el Hospital Provincial de Cotopaxi representa un centro de referencia para costa, sierra y oriente del país. Se estudió 597 casos egresados del servicio de Medicina interna con diagnóstico de TB desde enero de 1986 hasta diciembre de 1990. En este período fallecieron 41 pacientes por esta patología. Se analizan las tasas de morbi-mortalidad anual por TB, las tasa de morbi-mortalidad anual por sexo, la incidencia por edad, estado civil y procedencia. Se analizan además los tipos de diagnóstico; clínico, radiológico, bacteriológico e histopatológico. El tipo de tratamiento y sus dosis. Encontrándose que los ingresos disminuyen pero se mantienen la tasa de defunción. Afecta por igual a ambos sexos. El grupo más afectado es el de menores de 38 años. El diagnóstico se basa en la clínica y se apoya en los estudios radiológicos y bacteriológicos, que confirman el diagnóstico en un elevado número de casos. El Ecuador no contaba con un Programa de Tuberculosis articulado técnica y logísticamente.⁸

⁷ [http://www.paho.org/hia/archivosvol2/paisesesp/Ecuador%20Spanish.pdf#search=tuberculosis en ecuador](http://www.paho.org/hia/archivosvol2/paisesesp/Ecuador%20Spanish.pdf#search=tuberculosis%20en%20ecuador)

⁸ Informes quinquenal del programa nacional de control de la tuberculosis” 2001-2005; Ministerio de Salud Pública Programa Nacional de control de Tuberculosis control y mejoramiento de la Salud Pública

1.2.2.- ANÁLISIS CRÍTICO

La epidemia mundial de tuberculosis se ha estabilizado por primera vez desde, que en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara la tuberculosis una emergencia de salud pública. Según esta entidad, la Región de Asia Sudoriental registró el mayor número de nuevos casos de tuberculosis, correspondiéndole el 34% de la incidencia mundial. Sin embargo, la tasa de incidencia estimada en el África subsahariana es casi el doble que en la Región de Asia Sudoriental, con cerca de 350 casos por 100 000 habitantes, por lo cual la OMS desarrolló el programa (TAES/DOTS) que es conocida como Tratamiento Acortado Estrictamente Observado, con la cual se garantizaría la curación de la mayoría de los pacientes y la disminución de casos de contagio y de multidrogorresistencia (MDR). En la Región de las Américas hubo 8.200 casos de TB-MDR entre los casi 281.700 casos de TB estimados en el año 2008. Se calcula que el número de personas con tuberculosis MDR en un momento dado (prevalencia) es aproximadamente dos a tres veces mayor que el número de casos nuevos (incidencia) en las Américas.

LA OMS indica que se obtuvieron datos sobre resistencia compilados ya sea por vigilancia ordinaria o de encuestas, las tasas más elevadas de la TB-MDR se observan en la República Dominicana, Ecuador, Guatemala y Perú, donde se calcula que la proporción es $\geq 3\%$ entre los casos nuevos, considerándose por tanto a estos países, como países críticos de la TB-MDR en América Latina y el Caribe.

La tasa promedio de curación de la TB-MDR a nivel regional fue de 59% (excluyendo las cohortes después del 2007 considerando que algunos pacientes siguen todavía en tratamiento), pero con grandes variaciones entre países.⁹

⁹ http://new.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&task=view&id=217

1.2.3.- PROGNOSIS

En caso de no realizarse el estudio de pacientes con multirresistencia (MDR) al tratamiento antifímico y sus factores de riesgo, se continuará desconociendo sin esta enfermedad se relaciona con factores los cuales no se podrán erradicar la multidrogorresistencia ya que en muchas de las ocasiones se producen casos en los cuales se inicia un tratamiento antifímico el mismo que puede tener un manejo incorrecto en su administración o a su vez puede ser abandonado por la falta de educación, cultura o información de la población o a su vez por la falta de capacitación del personal de salud, porque se ha demostrado que los pacientes que fracasan en su tratamiento tienden en su mayoría a presentar resistencia al tratamiento el cual se acompaña de deterioro del estado general lo cual conlleva a que se produzca un mal pronóstico, misma que aumenta su incidencia.

1.2.4.- FORMULACIÓN CIENTÍFICA DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de pacientes con multirresistencia al tratamiento antifímico para la tuberculosis y sus factores de riesgo en el periodo 2006- Abril 2010 en la Provincia de Cotopaxi?

1.2.5.- PREGUNTAS DIRECTRICES

- ¿Qué es la tuberculosis multidrogorresistente?
- ¿Qué factores de riesgo se pueden presentar en los casos multiresistentes?
- ¿Cómo se produce la multidrogorresistencia?
- ¿Cómo se diagnostica clínicamente?
- ¿Qué son los antifímicos?
- ¿Qué alternativas de tratamiento se pueden dar en casos de multirresistencia?

1.2.6.- DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La delimitación del problema está dado en:

- **Campo:** Médico
- **Área:** Salud
- **Aspecto:** Multirresistentes al tratamiento antifímico y factores de riesgo.
- **Delimitación temporal:** La presente investigación fue estudiada en los pacientes que se registraron en los informes trimestrales del DPSC-Epidemiología de casos de Tuberculosis desde el año 2006 hasta Abril del 2010.
- **Delimitación espacial:** Provincia de Cotopaxi.
- **Unidades de observación:** Pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar que estuvieron bajo tratamiento y fueron registrados en los Informes trimestrales en la Jefatura de Salud de Cotopaxi.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis en el Ecuador es considerada como un gran problema de salud pública demostrado en el hecho de que el Estado hace grandes esfuerzos económicos, técnicos y sociales para salir de la categoría de país endémico debido a que esta enfermedad es altamente contagiosa y causa la muerte.

Como es de conocimiento a la enfermedad física se agregan los trastornos psicológicos siendo la depresión la más frecuente. Según el Programa de control de la tuberculosis descrito al Ministerio de Salud Pública, en el cuarto trimestre del 2009, ha realizado pruebas de diagnóstico de tuberculosis a 19.884 persona y con tratamiento 1.271 pacientes ingresados en el trimestre por TB sensible y a 254 pacientes con tratamiento de TB multidrogo resistente. En el último año el Programa tiene una tasa de éxito del 85% y una cobertura del 97% de la población a través de las unidades operativas del Ministerio de Salud Pública.

La situación del enfermo con tuberculosis se vuelve aún más crítica debido a que no sólo tiene una enfermedad física altamente contagiosa y va manifestando síntomas depresivos, sino también que como consecuencia de los grandes problemas socio-económicos que vive el país sus redes de soporte social son pequeñas, éstas escasamente le dan apoyo durante los

meses que recibe el tratamiento antituberculoso, lo que finalmente repercute negativamente en la recuperación del enfermo.

Si las consecuencias psicológicas y biológicas respecto a la multiresistencia fueran evaluadas y detectados precozmente servirían, primero como predictores de probables abandonos o irregularidades en el tratamiento antituberculoso, previniéndose también que la red social corra el gran riesgo de ser contagiada, ya que una persona bacilífera en un año podría contagiar entre 4 a 10 personas de su red social y en segundo lugar se brindaría la atención psicológica y social para disminuir el riesgo de intensificar los síntomas depresivos que acompañan a la enfermedad física y mejorar la actividad soportiva de la red social.

Por tal motivo la presente investigación tiene vital importancia porque la tuberculosis, sus implicancias y repercusiones respecto a la multiresistencia, hasta la actualidad, no han sido exhaustivamente investigadas en nuestro medio, de tal manera que se investigó la relación entre los niveles de las variables

El centro de salud permite estar en contacto directo con los enfermos en todas sus categorías de ingreso y facilita la evaluación clínica y la intervención adecuada a nivel individual. Así mismo, se hace uso de los conceptos y la base teórica del objeto de la investigación.

A esto se agrega la falta de investigaciones acerca del nivel de multiresistencia al tratamiento antifímico, desconociéndose hasta que punto constituye un problema generalizado o incidente dentro de los cuadros clínicos que se presentan dentro de la enfermedad.

Ante los hechos descritos la investigación también se justifica en los aspectos teóricos como prácticos. Desde el enfoque teórico es importante, pues contribuirá con un nuevo enfoque metodológico que permita incrementar y profundizar el conocimiento con respecto a saber los niveles de multiresistencia a tratamientos antifímicos en los casos de tuberculosis.

1.4.- OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la incidencia de pacientes con multirresistencia al tratamiento antifímico para la tuberculosis y sus factores de riesgo en el período 2006- Abril 2010 de la Provincia de Cotopaxi.

1.4.2 OBJETIVO ESPECIFICO

- Identificar el porcentaje de afluencia de pacientes con síntomas respiratorios.
- Investigar el índice de incidencia de pacientes con relación a los factores de riesgo.
- Identificar el porcentaje de abandono de la terapia en los pacientes que presentan multirresistencia al tratamiento.
- Determinar el índice de monoterapia y multitratamientos en el proceso terapéutico de la tuberculosis multiresistente.
- Identificar qué tipo de resistencia se presentan en los casos identificados.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1.- ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

Se realizo un estudio de los Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de mayo, Lima-Perú el cual remite datos en que el contacto con multidrogorresistente, tratamiento irregular para tuberculosis y Diabetes Mellitus son factores de riesgo independiente para multidrogorresistencia.¹

Otro estudio sobre la “Determinación de los factores de riesgo para resistencia antifímica en pacientes con tuberculosis pulmonar, en cuatro jurisdicciones sanitarias del estado de Chiapas, México” donde se realizó un estudio de casos y controles en el cual se incluyeron pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticada por medio de baciloscopía, notificada durante 1992.²

Se realizó un estudio sobre la tuberculosis en Guayaquil, el cual resalta los factores más importantes que influyen en el desarrollo de esta enfermedad, su análisis reafirma lo sustentado en libros de medicina a través de la estadística que ha sido aplicada, en este caso análisis univariado y multivariado; puesto que los datos fueron recopilados del HPGL Valenzuela, el mismo que es especializado en esta enfermedad. Los datos más relevantes indican que la mayoría de personas que contraen esta enfermedad son de escasos recursos económicos, que viven en áreas urbano marginales y que en su mayor porcentaje son hombre entre 21 y 40 años.³

¹<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILA CS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=538680&indexSearch=ID>

² http://www.insp.mx/rsp/_files/File/1995/vol37no5/sep_oct95_6factores.pdf

³ <http://www.dspace.espol.edu.ec/bitstream/123456789/2204/1/4330.pdf>

2.2.- FUNDAMENTACIÓN FILOSÓFICA

Tiene una fundamentación social y filosófica, pues el propósito del presente estudio permitió analizar la problemática de salud por el cual cursa la provincia de Cotopaxi, siendo así que una reducción de la incidencia de multirresistencia se puede lograr mediante la identificación de los factores de riesgo tempranamente para lograr así otorgar la medidas precautelares .

2.3.- FUNDAMENTACIÓN LEGAL

- La representación de la OPS/OMS en el Ecuador fue creada en 1951 y desde entonces coopera técnicamente en estrecha coordinación con el Ministerio de Salud Pública y con otros sectores de salud.
- Decreto N° 1364 del 11 de diciembre de 1973, en que los hospitales y dispensarios de LEA (Liga Ecuatoriana Antituberculosa) se integran a los Servicios de Salud del Ministerio de Salud Pública, dando origen al PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE TUBERCULOSIS.
- Acuerdo Ministerial N° 0371, publicado en el Registro Oficial N° 631 del 1 de agosto del 2002, mediante la cual se declara a la Tuberculosis una enfermedad de riesgo altamente contagiosa y de prioridad para la salud pública (<http://www.msp.gov.ec/index>.)
- El MSP y el IESS con el propósito de fortalecer la estrategia DOTS (Tratamiento Directamente Observado) firmaron un convenio interinstitucional el pasado 20 de noviembre del 2008, el mismo que se encuentra en vigencia hasta el 2013 y una de sus cláusulas indica que el MSP debe capacitar al 100% del personal.

2.4.- CATEGORÍAS FUNDAMENTALES

LA TUBERCULOSIS

Antecedentes históricos

La tuberculosis es una enfermedad que sigue siendo hoy día la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo, se estima que anualmente produce más de 500.000 muertes en la población infantil y más de 2 millones de muertes en la población adulta.

Desde el punto de vista histórico, existen evidencias de infección TBC en momias del antiguo Egipto (mal de Pott), sin embargo epidemiológicamente se convirtió en un problema grave durante la Edad Media, y sobre todo en los siglos XVIII-XIX, debido al cambio factores socio-económicos (revolución industrial, hacinamiento en las ciudades). Esta enfermedad transmisible es conocida desde la antigüedad. Con el advenimiento de la era industrial se transformó en una plaga: en el siglo XIX, en Europa.

La tuberculosis fue definida como entidad clínica con el término de “tuberculosis” en 1830 y el bacilo fue identificado por Koch en 1882, era la responsable de una de cada 7 muertes y provocaba la muerte de uno cada 2 infectados. Se la conocía como "peste blanca".

Durante el siglo XIX, se produjo en Europa un declive “natural” de la infección, seguramente debido a la mejora de las condiciones socio-económicas, con una disminución de casos de un 5-10 % anual, y a partir del descubrimiento de la estreptomycin en 1946, éste declive se hizo más patente, con disminución de un 12-20 % anual. Sin embargo desde el año 1985 hubo un rebrote de casos, coincidiendo con la epidemia de SIDA.

Históricamente, gracias al estudio de la tuberculosis, se han introducido conceptos nuevos en medicina que han supuesto un avance médico aplicable a otros campos. Como ejemplos, la revolución conceptual que supuso el uso de antimicrobianos en lugar del reposo que había sido el pilar fundamental del tratamiento de esta y de otras enfermedades, el concepto de la hipersensibilidad retardada, la transmisión aérea de los gérmenes ⁴

⁴ <http://www.svnep.es/Documen/InfecTBC.pdf>

INTRODUCCIÓN

Esta enfermedad que tiene un componente sociológico de rechazo y discriminación, aumenta con la ignorancia, la pobreza, el hacinamiento, la desnutrición y la falta de higiene. Bajo estas condiciones los pobres son los más afectados. Gracias a los conocimientos de la enfermedad pudo ser controlada en forma paulatina en los países desarrollados, sin embargo en muchos países en vías de desarrollo, la morbilidad y la mortalidad están en los mismos niveles del siglo XIX

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica que afecta principalmente los pulmones denominándose: tuberculosis pulmonar, la cual es la forma más común de la enfermedad y la única capaz de contagiar a otras personas; su principal síntoma es la presencia de tos y expectoración por más de 15 días, denominándose a la persona que lo presenta: Sintomático respiratorio (SR). Adicionalmente, un paciente puede presentar otros signos y síntomas inespecíficos.

Además de los pulmones puede afectar órganos como: riñones, huesos, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, órganos genitales, pericardio, peritoneo, articulaciones o diseminarse por todo el organismo; la tuberculosis extrapulmonar incluye diversas manifestaciones, pronóstico y tiempo de enfermedad. Se puede encontrar una infección de latencia o evolución lenta, reactivación focal, diseminación y compromiso de múltiples órganos, lo cual hace difícil su diagnóstico por parte del clínico quién podría no identificar el caso.

La meningitis tuberculosa es una de las formas más severas, consecuencia de la diseminación hematógica del bacilo en el espacio subaracnoideo; se conoce como una complicación de la tuberculosis primaria, o cuando ocurre años después como una reactivación endógena de una tuberculosis latente o como consecuencia de una reinfección exógena.

Las complicaciones de la tuberculosis dependen del órgano afectado y como resultado del proceso patológico se puede producir la curación bajo tratamiento, o la cronicidad y muerte del paciente. La tuberculosis, enfermedad conocida desde la antigüedad, constituye a

principios del siglo un importante problema de salud pública. Su tasa de morbilidad en Europa era de 300 por 100.000 habitantes.

En años posteriores, a consecuencia de la mejoría en las condiciones de vida y la puesta en práctica de medidas de prevención e importantes progresos terapéuticos, la incidencia de la enfermedad fue disminuyendo progresivamente, pensándose que la misma podía ser erradicada. Los hospitales para enfermos tuberculosos fueron cerrando y la especialidad médica de Tisiología, desapareciendo.

El consecuente desinterés llevó al olvido de la enfermedad tanto en los medios políticos como médicos, por lo que en algunos países se abandonó la lucha contra la tuberculosis.

El aumento en la incidencia de la tuberculosis registrado en los últimos años, muestra que la situación mundial actual no es la que se esperaba. Según datos de la OMS su tasa de incidencia es de 23 casos por 100.000 habitantes en países industrializados, de 191 por 100.000 en África y de 237 por 100.000 en el sudeste de Asia.

Este problema se vio últimamente agravado por la aparición, en muchos países, de un alto porcentaje de cepas de *M.tuberculosis* multirresistentes lo que dificulta la terapéutica y aumenta el porcentaje. Actualmente la tuberculosis vuelve a constituir un problema sanitario mundial mayor, tanto del punto de vista epidemiológico como de la práctica médica.

EPIDEMIOLOGIA

Para dar una idea de la magnitud del problema se transcriben algunas cifras referentes a la epidemiología mundial. Según estimaciones de la OMS un tercio de la población mundial (1.700 millones de personas) estaba infectada con el bacilo tuberculoso en 1990, con 8 millones de nuevos casos anuales de enfermedad activa y 3 millones de muertes por año. Para la década comprendida entre los años 1990 a 2000 se estimó entre 90 a 100 millones el número de nuevos casos de enfermedad y casi 30 millones de muertes.

La tuberculosis ocupa el 5º lugar como causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares (12 millones), infecciones respiratorias, cáncer y enfermedades diarreicas (5 millones para cada una).

Actualmente no es posible considerar la epidemiología de la tuberculosis independientemente de la epidemiología de la infección por el VIH, ya que esta infección y el sida son los factores de riesgo más importante para el desarrollo de tuberculosis. Como consecuencia se constatará un mayor aumento de casos de tuberculosis en aquellos países que tienen alta prevalencia de infectados por *M.tuberculosis* y por VIH.

Respecto a la infección por el VIH, la OMS estimó en 16 millones el número de adultos y en 1 millón el de niños infectados en 1994, cifra que ascenderá a 40 millones para el año 2.000, previéndose para ese año un número de tuberculosis activas relacionadas a la infección por VIH de alrededor de 1 millón. Distintos estudios extranjeros estiman que el riesgo anual de desarrollar tuberculosis es entre 5,6 y 7,9% para los coinfectados por ambos gérmenes, mientras que es entre 0,2 y 0,8% para los únicamente infectados por *M.tuberculosis*. En uno de los estudios realizados en poblaciones infectadas por VIH que usaban droga intravenosa (UDIV) se observó que la incidencia de tuberculosis fue de 6,6 casos por 100 personas-año en los anérgicos (PPD negativo) comparado con 9,7 casos por 100 personas-año en los que tenían reacción cutánea positiva con tuberculina. Hasta 25% de los pacientes con VIH/SIDA de América Latina desarrollan tuberculosis. En Uruguay la frecuencia de tuberculosis en esta población es menor.

Aunque la incidencia de la tuberculosis comenzó a aumentar coincidentemente con la epidemia de la infección por VIH, no es posible atribuir este hecho exclusivamente a tal epidemia. Deben considerarse otros factores, como los vinculados con el cambio en las condiciones socioeconómicas: crecimiento demográfico, mayor número de personas carentes de domicilio o viviendo en instituciones, abuso en el empleo de drogas y, para algunos países, la mayor inmigración desde zonas con alta prevalencia de tuberculosis. Un factor fundamental que incidió en el aumento de la tuberculosis en algunos países, fue la destrucción de las estructuras de lucha contra ella.

HISTORIA NATURAL Y PATOGENIA

Lo habitual es que la tuberculosis se adquiera por inhalación de gotitas en suspensión que contienen *M.tuberculosis*. Desde que se pasteuriza o hierva la leche y sus derivados es rara la tuberculosis con puerta de entrada digestiva producida por *M.bovis*.

La transmisión se hace generalmente en forma directa, de la persona enferma al receptor. La mitad de los enfermos son contagiosos pero no todos tienen el mismo grado de contagiosidad.

Los enfermos con tuberculosis pulmonar, especialmente los que tienen baciloscopía positiva en el frotis, constituyen la fuente de dispersión del bacilo. La tos, el estornudo y otras maniobras que generan aerosoles infectantes favorecen la transmisión. Las lesiones pulmonares excavadas, por ser muy bacilíferas, son las más contagiosas.

Las partículas conteniendo *M.tuberculosis* que fueron inhaladas y escaparon a los mecanismos de defensa de las vías respiratorias superiores, alcanzan los alvéolos pulmonares, especialmente los lóbulos inferiores y medio, localizándose a corta distancia de la superficie pleural.

El desarrollo o no de infección depende de la virulencia de la bacteria y de la capacidad microbicida del macrófago alveolar que la englobó. Como en general se admite que no hay inmunidad natural contra el bacilo tuberculoso, si la persona sufre la infección por primera vez el germen crece sin impedimento y se disemina por vía linfohemática hacia los ganglios regionales y los diversos tejidos. En esta situación el huésped se defiende únicamente mediante su sistema inespecífico de defensa antibacteriana.

No se conoce la frecuencia con que se produce la infección siguiendo a la inhalación de bacilos viables, pero estudiando los test cutáneos positivos de las personas contacto de pacientes con tuberculosis activa, la infección es relativamente rara. Entre niños de raza blanca de 0 a 14 años que habían tenido contacto intradomiciliario con un enfermo, 35% tuvieron reacciones positivas cuando el caso fuente tenía frotis positivo y 11% si el frotis era negativo y el cultivo positivo. En el caso que el contacto no fue íntimo, las reacciones cutáneas tuberculínicas fueron positivas en 10% y 2% respectivamente.

En los individuos con aparato inmune normal la presencia del bacilo determina el desarrollo de la inmunidad celular específica. Se constituyen los granulomas, que tienen como finalidad limitar el proceso, y la infección queda detenida. Solo un 5% de infectados no pueden controlar la infección la que progresa precozmente a enfermedad. Aunque la infección es detenida hay un pequeño número de bacilos que permanecen vivos en estado quiescente. Luego de períodos variables, de hasta decenas de años pueden reactivarse, si por cualquier

motivo se produce un deterioro de la inmunidad celular. Esta forma de tuberculosis es la llamada de "re infección endógena". Más rara es la tuberculosis de "re infección exógena" ya que la respuesta inmune celular desarrollada por la infección anterior hace que el huésped sea menos vulnerables a una nueva infección exógena.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD.

Entre las personas sanas que son infectadas por *M.tuberculosis* 90% no padecen la enfermedad en toda su vida. La reacción cutánea positiva con tuberculina es el testigo de la infección, pero no tienen historia de haber padecido síntomas. Solo 10% de los infectados desarrollarán enfermedad tuberculosa en el curso de su vida, la mitad de ellos en los 2 primeros años que siguen a la primoinfección.

La enfermedad tuberculosa puede desarrollarse precozmente cuando la primoinfección no puede ser controlada por un huésped que tiene una falla de la inmunidad celular, o más tardíamente si la infección latente se reactiva porque la inmunidad celular se deteriora.

Los factores que inciden en su aparición son, todo lo relacionado con la pobreza; desnutrición, hacinamiento, mala infraestructura sanitaria pública en lo relacionado a control, prevención y tratamiento. El principal factor que determina el pasaje de la infección a enfermedad es la calidad de la respuesta inmune celular del huésped. Por eso siempre la tuberculosis se asoció con: edad (mayor riesgo en infancia, adolescencia y edad avanzada), malnutrición, diabetes, insuficiencia renal, tumores linfoproliferativos, silicosis, administración de corticoides u otros inmunosupresores. Últimamente el factor de riesgo más importante es la infección por el VIH. En este país, es muy difícil llegar a realizar una pesquisa de los nuevos casos de TB pulmonar, debido a la falta de PPD en el medio, útil en el diagnóstico de tuberculosis. Además, se desconoce la condición actual epidemiológica de la tuberculosis, porque carecemos de un sistema eficaz de notificación y de registro, y no podemos conocer la verdadera prevalencia. Solo con estudios actuales, podemos llegar a conocer, la verdadera prevalencia de la enfermedad y poder desplegar sistemas de vigilancia y control que posibilitan la identificación de los grupos sociales más vulnerables y áreas geográficas con alta tasa de prevalencia de la enfermedad, para poder organizar programas específicos que faciliten la detección rápida de nuevos casos y evitar la diseminación de la enfermedad.

PATOGENIA:

La transmisión de bacilos tuberculosos se produce básicamente por vía aérea, ya que hoy día la vía digestiva es prácticamente inexistente. Las personas infectantes eliminan bacilos a partir de aerosoles (tos, expectoración) y la infecciosidad depende del número de bacilos eliminados por el caso y de la susceptibilidad del huésped.

Las partículas aerosolizadas que contienen bacilos, son suficientemente pequeñas para eludir la 1ª barrera defensiva (aparato muco-ciliar), para alcanzar los alveolos pulmonares, donde comienza la multiplicación de los bacilos. En la zona de inoculación pulmonar, los macrófagos alveolares actúan destruyendo los bacilos. Secundariamente los bacilos son transportados por los propios macrófagos a los ganglios regionales donde se produce la respuesta inmunitaria mediada fundamentalmente por los linfocitos T (inmunidad celular). El tiempo que transcurre desde la entrada del bacilo al organismo hasta que se establece la respuesta inmunitaria es el período de incubación que oscila entre 6 a 8 semanas.

Puede ocurrir que antes del desarrollo de la respuesta inmunitaria celular se produzca una diseminación vía linfo-hematógena que dé lugar a siembra de bacilos en diversos tejidos: zonas apicales de pulmón, vértebras, epífisis de huesos largos etc. que condicionen la evolución ulterior a enfermedad progresiva tras períodos largos de latencia.

En la mayoría de los casos de infección tuberculosa, hay una destrucción rápida de bacilos y no se produce enfermedad, el único indicio residual es la positividad de la PPD. En general, en los casos en que se produce diseminación linfo-hematógena, el patrón de la enfermedad depende de la susceptibilidad del huésped y de la cantidad de bacilos infectantes. Habría tres formas:

- 1) Diseminación L-H oculta: puede no manifestarse nunca enfermedad o puede inicialmente ser oculta pero aparecer al cabo de meses o años reactivación del foco de infección: TBC pulmonar, ósea, renal.
- 2) Formas graves: “formas tifoídicas” diseminadas con afectación de piel, coroides, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas. Estas formas son raras.

3) Otras formas graves: TBC miliar y meningitis que son más prevalentes en niños.

Cabe detallar que se existen casos de:

1-Primo-infección tuberculosa (típica de los niños): en la tuberculosis pulmonar el primer contacto con el BK se realiza siempre por vía aérea mediante la inhalación de partículas aéreas contaminadas con bacilos procedentes de otros pacientes. La inhalación de estas partículas contaminadas facilita que los bacilos puedan penetrar hasta los alvéolos, anidando especialmente en las zonas subpleurales, preferentemente de los vértices.

2-Tuberculosis de re-infección (típica de los adultos): la tuberculosis del adulto puede hacerse de dos maneras:

SECUNDARIA: es una reactivación a partir de focos endógenos previos inactivos, generalmente silentes (complejo primario, focos apicales, adenopatías, tuberculomas, etc.). Esto suele ocurrir cuando existen procesos intercurrentes que deprimen los mecanismos de defensa del organismo.

PRIMARIA: se trata de un nuevo contagio externo por vía aérea que se desarrolla de manera similar a la primoinfección.

A partir de un foco infeccioso inicial, tanto en la primoinfección tuberculosa como en la tuberculosis de re-infección, puede producirse una diseminación por contigüidad, por vía broncogénica, hematógena y linfática. La diseminación puede afectar a otras zonas del pulmón, al pulmón contralateral, a la pleura y a otros órganos y estructuras extrapulmonares.

INMUNOPATOGENIA

La infección por micobacterias produce una serie de respuestas inmunitarias:

- Respuesta preinmune o innata
- Respuesta antígeno-específica
- Respuesta mediada por linfocitos y linfoquinas.

Respuesta preinmune: Los macrófagos alveolares actúan fagocitando los bacilos tuberculosos a nivel de los alveolos pulmonares. En esta fase puede ocurrir que los bacilos sean destruidos en su totalidad o que se produzca una persistencia y replicación de los mismos dentro del macrófago alveolar, debido a que las micobacterias poseen mecanismos que les permiten eludir los mecanismos bactericidas de los macrófagos: enzimas hidrolíticos, productos nitrogenados etc.

Los macrófagos además del mecanismo de fagocitosis utilizan otros mecanismos para el control de la infección: producción de Interferones e interleuquinas (IL-12, IL-15, y factor de necrosis tumoral). El factor de necrosis tumoral es fundamental para producir una respuesta granulomatosa adecuada. Las interleuquinas a su vez actuarían reclutando nuevas células defensivas al foco de infección: monocitos, macrófagos y linfocitos.

Esta 1ª respuesta defensiva limita la replicación inicial pero generalmente es insuficiente para eliminar todos los bacilos. Subsecuentemente se produce la migración de macrófagos y células dendríticas infectadas a los ganglios linfáticos regionales, donde tiene lugar la respuesta antígeno específica.

Respuesta antígeno-específica: Depende de una acción coordinada entre los linfocitos T, macrófagos y otras células presentadoras de antígeno, especialmente células dendríticas.

La respuesta antígeno-específica se produce en los ganglios linfáticos regionales. El desarrollo de inmunidad protectora frente al bacilo tuberculoso es críticamente dependiente de los linfocitos T- CD4. La respuesta de hipersensibilidad retardada depende de estas células (células memoria), que darán lugar a la respuesta de hipersensibilidad retardada (PPD). Así los sujetos con déficit inmunitario de linfocitos CD4, como los infectados por el virus VIH, tiene mayor riesgo de padecer esta infección.

Citoquinas: Los linfocitos T y los macrófagos elaboran citoquinas (IL-12, IL-15), que permiten el reclutamiento de células defensivas al foco de infección y el aumento de la actividad microbicida. La citoquinas a su vez, inducen la elaboración de factor de necrosis tumoral (NTF) e interleuquinas por los macrófagos cerrando el círculo. El Interferón Gamma en concreto es un factor clave para el control de la infección. Se han descrito familias con

mutaciones del gen implicado en la síntesis de cadenas de IFN Gamma que presentan infecciones diseminadas por micobacterias tuberculosas y atípicas.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la TB no permiten diferenciarla con precisión de otras enfermedades broncopulmonares. El comienzo es en la mayoría de las ocasiones, insidioso y poco alarmante, por lo que pueden pasar varios meses hasta que se llegue al diagnóstico de certeza. De ahí la importancia de que el médico ponga en marcha las exploraciones complementarias ante la más mínima sospecha, a veces incluso en sujetos asintomáticos (contactos, inmunodeprimidos,).

La primoinfección acostumbra ser subclínica o dar síntomas inespecíficos (tos, febrícula, etc.). La persistencia de síntomas respiratorios en el niño durante más de diez o quince días hace aconsejable practicar radiografía de tórax, en especial si se acompañan de manifestaciones sistémicas o extrapulmonares (anorexia, pérdida de peso, eritema nudoso).

La TB del adulto tiene también con frecuencia un comienzo solapado en forma de tos, expectoración mucopurulenta, sudación nocturna, cansancio fácil, etc., aunque en algunas ocasiones el inicio es agudo, con fiebre alta, escalofríos, expectoración hemoptoica o hemoptisis franca. En tales casos, el diagnóstico suele ser más temprano, pero no existe una correlación entre la extensión y gravedad de las lesiones y la magnitud o aparatosidad de los síntomas. Una forma especial de comienzo es la neumonía tuberculosa, ya que puede aparentar el síndrome clínico-radiográfico de la neumonía bacteriana.

La TB miliar plantea a veces el problema de diagnóstico diferencial con la fiebre de origen desconocido, pues en el período inicial hay casos en los que no es visible el patrón radiográfico de afectación intersticial. Las diseminaciones pulmonares extensas cursan con disnea progresiva e insuficiencia respiratoria, que puede abocar en los casos graves, al distrés respiratorio del adulto.

Un aspecto especial a considerar es el de los sujetos infectados a la vez por *M. tuberculosis* y por VIH. En la TB de los enfermos portadores de anticuerpos frente al VIH, sin inmunodeficiencia desarrollada, los síntomas suelen ser similares a los observados en los

demás pacientes, pero en el enfermo inmunodeprimido por sida el cuadro clínico inicial acostumbra a ser inespecífico, con predominio de síntomas generales (fiebre nocturna, astenia, pérdida de peso, adenopatías periféricas, etc.). En un elevado porcentaje de casos, la reacción a la tuberculina es negativa (en los sujetos VIH positivos sin sida, el porcentaje oscila del 30 al 50% de los casos). Otra característica diferencial es la rápida diseminación de la enfermedad y la elevada tasa de localizaciones extrapulmonares, que llega en algunas series hasta el 60%. La exploración física no acostumbra a ser de gran ayuda en el diagnóstico etiológico, ya que muchas veces es en apariencia normal. No obstante, debe realizarse siempre de manera sistemática y buscar algunos signos de valor orientativos. En ocasiones es posible auscultar crepitantes en el espacio infraclavicular o en la zona interescapulo vertebral, en relación con lesiones exudativas y cavitarias. En las diseminaciones broncogénas se oyen estertores bronquiales (roncus, subcrepitantes) uni o bilaterales como en otras afecciones broncopulmonares no específicas.

Cuando hay afectación pleural, la semiología es la típica del derrame: matidez a la percusión, ausencia de vibraciones vocales, disminución o abolición del murmullo vesicular, soplo pleural, etc.

Se ha de explorar con especial atención la posible existencia de signos y localizaciones extratorácicas, tales como eritema nudoso, adenopatías y fístulas cervicales y submaxilares, fístulas de ano, afectación osteoarticular, etc. Cuando el enfermo presenta disfonía, conviene practicar laringoscopia indirecta y, si se sospecha diseminación hematógena, exploración del sistema nervioso (en particular los signos meníngeos) y examen del fondo de ojo. La hematuria sin dolor cólico y la piuria con orina “estéril” hacen aconsejable investigar una posible TB renal.

El estudio analítico habitual tampoco ofrece datos característicos. Es frecuente observar una moderada anemia e hipoproteïnemia, sobre todo si la evolución es prolongada, como en cualquier otra enfermedad consuntiva. A consecuencia de ello, la velocidad de sedimentación acostumbra a estar acelerada pero, en general, no suele exceder los 50-60 mm a la primera hora.

En las formas agudas y febriles puede haber leucocitosis más o menos intensas con neutrofilia, aunque es más frecuente la linfocitosis, en especial en las formas subagudas y crónicas.

En muchos de los casos se observa al inicio (antes de empezar el tratamiento) un discreto trastorno de la función hepática (elevación de transaminasas y/o GGT), que la mayoría de las veces no se debe a infiltración del hígado, sino al síndrome tóxico o a la frecuente asociación de la TB con el alcoholismo.

Las concentraciones séricas de urato están elevadas en el 80-90% de los enfermos en tratamiento con pirazinamida, por interferencia del fármaco en el mecanismo de secreción tubular del ácido úrico. Algunos casos de TB diseminadas graves pueden cursar con hiponatremia e hipocloremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

DIAGNOSTICO

Un apropiado diagnóstico de la enfermedad tuberculosa debe incluir una completa historia clínica, un exhaustivo examen físico, una prueba cutánea a la tuberculina, una radiografía del tórax y un apropiado examen bacteriológico o histológico.

La tuberculosis es una enfermedad diseminada proteiforme que remeda muchas otras condiciones en cualquier parte del cuerpo. Hasta que la afección está suficientemente avanzada, los síntomas y signos son mínimos o son atribuidos a otras causas. Por lo anterior, para evaluar en su validez diagnóstica las diferentes manifestaciones y pruebas paraclínicas que inclinen las probabilidades de tener o no la enfermedad, debemos recordar algunos principios de epidemiología clínica.

Aquel síntoma, signo, imagen radiológica, examen de laboratorio, etc., que se aproxime más a la verdadera patología, se llama patrón de oro o *gold standard*.

Es necesario establecer la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de cualquier manifestación o prueba aplicada al diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, tal como se hizo para la tuberculina.

Sensibilidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente enfermos, y cuando ella es altamente sensible, $\geq 90\%$, un resultado negativo descarta prácticamente la patología bajo sospecha, incrementando su valor predictivo negativo (VPN). En resumen, un test muy sensible es muy útil al clínico cuando el resultado del test es negativo.

Especificidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente no enfermos, y cuando ella es altamente específica, $\geq 90\%$, un resultado positivo prácticamente confirma la enfermedad bajo sospecha, incrementando su valor predictivo positivo (VPP). En resumen, un test muy específico es muy útil al clínico cuando el resultado del test es positivo.

En conclusión, el VPP de una prueba es la probabilidad de presentar la enfermedad cuando el examen es positivo, y el VPN es la probabilidad de no padecerla, cuando el examen es negativo.

Recordar que la sensibilidad está en función de la especificidad y viceversa; a mayor sensibilidad menor especificidad. No existe prueba diagnóstica que al mismo tiempo tenga 100% en estos dos indicadores.

Cualquiera sea su localización, la TB con frecuencia presenta manifestaciones sistémicas independiente del órgano comprometido. La fiebre es baja al comienzo pero más alta a medida que la enfermedad progresa, casi siempre vespertina con defervescencia durante el sueño y, por tanto, acompañada de sudores nocturnos y su frecuencia varía del 37 a 80%. Además, hay malestar general, astenia, anorexia y pérdida de peso. Otras manifestaciones pueden incluir anemia, leucocitosis y de manera ocasional, hiponatremia producida por una sustancia parecida a la hormona antidiurética.

Si coexisten estados patológicos que aumenten el riesgo de enfermedad tuberculosa como VIH, diabetes, alteraciones hematológicas, silicosis, cáncer, terapia inmunosupresora crónica, especialmente esteroidea, la importancia de la historia clínica y el examen físico adquieren relevancia.

Tuberculosis pulmonar

El diagnóstico de la localización pulmonar de la TB es de importancia capital, no solo por ser la forma más frecuente de la enfermedad, 80 a 85%, sino porque además de comprometer la vida de un paciente individual, por su alto poder de contagio representa un problema de salud pública, siendo imperativo cortar la cadena de transmisión con un diagnóstico y tratamiento precoz.

Además de las manifestaciones sistémicas ya comentadas, poco sensibles y nada específicas, la manifestación pulmonar más frecuente es la tos, seca al comienzo y luego con expectoración mucopurulenta, algunas veces teñida de sangre y en raras ocasiones franca expulsión de sangre o hemoptisis. La tos, aunque poca específica para el diagnóstico, tiene suma importancia si se aplica el concepto del *sintomático respiratorio*, que se define como: cualquier persona con tos por más de quince días y a quien hay que hacer la búsqueda del bacilo tuberculoso en tres muestras de esputo; sin duda, su hallazgo en cualquier paciente que consulte por éste o cualquier motivo, es el hecho más importante para detectar prontamente la tuberculosis pulmonar. La disnea es infrecuente, a no ser cuando está asociada a una forma aguda de insuficiencia respiratoria (SDRA). El examen físico pulmonar, con ocasionales signos auscultatorios inespecíficos, no aporta mayor ayuda al diagnóstico. El estudio bacteriológico es el pilar fundamental del diagnóstico de la enfermedad, y el cultivo es el patrón de oro o *gold standard*.

El laboratorio en el diagnóstico de la TB, abarca no solo el aislamiento de los bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) a través de la baciloscopia, la identificación con certeza de *M. tuberculosis* a través del cultivo, sino que puede, además, determinar la susceptibilidad de ese germen a los medicamentos antituberculosos a través de las pruebas de sensibilidad. Cualquiera que sean los especímenes enviados al laboratorio para estudio (esputos, lavados broncoalveolares, líquidos de cavidades, orina, biopsias, etc.), deben ser conservados dentro de los más estrictos niveles de seguridad y esterilidad recomendados internacionalmente. Como ya se comentó, para el sintomático respiratorio deben coleccionarse por lo menos tres muestras de esputo: la primera el primer día de asistencia al laboratorio, la segunda al llevar la muestra al día siguiente y, en ese mismo momento, recoger la tercera muestra, con cultivo de la segunda muestra en todos los casos desde que sea posible. A las personas en áreas de

difícil acceso se debe recoger las tres muestras el mismo día. Si el paciente tiene dificultad en producir esputos, se puede hacer inducción con inhalaciones de solución salina hipertónica.

En niños que no puedan producir esputo, la aspiración gástrica matutina a través del lavado gástrico está bien documentada. En enfermos seleccionados, con imposibilidad de expectorar, es necesario practicar lavado broncoalvelar (BAL) por medio de la broncoscopía, procedimiento que además serviría para tomar muestras de biopsias bronquiales y parenquimatosas.

Todas las muestras que sean tomadas mediante estos procedimientos invasivos deberán de ser cultivadas en los medios recomendados. La baciloscopía debe ser el primer método a emplear dado su sencillez, rapidez y bajo costo para detectar una micobacteria y, además, al ofrecer una estimación cuantitativa del grado de contagiosidad del paciente, aporta un valioso elemento clínico y epidemiológico. En lo posible, no se debe iniciar un tratamiento sin una comprobación bacteriológica. Dos procedimientos son los más usados para la tinción de un extendido para la baciloscopía, el Ziehl-Neelsen con carbofúscina (ZN) y el Auramina-Rodamina. Más usado el ZN que, además de mostrar los BAAR como pequeños bastoncillos curvos teñidos de rojo sobre un fondo azul, informa también su grado de infecciosidad por el sistema de cruces recomendado por la OMS, así

(-) Ausencia de BAAR en 100 campos observados

(+) Menos de un BAAR por campo, en 100 campos observados

(++) 1-10 BAAR por campo, en 50 campos observados

(+++)+ 10 BAAR por campo, en 20 campos observados

La sensibilidad de la baciloscopía en términos estrictos es baja (50 a 60%), señalando que un resultado negativo no descarta la enfermedad (falsos negativos), pero ello está en relación con diferentes factores que oscilan desde la calidad de la muestra, pericia del tecnólogo, la prevalencia de la TB en la zona donde se practique y el tipo morfológico de la afectación pulmonar, ya que si existen cavernas la sensibilidad alcanza 80%, con infiltrados alveolares 50 a 60% y con nódulos o masas es menos de 50% .

Se ha demostrado que debe haber 5.000 a 10.000 BAAR por milímetro de espécimen para dar una baciloscopía positiva, en contraste, solo es necesario 10 a 100 organismos para dar un cultivo positivo. A pesar de ello, una baciloscopía positiva, debido a su alto poder infeccioso debe ser informada inmediatamente y el paciente colocado en aislamiento. Dado que los otros BAAR (micobacterias atípicas y la nocardia) son infrecuentes en nuestro medio, y a una alta prevalencia de TB entre nosotros, *una baciloscopía positiva 99% corresponde a M. tuberculosis, y autoriza a cualquier miembro del equipo de salud a iniciar un tratamiento contra la tuberculosis*. El cultivo al identificar con certeza *M. tuberculosis*, se convierte en el *gold standard* del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa y, como ya se anotó, sirve para los estudios de sensibilidad. Además, es herramienta valiosa para detectar agrupación de pacientes con la misma cepa de bacilo (*clúster*), y en la contaminación cruzada en laboratorios. El medio de cultivo más usado es el Ogawa Kudoh; en otros países es el Lowenstein – Jensen basado en medios sólidos, pero ambos tardan de 3 a 6 semanas en detectar crecimiento bacteriano. Otros medios más rápidos, de 1 a 3 semanas, como el radiométrico BACTEC, por su elevado costo en equipo, reactivos y mantenimiento, están fuera de uso rutinario. El cultivo tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 98%, por tanto, un resultado positivo asegura el diagnóstico de TB, con un alto VPP. Además, su negativización después de un tratamiento asegura la curación.

Sin embargo, es necesario recordar que el cultivo tiene sus desventajas pues, además del lento crecimiento, necesita medios más sofisticados que la baciloscopía y es más costoso. Por tanto, la indicación del cultivo dependerá del nivel de endemia de la zona y de los recursos e infraestructura sanitaria, es decir, a mayor endemia y menores recursos económicos y sanitarios, menor necesidad del cultivo. Idealmente, la baciloscopía y el cultivo son procedimientos complementarios, pero el cultivo es perentorio practicarlo en dos situaciones: a) en pacientes con alta sospecha clínico-radiológica y con baciloscopías negativas, b) para investigar sensibilidad del bacilo a los medicamentos antituberculosos, en pacientes que no presentan mejoría, con persistencia de extendidos positivos a pesar de una quimioterapia aceptable. En los últimos años se han desarrollado varias técnicas de laboratorio en un intento de mejorar y acelerar el diagnóstico de la TB. Sin embargo, los elevados costos de dichas técnicas los hacen impracticables en países con escasos recursos económicos e incluso en países con mayores recursos su uso rutinario no ha desplazado la baciloscopía y el cultivo como método de diagnóstico. Los métodos de cultivo líquidos tienen mayor sensibilidad que

los sólidos y acortan de dos a tres semanas el diagnóstico. Hay pruebas rápidas para averiguar la sensibilidad del bacilo a los medicamentos, pero su elevado costo en equipos, reactivos y mantenimiento no permite su uso rutinario. Métodos del tipo de sondas de DNA, anticuerpos monoclonales, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a pesar de sus altos costos, son avances notables para el diagnóstico de la TB. La radiografía del tórax es muy sensible ($\geq 90\%$) en mostrar anormalidades variables en el parénquima pulmonar, desde opacidades alveolares hasta nódulos y atelectasias con pérdida de volumen pulmonar, generalmente localizadas hacia la parte superior y posterior de los pulmones. A medida que la enfermedad progresa, aparecen otras alteraciones radiológicas. La expulsión de material caseoso a través de un bronquio deja una cavidad dentro de los pulmones, la caverna tuberculosa. Con la siembra hematógena se presentan micronódulos diseminados en ambos pulmones. Es necesario resaltar que ninguna de las imágenes mencionadas anteriormente son específicas de TB (50%), y enfermedades como las micosis, carcinoma broncogénico, sarcoidosis, neumonías bacterianas, etc., pueden presentar signos radiológicos semejantes. Por lo anterior, debido a su alta sensibilidad, una RX del tórax normal descarta prácticamente una TB pulmonar (alto VPN).

Tuberculosis extrapulmonar

Cuatro circunstancias diferencian la localización extrapulmonar, de la tuberculosis pulmonar:

- Su etiopatogenia y epidemiología es diferente a la forma pulmonar
- Es mucho menos frecuente que la forma pulmonar
- Es más difícil diagnosticarla que la forma pulmonar
- No tiene contagiosidad como la forma pulmonar.

Los órganos extrapulmonares se infectan inmediatamente después de la primoinfección, cuando los bacilos al pasar a los ganglios linfáticos y a la corriente sanguínea pueden localizarse en la parte superior de los pulmones, pleura, meninges, diáfisis de huesos largos y ganglios, pero, en general, ningún órgano es indemne a esta siembra precoz. Luego, muchos años después, esos bacilos contenidos por las defensas intrínsecas del huésped, por razones

no completamente aclaradas, presentan un proceso de reactivación en uno o en varios de esos órganos. Las formas extrapulmonares son menos frecuentes que la tuberculosis pulmonar. Representan entre 15 y 20% de todas las formas de TB, y en los pacientes VIH positivos parece que su frecuencia es mayor que en los inmunocompetentes.

Al ser menos común y afectar órganos de difícil acceso es menos conocida por los médicos generales, y por contener menos bacilos su diagnóstico es mucho más difícil. En estos casos, los métodos de diagnóstico en relación a la sensibilidad y especificidad, serán diferentes en su aplicación y en su validez.

Al estar localizada la TB extrapulmonar en órganos no comunicados con la vía aérea y, por tanto, imposible de aerosolizar bacilos, no conlleva el peligro de contagio a otras personas y, a pesar de producir graves cuadros clínicos al huésped, no representan un problema de salud pública.

En el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se debe resaltar que se requerirá de la toma de muestras de secreciones, líquidos corporales o biopsia de los tejidos, por lo cual se recomienda practicar siempre los estudios histopatológicos y los cultivos de las biopsias tomadas para asegurar un diagnóstico correcto.

Tuberculosis pleural

Es la localización extrapulmonar más frecuente. Afecta la pleura ya sea por una siembra hematógena posprimaria, con activación inmediata en niños y adolescentes, generalmente asintomática con desaparición espontánea algunas veces, o afecta a los adultos por una reactivación tardía de esos focos, con síntomas variables, desde fiebre, dolor, o un cuadro tórpido crónico de astenia, pérdida de peso y, en ocasiones disnea dependiendo del tamaño del derrame. La contaminación pleural de un foco pulmonar, generalmente una caverna que se rompe a la pleura provocando una fístula brocopleural, un empiema, ocasiona un cuadro crónico de difícil manejo. El diagnóstico clínico-radiológico de un derrame pleural es relativamente fácil, con una sensibilidad mayor de 90%, pero asegurar la etiología es lo difícil. La forma tuberculosa se caracteriza por un líquido pleural serofibrinoso, exudado con proteínas en líquido mayor de 3 g por litro, una relación de proteína líquido/proteína sangre superior a 0.5, una dehidrogenasa láctica (LDH) aumentada, superior a 250 unidades, y una

relación LDH en líquido pleural/LDH en sangre superior a 0.6. Al inicio puede observarse un ligero predominio de polinucleares neutrófilos, pero rápidamente se establece un neto predominio linfocitario que puede alcanzar 100%. Todo lo anterior no tiene una especificidad sobresaliente, ya que puede observarse en pleuresía por otras causas (artritis reumatoidea , malignas etcétera).

Hace más de quince años se está usando la determinación de una enzima proveniente del catabolismo de las purinas, la adenosina de aminasa (ADA), que por su actividad linfocitaria está aumentada en líquidos tuberculosos en cavidades (*pleural, pericardio, meninge y peritoneo*), y estudios han demostrado una sensibilidad y especificidad mayor de 90% en países de alta endemia.

No existe consenso sobre el nivel de unidades que sea más discriminatorio del ADA, pero la mayoría está de acuerdo que por debajo de 30 U. se puede descartar la TB pleural, y por encima de 60 U. se confirma la TB en la mayoría de los casos.

Por su característica paucibacilar, común a todas las TB extrapulmonares, el hallazgo del *M. tuberculosis* en la pleuresía tuberculosa es raro, 10% en la baciloscopía y en el cultivo oscila de 20 a 40%.

Sin duda, la biopsia de la pleura con aguja, método moderadamente invasivo, tomando varias muestras, produce una especificidad $\geq 80\%$ al demostrar granulomas con necrosis de caseificación, y si ese espécimen se cultiva para BK, la especificidad supera el 95%.

En otras palabras, un derrame pleural, generalmente unilateral, serofibrinoso, exudado linfocitario, ADA significativo, entre nosotros justifica un tratamiento antituberculoso, a pesar de una baciloscopía o cultivo negativo del líquido, mientras se recibe el informe de la biopsia pleural.

Tuberculosis ganglionar

Actualmente, la mayoría de las adenitis tuberculosas son manifestaciones de primoinfección TB. Cuadro clínico indolente, de evolución crónica, con adenopatías con frecuencia localizadas en las cadenas lateral y posterior del cuello, con masas que pueden

conglomerarse, de aspecto inflamatorio y fístulas que cierran y abren, alternativamente. Cuando los ganglios se localizan internamente, prefieren la región paratraqueal y mediastinal, en ocasiones comprimiendo y perforando bronquios, en especial el del lóbulo medio.

Dependiendo de la prevalencia, la lesión ganglionar puede ser manifestación de micobacteria no tuberculosa, sobre todo en pacientes con SIDA. Algunos consideran que la TB ganglionar no es una forma localizada sino un compromiso sistémico. Recordar que aun bajo manejo específico, la TB ganglionar puede evolucionar tórpidamente y con persistencia de adenopatías post tratamiento.

Algunas veces, la baciloscopía o cultivo de las secreciones fistulosas pueden evidenciar BAAR y *M. tuberculosis*, pero el procedimiento diagnóstico de elección es la biopsia ganglionar que mostrará la lesión granulomatosa, que anunado al cultivo de la biopsia dará una especificidad de 95%.

Tuberculosis genitourinaria

En esta localización predominan los síntomas locales sobre los sistémicos que son infrecuentes. Disuria, hematuria y el diagnóstico descansa en observar frecuentes infecciones urinarias abacterianas, por lo cual debe sospechar y hacer cultivos en orina para el bacilo tuberculoso. Por su presentación indolente es de diagnóstico tardío y por ello puede convertirse en una forma grave de tuberculosis. Las imágenes radiológicas oscilan desde alteraciones de los cálices renales, cavernas en el riñón, hasta hidronefrosis, imágenes sensibles pero inespecíficas, lo mismo para la ecografía y la tomografía renal. La baciloscopía en orina es poco sensible e inespecífica, por lo que siempre es necesario solicitar el cultivo en tres muestras seriadas en días diferentes, con una positividad hasta de 80%. En 40 a 70% la TB renal se acompaña de alteraciones en la radiografía del tórax. El compromiso genital afecta en el hombre al epidídimo con sus signos locales de hipertrofia dolorosa, y en la mujer los anexos con inflamación de las trompas, produciendo con frecuencia esterilidad. La biopsia del epidídimo y del endometrio, mostrando la lesión granulomatosa es el método específico para el diagnóstico.

Tuberculosis osteoarticular

Acontece en 0% de las TB extrapulmonares y 50% de ellas en las vértebras (enfermedad de Pott). Cuando afecta a los jóvenes se localiza más frecuentemente en las primeras vértebras dorsales, y en los adultos en las últimas torácicas y primeras lumbares. Las manifestaciones clínicas son locales, con dolor local y limitación motriz, y el hallazgo radiológico de una masa periespinal con destrucción del cuerpo vertebral, en un paciente con TB pulmonar, hace el diagnóstico de Pott. Dado que la epifisis de los huesos es más vascularizada en los niños, la TB articular es más frecuente en ellos y casi el 1% de los niños con TB, desarrollarán un foco óseo, y cuando se sospecha TB articular con presencia de líquido, la baciloscopia puede ser positiva en 20-30% y el cultivo hasta 60 a 80%. La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética son más sensibles que la Rx simple para detectar alteraciones vertebrales, pero la biopsia ósea podría ser necesaria para el diagnóstico etiológico. Muchas veces con la clínica, TAC y resonancia, se inicia tratamiento antituberculoso.

Tuberculosis del sistema nervioso central

Hay dos formas de compromiso tuberculoso del Sistema nervioso central (SNC), la meningitis y el tuberculoma.

La forma meníngea puede resultar de la siembra postprimaria en las meninges o de una ruptura de un foco cerebral al espacio subaracnoideo.

Representa únicamente 5% de las formas extrapulmonares de la TB, y pasó de ser patrimonio de los niños a ocurrir frecuentemente en los adultos, en especial en los afectados por el VIH. Por lo general el proceso se localiza en la base del cerebro con cefalea, confusión, rigidez de la nuca, compromiso del nervio óptico, convulsiones y coma. El líquido cefalorraquídeo (LCR) no es específico, pero muy sugestivo si es de aspecto claro, alto contenido proteico, baja de glucosa y un neto predominio linfocitario. Infortunadamente, la baciloscopia es positiva en menos del 10% y el cultivo no representa un aumento significativo. La adenosina de aminasa (ADA) tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 80% cuando es superior a nueve unidades en el LCR. A pesar que la detección de ácidos grasos de la micobacteria (ácido tuberculoesteárico) y la PCR podrían tener una sensibilidad y especificidad superior a 90%, esas técnicas, por su complejidad y costo, no pueden emplearse en forma rutinaria.

El 69% de los casos se acompaña de alteraciones radiológicas pulmonares. La clínica de meningitis, un LCR compatible y una ADA aumentada, justifican un tratamiento antituberculoso.

El tuberculoma ocurre cuando el tubérculo cerebral se rodea de una cápsula y, por tanto, desarrolla un cuadro clínico de masa ocupando espacio más que un proceso inflamatorio. A menudo, la única manifestación clínica son las convulsiones, aunque algunos solo manifiestan síntomas de aumento de presión endocraneana. Pese a que los hallazgos radiológicos no son específicos para confirmar un diagnóstico, y casi siempre será necesario una biopsia quirúrgica, la apariencia de un tuberculoma en un TAC cerebral es característica, mostrando una masa sin vascularización rodeada de edema, y la resonancia magnética parece ser más sensitiva que el TAC para detectar pequeños tuberculomas.

Tuberculosis abdominal

La localización abdominal de la tuberculosis afecta con más frecuencia el peritoneo, pero puede comprometer cualquier otro órgano, generalmente por siembra posprimaria. El 15% tiene TB pulmonar concomitante con manifestaciones sistémicas de fiebre, astenia y pérdida de peso.

El compromiso peritoneal con dolor abdominal crónico, posterior ascitis que puede ser libre o tabicada, con líquido de tipo exudado linfocitario, pero con baja identificación, no mayor de 3% a la baciloscopia y menor de 30% al cultivo, casi siempre necesitando la laparoscopia con biopsia peritoneal, que mostrará la lesión granulomatosa específica en 100%. El ADA, mayor de 36 U/L puede ser de ayuda como en la pleuresía.

La TB gastrointestinal es rara hoy día y, además de la etiología posprimaria, puede deberse a deglución de bacilos en pacientes con tuberculosis pulmonar, o a la ingestión de leche contaminada no pasteurizada, se inocula en el tracto intestinal, siendo el íleon terminal el sitio más frecuente. Síndrome crónico que presenta períodos de diarreas que alternan con constipación y aún obstrucción intestinal, diagnóstico que solo puede ser probado por cultivo de micobacteria de un espécimen de biopsia, o por mejoría bajo tratamiento específico. La localización rectal de la TB con fístulas perineales es una rara entidad.

Pericarditis tuberculosa

Es menos de 10% de las formas extrapulmonares y, casi siempre se debe más a una extensión de focos vecinos (pleurales, pulmonares, ganglionares), que a una siembra posprimaria. Localización peligrosa por el compromiso secundario del músculo cardíaco; el cuadro clínico con derrame mostrará dolor y disnea y, ocasionalmente, signos de taponamiento cardíaco. El ecocardiograma método muy sencillo, no invasivo y altamente sensible para demostrar derrame pericardico .

Si es posible obtener líquido pericárdico, evidenciará exudado linfocitario y ADA mayor de 96 U/L, con cultivo positivo en menos de 30% y el diagnóstico lo brindará la biopsia con cultivo del pericardio.

Tuberculosis hematógena

La siembra hematógena suele ocurrir temprano en la fase posprimaria, generalmente en infantes (TB primaria masiva progresiva), o en ancianos y adultos debilitados (VIH) por reactivación de un foco latente en cualquier órgano, que al romperse a un vaso sanguíneo sembrará muchos otros, pero especialmente el pulmón en la forma llamada “miliar”, por el aspecto de múltiples micronódulos (millo) que aparecen en la Rx del tórax, que no es la única ya que, además, pueden observarse las formas de gránulos más grandes, imágenes alveolo-intersticiales, pero que siempre son bilaterales en la radiografía del tórax, que es el método más sensible para detectar la siembra hematógena y en una serie, 90% de los pacientes tuvo el patrón miliar.

Se sabe que esta forma es más frecuente de lo informado, porque al evidenciar tuberculosis en un órgano, no hay mayor interés en buscarla en otros, ya que el tratamiento es el mismo. Debido al compromiso multisistémico, las manifestaciones clínicas son proteiformes, dependiendo del órgano más comprometido y de las condiciones generales del paciente; los síntomas pueden ser larvados con solo fiebre prolongada, o catastróficos con fiebre, disnea, sepsis, meningitis y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Aunque a partir de la Rx del tórax se puede sospechar la TB hematógena, siempre debe buscarse el diagnóstico definitivo, sea la baciloscopia en el esputo (menor de 30%), el cultivo

(2/3 de los casos), o recurriendo a la biopsia demostrando el granuloma con el cultivo para micobacteria, que puede obtenerse del pulmón por fibrobroncoscopia, pero también de biopsia del hígado y médula ósea ayudado por TAC de alta resolución.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Técnicas de imagen

La TB, tanto la pulmonar como la extrapulmonar, no presenta ningún signo radiológico patognomónico. Así, aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB (cavitaciones de lóbulos superiores) y se acompañen de una situación epidemiológica favorable, nunca se debe admitir el diagnóstico de esta enfermedad con un simple estudio radiológico, y éste sólo indicará que se deben realizar estudios microbiológicos.

Tampoco el pronóstico y la respuesta al tratamiento se pueden valorar decisivamente por la evolución radiológica, puesto que la regresión de las lesiones puede producirse en un período de entre 3 y 9 meses, y puede haber un incremento paradójico de las lesiones en el primer mes del tratamiento, sin que ello suponga un fracaso de la medicación. Por ello, a todo paciente con TB sólo estará indicado realizarle dos estudios radiográficos, uno de ellos al inicio y el otro al finalizar la terapéutica. No deben solicitarse radiografías en cada una de las revisiones.

Sin embargo, a pesar de lo expuesto, hay que reconocer que en la TB pulmonar la principal sospecha diagnóstica se fundamenta en una radiología sugestiva, al ser ésta una técnica que, en esta localización, tiene pocos falsos negativos. Es, por tanto, una técnica sensible pero inespecífica. Tan sólo en algunas formas de TB primaria, y a menudo en infectados por el VIH severamente inmunodeprimidos, se pueden encontrar radiografías de tórax normales.

La tuberculosis primaria, cuando se manifiesta radiográficamente, suele ser como infiltrado alveolar, con o sin adenopatías hiliares o mediastínicas, o bien como afectación ganglionar sin lesión parenquimatosa. Además, también se pueden encontrar radiografía de tórax normal, consolidación pulmonar, adenopatías (generalmente unilaterales), cavitación (rara y de forma aislada), derrame pleural (más frecuente en jóvenes y adolescentes) e, incluso,

atelectasia de determinados lóbulos por compresión de adenopatías mediastínicas (más frecuente en niños y adolescentes).

En el caso de la tuberculosis posprimaria o de reactivación, la afectación parenquimatosa pulmonar es un hallazgo constante en esta fase de la enfermedad y se localiza, con mayor frecuencia, en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores o en el apical del inferior. También pueden encontrarse tuberculomas (nódulos de diferente tamaño) con variaciones en su morfología y de localización preferente en los lóbulos superiores. La cavitación es frecuente (45- 60%) así como la diseminación broncógena a otras áreas del pulmón. El derrame pleural también es frecuente. Es necesario tener en cuenta que en ocasiones la radiografía puede poner de manifiesto una consolidación parenquimatosa indistinguible de una neumonía de otra etiología, hecho que puede conllevar un retraso diagnóstico, sobre todo si la presentación clínica es abrupta y no larvada. A veces es necesario realizar radiografía de tórax en hiperlordosis para visualizar mejor pequeñas lesiones en ambos vértices pulmonares.

La tuberculosis miliar puede ser una manifestación, tanto de enfermedad primaria como posprimaria. El patrón radiográfico típico lo constituyen múltiples nódulos finos, de tamaño inferior a 3 mm, generalmente más profusos en lóbulos inferiores y para cuya visualización es de gran utilidad la identificación del espacio retrocardíaco en la radiografía lateral. Es necesario conocer que estos nódulos finos pueden persistir en el tiempo, incluso después de haber curado la enfermedad.

Por lo que se refiere a la radiología de la TB en los infectados por el VIH, la expresión de las distintas imágenes va a depender del grado de inmunodepresión que padezca el enfermo. Si ésta no es severa y el enfermo había sido infectado en el pasado, lo más normal es que ocurra una reactivación endógena de estos bacilos y se producirán las lesiones típicas de la TB posprimaria.

Si, por el contrario, la inmunodepresión es severa, cualquier exposición a una fuente de contagio, e incluso, una reactivación endógena, no encontrará apenas oposición por parte de las defensas del organismo y se producirán, predominantemente, las lesiones típicas de la TB primaria, con frecuente afección linfática y diseminaciones hematógenas.

En este último caso son frecuentes las radiografías de tórax normales y la participación extrapulmonar. Para una valoración más correcta del mediastino es de gran utilidad la tomografía computarizada que, además, será útil para localizar los territorios afectados accesibles a punción diagnóstica en los casos dudosos. Salvo en casos muy excepcionales, no está indicado realizar tomografía computarizada en el diagnóstico de la TB.

Prueba de la tuberculina

Ante la sospecha de enfermedad tuberculosa que no ha podido ser confirmada bacteriológicamente, la PT puede ser de gran ayuda, sobre todo en determinadas situaciones. Así, el mayor valor de esta prueba en el diagnóstico de TB activa se obtiene en los niños, entre los que la prevalencia de infectados es baja, de manera que un paciente con una PT positiva y clínica sospechosa tiene muchas probabilidades de padecer la enfermedad tuberculosa. También puede resultar de gran ayuda en los pacientes infectados que pertenecen a los colectivos de alto riesgo de padecer TB (infectados por el VIH, silicóticos, diabéticos, usuarios de drogas por vía parenteral, personas con enfermedades inmunosupresoras, con desnutrición, sometidas a terapia inmunosupresora prolongada, etc.). Estos dos grupos son los que aportan a la PT el mayor valor predictivo positivo en el diagnóstico de enfermedad (probabilidad de que un sujeto con Mantoux positivo padezca una TB activa).

El hecho de encontrarnos con un resultado negativo en la PT no tiene por qué excluir el diagnóstico de enfermedad tuberculosa, ya que el paciente puede encontrarse en alguna de las situaciones que pueden deprimir la respuesta a la tuberculina, entre las que se incluyen la TB diseminada y la TB pleural. También debe tenerse en cuenta que, a excepción de los infectados por el VIH, es en los pacientes de edad avanzada en los que es más frecuente que la PT sea negativa.

Diagnóstico microbiológico

Toma de muestras. La normativa que debe seguirse para la recogida de muestras se resume en las siguientes recomendaciones:

1. Las muestras deben recogerse siempre que sea posible, antes de iniciar la quimioterapia.

2. El enfermo ha de ser instruido sobre la forma más adecuada de recoger el esputo y sobre la importancia de que el material no sea saliva ni secreciones rinofaríngeas. Si tiene dificultad para expectorar, se puede intentar obtener esputo inducido mediante *clapping* y/o aerosol con suelo fisiológico.
3. Se informará al paciente supuestamente bacilífero sobre la conveniencia de recoger las muestras en espacios abiertos o en habitaciones bien ventiladas, lo más alejado posible de otras personas.
4. Los esputos y la orina deben enviarse en frascos limpios de vidrio o plástico de boca ancha y tapón a rosca hermético.
5. Es aconsejable realizar un estudio seriado para obtener mayor rentabilidad (como mínimo tres esputos u orinas obtenidos en días sucesivos).
6. Una vez recogida la muestra, la enfermera identificará el envase con los datos personales del paciente antes de su envío al laboratorio. Las muestras se remitirán inmediatamente después de su obtención al laboratorio.

Si por alguna causa el traslado se demora, han de guardarse en el frigorífico.

8. Cuando la muestra se obtiene mediante manipulación directa (punción de abscesos, LCR, biopsias, etc.), es preciso observar la más rigurosa asepsia en la técnica y colocar el material en un envase estéril.
9. Siempre que se practique una biopsia de cualquier órgano por sospecha de TB, deberá remitirse un fragmento al laboratorio de microbiología y otro al de anatomía patológica. La muestra destinada a estudios microbiológicos debe enviarse sin fijar, con unas gotas de agua destilada para evitar su desecación.
10. Cuando el enfermo no expectora, la broncofibroscopia es la técnica de elección, ya que permite realizar broncoaspirados selectivos, lavado broncoalveolar y biopsia de las lesiones bronquiales, siendo su rentabilidad superior a la del aspirado gástrico en ayunas. Estas muestras deben remitirse y ser procesadas en el laboratorio inmediatamente. El anestésico local presente en las mismas, generalmente lidocaína, tiene un efecto inhibitor sobre las

micobacterias en pocas horas y puede ser causa de cultivos falsamente negativos si se difiere su procesamiento.

11. Si se trata de pacientes VIH positivos con sospecha de tuberculosis pueden remitirse al laboratorio gran número de muestras (heces, esputos, broncoaspirados, lavados broncoalveolares, ganglios linfáticos, biopsias de tejidos, LCR, muestras de orina, etc.). Para la toma y envío de estas muestras al laboratorio.

En caso de síndrome febril persistente y sospecha de infección diseminada por micobacterias, no debe renunciarse nunca a la práctica de 1 o 2 hemocultivos. La sangre se obtendrá, previa desinfección adecuada de la piel, por punción venosa estéril y se inocularán 5-10 ml en un frasco de hemocultivo especial para micobacterias o en un tubo estéril que contenga un anticoagulante y saponina para lisis-centrifugación.

Técnicas de diagnóstico microbiológico directo. Para el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa no basta con la utilización de la radiología, la prueba de la tuberculina o la observación de bacilos ácido-alcohol resistentes mediante examen microscópico directo. Esta última técnica, aun siendo de las tres la mejor, posee importantes limitaciones.

El diagnóstico microbiológico de la tuberculina se basa en tres etapas sucesivas:

- 1) Demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en preparaciones teñidas mediante la técnica de Ziehl-Neelsen o la variante de tinción con fluorocromos.
- 2) El aislamiento de *M. tuberculosis* y otras micobacterias en cultivo puro y la posterior identificación de especie o grupo.
- 3) En determinados casos, éste se completa con el estudio de sensibilidad in vitro a los fármacos antituberculosos (antibiograma).

Baciloscopia de esputo. *Obtención de muestras de esputo*

Un paciente del cual se sospecha que tiene TB deberá someterse a tres exámenes baciloscópicos de esputo. La baciloscopia tiene sensibilidad moderada, una especificidad alta y un costo bajo.

Los micobacterias son “bacilos ácido-alcohol resistentes” (BAAR), conocidos también como “bacilos ácido-resistentes” (BAR). Una capa serosa de la micobacteria retiene una tintura de anilina (como carbol fucsina) aún después de la decoloración con ácido y alcohol.

La baciloscopía de esputo será positiva para el bacilo tuberculoso cuando existan por lo menos 10000 microorganismos por cada 1 ml de esputo.

Otras Indicaciones para cultivo

Muestras de tejidos o líquidos para diagnóstico de Tuberculosis extrapulmonar, Muestras obtenidas mediante Aspirado Gástrico, lavado bronquial ó broncoalveolar, Muestras de orina, Esputos de niños que expectoran y de pacientes con sospecha de tuberculosis paucibacilar, Pacientes VIH positivos (para identificar especie y sensibilidad), contactos sintomáticos respiratorios de caso índice multirresistente, reingresos de abandono que tengan baciloscopia positiva, fracasos de tratamiento o recaídas, y control de tratamiento en casos cuyo diagnóstico haya sido realizado por cultivo.

- Adenosinadeaminasa (ADA)

La determinación del ADA, es útil como ayuda diagnóstica de la Tuberculosis Pleural, Meníngea y de otras serosas, por sí sola no tiene ningún valor. Los valores de referencia del INS son:

- Líquido Pleural: Mayor de 32 u/l a 37 °C es compatible con TBC Pleural.
- Líquido Cefalorraquídeo: Mayor de 5 u/l a 37 °C es compatible con TBC Meníngea.

Histopatología

La biopsia de cualquier tejido que demuestre granulomas con necrosis de caseificación y Ziehl-Neelsen positiva es diagnóstico de Tuberculosis, excepto en adenitis postvacunal.

No se ha aprobado aún el uso de pruebas serológicas para diagnóstico rutinario de la tuberculosis.

En aquellos casos en los cuales no se puede demostrar bacteriológica o histopatológicamente la tuberculosis se deben utilizar métodos diagnósticos complementarios.

TRATAMIENTO

El tratamiento del enfermo tuberculoso debe hacerse de manera ambulatoria, la hospitalización se realiza sólo en casos especiales según el criterio médico y/o la condición del paciente en relación con su enfermedad. Previo al inicio del tratamiento, todo paciente debe ser evaluado por el médico general quien diligenciará la tarjeta individual del paciente en sus partes correspondientes y ordenará el inicio del mismo.

La administración del tratamiento debe ser supervisada: El paciente toma los medicamentos bajo estricta observación. Los medicamentos se administran simultáneamente y toda la dosis diaria a la misma hora. No se debe fraccionar la toma.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

- Casos Nuevos

Para mayores de 15 años se debe usar el Tratamiento Acortado Supervisado (TAS ó DOTS):

TRATAMIENTO ACORTADO SUPERVISADO

*500 mg para mayores de 50 años y peso menor de 50 kg. Máximo se debe administrar 1 gr/día.

En caso de que el paciente pese menos de 50 kg, debe ajustarse la dosis de acuerdo con su peso así:

- Rifampicina: 10 mg/kg/día.
- Isoniacida: 5 mg/kg/día en la primera fase y 15 mg/kg/día en la segunda fase.
- Pirazinamida: 25 mg/kg/día

En aquellos casos que haya contraindicación para el uso de la Estreptomicina, debe usarse el Ethambutol a dosis de 20 mg/kg/día (3 tab. x 400 mg).

El paciente tiene que asistir al tratamiento durante la primera etapa todos los días, excepto los domingos, durante 8 semanas, el número mínimo de dosis es de 48. Durante la segunda fase el paciente debe acudir dos veces por semana, durante 18 semanas, para un total mínimo de 36 dosis. El tratamiento debe ser completo. Si por cualquier circunstancia se han dejado de tomar algunas dosis, éstas deben reponerse al final de la fase correspondiente hasta alcanzar las 48 dosis en la primera fase y las 36 en la segunda.

Recaídas.- En las recaídas, pulmonares o extrapulmonares, debe usarse el mismo esquema de Tratamiento Acortado Supervisado prolongando la segunda fase hasta completar 63 dosis y evaluando muy bien al paciente con el fin de determinar la causa de la recaída.

Reingreso de abandonos.- Si al reingreso el paciente tiene baciloscopia directa de esputo positiva, requiere reiniciar el esquema completo, previa solicitud de cultivo y pruebas de sensibilidad. En caso de tener baciloscopia de esputo negativa y haber recibido cuatro o más meses de tratamiento regular, se deja en observación sin medicamento alguno; si ha recibido menos de cuatro meses de tratamiento se debe reiniciar el esquema completo.

Fracasos.- Se debe solicitar cultivo y pruebas de sensibilidad, y remitir a un nivel superior de atención para definir el inicio de retratamiento.

ESQUEMA DE RETRATAMIENTO SUPERVISADO

* 500 mg para mayores de 50 años y peso menor de 50 kg. Máximo 1 gr. diario.

** En caso de intolerancia gástrica se puede reducir a 2 comprimidos.

Caso Crónico

Debe ser evaluado por especialista bajo hospitalización.

Resultados posibles del tratamiento:

Curación: Caso con baciloscopia inicial positiva que terminó el tratamiento y tuvo baciloscopias de esputo negativas en por lo menos dos ocasiones, una de ellas al concluir el tratamiento. El tratamiento concluye al cumplir el número de dosis establecido.

Tratamiento terminado: Caso con baciloscopia inicial positiva que concluyó el tratamiento, pero que no se le realizó baciloscopia de control al final del tratamiento. O bien, el paciente con baciloscopia negativa inicial, como formas infantiles, pleuresía, miliare y otras extrapulmonares, que recibió un ciclo completo de tratamiento. Concluye al completar las dosis a condición de mejoría clínica.

Fracaso: Se considera sospechoso de fracaso el caso con baciloscopia inicial positiva que siguió siendo, o volvió a ser, positivo al cuarto mes de haber comenzado el tratamiento; en estos casos debe solicitarse una baciloscopia de control al quinto mes de tratamiento. Si ésta resulta positiva se considera como fracaso y debe solicitarse cultivo y pruebas de sensibilidad. Los resultados de las pruebas de sensibilidad darán una orientación al clínico quien se apoyará en estos, pero ante todo se guiará por la evolución clínica del paciente, antes de sugerir cambios en el esquema de manejo.

Abandono: Paciente que suspende el tratamiento durante un mes o más. Es de suma importancia la búsqueda del paciente antes de sacarlo por pérdida. Frente al paciente que abandona es preciso analizar cuál es la causa del mismo, reforzando la atención con la intervención de los profesionales como Psicólogo, Trabajador Social y otros. Considerar sospechoso de abandono al inasistente (paciente que deja de venir por su medicamento durante 2 días consecutivos).

Transferido: Paciente que ha sido remitido a otra institución y cuyos resultados del tratamiento no se conocen.

Fallecido: Paciente que falleció durante el tratamiento, independiente de la causa.

La evaluación de estos resultados de tratamiento debe hacerse a través del **análisis de la cohorte**, que consiste en registrar el nombre de todos los casos baciloscopia positivos que ingresaron al tratamiento durante el trimestre.

Dado que el tratamiento dura por lo menos seis meses, y que la inasistencia de algunos pacientes lleva a prolongar la duración del tratamiento, los resultados de la cohorte deben analizarse mínimo nueve meses luego de haber ingresado el último miembro de la cohorte. El análisis consiste en determinar la proporción de casos que corresponden a cada una de las seis categorías mencionadas. Se hace prioritariamente con los casos nuevos bacilíferos (BK+).

Otro dato importante de analizar es el porcentaje de negativización de la baciloscopia a los dos meses de tratamiento, el cual debe obtenerse de la misma cohorte que se está analizando.

El análisis de la cohorte es la mejor manera de evaluar la adecuación del régimen de tratamiento, así como la calidad del tratamiento de casos y, por lo tanto, del control de la tuberculosis (Progreso hacia la meta de una tasa de curación del 85%).

QUIMIOPROFILAXIS

La quimioprofilaxis consiste en administrar Isoniazida durante seis (6) meses en dosis de 10 miligramos por kilo de peso/día, a contactos menores de 5 años con reacción tuberculínica de 10 o más milímetros, no vacunados y a quienes se les haya descartado previamente la enfermedad tuberculosa activa. Además, a aquellos adultos que se encuentran inmunodeprimidos o inmunosuprimidos y tengan tuberculina positiva, a dosis de 300 mg/kg/día de isoniazida por 6-9 meses.

SEGUIMIENTO

Consulta Médica: Se requiere un control médico al 2º, 4º, 6º mes o finalización del tratamiento, o cuando el estado del paciente lo requiera.

Control de Enfermería Profesional: Se realiza cada dos meses al 1º, 3º y 5º mes de tratamiento. En caso de encontrar problemas de intolerancia medicamentosa, toxicidad,

enfermedad intercurrente u otra situación que justifique el control médico, el paciente debe ser remitido a consulta.

Control por Auxiliar de Enfermería: Se realiza cada vez que el enfermo asiste a recibir la dosis correspondiente de medicamentos al organismo de salud. Se debe insistir al máximo en la importancia de la toma regular de los medicamentos y en la gravedad que ocasiona el abandono de los mismos y se debe identificar efectos adversos del tratamiento, intensificando la consulta a aquellos pacientes con riesgo de deserción del tratamiento.

Control Bacteriológico: Se hace control bacteriológico de la muestra de esputo de cada paciente al 2º, 4º y 6º mes de tratamiento. Si la baciloscopia del cuarto mes es positiva debe solicitarse una baciloscopia de control adicional al 5º mes de tratamiento. Si esta baciloscopia adicional del 5º mes resulta negativa se continúa el tratamiento hasta completar las dosis corrientes del esquema. Si la baciloscopia del 5º mes es positiva se considera como fracaso. No es necesaria la baciloscopia de vigilancia luego del egreso por curación.

Administración del Tratamiento: Esta actividad se realiza supervisando estrictamente la toma de medicamentos y está a cargo del personal de enfermería, promotoras y agentes comunitarios capacitados; asegurando la capacitación del personal y la dotación de medicamentos. La respectiva Administradora, debe facilitar el mecanismo para que el paciente reciba su Tratamiento Acortado Supervisado cerca a su casa o a su sitio de trabajo, con lo cual se disminuye el riesgo de pérdida o abandono.

Visita Familiar: Esta actividad debe realizarse a través del personal de salud, al paciente inasistente al tratamiento o control, a la mayor brevedad posible, con el fin de evitar tratamientos irregulares que conduzcan a la aparición de resistencia bacteriana.

Educación: Todo el personal de salud está en la obligación de impartir educación en tuberculosis. La educación debe programarse dentro de las actividades normales de cada funcionario. Las actividades educativas en tuberculosis se encauzan hacia el personal de salud, el paciente, la familia y la comunidad. Se debe hacer énfasis en los siguientes aspectos:

- Toda persona con tos de más de 15 días debe realizarse una baciloscopia seriada de esputo.

- Los exámenes para el diagnóstico de la tuberculosis y su tratamiento no le cuestan al paciente (Exentos de copagos y cuotas moderadoras).
- La tuberculosis es curable. Durante el tratamiento el paciente puede llevar una vida completamente normal: convivir con la familia, trabajar, mantener una vida sexual activa, etc.

Promoción: Cada organismo debe promover las acciones educativas buscando los mejores recursos tanto humanos como físicos. Se harán de preferencia charlas de información en las consultas externas a los grupos de consultantes. Debe promocionarse la captación de sintomáticos respiratorios aprovechando todas las oportunidades.

ACTIVIDADES, INTERVENCIONES Y PROCEDIMIENTOS

NORMAS ADMINISTRATIVAS DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS

La estrategia para el Control de la Tuberculosis planteada por la OMS apunta hacia la obtención de las metas propuestas en cada país. Para lograr esto se requiere la realización de dos procedimientos fundamentales: la Programación y la Evaluación.

- Programación

Pretende cuantificar el número de actividades de captación y de seguimiento que deben realizarse para cumplir las metas del control y cuantificar los insumos que se requerirán para obtener dichas metas. La programación se hace considerando que el 10% de las personas mayores de 15 años que utilizaron el servicio de consulta médica general por primera vez durante el año en curso son sintomáticos respiratorios, es decir que presentan tos y expectoración de más de 15 días de evolución. Esta será la meta de sintomáticos respiratorios a captar; conviene dividir este número entre los días hábiles del año para tener un cálculo diario de cuántos Sintomáticos Respiratorios deben encontrarse por día.

- Evaluación

Para el control de la tuberculosis se requiere, a nivel operativo, que se cure al menos el 85% de los casos nuevos diagnosticados con BK positivo y se detecte al menos el 70% de los

casos existentes. La evaluación pretende medir el cumplimiento en las metas propuestas en la programación.

El proceso de evaluación implica la medición periódica de los indicadores epidemiológicos y de control de gestión descrita en la Vigilancia en Salud Pública de la Tuberculosis.

MANEJO DE TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL:

Acortado Supervisado para Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en menores de 15 años

La Tuberculosis Meníngea y otras formas pulmonares o extrapulmonares graves en los niños se debe remitir al tercer nivel de atención para su evaluación y manejo. Además, se debe agregar Estreptomicina 20 mg/kg/día, en la primera fase del tratamiento. Si no se puede aplicar Estreptomicina se debe administrar Ethambutol a 15 mg/kg/d. La prolongación de la segunda fase a 7 meses o más depende del criterio médico especializado.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Para las formas extrapulmonares de la Tuberculosis se emplea el esquema Acortado Supervisado durante seis meses. El diagnóstico se comprueba con cultivo de secreción o biopsia de tejido afectado. Los controles y seguimiento se realizarán de acuerdo a las normas.

DIABETES MELLITUS

Se administra esquema acortado supervisado, prolongando la segunda fase hasta 63 dosis. Se recomienda agregar Piridoxina (10 mg/día) durante el tratamiento. Controlar función renal estrictamente y ajustar dosis si es necesario.

EMBARAZO

Se utiliza el esquema acortado supervisado y se reemplaza la Estreptomicina por Ethambutol, durante la primera fase a razón de 3 tabletas diarias, excepto domingos.

LACTANCIA

Se utiliza el tratamiento acortado supervisado. La madre puede seguir lactando a su hijo.

PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

Si la enfermedad hepática es crónica y permanece estable, puede recibir cualquiera de estos dos esquemas:

1. Primera fase: Isoniazida, Rifampicina, Estreptomicina y Ethambutol por 2 meses.

Segunda Fase: Isoniazida y Rifampicina por 6 meses.

2. Primera fase: Isoniazida, Estreptomicina y Ethambutol por 2 meses.

Segunda Fase: Isoniazida y Ethambutol por 10 meses.

No debe administrarse Pirazinamida. En caso de hepatitis aguda es preferible diferir el tratamiento hasta que se resuelva la etapa aguda. Si esto no es posible puede administrarse Estreptomicina y Ethambutol hasta un máximo de tres meses y luego una segunda fase de 6 meses con Isoniazida y Rifampicina.

PACIENTES CON FALLA RENAL

Deben recibir una primera fase de 2 meses con Isoniazida, Pirazinamida y Rifampicina. Seguida por una segunda fase de 6 meses con Isoniazida y Rifampicina. Si se dispone de monitoreo estrecho de la función renal es posible adicionar estreptomicina o Ethambutol a bajas dosis en la primera fase. No debe administrarse thioacetazona.

SILICOSIS

Se administra esquema acortado supervisado, prolongando la segunda fase hasta 63 dosis.

ASOCIACIÓN DE TUBERCULOSIS Y VIH/SIDA

La coinfección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un factor de riesgo que agrava la situación epidemiológica de la Tuberculosis (TBC), especialmente en países en desarrollo. Este virus induce una inmunodepresión progresiva, que favorece la reactivación de la Tuberculosis en personas con una infección tuberculosa latente y la progresión hacia la enfermedad en aquellas con primo infección o reinfección tuberculosa. La enfermedad tuberculosa agrava el curso de la infección por VIH. A veces, el diagnóstico de la Tuberculosis puede resultar difícil, ya que en estos pacientes la presentación de la enfermedad puede ser inespecífica y atípica: aparición de formas extrapulmonares y diseminadas, menor positividad en la baciloscopia y el cultivo de muestras de esputo, desaparición o disminución de la intensidad de la reacción cutánea con el derivado de la proteína purificada de *M. Tuberculosis* (PPD) e imágenes radiográficas no características.

La infección por VIH es el más poderoso factor conocido que aumenta el riesgo de progresión a enfermedad en los infectados con *M. Tuberculosis*. El riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en una persona con ambas infecciones es del 50%.

El cuadro clínico de la Tuberculosis en los pacientes infectados con el VIH es, en la mayoría de los casos, diferente al que se presenta en los no infectados con el virus, siendo más marcada esa diferencia mientras más acentuada sea la alteración de la respuesta inmune celular. Los síntomas clásicos de tos, fiebre, pérdida de peso, sudoración y anorexia se pueden confundir o pasar inadvertidos frente a los síntomas propios del SIDA u otras infecciones oportunistas. La expectoración es inconstante y en buen porcentaje de los casos el esputo es negativo para *Micobacterias*, tanto por examen directo como por cultivo.

Todo lo anterior es explicable ya que muchas de las manifestaciones de la Tuberculosis son consecuencia de la respuesta inmune del huésped, por lo que cualquier disminución de la inmunidad celular que se produzca en el curso del SIDA alterará las manifestaciones clínicas de la Tuberculosis. La no delimitación de la lesión por parte del organismo, la limitada

respuesta inflamatoria son hechos que contribuyen a la no formación de cavernas, la poca expectoración y la no positividad de los esputos, favoreciendo a su vez la diseminación de la enfermedad a otros órganos. Las formas extrapulmonares son comunes.

Conducta a seguir en casos de serología positiva al VIH

A toda persona en áreas de alta transmisión de la Tuberculosis con serología positiva al VIH es preciso interrogarla y redactar su historia clínica, practicarle una exploración física completa, realizarle una radiografía de tórax y, si presenta síntomas o signos respiratorios, tomarle muestras de esputo para detectar la presencia de *M. Tuberculosis* mediante baciloscopia y cultivo. Una vez descartada la posibilidad de Tuberculosis activa, se inicia de inmediato la quimioprofilaxis con Isoniazida por 9 meses.

Vacunación con BCG

Todo recién nacido cuya madre sea positiva al VIH deberá recibir la vacuna BCG, a menos que presente alguna contraindicación. No debe aplicarse a quienes presentan infección sintomática por VIH.

Conducta a seguir en casos de enfermedad tuberculosa

No se recomienda que a todo enfermo con Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar se le realice un examen serológico con el fin de detectar en la sangre anticuerpos contra VIH; si el paciente tiene antecedentes de conductas de riesgo frente las ETS-SIDA ó en casos de fracaso en el tratamiento antituberculoso deberá solicitarse la prueba, previa asesoría pre-test. En ambos casos, el paciente debe ser adecuadamente informado del tipo de prueba que se le va a realizar y obtener su consentimiento antes de realizarla.

La utilización concomitante de Rifampicina e inhibidores de proteasa (IP) o de inhibidores de la transcriptas reversa análogos no nucleósidos (ITRNN), está contraindicada dada su interacción medicamentosa. La Rifampicina es considerada una droga fundamental en los esquemas de tratamiento de la tuberculosis y los IP y los ITRNN son los medicamentos antirretrovirales más potentes. Por esta razón, el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH.

En casos de Tuberculosis resistente se debe remitir a los servicios de tercer nivel de referencia en tuberculosis para la valoración de especialista y uso de esquemas especiales.

La Estreptomicina puede sustituirse con Ethambutol, porque se administra por una vía más inocua para el paciente inmunodeficiente (oral frente a parenteral) y acarrea menos riesgos para la bioseguridad del personal de salud, aunque hay que tener en cuenta que la Estreptomicina es un bactericida y esteriliza rápidamente el tejido infectado, mientras que el Ethambutol es un agente bacteriostático. La Thioacetazona no debe incluirse por el alto porcentaje de efectos colaterales adversos graves que produce en el enfermo positivo al VIH.

Es necesario reforzar el tratamiento de los enfermos tuberculosos positivos al VIH que reingresan por haber abandonado el tratamiento o por padecer una recaída (en estos últimos se puede sospechar la presencia de resistencia secundaria, aunque ello se observa en una baja proporción de los casos). Para ello, se ha de utilizar el esquema de retratamiento establecido. Los estudios de sensibilidad de M. Tuberculosis a los medicamentos deben realizarse en todos los pacientes VIH positivos.

Por último, todo enfermo de Tuberculosis positivo al VIH que haya culminado exitosamente el tratamiento debe continuar la quimioprofilaxis con Isoniazida si reside en un lugar de baja prevalencia de Tuberculosis ($RAI < 0.5$). No obstante, en la actualidad no se dispone de datos que indiquen claramente cuál debe ser la duración de esta quimioprofilaxis.

El tratamiento de la Tuberculosis extrapulmonar es igual al recomendado para la pulmonar, aunque se debe mencionar que los esquemas abreviados son aún más eficaces porque las localizaciones extrapulmonares habitualmente tienen menor población bacilar. No se justifica prolongar el tratamiento en las Tuberculosis extrapulmonares, excepto en la meníngea o de Sistema Nervioso Central.

RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS

Hasta hace 50 años no existían fármacos que curaran la tuberculosis. Actualmente se ha documentado la existencia de cepas resistentes a algún fármaco en todos los países estudiados y, lo que es más significativo, ya se conocen cepas del bacilo resistentes a todos los antituberculosos principales. La tuberculosis farmacorresistente se desarrolla como

consecuencia de un tratamiento parcial o anómalo, cuando el paciente incumple el tratamiento al mejorar su sintomatología, las pautas terapéuticas dictadas por el personal sanitario son erróneas o el suministro del fármaco no está garantizado. La tuberculosis multirresistente es una forma especialmente peligrosa de tuberculosis farmacorresistente que se define por la resistencia del bacilo a, como mínimo, la isoniazida y la rifampicina, los dos tuberculostáticos más potentes. Las tasas de tuberculosis multirresistente son altas en algunos países, sobre todo en la antigua Unión Soviética, y amenazan las estrategias de control de la tuberculosis.

La OMS, la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias y otras agencias iniciaron, en 1994, el Proyecto Global sobre Vigilancia de Resistencia a los Fármacos Antituberculosos, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia, los patrones y las tendencias de la farmacorresistencia en el mundo para mejorar los programas de control. El proyecto mide la resistencia a cuatro antibióticos: isoniacida, rifampicina, estreptomycin y etambutol. En fecha reciente se publicó el resumen de la Tercera Ronda de este proyecto, que comprende encuestas en 76 países, realizadas entre los años 1999 a 2002.

En el ámbito global, la prevalencia de resistencia a medicamentos antituberculosos en casos nuevos se analizó de acuerdo con la presencia de cualquier resistencia: 10.2% (rango 0–57.1) o de multidrogorresistencia (resistencia a isoniacida y rifampicina), 1.0% (rango 0.–14.2). En ciertas áreas, la prevalencia estuvo por arriba de 6.5%. Las áreas problemáticas fueron Kazajstán, Tomsk Oblast (Rusia), Karacalpajtán (Uzbequistán), Estonia, Israel, las provincias chinas Liaoning y Henán, Lituania y Letonia. Las tendencias se analizaron en las regiones en las que se han realizado varios estudios a lo largo de los años. Se encontró incremento significativo en la prevalencia de MDR en casos nuevos en Tomsk Oblast ($p < 0.0001$). Por otro lado, Hong Kong ($p = 0.01$) y EUA ($p = 0.0002$) tuvieron disminución significativa. El estudio concluyó que la multirresistencia representa un reto importante para el control en países de la antigua Unión Soviética y en algunas provincias de China. Si bien el avance en las áreas en las que se realiza vigilancia es considerable, se carece de información en muchos sitios y se requiere información de países con tasas altas de Tb.

Al problema de resistencia a cualquier fármaco y de multidrogorresistencia, se ha acuñado el término XDR-Tb (farmacorresistencia extensa) para un tipo de resistencia aún más

preocupante. La XDR-Tb se detectó de manera inicial en KwaZulu-Natal a principios de 2005, pero se considera que está presente en todas las regiones del mundo. Se estima que, globalmente, la incidencia de XDR-Tb en 2004 fue de 29 700 casos, 0.4% de la carga global de TB. La aparición de este informe provocó una reunión conjunta entre la OMS y los Centros de Control de Enfermedades de EUA, en la que se acordó una definición de este tipo de farmacorresistencia: resistencia a por lo menos dos fármacos de primera línea –rifampicina e isoniacida–, a una fluoroquinolona y a uno o más de los siguientes medicamentos inyectables: amikacina, kanamicina o kapreomicina.

En México, también se ha descrito en diversos estudios la existencia de resistencia a cualquier fármaco y de multidrogorresistencia, que en casos nuevos de tuberculosis va de 12.9 y 2.4% a 20.7 y 3.3%, respectivamente.

No se han realizado estudios definitivos aleatorizados o controlados sobre varios patrones de resistencia a drogas. En ausencia de un nivel de evidencia ideal, las prácticas en el tratamiento de los pacientes se basan en una mezcla de principios generales, extrapoblaciones y opinión de expertos. La Organización Mundial de la Salud formuló regímenes y algoritmos de manejo para los casos de falla del tratamiento o casos crónicos. Esta aproximación tiene mayor utilidad en regiones en las que no se dispone de pruebas de susceptibilidad in vitro ni de acceso a tratamientos completos de segunda línea, pero no es adecuada para países industrializados con mayores recursos.

Aunque por lo general la tuberculosis farmacorresistente tiene tratamiento, requiere quimioterapia prolongada de hasta dos años con fármacos antituberculosos de segunda línea, más caros que los de primera elección y con efectos secundarios más graves aunque controlables. Los proyectos aprobados por el Comité Luz Verde se benefician de tuberculostáticos de segunda elección de calidad a bajo precio.

La aparición de la tuberculosis extremadamente farmacorresistente, particularmente en contextos en los que muchos pacientes tuberculosos están también infectados por el VIH, amenaza seriamente el control de la tuberculosis y confirma la necesidad urgente de fortalecer el control básico de la tuberculosis y aplicar las nuevas directrices de la OMS para la gestión programática de la tuberculosis farmacorresistente.

La gravedad de las formas multirresistentes radica en la poca eficacia de las drogas de segunda línea y al retardo en el inicio de un tratamiento adecuado por la demora en conocer la sensibilidad del microorganismo a los medicamentos.

El bacilo de tuberculosis se encuentra continuamente bajo mutación espontánea que crea resistencia a medicamentos antituberculosos individuales. Como sea, la frecuencia de estas mutaciones simples es suficientemente baja para que con una apropiada combinación de quimioterapia que sea administrada confiablemente, esta resistencia no tenga consecuencias clínicamente significativas.

•**Drogo resistencia:**

Es la presencia de M.Tuberculosis cuya prueba de sensibilidad muestra resistencia por lo menos a un fármaco antituberculoso .

•**Mono-resistencia:**

Es aquella producida por una cepa resistente a una sola droga de primera línea.

•**Multidrogoresistencia (MDR):**

Es la presencia de M. Tuberculosis cuya prueba de sensibilidad muestra resistencia simultánea por lo menos a los 2 fármacos más importantes para tratar la tuberculosis Isoniacida y rifampicina

•**Poli-resistencia:**

Es la presencia de M. Tuberculosis cuya prueba de sensibilidad muestra resistencia por lo menos a 2 fármacos antituberculosos que no sean Isoniacida y rifampicina simultáneamente

•**Drogo resistencia inicial (resistencia primaria en pacientes nuevos al tratamiento)**

Es la resistencia confirmada y documentada de un paciente con una cepa, que no presente historia previa de tratamiento antituberculoso o la recibió menos de un mes.

•Drogo resistencia adquirida (resistencia secundaria en pacientes tratados):

Es la resistencia que se presenta en un paciente antes tratado de quién se aísla micobacterium tuberculosis resistente a uno o más fármacos antiTB.

•TB-XDR Extendida

Es un paciente que presenta bacilos resistentes in Vitro, por lo menos a Isoniacida más Rifampicina (MDR), más un inyectable de segunda línea y una Quinolona.

Tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR)

Es aquella tuberculosis ocasionada por bacilos multidrogoresistentes.

Tuberculosis multidrogorresistente primaria (TB MDR)

Es aquella tuberculosis que ocurre en pacientes nunca tratados de tuberculosis que han sido infectados por bacilos multidrogoresistentes.

Tuberculosis multidrogorresistente secundaria o adquirida (TB MDR)

Es aquella tuberculosis que ocurre en pacientes antes tratados por tuberculosis con antecedentes de tratamiento: incompletos, irregulares e inadecuados.

Cultivo Positivo:

Un cultivo con crecimiento de colonias en medio sólido a base de huevo (Lowenstein Jensen, Ogawa Kudoh). Para realizar pruebas de sensibilidad el cultivo debe tener como mínimo 10 colonias.

Cultivo Negativo

Ausencia de crecimiento de colonias hasta la octava semana

Recaída temprana

Paciente que termino su tratamiento de TB (esquema 1 -2) con baciloscopia negativa, y positiviza, dentro de los siguientes seis meses, luego de culminar su tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA:

Durante la presente década se produjo, en los países desarrollados, la aparición de epidemias de tuberculosis con cepas multirresistentes. Se asoció esta grave tuberculosis con la epidemia de SIDA, pues en la mayoría de casos eran pacientes en quienes coexistían ambas enfermedades.

En la ciudad de Nueva York se presentaron casos nuevos de tuberculosis con resistencia, por lo menos a isoniazida y rifampicina, en más del 80% de ellos, con la consiguiente alta mortalidad y diseminación de estas cepas a los trabajadores de salud que atendían a estos pacientes. Felizmente, hoy no más del 10% de casos presentan en Nueva York multirresistencia a isoniazida y rifampicina.

Se ha comprobado que la causa principal no es el SIDA, sino la ingesta irregular del tratamiento en estos pacientes, en su gran mayoría drogadictos endovenosos y por tanto con muy poca adherencia a terapias prolongadas. Con el tratamiento totalmente supervisado se ha conseguido disminuir esta epidemia.

En el Perú el fracaso a un esquema con isoniazida y rifampicina (2HRZE / 4 R₂H₂) era del 3 al 4% en los primeros 5 años de los 90s. La mayoría de estos fracasos se presentaba en pacientes antes tratados (más del 90%), por lo que se inició un tratamiento reforzado y más prolongado (1SHRZE / 2HRZE / 5R₂H₂E₂) en las recaídas y abandonos recuperados. Después de tales medidas los fracasos para el esquema 2HRZE / 4R₂H₂ a usar en los pacientes nuevos no pasa del 2%. Y el fracaso en los antes tratados es de un 4%. Es de suponer que los pacientes que fracasan a cualquiera de estos dos esquemas tengan cepas resistentes por los menos a isoniazida y rifampicina.

En estudios nacionales, haciendo pruebas de sensibilidad a los cultivos de los pacientes que fracasan, se ha encontrado que esta cifra fluctúa entre el 70 y 80%.

En el estudio de resistencia primaria, organizado por el Instituto Nacional de Salud y el Programa Nacional de Tuberculosis durante 1995, en 1500 pacientes aparentemente nunca tratados se encontró 15.4% de resistencia inicial. La resistencia simultánea a rifampicina e isoniazida fue del 2.4%. Cuando se buscó en 458 pacientes antes tratados su nivel de resistencia, se encontró ésta en 36.0%. La resistencia simultánea a rifampicina e isoniazida alcanzó el 15.7%. Un 16.2% mostró resistencia a un medicamento, 10.9 % a dos, 6.3% a tres y 2.6% a cuatro.

Entre los pacientes nunca tratados la resistencia a estreptomycinina fue la mayor, presente en un 8.7%, y entre los antes tratados el 23.8% tuvo resistencia a isoniazida.

La incidencia de tuberculosis multirresistente en niños en una comunidad refleja lo que ocurre en la población adulta de la misma. Debido a que la resistencia en niños es primaria, su ocurrencia es función directa del riesgo de exposición a adultos bacilíferos con cepas multirresistentes que pueden contagiarlos.

La identificación de niños con tuberculosis multirresistentes se hace primordialmente a partir de los contactos de un caso índice resistente a múltiples fármacos que hagan infección o enfermedad tuberculosa, a los que se debe evaluar minuciosamente para determinar si ellos también presentan el mismo patrón de resistencia, ya que en los niños la irregularidad o abandono del tratamiento y la presencia de una tuberculosis bacilífera es menos frecuente que en los adultos.

Es discutible si la exposición a un adulto en retratamiento o en falla de tratamiento es suficiente para determinar si un niño con infección o enfermedad tuberculosa sin cultivo positivo es portador de una cepa multirresistente.

Los trabajadores de salud están expuestos a pacientes con tuberculosis multiresistente y tienen riesgo de contraer la enfermedad.

La relación exposición-infección está afectada por las siguientes variables:

1. Tiempo: A mayor tiempo de exposición mayor posibilidad de infección.
2. Ambiente: A mayor concentración de bacilos mayor posibilidad de infección.

3. Número de pacientes con baciloscopía positiva.

4. Educación del paciente.

FACTORES DE RIESGO

Modelo conceptual para la resistencia a fármacos antituberculosos

La aparición de farmacoresistencia es un fenómeno complejo determinado por diferentes factores. El Proyecto Global sobre Resistencia a Fármacos Antituberculosos ha propuesto un modelo conceptual para la farmacoresistencia en el que se describen tres tipos de factores que se asocian a este problema: los relacionados con el paciente, los propios del contexto y los del sistema de salud. Entre los relacionados con el paciente destacan la educación, el poder adquisitivo calificado a través del grado de pobreza y de los gastos de bolsillo, y la preferencia por el sector privado. Los factores del contexto incluyen la incidencia de tuberculosis, la incidencia de la coinfección con VIH/SIDA, el producto interno bruto y el gasto en salud. Se considera también lo invertido en investigación y desarrollo y los niveles de equidad. En este informe se consideran por primera vez las circunstancias relacionadas con la migración. Los factores relacionados con el sistema de salud son, sin duda, los más importantes, ya que representan a los que pueden modificarse con más facilidad. Incluyen el desempeño del programa de control, la presencia de TAES, así como su categoría, la tasa de detección y su tasa de efectividad. Con toda probabilidad, el factor que se relaciona en forma más consistente con la presencia de farmacoresistencia es el porcentaje de retratamiento. Se considera también la funcionalidad del sistema de salud calificando su desempeño, nivel de justicia y capacidad de respuesta (figura 1).

Aspectos programáticos

La herramienta más útil para el control de la tuberculosis es el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), una estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud. Se ha demostrado que este método es eficaz para disminuir las tasas de tuberculosis y la frecuencia de resistencia antimicrobiana. Los componentes de un Programa Efectivo TAES (OMS) son:

1. Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis.
2. Diagnóstico de casos mediante baciloscopia, enfocado a pacientes sintomáticos que solicitan atención.
3. Tratamiento acortado supervisado.
4. Registro de casos y evaluación de resultados
5. Abastecimiento de los fármacos antituberculosos.

La estrategia TAES PLUS, además de los componentes del TAES, incluye rubros específicos (como el uso de medicamentos de segunda línea) para utilizarse en áreas con prevalencias altas de Tb multirresistente. Por definición, es imposible desarrollar el TAES PLUS si no se cuenta con un programa TAES efectivo.

Algunos autores han observado que, en los estudios publicados, la supervisión directa se acompaña por lo general de múltiples acciones adicionales que incluyen incentivos, seguimiento de los pacientes con apego deficiente, sanciones legales, estrategias centradas en el paciente, motivación del personal de salud, supervisión y fondos externos adicionales. Estos autores consideran que enfocarse únicamente en la observación directa es inapropiado y que la OMS debería explicitar las acciones adicionales. En enero de 2006, se dio a conocer el Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2006-2015, formulado por el Comité Alto a la Tuberculosis y la Organización Mundial de la Salud, que denota ser más ambicioso que los anteriores. El Plan tiene seis componentes a) lograr la extensión y el reforzamiento de TAES de alta calidad; b) enfrentar los retos de Tb/HIV, MDR_Tb y otros; c) contribuir al reforzamiento de los sistemas de salud; d) involucrar a todos los proveedores de la salud; e) asignar poder a las personas con tuberculosis y a las comunidades, y f) promover y facilitar la investigación. De manera muy destacada, el programa identifica que se requieren con urgencia actividades de promoción, comunicación y movilización social en los países endémicos encaminadas a crear a la brevedad un movimiento social multisectorial que abarque distintos planos para eliminar la tuberculosis. La resistencia a medicamentos es más probable en tuberculosis pulmonar cavitaria por el gran número de bacilos que se multiplican rápidamente en la caverna. Durante un tratamiento repetido o prolongado se puede observar resistencia a múltiples agentes. Pacientes con resistencia adquirida a medicamentos pueden transmitir estas cepas a otros individuos que si desarrollan tuberculosis, ésta puede ser resistente.

La resistencia a medicamentos en un paciente con tuberculosis recién diagnosticada puede sospecharse con base en información histórica o epidemiológica, como por ejemplo tratamiento previo o contacto con un caso conocido de multirresistencia o precedencia de un sitio donde ésta es común. En estos casos es prudente emplear de forma empírica un régimen especial para tuberculosis resistente, especialmente si el paciente se encuentra seriamente enfermo. La resistencia a medicamentos sólo se puede comprobar mediante pruebas de susceptibilidad realizados en laboratorios competentes.

Son factores de riesgo para la aparición de una tuberculosis multirresistente:

- A. Inadecuado diseño de un tratamiento: Monoterapia, tiempo corto.
- B. Antecedente de uso de fármacos antituberculosis de calidad deficiente o desconocida
- C. Tratamientos Previos.
- D. Fracaso a los re-tratamientos
- E. Casos crónicos
- F. Irregularidad y abandono del tratamiento.
- G. Contacto de un caso multiresistente.
- H. Ser trabajador de salud.
- I. Algunos casos de VIH o enfermedades asociadas
- J. Reacción adversa a medicamentos antituberculosos de tipo mayor que obligue a suspender el tratamiento.
- K. Fácil acceso a drogas antituberculosas: Venta libre de las mismas.

La aparición de cepas resistentes a los medicamentos suele ser la consecuencia de la inadecuada administración del tratamiento ya sea por irregularidad en la ingesta del mismo, mala absorción o uso de un esquema inadecuado, de ello deriva la importancia de la estricta supervisión del mismo.

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO EN TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE:

1. El tratamiento es necesariamente individualizado y supervisado.

2. El esquema de tratamiento se elabora partiendo de los resultados del cultivo y las pruebas de sensibilidad correspondientes.

3. Se debe cumplir con los postulados de la Bioética:

a. Los Gobiernos tienen responsabilidad en la salud de los pobladores.

b. El paciente tiene derecho a acceder a tratamiento adecuado.

c. El paciente tiene derecho a ser tratado por un médico neumólogo experto en tuberculosis, que goce de libertad para hacer juicios clínicos y éticos sin ninguna interferencia externa; exigencia que es de suma importancia para recibir tratamiento individualizado.

d. El paciente tiene derecho a ser informado adecuadamente sobre los beneficios, riesgos y posibles complicaciones de una terapia con uso de múltiples drogas.

e. El paciente tiene derecho a negarse a participar o retirarse de un estudio experimental.

4. Se debe utilizar las mejores drogas antituberculosas a las cuales es sensible la cepa del paciente.

5. Se debe efectuar un estudio nutricional e inmunitario para establecer el tratamiento complementario correspondiente.

6. Se deben cumplir, en todo momento, con las normas de Bioseguridad para los pacientes, los contactos y los trabajadores de la Salud.

POTENCIA DE LAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS:

La potencia de un fármaco se determina por su acción bactericida, por su actividad esterilizante, por su capacidad de prevenir la aparición de mutantes resistentes y por tener un amplio umbral terapéutico.

A. Acción Bactericida: Es la capacidad de un fármaco de eliminar los bacilos de reproducción activa, que son los presentes en las cavernas.

B. Acción esterilizante: Es la capacidad de un fármaco de eliminar los bacilos de reproducción lenta que son los presentes en el cáseum sólido y al interior de los macrófagos.

C. Prevención de mutantes resistentes: En forma espontánea aparecen mutantes resistentes a los fármacos anti-tuberculosos, de allí la necesidad de asociar medicamentos para la curación de esta enfermedad. Cada fármaco tiene una capacidad diferente de evitar la aparición de cepas resistentes.

D. Umbral terapéutico: Es la relación existente entre el nivel sérico terapéutico de un medicamento y su nivel tóxico. Cuanto más distantes estén uno del otro habrá menor probabilidad de aparición de efectos secundarios y por lo tanto mayor seguridad en el empleo del fármaco.

E. Clasificación de drogas antituberculosas de acuerdo a su actividad (Según Dres. J.Crofton, Pierre Chaulet y J.Grosset)

1.- Drogas con actividad bactericida:

Isoniazida, Rifampicina, Amiinoglucósidos (Estreptomina, Kanamicina, Amikacina, Capreomicina), Thioamidas (Ethionamida, Prothionamida) y Pirazinamida (en condiciones de pH ácido).

2. Drogas con baja actividad bactericida: Fluoroquinolonas.

3. Drogas con actividad bacteriostática: Etambutol, Cicloserina, PAS.

F. Clasificación de las drogas antituberculosas de acuerdo a su potencia:

Presentamos la siguiente relación de drogas antituberculosas, tomando en cuenta la potencia farmacológica, los efectos adversos, y la disponibilidad de uso:

1. Isoniazida, Rifampicina, Esparfloxacina.

2. Estreptomina, Pirazinamida.

3. Etambutol.
4. Kanamicina, Amikacina, Capreomicina.
5. Ofloxacina, Ciprofloxacina, Etionamida
6. Amoxicilina con ácido clavulánico, Cicloserina.
7. Thioacetazona, Clofazimina.

SELECCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los medicamentos se deben seleccionar teniendo en cuenta:

1. La sensibilidad de la cepa, mediante las pruebas de laboratorio correspondientes. Es recomendable utilizar los nuevos procedimientos diagnósticos de biología molecular, que además de su excelente sensibilidad y especificidad acortan enormemente el tiempo de proceso.
2. La potencia farmacológica de las drogas, tomando en cuenta la actividad bactericida o bacteriostática.
3. Un orden escalonado por opciones, que van ayudando a la selección de las drogas, descartando los drogas resistentes e incorporando nuevas drogas:

Primera opción: Drogas, esenciales (cuando hay probada drogossensibilidad) Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol.

Segunda opción: Aminoglucósidos Estreptomina, Kanamicina, Amikacina o Capreomicina.

Tercera opción: Quinolonas Esparfloxacina, Ofloxacina, o Ciprofloxacina.

Cuarta opción: Thioamidas Ethionamida o Prothionamida.

Quinta opción: Otras drogas Amoxicilina + ácido clavulánico, PAS, Cicloserina y Tioacetazona.

Tienen discutible acción en TBC multidrogoresistente, pero son eficaces contra otras Mycobacterias Clofazimina, Claritromicina.

Otras drogas en investigación, se irán incorporando en el nivel que le corresponda.

4. Las características propias del paciente: Peso, Nutrición, función renal, función hepática, función ótica, función gástrica, interacciones con otros medicamentos, reacción adversa a medicamentos.

5. No usar simultáneamente dos medicamentos químicamente similares (No usar dos aminoglucósidos, dos Thiomidas, dos Quinolonas) y no usar drogas potencialmente inefectivas por resistencia cruzada. (Tioacetazona con Thioamidas).

El paciente debe remitirse al tercer nivel de atención. La OMS recomienda los siguientes esquemas:

-Si hay resistencia a Isoniazida pero sensibilidad a Rifampicina:

Dar estreptomycin si es sensible, sino el aminoglucósido: Kanamicina o Amikacina.

****Si no hay Ethionamida o hay intolerancia, usar ofloxacina o ciprofloxacina.**

- Si hay resistencia al menos a Isoniazida y Rifampicina (Multirresistencia):

* Kanamicina, Amikacina o Capreomicina.

**** Si no hay Cicloserina puede usarse PAS.**

Las dosis recomendadas son las siguientes:

· Kanamicina y Amikacina: La dosis óptima es de 15 mg/kg, usualmente 750-1000 mg/día, en una misma dosis diaria, de lunes a sábado, Intramuscular profundo.

- Capreomicina: La dosis corriente es de 1 gr/día, Intramuscular en una sola dosis diaria, sin exceder de 20 mg/kg. De lunes a sábado.
- Ethionamida: 500-750 mg/día. Vía Oral.
- Ofloxacina: 600-800 mg/día. Vía Oral.
- Ciprofloxacina: 1-1.5 gr/día. Vía Oral.
- Cicloserina: 15-20 mg/kg/día. Usualmente de 500-750 mg/día. Vía Oral.
- Ácido Para-Aminosalicílico (PAS): 150 mg/kg/día o 10-12 gramos diarios.

La Amikacina aparece en la lista III del Acuerdo 083 de 1997 que corresponde a los medicamentos de uso hospitalario, en presentaciones de 100 mg y 500 mg en solución inyectable. El Artículo 6° del mencionado Acuerdo dice: "La organización del manual contenido en el presente Acuerdo, en grupos farmacológicos o en listados por nivel o ámbito de atención, no implica que los medicamentos no se puedan utilizar en patologías, ámbitos y niveles diferentes, en todos los casos en que a criterio médico se requiera».

Según el concepto del Comité Técnico Asesor de Medicamentos del Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud en relación con la inclusión en el Manual de Medicamentos del POS del resto de medicamentos utilizados para el tratamiento de la Tuberculosis resistente y multirresistente, dado el problema de salud pública que representa esta situación, en todo caso particular se debe considerar lo establecido en el Artículo 8 del Acuerdo 083 de 1997 (Modificado por el Acuerdo 110 del 28 de Octubre de 1998 emanado del Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud), la Resolución 5061 de 1997 y la Guía de Manejo de Multirresistencia a los medicamentos de primera línea publicada por la OMS. El Acuerdo 110 prevé que pueden formularse medicamentos no incluidos en el Manual de Medicamentos del POS.

TABLA N° 1 Fármacos Antituberculosos

Droga	Dosis diaria Adultos	Dosis diaria Niños	Dosis Intermitente Adultos
Isoniazida	5 mg/Kg hasta 300mg	5 mg/Kg hasta 300mg	15mg/Kg-2 v/s
Rifampicina	10 mg/Kg hasta 600 mg	10 mg/Kg hasta 600 mg	10mg/Kg-2 v/s
Pirazinamida	25 mg/Kg hasta 1500 mg	25 mg/Kg hasta 1500 mg	40mg/Kg-2 v/s
Etambutol	20 mg/Kg hasta 1200 mg	20 mg/Kg hasta 1200 mg	40mg/Kg-2 v/s
Estreptomicina	15 mg/Kg IM hasta 1 gr	15 mg/Kg IM	1gr IM-2 v/s
Kanamicina	15 mg/Kg IM hasta 1 gr	15 mg/Kg IM	1gr IM-2 v/s
Amikacina	15 mg/Kg IM hasta 1 gr	15 mg/Kg IM	1gr IM-2 v/s
Capreomicina	15 mg/Kg IM hasta 1 gr	15 mg/Kg IM	1gr IM-2 v/s
Esparfloxacin	200 a 400 mg	NI	NI
Ciprofloxacina	1000 a 1500 mg	NI	NI
Oflaxacina	600 mg	NI	NI
Ethionamida o Prothionamida	10-15 mg/Kg hasta 750 mg	10-15 mg/Kg hasta 750 mg	NI
Amoxicilina + ácido clavulánico	30 mg/Kg hasta 2000 mg	30 mg/Kg	NI
Cicloserina	10 mg/Kg hasta 1 g	10 mg/Kg hasta 1 g	NI
Ácido para aminosilícico	250 mg/Kg hasta 12 g	250 mg/Kg hasta 12 g	NI
Tiocietazona	2.5 mg/Kg hasta 150 mg	2.5 mg/Kg hasta 150 mg	NI
Clofazimine	100-200 mg	NI	NI

NI=No indicado su uso
v/s= número de veces por semana

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas de hipersensibilidad a fármacos antituberculosos se presentan muy esporádicamente. Si hay antecedentes de este tipo de reacción, las drogas involucradas no deben ser utilizadas.

El único medicamento que está probado produce efectos teratogénicos cuando se administra a la madre durante la gestación es la cicloserina.

TABLA N° 2 Reacciones Adversas de los medicamentos antituberculosos

Fármaco	Reacciones adversas
Isoniazida	Hepatitis, neuropatía periférica, rash, disturbios neurológicos.
Rifampicina	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, somnolencia, elevación transitoria de las transaminasas y bilirrubinas, rash, síndrome semejante a la gripe, insuficiencia renal, trombocitopenia, anemia hemolítica.
Pirazinamida	Hepatitis, rash, artralgia, gota, hiperuricemia.
Etambutol	Neuritis retrobulbar, hiperuricemia, artralgias.
Estreptomina Kanamicina Amikacina Capreomicina	Toxicidad vestibular (mareos) y auditiva (hipoacusia), nefrotoxicidad, vértigos transitorios, parestesias periorales, rash.
Esparfloxacin Ciprofloxacina Ofloxacina	Náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas, rash, fotosensibilidad dérmica.
Ethionamida Prothionamida	Irritación gastrointestinal, salivación excesiva, sabor metálico en la boca, anorexia, náuseas, vómito, diarreas, hepatitis, rash, estomatitis, fotosensibilidad, gota, acné, ginecomastia, impotencia, neuropatía periférica, artralgia.
Amoxicilina + ácido	Diarreas, náuseas, vómitos, elevación de transaminasas, eosinofilia,

clavulánico	trombocitosis.
Cicloserina	Mareo, cefalea, tremor, insomnio, tartamudeo, depresión, ansiedad, ansiedad, psicosis, intentos de suicidio.
Ácido para aminosalisílico	Anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, hepatitis, carga alta de sodio, rash.
Tiocetazona	Rash, náuseas, vómitos, diarreas, hepatitis, depresión de la médula ósea, trombocitopenia, agranulocitosis, mareos, ataxia, vértigos, tinnitus.
Clofazimine	Pigmentación oscura de la piel, obstrucción intestinal, infarto esplénico, sangrado gastrointestinal.

DIAGNÓSTICO DE MULTIRRESISTENCIA:

Se debe sospechar tuberculosis multirresistente:

- 1) En los contactos de casos multirresistentes, a quienes siempre se les debe pedir cultivo y susceptibilidad de la cepa para confirmarlo.
- 2) En todo paciente que en curso del 4' mes de tratamiento regular y supervisado persistente con baciloscopías de esputo positivas, sin evidencia de mejoría clínico-radiológica, y se confirma al tener un cultivo de esputo positivo.

MANEJO DEL PACIENTE MULTIRRESISTENTE

Hecho el diagnóstico de fracaso se debe:

1. Hacer la susceptibilidad de la cepa.
2. Iniciar un nuevo esquema (retratamiento empírico) con cuatro ó más drogas, que incluyan por lo menos tres nuevas para el paciente, de las cuales 2 deberán ser bactericidas y una por vía intramuscular, hasta tener el resultado de la sensibilidad.
3. Si contamos con los estudios de sensibilidad diseñar un esquema con el número necesario de medicamentos para el nivel de drogorresistencia de ese paciente. El esquema tendrá por lo

menos 3 fármacos sensibles. En número total de fármacos a administrar será de por lo menos 5 y si es necesario hasta un total de 7.

4. Si el paciente tiene lesiones pulmonares localizadas y su evolución clínica, radiológica y bacteriológica no es satisfactoria, proceder a cirugía respectiva, luego de por lo menos 3 meses del nuevo retratamiento, el cual debe continuar luego de operado.

5. Hacer controles de BK de esputo directo mensualmente hasta lograr la curación.

6. Desde el momento de la negativización del BK directo hacer cada 2 meses cultivos de esputo hasta el momento del alta.

7. Pedir cultivo de esputo y una nueva sensibilidad si el BK persiste positivo al 6° mes de retratamiento en resistentes a isoniácida y rifampicina, o al 4° mes de retratamiento en aquéllos con multiresistencia a otra combinación de fármacos.

8. Colocar PPD. Determinar talla, peso, circunferencia del brazo derecho y medida del pliegue tricipital antes de iniciar el retratamiento y repetir mensualmente para valorar evolución.

9. Es recomendable al inicio, durante y término de un retratamiento efectuar hemograma, proteínas séricas, pruebas hepáticas y de función renal, así como otras evaluaciones que se consideren necesarias de acuerdo al estado clínico del paciente y a las drogas que use.

10. Determinar si es VIH (+) o no con la prueba de ELISA, confirmando el resultado positivo con el WESTERN BLOT.

FRACASO AL RETRATAMIENTO:

Se considerará en:

1. Pacientes con resistencia simultánea a rifampicina e isoniácida cuando no presenten mejoría clínicoradiológica y su cultivo de esputo continúe positivo al 6° mes de retratamiento.

2. Pacientes con resistencia a otras combinaciones de fármacos cuando no presente mejoría clínico-radiológica y su cultivo de esputo continúe positivo al 4° mes de retratamiento.

En ambos tipos de pacientes debe, en ese momento, volver a hacerse un estudio de sensibilidad para decidir la conducta a seguir.

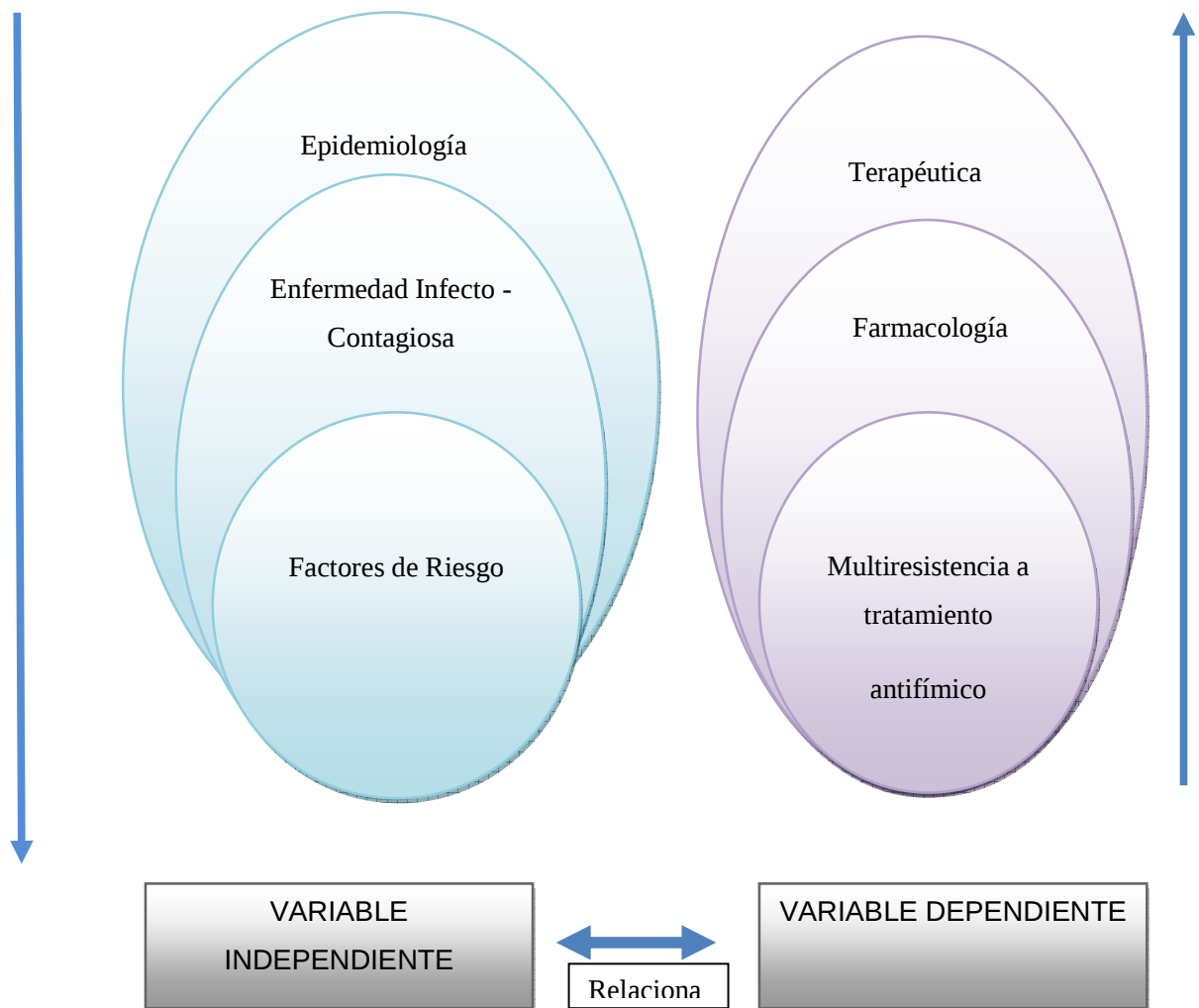
CONTROL DE CONTACTOS Y QUIMIOPROFILAXIS:

Probablemente por la prolongada exposición (meses o años) a una alta carga bacilar (BK positivo persistente) los contactos de los casos multiresistentes hacen con mayor frecuencia infección y tiene, por tanto, un mayor riesgo de enfermar. Es imperativo, por tanto, hacer despistaje de enfermedad y dar quimioprofilaxis a los contactos no enfermos.

En los casos detectados, en el control de contactos, se debe efectuar dos cultivos de esputos antes de iniciar el tratamiento, para poder determinar la sensibilidad de la cepa. Debe seguir un control estricto.

Si la evolución y pruebas de laboratorio del paciente, contacto de un caso multiresistente, demuestra también multiresistencia, se debe proceder de acuerdo a lo consignado en el presente "Lineamientos para el manejo del paciente con tuberculosis mutiresistente".

No hay estudios que demuestren que esquema sería el recomendado para profilaxis, en personas infectadas con cepas multiresistentes. Sin embargo, no está en duda la necesidad de ofrecer quimioprofilaxis a aquellas personas infectadas en quienes se presume lo están con cepas multiresistentes. La elección de la profilaxis debe ser individualizada, decidida por expertos en el área y basada en el patrón de resistencia del caso índice. El tiempo de duración será entre 6 y 12 meses, y se dará la quimioprofilaxis en forma supervisada, debiendo ser evaluados clínicamente en forma periódica y frecuente para minimizar el riesgo de toxicidad. Usualmente debe utilizarse, por lo menos, dos drogas antituberculosas.



2.5.- HIPÓTESIS

Los factores de riesgo están estrechamente relacionados con la multirresistencia al tratamiento antifímico en los pacientes con tuberculosis en la provincia de Cotopaxi durante el período 2006-Abril 2010

2.6.- VARIABLES DE LA HIPÓTESIS

- Variable independiente: Factores de riesgo
- Variable dependiente: Multirresistencia

CAPITULO III

METODOLOGÍA

3.1 Enfoque

La presente investigación es predominantemente Cualitativa-Cuantitativa pues en ella se evaluó la relación de los factores de riesgo con el nivel de incidencia de pacientes con la multirresistencia al tratamiento antifímico, mediante la recolección de datos y procesamiento estadístico de los mismos, verificando el comportamiento y tendencias respecto a las variables asociándolo con el método hipotético – deductivo en el proceso de la información.

3.2 Modalidad básica de la investigación

Se tomó como antecedentes para realizar esta investigación estudios realizados sobre la tuberculosis en Guayaquil, el cual resalta los factores más importantes que influyen en el desarrollo de esta enfermedad, al igual que estudios realizados en cuatro jurisdicciones sanitarias del estado de Chiapas, México sobre la "Determinación de los factores de riesgo para resistencia antifímica en pacientes con tuberculosis pulmonar" y finalmente un estudio sobre los "Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de mayo, Lima-Perú"

La modalidad de la investigación fue de Campo ya que el estudio de los datos se realizó en el lugar en el cual se propone la investigación.

3.3 Tipo de investigación

La presente investigación se inició los siguientes tipos:

Por su finalidad: es una investigación Aplicada pues evaluó en el sitio de estudio el comportamiento de las variables a la luz de los conocimientos teóricos que se tengan de la base conceptual sobre la tuberculosis y la multirresistencia expresada en sus factores de riesgo.

Asociación de variables: porque los factores de riesgo se correlacionan con la incidencia de multirresistencia en pacientes con tuberculosis.

Según su alcance temporal: fue una investigación Longitudinal pues abarcó cuatro años de evolución de los casos, es decir, se tomaron los mismos desde el 2006 hasta Abril del 2010.

Según la profundidad u objetivo fue una **investigación descriptiva** ya que se tomó las características de una población como referencia directa a las variables, sin tratar de establecer causalidad o consecuencialidad entre ellas, sino simplemente verificar su estado actual y las posibles implicaciones futuras.

Exploratorio porque persigue objetivos inmediatos y busca identificar los factores de riesgo asociadas a la multirresistencia.

3.4 Población y muestra

La población total del presente trabajo de investigación es de 449 casos detectados con tuberculosis entre el 2006 y Abril del 2010 en los registros de informes trimestrales de la Jefatura de Salud de Cotopaxi según el DPSC-EPIDEMIOLOGIA a los mismos que se les dio el seguimiento respectivo, y cuya distribución es la siguiente:

CASOS de TB	F
Nuevos	418
Antes tratados	61
TOTAL	479
Fuente: Informes trimestrales del DPSC. Elaborado por: Jacqueline Jordán	

Tabla N°3 CASOS DE TUBERCULOSIS DESDE EL 2006 – ABRIL 2010

Por tratarse de una investigación exacta respecto a sus resultados, se tomó una muestra de la misma con la cual se trabajó en forma censal sobre todo con los “Casos antes tratados”, de esta forma se trató en lo posible determinar el estado de las variables y se evitó el sesgo de la información respecto a casos que por su cobertura geográfica pueden ser atípicos.

3.5 Operacionalización de variables

Variable Dependiente: Multirresistencia al tratamiento antifímico

<u>CONCEPTUALIZACION</u>	<u>CATEGORIAS</u>	<u>INDICADORES</u>	<u>ITEM BASIC</u>	<u>TECNICA</u>	<u>INSTRUMENTO</u>
Es la presencia de M. Tuberculosis cuya prueba de sensibilidad muestra resistencia simultánea por lo menos a los 2 fármacos más importantes para tratar la tuberculosis Isoniacida y rifampicina	Epidemiología Diagnóstico Tratamiento Pronóstico Complicaciones	# de casos nuevos y previos Baciloscopía Rx Sospecha clínica Sospecha epidemiológica Evolución	¿Se confirma el diagnóstico de Multirresistencia al tratamiento antifímico en los pacientes? ¿Qué tipo de Resistente presenta? ¿Qué tratamiento se le ha determinado? ¿Ha presentado reacciones adversas al tratamiento?	Observación	Informes trimestrales DPSC-EPIDEMIOLOGIA Guías de observación Historias clínicas
Elaborado por: Jordán Jacqueline, 2010					

Variable Independiente: Factores de riesgo

<u>CONCEPTUALIZACION</u>	<u>CATEGORIAS</u>	<u>INDICADORES</u>	<u>ITEM BASICO</u>	<u>TECNICA</u>	<u>INSTRUMENTO</u>
Una característica o estilo de vida de una persona, o de su entorno, que incrementa la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad	-Inadecuado diseño de un tratamiento -Abandono -Uso de fármacos antituberculosis de calidad deficiente o desconocida - Fracaso a los re-tratamientos -Contacto con caso MDR - Ser trabajador de salud. -Enfermedades asociadas	Número de casos en cada aspecto	¿Qué impacto han tenido estos factores de riesgo en la población de infectados?	Observación	Informes trimestrales DPSC-EPIDEMIOLOGIA Historias Clinicas
Elaborado por: Jordán Jacqueline,2010					

3.6.- Plan de recolección de información

PREGUNTAS BÁSICAS	EXPLICACIÓN
1.- ¿Para Qué?	Para determinar la incidencia de pacientes con multirresistencia al tratamiento con antifímicos en casos de tuberculosis.
1. ¿En qué personas u Objetos?	En pacientes diagnosticados positivamente y registrados en los informes del DPSC-EPIDEMIOLOGIA de la Jefatura de Salud de Cotopaxi.
3.- ¿Sobre qué aspectos?	Respecto a los factores de riesgo en el tratamiento.
4.- ¿Quién o Quiénes?	Investigadora
5.- ¿Cuándo?	Históricamente desde el 2006 hasta Abril 2010 (en Informes trimestrales e historias clínicas)
6.- ¿Dónde?	Jefatura de Salud de Cotopaxi
7.- ¿Cuántas Veces?	Una observación de los informes trimestrales e historias clínicas.
8.- ¿Qué Técnica?	Observación.
9.- ¿Con qué?	Registro específico (Informes trimestrales e historias clínicas)
10.- ¿En qué situación?	Al momento de registros de informes trimestrales del DPSC-EPIDEMIOLOGIA en la Jefatura de Salud de Cotopaxi y las Historias clínicas de los pacientes.
Elaborado por: Jordán Jacqueline,2010	

3.7.- Procesamiento y análisis de la información

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en el cual se obtuvo la información de campo, la misma que se procedió de la siguiente manera:

- Revisión crítica de la información recogida de los Informes trimestrales de la DPSC-Epidemiológicas que se encuentran en la Jefatura de Salud de la provincia de Cotopaxi, mediante la observación con registros específicos
- Recopilación de información a través de fichas, de los registros trimestrales de la DPSC-Epidemiológica de Cotopaxi desde el año 2006 hasta Abril del 2010.
- Limpieza de la información defectuosa: contradictoria, incompleta, no pertinente.
- Tabulación o cuadros según variables de cada hipótesis.
- Manejo de la información, estudio estadístico de datos para presentación de resultados.
- La información se recopiló con el Programa Microsoft Excel 2007 y se realizó un análisis estadístico.
- Comprobación de hipótesis mediante tendencia de variables agrupadas y disociadas para verificar interacciones.

CAPITULO IV

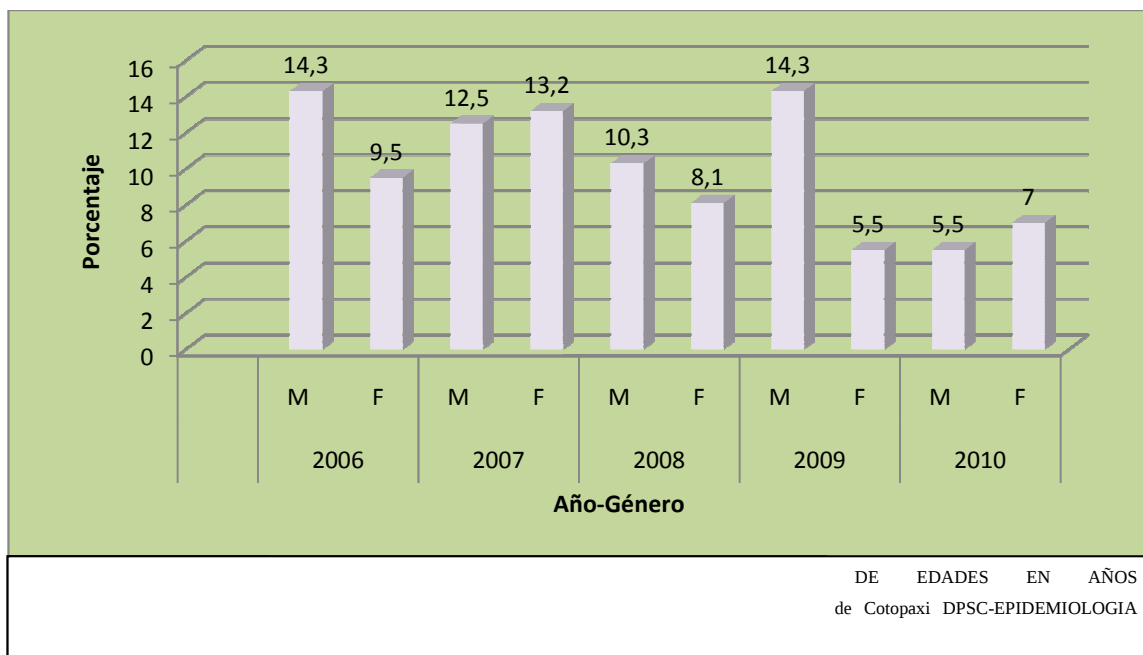
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Análisis de resultados

Para desarrollar la presente tesis, se recurrió a la Jefatura de Salud de la Provincia de Cotopaxi, en donde se recopilaron los registros de los informes trimestrales enviados por la DPSC-EPIDEMIOLOGIA de los pacientes que alguna vez en el período 2006 – Abril 2010 fueron identificados y que su diagnóstico fue cualquiera de los tipos de tuberculosis existentes, las recaídas, abandonos recuperados fracasos y resistentes al tratamiento antifímico.

A. VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS

AÑO	GENERO	RANGO DE EDADES (AÑOS)							SUBTOTALES	%
		0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	más de 65		
2006	M	1	12	5	8	5	2	6	39	14,3
	F	0	5	8	1	4	3	5	26	9,5
2007	M	3	8	9	2	5	4	3	34	12,5
	F	3	10	3	8	2	6	4	36	13,2
2008	M	2	6	10	3	0	3	4	28	10,3
	F	0	3	10	3	2	1	3	22	8,1
2009	M	2	9	7	1	6	6	8	39	14,3
	F	1	4	3	2	3	0	2	15	5,5
2010	M	0	2	3	4	3	1	2	15	5,5
	F	2	4	4	3	6	0	0	19	7,0
SUBTOTALES		14	63	62	35	36	26	37	273	100
Tabla N° 7 FRECUENCIA DE CASOS NUEVOS BK+ POR RANGO DE EDADES EN AÑOS Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA Elaborado por: Jacqueline Alexandra Jordán Arias										



Al análisis de la Tabla # 7 y Figura# 1 se determina que el número de casos nuevos BK+ por el rango de edad entre los 15-25 años se encuentra en 14,3% en el 2006 por lo cual se indica que dicha enfermedad obtuvo una tendencia temprana sin embargo para el 2009 se evaluó que solo un 5,5% desarrollaron la enfermedad que finalmente para el mes Abril 2010 se encuentra en un 7%.

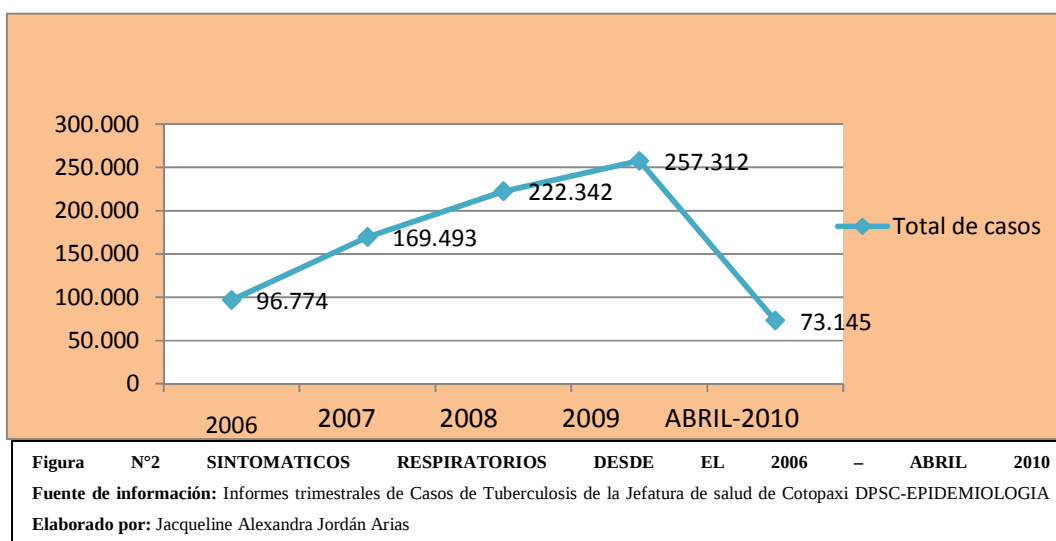
B. VARIABLES CLINICA

Año	# SR		BK+		BK-		Extrapulmonares				Subtotal		Total				
		M	F	T	%	M	F	T	%	M	F	T	%	M	F	T	%
2006	96.774	9	26	65	58.2	18	13	31	28.2	10	6	16	13.6	67	45	112	26.79
2007	169.493	34	36	70	72.9	4	4	8	8,3	11	7	18	18,8	49	47	96	22.96
2008	222.342	28	22	50	65,8	3	0	3	3,9	13	10	23	30,3	44	32	76	18.18
2009	257.312	39	15	54	66.7	4	0	4	4,9	9	14	23	28,4	52	29	81	19,37
Abril-2010	73.145	15	19	34	63,6	1	2	3	5,5	9	7	16	30,9	14	17	53	12,67
Total	819.066	155	118	273	100	30	19	49	100	52	44	96	100	226	170	418	100

Tabla #8.Sintomáticos respiratorios y Casos Nuevos de tuberculosis en la Provincia de Cotopaxi desde el año 2006 hasta Abril 2010.

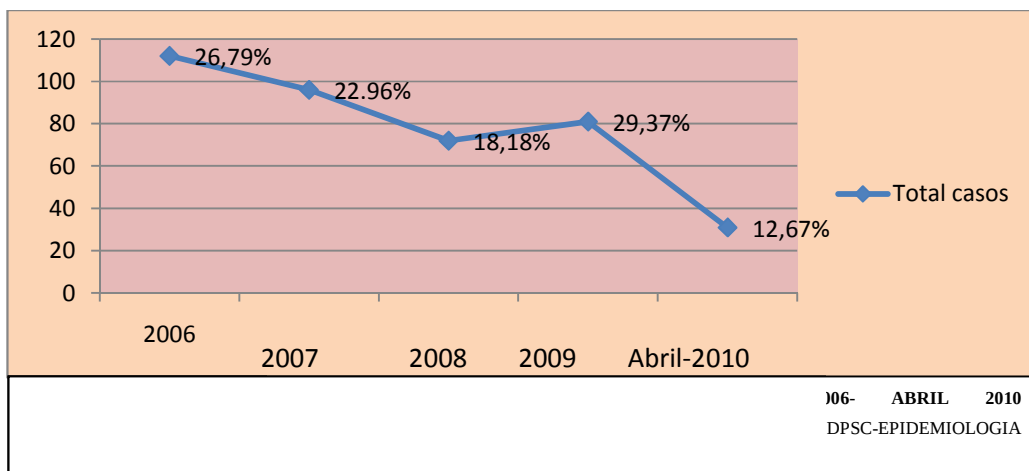
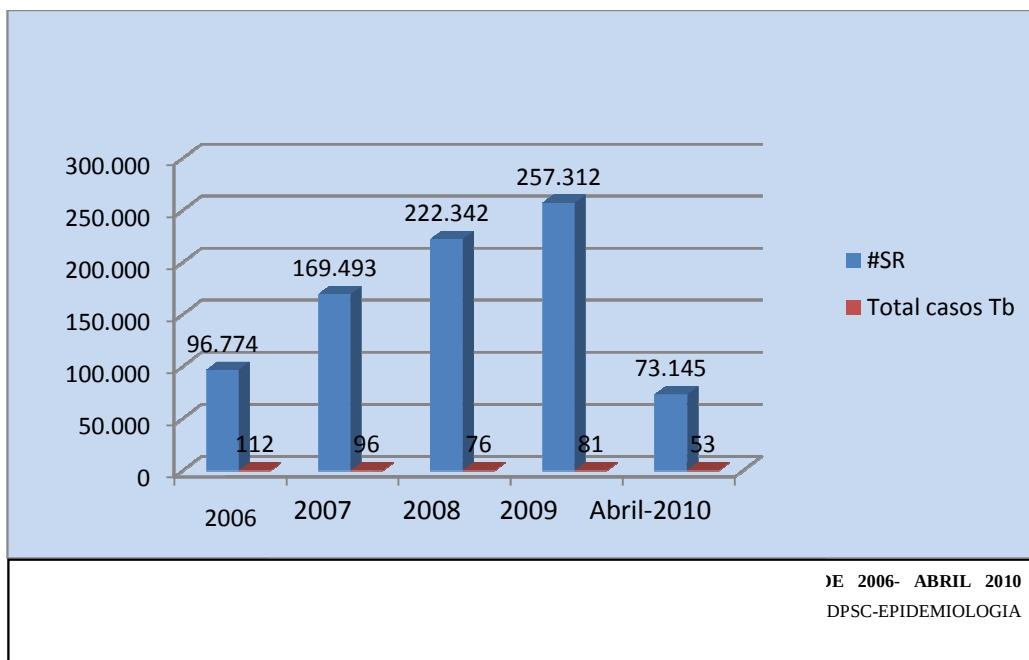
Fuente de información: **Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA**

Elaborado por: **Jacqueline Jordán Arias**

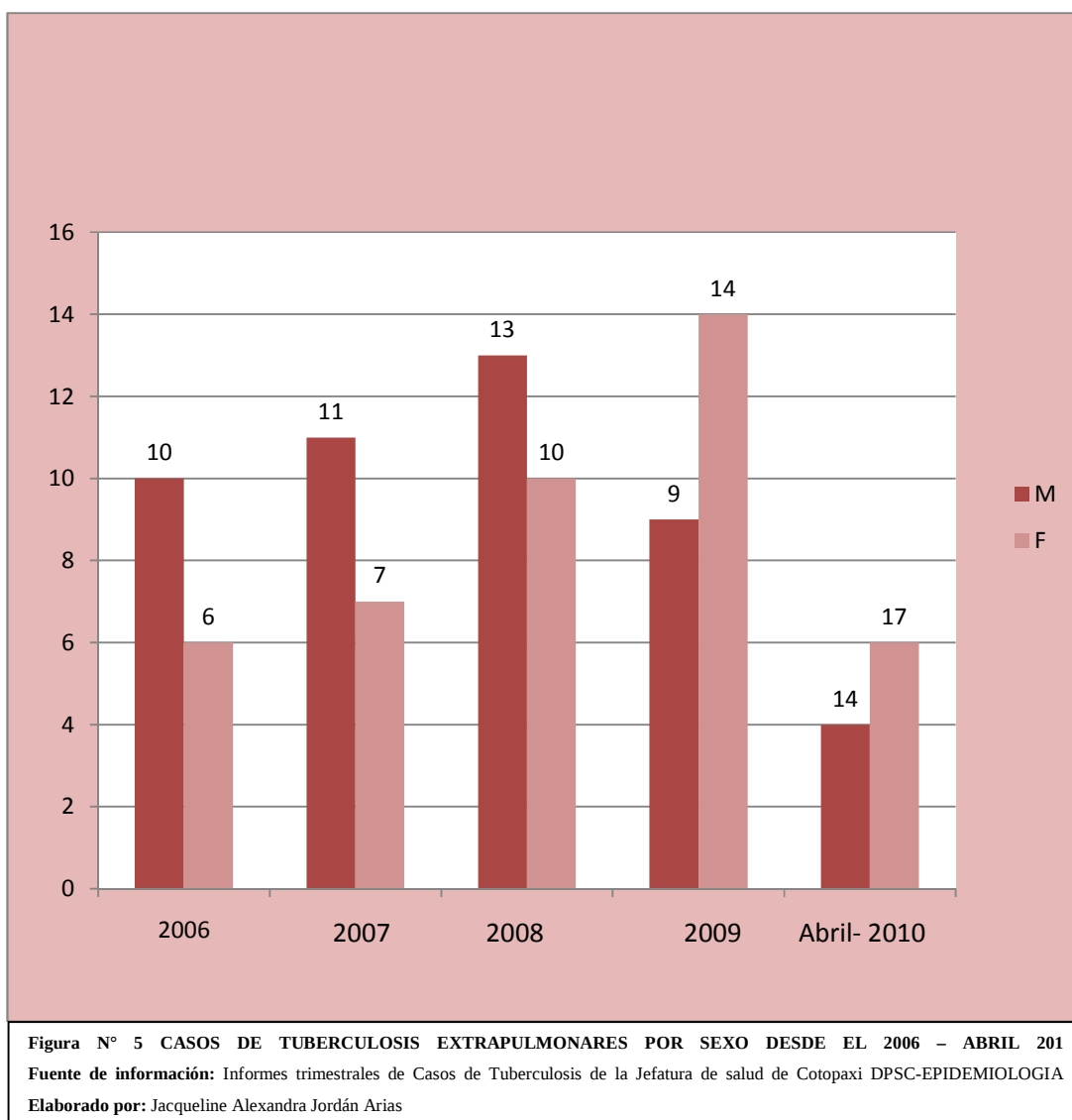


Cumplimiento del Objetivo.- Identificar el porcentaje de afluencia de pacientes con síntomas respiratorios.

El número de sintomáticos respiratorios ha ido incrementándose de casos registrados en el 2006 a 257.312 casos en el 2009, lo que se demuestra en la figura #2, a continuación, con una curva creciente con respecto al tiempo, esto significa que la captación de sintomáticos respiratorios se lo hace cada vez de mejor manera. Hasta Abril del 2010 se han registrado 73,145 casos de sintomáticos respiratorios en ésta Provincia.



Si bien la tuberculosis no es asintomática, es importante resaltar que la ausencia de signos definitorios no fue obstáculo para que identifique que el total de casos de pacientes con tuberculosis para abril del 2010 es de 53 casos que corresponde aproximadamente al 50% de los casos registrados en el 2006 donde se presentaron 112 casos.



Como se vio la Tabla # 8, en todo el periodo estudiado hay una predominancia del sexo masculino, con 52 casos registrados en total, de Tuberculosis extrapulmonar lo que corresponden al 54,2 % del total, que predomina al sexo femenino, quienes registran 44 casos, un 45,8%. Representado en la Figura # 5.

	Recaídas			Abandonos recuperados			Fracasos			Otros			Resistencia				SUBTOTAL		TOTAL	
Año	M	F	T	%	M	F	T	%	M	F	T	%	M	F	T	%	M	F	%	#
2006	3	1	4	33%	0	2	2	17%	2	0	2	0,2	1	1	2	13%	6	4	6,7	10
2007	8	3	11	50%	3	2	5	23%	2	0	2	0,1	2	1	3	20%	15	6	15,10	21
2008	7	0	7	58%	2	0	2	17%	3	0	3	0,3	3	1	4	20%	15	1	13,05	16
2009	3	0	3	38%	1	0	1	13%	0	1	1	0,1	2	0	2	13%	6	1	5,03	7
2010	2	0	2	67%	1	0	1	33%	0	0	0	0	4	0	4	27%	7	0	3	7
TOTAL	23	4	27	44,2%	7	4	11	18,03%	7	1	8	13,11	12	3	15	24,59%	49	12	100%	61
Nv: Nuevo, Re: Recaída; Otros son aquellos que constan como MDR : MultiDrogo Resistente.																				
Tabla N° 9 ESTUDIO DE COHORTE DE LOS CASOS ANTES TRATADOS CON TUBERCULOSIS PULMONAR BK + DESDE 2006-ABRIL 2010																				
Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA																				
Elaborado por: Jacqueline Jordán. Investigador, 2010																				

En la tabla se muestra los casos antes tratados en un total de 61 casos, dentro de los cuales destacan recaídas con un porcentaje del total de 27 casos que comprende el (44,2%) teniendo así 23 casos masculinos que representan a un 85,2% mientras los casos de sexo femenino (14,8%), además se ven representados los casos de abandonos recuperados en un total de 11 caso (18,03%) de los cuales corresponden 7 casos de sexo masculino(64%) y 4 casos de sexo femenino(36%), mientras que los casos de fracaso con un total de 8 casos (13,11%) comprende 7 casos de sexo masculino (87,5) y 1 solo caso de sexo femenino(12,5%), indicando finalmente a los casos de resistencia los cuales son registrados dentro del casillero de Otros en las tablas de registro los mismos que comprenden un total de 15 casos (24,59%) correspondiendo 12 casos al sexo masculino (80%) y 3 casos de sexo femenino (20) .Y la distribución por sexo de los casos donde el mayor porcentaje de incidencia por el sexo masculino con 49 casos (80,3 %), y 12 casos de sexo femenino (19,7) .

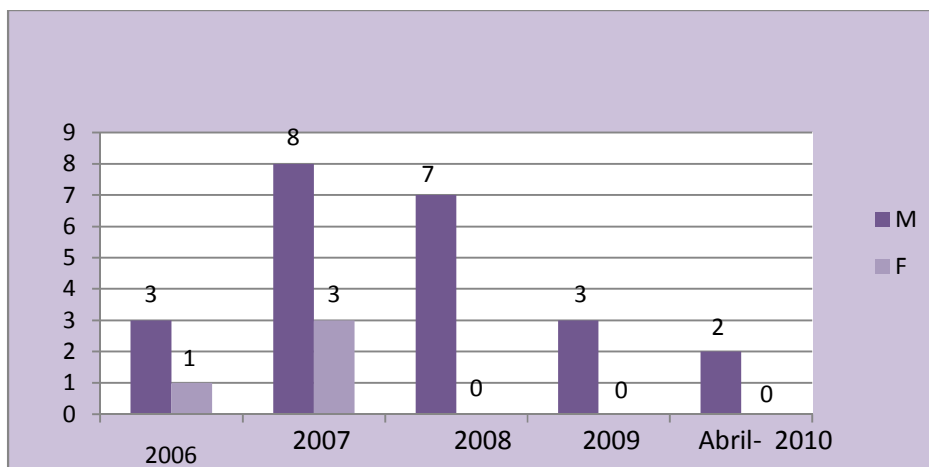


Figura N° 6 NUMERO DE CASOS ANTES TRATADOS CON TB PULMONAR BK+ RECAIDAS POR SEXO DESDE 2006-ABRIL 2010

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA

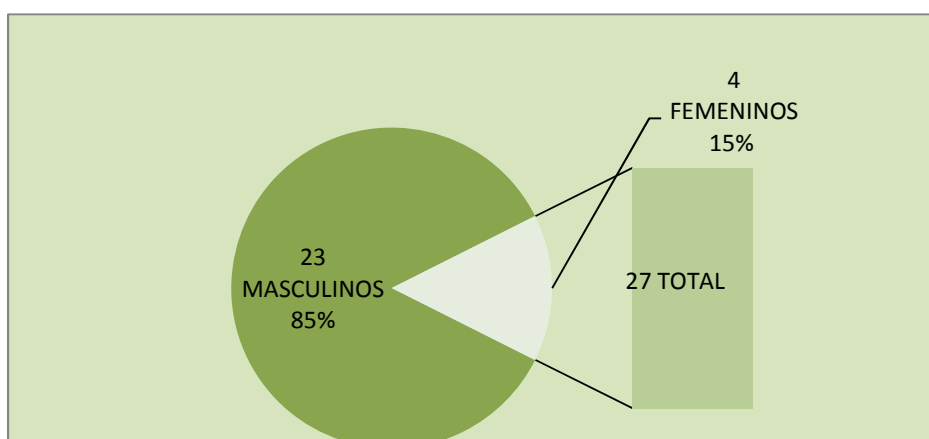


Figura N°7 NUMERO DE CASOS ANTES TRATADOS CON TB PULMONAR BK+ RECAIDAS POR SEXO DESDE 2006- ABRIL 2010

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA

Las recaídas están ocupando un porcentaje del total de 27 casos que comprende el (47%) teniendo de los casos antes tratados BK+ , evaluando que 23 casos masculinos representan a un 85,2% mientras los casos de sexo femenino 14,8%.

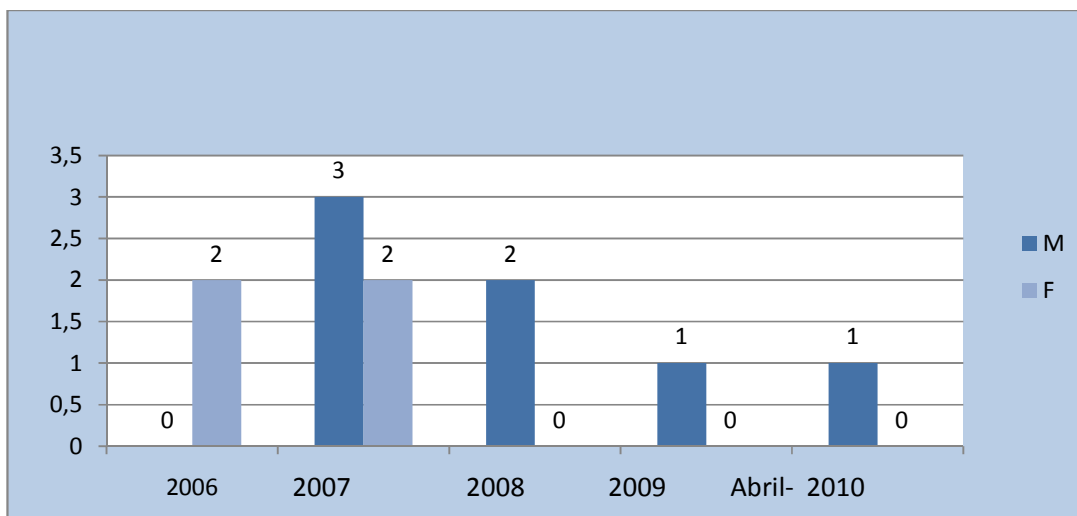


Figura N° 8 NUMERO DE CASOS ANTES TRATADOS CON TB PULMONAR BK+ ABANDONOS RECUPERADOS POR SEXO DESDE 2006-ABRIL 2010

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de

Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA

Elaborado por: Jacqueline Alexandra Jordán Arias

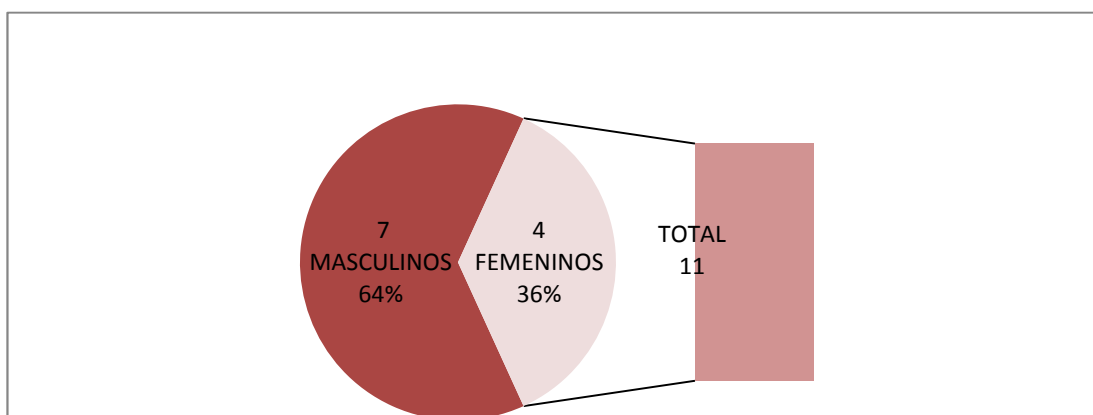


Figura N° 9 NUMERO DE CASOS ANTES TRATADOS CON TB PULMONAR BK+ ABANDONOS RECUPERADOS POR SEXO DESDE 2006-ABRIL 2010

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de

Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA

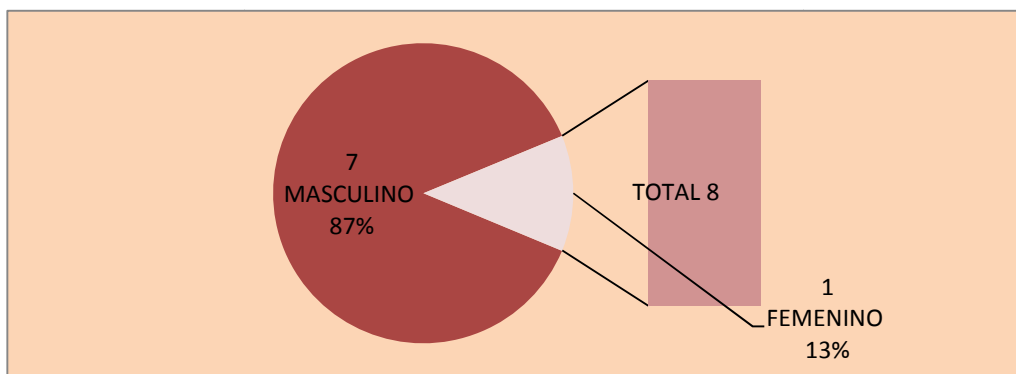
Elaborado por: Jacqueline Alexandra Jordán Arias

Se ven representados los casos de abandonos recuperados en un total de 11 caso que corresponde al 19%, de los cuales 7 casos corresponden al sexo masculino que ocupa un 64% y 4 casos de sexo femenino(36%).



OS POR SEXO DESDE

alud de Cotopaxi DPSC-

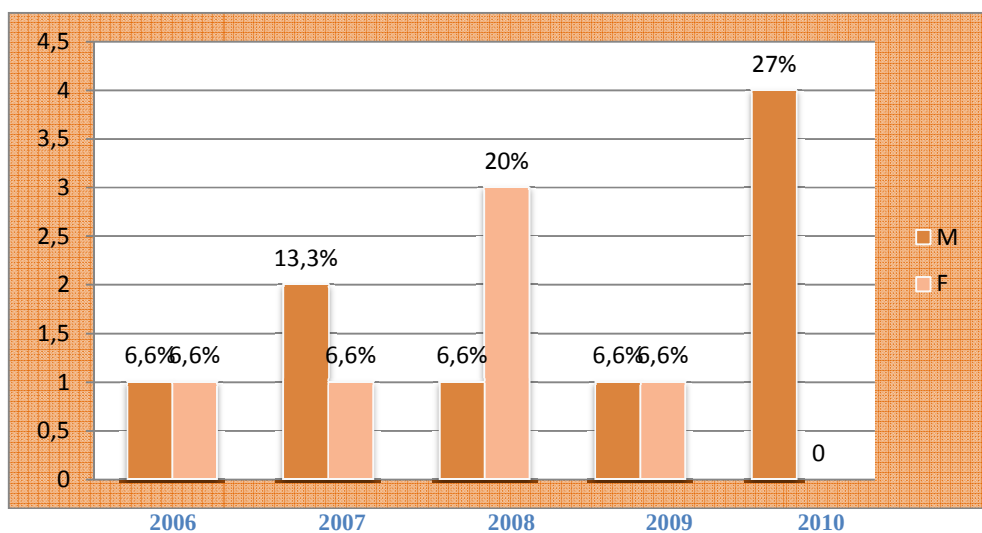


OS POR SEXO DESDE

alud de Cotopaxi DPSC-

Se encontró que el total de fracasos en el tiempo determinado del estudio es de 8 casos lo cual representa un porcentaje de 0,1%, los mismos que comprenden 7 casos de sexo masculino (87,5) y 1 solo caso de sexo femenino(12,5%),

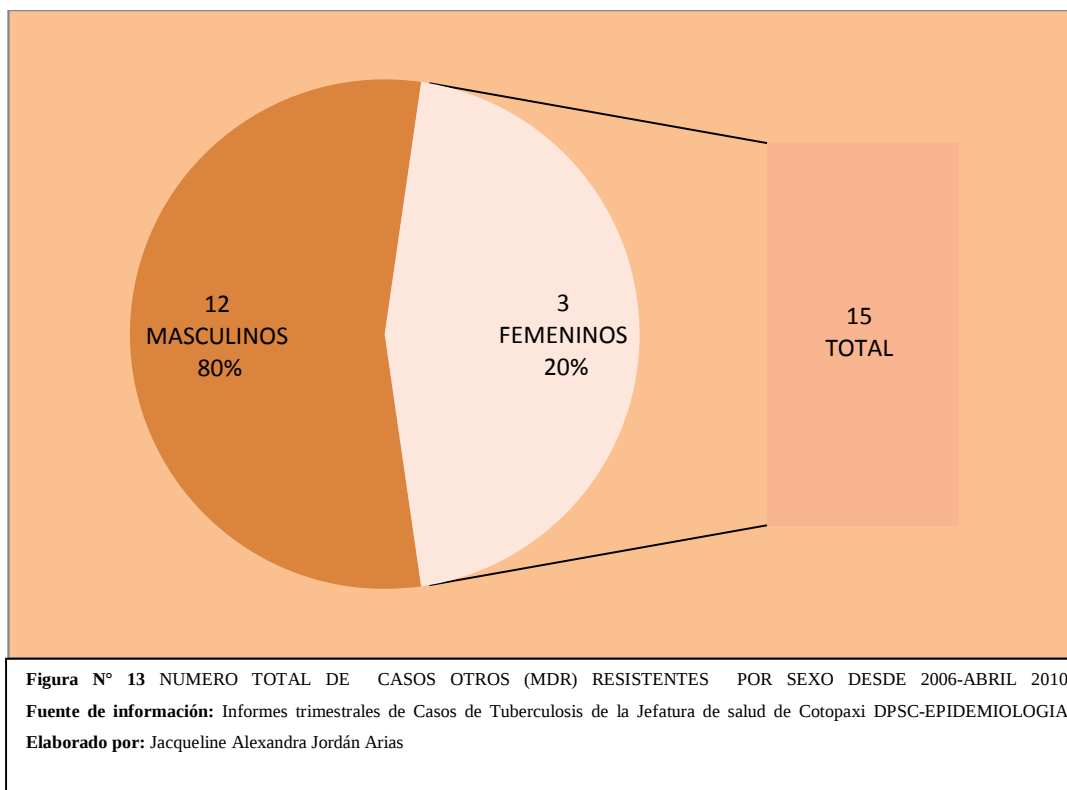
Pacientes MDR						
Año	M	%	F	%	T	%
2006	1	6,7	1	6,6%	2	13%
2007	2	13,4	1	6,6%	3	20%
2008	3	20	1	6,6%	4	26,7%
2009	2	13,4	0	0%	2	13%
2010*	4	26,7	0	0%	4	27%
Total	12	80,2	3	19,8%	15	24,59%
Tabla N° 10 Casos de MDR desde 2006-Abril 2010 <i>Fuente: Historias Clínicas e Informes de la DPSC- Epidemiológicas</i> <i>Autora: Jacqueline Jordán</i>						



DE 2006-ABRIL 2010
alud de Cotopaxi DPSC-

Sexo	F	%
M	12	80%
F	3	20%
TOTAL	15	100

Tabla N°11 Distribución por Sexo de los casos MDR
 Fuente: Historias Clínicas e Informes de la DPSC- Epidemiológicas
 Autora: Jacqueline Jordán



Cumplimiento del Objetivo.- *Comprobar si existe incidencia de pacientes con multirresistencia al tratamiento antifímico para la tuberculosis y sus factores de riesgo en el período 2006-Abril 2010 en la provincia de Cotopaxi*

Desde el 2006 se han registrado 61 casos de tuberculosis como casos antes tratados, de los cuales 15 casos fueron identificados como casos Resistentes al tratamiento antifímico de los cuales 10 son Diagnosticados como MDR 4 casos como monorresistentes y 1 caso de polirresistencia , los cuales son registrados dentro del casillero de "Otros" en las tablas de registro de Enfermedades de Notificación Obligatoria manejada por el personal de salud, estos casos comprenden un universo de 15 casos equivalente al 26% de los casos antes tratados BK+ , correspondiendo 12 casos al sexo masculino (80%) y 3 casos de sexo femenino (20%) .Como se aprecia, la mayor incidencia de casos de tuberculosis Multirresistentes se presentó en el año 2008, con 4 casos correspondientes al 27 % del total en el periodo de tiempo antes descrito, posterior a esta fecha hay un descenso con 2 casos (13.3 %) para el 2009, y en lo que respecta al 2010 solo hasta el mes de Abril se han se ha reportado 4 casos que corresponde a un 26,7% del total de casos identificados

CASOS	PACIENTES						
	Sexo	Ocupación	Fact. de riesgo	Año inicio de Enf.	Tipo de resistencia	TB/VIH	Estado actual
CASO 1	M	Jornalero	Alcohólico	2.006	MDR	No reactivo	Curado
CASO2	F	QQDD		2.006	MDR	No reactivo	Curado
CASO3	F	Panadero	Recaída Tto	2.007	MDR	No reactivo	Fallecido
CASO4	M	Agricultor	Diabetes M. Desnutrición	2.007	MDR	No reactivo	Curado
CASO5	M	Comunicador radio		2.007	MDR	No reactivo	Fallecido
CASO6	M	Carpintero	Desnutrición	2.008	MDR	No reactivo	Curado
CASO7	M	Chofer	Abandono	2.008	MDR	No reactivo	En tratamiento
CASO8	F	QQDD	Recibe Tto. Anterior	2.008	MDR	No reactivo	En tratamiento
CASO9	M	Jornalero	Alcohólico Abandono Tto.	2.008	MDR	No reactivo	Curado
CASO10	M	Profesor	Recibe Tto. Anterior	2.009	MDR	No reactivo	Curado
CASO11	M	Agricultor	Recibe Tto. Anterior	2.009	MDR	No reactivo	Curado
CASO12	M	Estudiante	Padre MDR	2.010	MDR	No reactivo	En tratamiento
CASO13	M	Agricultor		2.010	MDR	No reactivo	En tratamiento
CASO14	M	Ing. agronomo		2.010	MDR	No reactivo	No inicia
CASO15	M	Jornalero	Alcohólico Abandono Tto.	2.010	M DR	No reactivo	En tratamiento

Tabla N°12 BASE DE DATOS DE PACIENTES MDR DIAGNOSTICADOS EN LA PROVINCIA DE COTOPAXI DESDE EL 2006-ABRIL2010

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA

Elaborado por: Jacqueline Alexandra Jordán Arias

Ocupación	f	%
QQDD	2	13,3
Jornalero	3	20
Panadería	1	6,66
Carpintero	1	6,66
Estudiante	1	6,66
Chofer	1	6,66
Empleados Públicos/ Privados	3	20
Agricultor	3	20
TOTAL	15	100

Tabla N° 13. DISTRIBUCIÓN POR OCUPACIÓN CASOS IDENTIFICADOS COMO MDR DESDE 2006-ABRIL 2010 **Fuente:** Historias Clínicas

Autora: Jacqueline Jordán

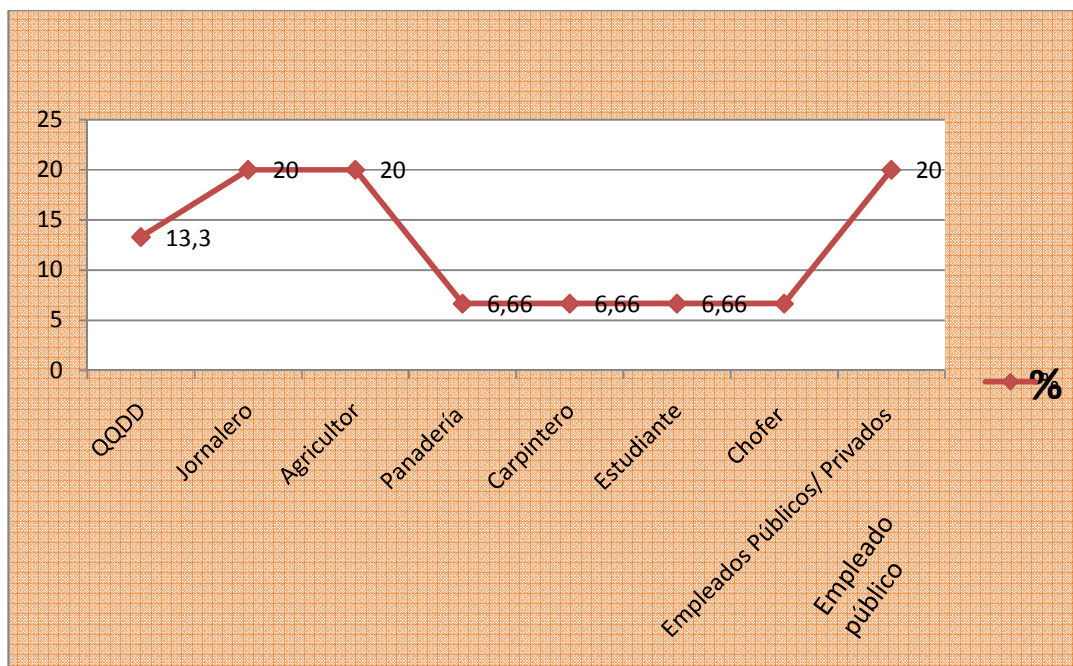


Figura N° 14. DISTRIBUCIÓN POR OCUPACIÓN CASOS IDENTIFICADOS COMO MDR DESDE 2006-ABRIL 2010

Fuente: Historias Clínicas

Autora: Jacqueline Jordán

4.1 Cumplimiento del Objetivo. Investigar el índice de incidencia de pacientes con relación a los factores de riesgo

En el periodo determinado para la investigación se logro identificar diversos factores de riesgo que se presentaron en los diferentes casos de MDR como la Jornalería ocupación de 3 casos que porcentua un 20%, así como la ocupación de agricultor q detallo el mismo número de casos y porcentaje al igual los aquellos que trabajan como funcionarios públicos , siendo inmediatamente seguidos por las amas de casa actividad desarrolladas por 2 de los casos (13,3) seguidos por las demás ocupaciones como son la panadería, carpintero, estudiante y chofer.

Casos	f	%
Si	2	13,3
No	13	86,6
TOTAL	15	100
TABLA N°14 MORTALIDAD DE CASO MDR DESDE 2006-ABRIL2010 Fuente: Historias Clínicas y registros del DPSC- Epidemiologicas Elaborado por: Jordán Jacqueline,2010		

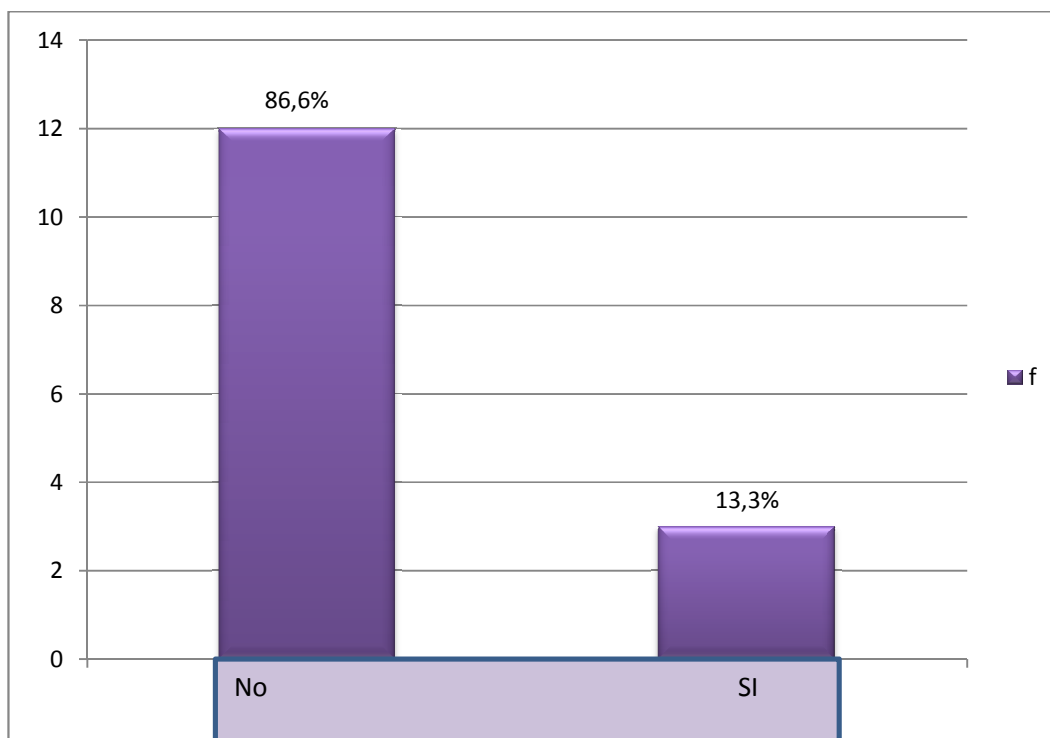


Figura N° 15 INDICE DE MORTALIDAD CASOS MDR DESDE 2006-ABRIL 2010
Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA
Elaborado por: Jacqueline Alexandra Jordán Arias

Este indicador nos dice que el índice de mortalidad en esta zona por la MDR es sumamente baja ya que se presentó dos casos que corresponde al 13,3%.

Interrelación	f	%
Si	2	13,3
No	13	86,66
TOTAL	15	100

Tabla N° 15 ASOCIACION DE CASOS MDR CON OTRS ENFERMEDADES DESDE 2006-ABRIL 2010

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-

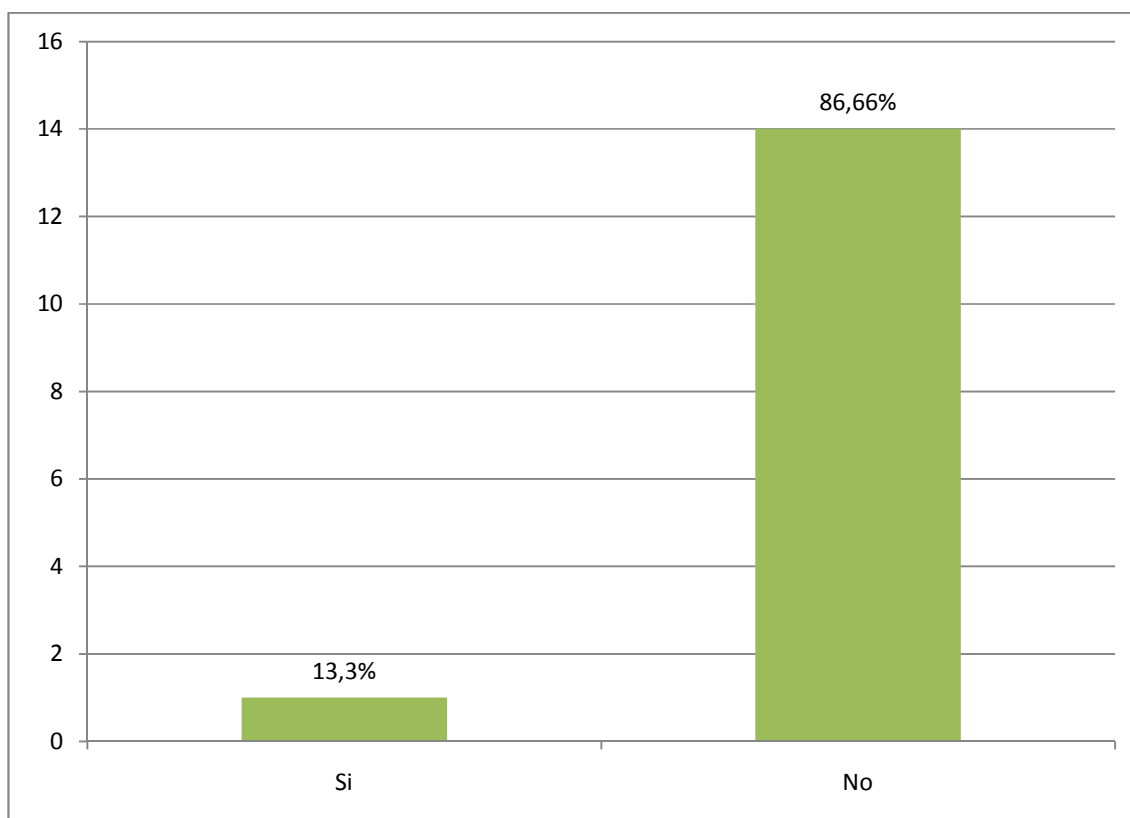
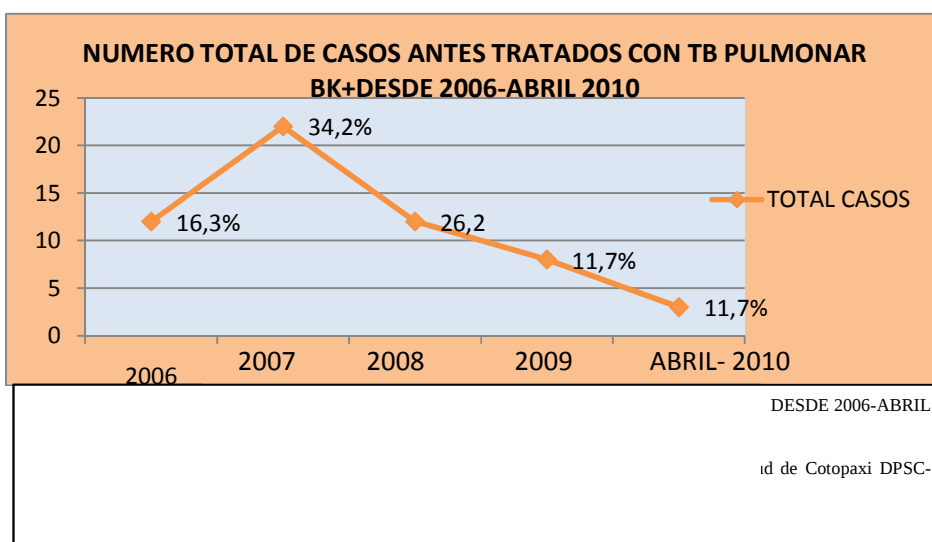
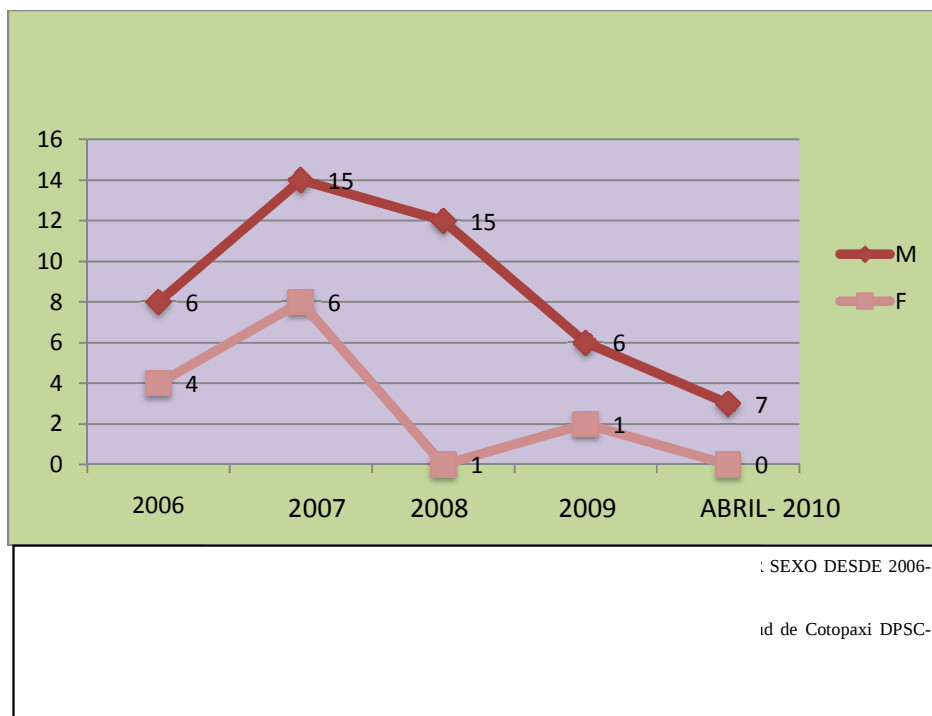


Figura N° 16 ASOCIACION DE CASOS MDR CON OTRS ENFERMEDADES DESDE 2006-ABRIL 2010

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA

Elaborado por: Jacqueline Alexandra Jordán Arias

Al analizar las tablas e Historias clínicas se considera que solo dos caso de los 15 casos identificados como MDR presenta asociación con otra enfermedad como es la DM y la Desnutrición lo cual corresponde a un 13,3 % del total, lo que determina que existe una baja relación de la TB MDR con otras enfermedades.



Como se aprecia, la mayor incidencia de casos antes tratados de tuberculosis se presentó en el 2007, con 21 casos correspondientes a 34,2 % del total en el período de tiempo antes descrito, posterior a esta fecha hay un descenso con 16 casos (11,7%) para el 2009, y hasta Abril del 2010 se ha reportado 7 casos .

4.2.- VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS

Para la verificación de la Hipótesis la investigación se creyó necesario el uso de estadígrafo del Chi-cuadrado cuyo análisis se presenta a continuación:

1.- Planteo de hipótesis

a) Modelo lógico

Ho: No hay diferencia significativa entre los factores de riesgo y la multirresistencia al tratamiento antifímico para la tuberculosis en los pacientes de la provincia del Cotopaxi en el periodo 2006-abril 2010.

H1: Si hay diferencia significativa entre los factores de riesgo y la multirresistencia al tratamiento antifímico para la tuberculosis en los pacientes de la provincia del Cotopaxi en el periodo 2006-abril 2010.

b) Modelo matemático

Ho: $O = E$

H1: $O \neq E$

c) Modelo estadístico

$$X^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

2.- Regla de decisión

$1 - 0,01 = 0,99;$

$1 - 0,05 = 0,95;$

$gl = (c-1)(r-1)$

$$gl = (2-1)(3-1) = 2$$

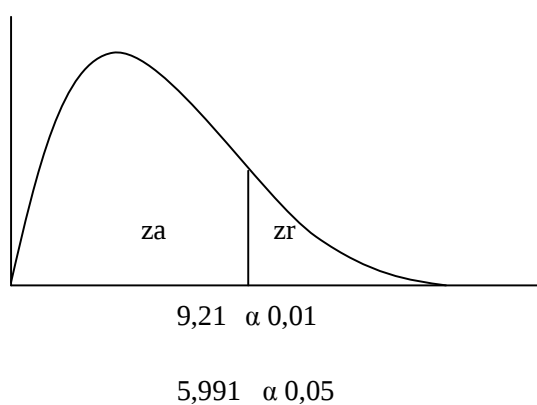
Al 99% y con 2 gl X^2_t es igual a 9,21

Al 95% y con 5 gl X^2_t es igual a 5,991

Se acepta la hipótesis nula si, X^2_c es menor o igual a X^2_t , caso contrario se rechaza, tanto al α de 0,05 ó 0,01

Se acepta la H_0 , si $X^2_c \leq a$ 9,21 con α 0,01

Se acepta la H_0 , si $X^2_c \leq a$ 5,991 con α 0,05



3.- Cálculo de X^2

Tabla No 16 Presentación de los datos

FACTORES DE RIESGO	MUTIRRESISTENCIA		TOTAL MARGINAL
	SI	NO	
Alta	5	8	13
Media	8	11	19
Baja	2	27	29
TOTAL MARGINAL	15	46	61

Fuente: Informes Trimestrales DPSC-Epidemiología

Explicación: Todos los valores expresados en la tabla se conocen como frecuencias observadas y para encontrar las frecuencias Esperadas se procede de la siguiente manera:

Para encontrar la frecuencia Esperada del valor “3,2” se multiplica el total marginal vertical, en este caso 15, por el total marginal horizontal 13 y, ese producto se divide para el gran total, en este caso, 61. Con el mismo proceso se determinan todo los valores, tanto para la columna del “SI” como para el “NO”.

Tabla No 17 Cálculos de Chi cuadrado

O	E	O-E	(O-E) ²	$\frac{(O-E)^2}{E}$
5	3,2	1,8	3,3	1,0
8	4,7	3,3	11,1	2,4
2	7,1	-5,1	26,3	3,7
8	9,8	-1,8	3,3	0,3
11	14,3	-3,3	11,1	0,8
27	21,9	5,1	26,3	1,2
				Σ 9,4

Fuente: análisis estadístico.

4.- Conclusión

Primera conclusión

Como el valor del Chi cuadrado calculado (X^2_c) es mayor a 9,21 con 2 grados de libertad y un α de 0,01, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alterna, es decir, “Si hay diferencia significativa entre los factores de riesgo y la multirresistencia al tratamiento antifímico para la tuberculosis en los pacientes de la provincia del Cotopaxi en el periodo 2006-abril 2010”.

Segunda conclusión

Como el valor del Chi cuadrado calculado (X^2_c) es mayor a 5,991 con 2 grados de libertad y un α de 0,05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alterna, es decir, “Si hay diferencia significativa entre los factores de riesgo y la multirresistencia al tratamiento antifímico para la tuberculosis en los pacientes de la provincia del Cotopaxi en el periodo 2006-abril 2010”.

Tanto al 95% y al 99% de confiabilidad se verifica que si incide la multirresistencia al tratamiento antifímico en los factores de riesgo en los pacientes con tuberculosis, sin embargo con un α del 0,01 la diferencia es mínima, lo que permite concluir que la diferencia no es significativa, por tano, no hay la certeza que lo comprobado sea cierto; mientras que con un α del 0,05, la diferencia es mayor y la consistencia de la información permite asegurar la incidencia directa y significativa entre las variables de estudio.

Se evaluó la incidencia de pacientes con multirresistencia al tratamiento antifímico para la tuberculosis y sus factores de riesgo en el período 2006 – Abril 2010 al analizar los registros e informes trimestrales del DPSC- EPIDEMIOLOGIA de los casos detectados en la Provincia de Cotopaxi donde se encuentra:

Como se observa en el análisis donde se confirma que el tiempo que el paciente deberá permanecer hospitalizado será mayor dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad, ya que esto determina el período de alojamiento del Bacilo de Koch en el huésped, indicando a su vez que entre la población mayormente afectada se encuentra el sexo masculino.

Otro par de variables que se contraponen son Tratamiento vs. Tiempo de enfermedad, lo cual nos indica que el esquema de tratamiento que se otorgue al paciente dependerá del tiempo de evolución de la enfermedad.

Esto se debe a que de acuerdo al tipo de enfermedad respiratoria o Tuberculosis que se identifique, los médicos prescriben el tratamiento el mismo que si tiene eficacia y se lo confirma con un baciloscopía BK - permitiría que se autorice el egresamiento del Hospital del paciente el mismo que deberá continuar su tratamiento y controles en el Centro de Salud más cercano a su domicilio.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.- CONCLUSIONES

A consecuencia de que el paciente abandonó el tratamiento o no se adhiera a este, provocó que desarrolle MDR.

- Se pudo determinar que el número de sintomáticos respiratorios ha ido incrementándose así tenemos casos registrados en el 2006 de 257.312 casos en el 2009, mostrando una curva creciente con respecto al tiempo, lo cual indica se está realizando lo mas humanamente posible para captar en su gran mayoría a los sintomáticos respiratorios, teniendo como indicadores a las entidades públicas Hasta Abril del 2010 se han registrado 73,145 casos de sintomáticos respiratorios en ésta Provincia.
- Del análisis se pudo concluir que el rango de edad de pacientes detectados por el DPSC- EPIDEMIOLOGICO por algún tipo de enfermedad respiratoria está entre 15 a 34 años, seguida de aquellos que oscilan entre 35 y 44 años y por último por aquellos entre 55 a 64 años, observándose así que a mayor edad, menor frecuencia de ingresos al Hospital.
- La mayoría de pacientes es proveniente de los cantones aledaños de la provincia del Cotopaxi, detectándose la población masculina con 61 casos registrados en total, las cuales tienen su ocupación en la que se incluyen los quehaceres domésticos, agricultores, o servidores sean estos públicos o privados, q tuvieron un riesgo de exposición y contagio con el agente causal de la Tuberculosis el mismo que se instaure con mayor facilidad en aquellos individuos que presentan factores de riesgo determinantes como lo pueden ser el alcoholismo, la desnutrición , o enfermedades de base como la Diabetes Mellitus , mismos que se han determinado en este estudio como factores de riesgo para el desarrollo de una Tuberculosis Multidrogorresistente (MDR)
- Con este análisis se concluye que los Factores de Riesgo identificados en los pacientes son: Las recaídas con un porcentaje del total de 27 casos que comprende

el (44,2%) teniendo así 23 casos masculinos que representan a un 85,2% mientras los casos de sexo femenino (14,8%) , además se ven representados los casos de abandonos recuperados en un total de 11 caso (18,03%) de los cuales corresponden 7 casos de sexo masculino(64%) y 4 casos de sexo femenino(36%) , mientras que los casos de fracaso con un total de 8 casos (13,11%) comprende 7 casos de sexo masculino (87,5) y 1 solo caso de sexo femenino(12,5%); Y la distribución por sexo de los casos donde el mayor porcentaje de incidencia por el sexo masculino con 49 casos (80,3 %), y 12 casos de sexo femenino (19,7 %).

- Desde el 2006 se han registrado 61 casos de tuberculosis como casos antes tratados, de los cuales 15 que corresponde (24,59%) casos fueron identificados como casos Resistentes al tratamiento antifimico , correspondiendo 12 casos al sexo masculino (80%) y 3 casos de sexo femenino (20%) .
- La mayor incidencia de casos de tuberculosis Multirresistentes se presentó en el año 2008, con 4 casos correspondientes al 27 % del total en el periodo de tiempo antes descrito, posterior a esta fecha hay un descenso con 2 casos (13.3 %) para el 2009, y en lo que respecta al 2010 solo hasta el mes de Abril se han se ha reportado 4 casos que corresponde a un 26,7% del total de casos identificados .
- En el período propuesto para la investigación se logro identificar diversos factores de riesgo que se presentaron en los diferentes casos de MDR como la Jornalería ocupación de 3 casos que porcentua un 20% , asi como la ocupación de agricultor que detallo el mismo número de casos y porcentaje al igual los aquellos que trabajan como funcionarios públicos , siendo inmediatamente seguidos por las amas de casa actividad desarrolladas por 2 de los casos (13,3%) seguidos por las demás ocupaciones como son la panadería, carpintero, estudiante y chofer.
- El índice de mortalidad investigado en esta zona por MDR es sumamente baja ya que se presentó dos casos que corresponde al 13,3%.
- Se analizo que solo dos de los 15 casos identificados como MDR presenta asociación con otra enfermedad como es la DM y la Desnutrición lo cual corresponde a un 13,3% del total de casos, lo que determina que existe una baja relación de la TB MDR con otras enfermedades
- Alrededor del 94% de los pacientes detectados como MDR logran recuperarse y por lo menos salir con la TB. Inactiva y seguir con su tratamiento en un Centro de Salud.

5.2.- RECOMENDACIONES

- Reevaluar a los factores de riesgo que presenten los pacientes diagnosticados con cualquiera de los tipos de TB y así poder plantear un compromiso entre todo el personal que trabaja en salud para que las cifras de MDR vayan disminuyendo, y cumplir lo esperado por el Programa Nacional de Control de Tuberculosis.
- Capacitar al personal que trabaja con los controles para la detección de casos MDR, para que éstos sean Diagnóstico y así reciban oportunamente tratamiento, para una favorable evolución del paciente.
- Comprometer a los pacientes para la toma de medicamentos adecuadamente y para que se realicen los controles indicados.
- Evaluar periódicamente la condición de salud de los casos después del tratamiento.
- Conocer el estado nutricional de cada uno de los pacientes.
- Trabajar con un nutricionista, que nos ayude a elaborar pautas de una alimentación adecuada que sea aplicable para la localidad.
- Realizar recomendaciones dietéticas similares para todos los casos de tuberculosis.

CAPÍTULO VI

PROPUESTA

6.1.- DATOS INFORMATIVOS

Título: Registro de Factores de riesgo de pacientes con tuberculosis resistente a antifímicos en la provincia de Cotopaxi

Institución Ejecutora: Jefatura de Salud de Cotopaxi

Beneficiarios

Pacientes que se encuentren bajo tratamiento contra la tuberculosis y que han presentado multirresistencia.

Ubicación: Cantón Latacunga, Provincia de Cotopaxi.

Tiempo estimado para la Ejecución

1 año

Inicio: enero 1 del 2011 **Final:** diciembre 31 del 2011

Equipo Técnico Responsable

- Jacqueline Alexandra Jordán Arias
- Licda. responsable del Programa de Control de Tuberculosis y Multirresistencia de la provincia de Cotopaxi
- Médicos Rurales de los subcentros de la provincia

■ Costo: 500.000

6.2.- ANTECEDENTES DE LA PROPUESTA

Una de las enfermedades infecciosas más relevantes en los países en vías de desarrollo o dependientes, es la tuberculosis, siendo ésta la de mayor incidencia, que afecta severamente las clases socioeconómicas más pobres.

A pesar de haber pasado más de un siglo del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis por Robert Koch y con los adelantos médicos científicos, se ha logrado reducir en forma notable la mortalidad mas no la morbilidad, es decir reducir la cantidad de muertes en una población mas no el número de personas que contraen la enfermedad.

La presente propuesta es considerada como un soporte para profesionales y científicos que necesiten corroborar los factores que permiten el desarrollo de esta enfermedad, así como un aporte a la erradicación de la misma.

De las condiciones del paciente que ha contraído la enfermedad depende la efectividad del control individual del paciente, sin embargo existen otros factores que contribuyen a que la enfermedad se presente:

- Factores Genéticos: El grado de resistencia de la tuberculosis varía de acuerdo a los diferentes grupos étnicos, parece que la causa radica en fenómenos relacionados con el medio ambiente.
- Sexo: Estadísticamente no se ha encontrado diferencia significativa entre la proporción de hombre y mujeres que contraen la enfermedad, pero en general se considera que en la tuberculosis de reactivación en los adolescentes, es mayor el porcentaje de hombres que presentan la enfermedad.
- Estado nutricional: Si la tuberculosis afecta a la población de escasos recursos económicos, entonces un mal estado nutricional (desnutrición) es considerado un factor de riesgo no solo por la tuberculosis sino por las enfermedades infecciosas.
- Otras enfermedades: Hay enfermedades que disminuyen las defensas contra la tuberculosis como el sarampión, la tos ferina y la varicela. La infección por VIH es el más poderoso factor conocido que aumenta el riesgo de progresión a enfermedad en los infectados con M. Tuberculosis. El riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en una persona con ambas infecciones es del 50%.

- Drogas: Disminuyen la inmunidad, y por lo tanto aumentan la susceptibilidad a la tuberculosis
- Sociales: El medio ambiente inadecuado, tales como vivienda, falta de espacio, luz, falta de ventilación y hacinamiento.

Es preferible la prevención de la tuberculosis, que curarla, pues como hemos explicado durante todo este capítulo, esta se puede reactivar, es por esto que se deben considerar las siguientes medidas de prevención:

- **Vacunación**

La primera vacuna de todo recién nacido, BCG, es un medio simple que confiere protección a aquellos que no han sido infectados por el bacilo de Koch.

- **Quimioprofilaxis**

Tratamiento (profilaxia) que se dirige a la eliminación de los bacilos inactivos en su producción y proliferación, vivos; con este tratamiento se demostró un impacto benéfico del 50% y más.

Este es un tratamiento preventivo, que consiste en administrar Isoniazida durante 3 meses, a las personas que tienen contacto con personas infectadas, o por un año si hay evidencia de infección sin enfermedad; este tratamiento evita que los pacientes con bacilo de Koch presenten la enfermedad clínicamente.

- **Mejores condiciones sociales**

Si se quiere prevenir esta enfermedad, y si suponemos que se da en población de bajos recursos económicos, entonces un método de prevención, sería mantener a la población en buenas condiciones sociales, viviendas adecuadas, buena nutrición, vacunas, atención a los enfermos.

6.3. JUSTIFICACIÓN

La propuesta que se diseña a continuación tiene importancia fundamental pues permite enfocar los factores de riesgo de una enfermedad que aqueja a grupos sensibles de población, por lo que debe ser tomada como referencia para futuros programas de desarrollo de salud.

La tuberculosis ha emergido nuevamente como un gran problema de salud pública y es un factor importante de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo. El enfoque o el tratamiento inapropiado de pacientes en riesgo de multirresistencia a drogas anti-tuberculosas ha sido probablemente la causa de esta seria condición. Al revisar la literatura se encuentran claras definiciones de multirresistencia a drogas y de los pacientes en riesgo para presentarla; sin embargo, no están soportadas por un buen nivel de evidencia y los esquemas terapéuticos se basan en observación. De esta situación se concluye por tanto que se carece de estudios experimentales que guíen al clínico en el abordaje de este grupo de pacientes.

6.4.- OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar los principales factores de riesgo en pacientes resistentes a tratamientos antifímicos para la tuberculosis.

Objetivos Específicos

- Realizar acciones encaminadas a promover investigaciones sobre la relación de los factores de riesgo en pacientes con tuberculosis.
- Involucrar y capacitar al personal de salud sobre la importancia de la determinación de los factores de riesgo en pacientes con tuberculosis.
- Promover una campaña de diagnóstico oportuna para prevenir las resistencias en los casos de tuberculosis.
- Implementar registros de factores de riesgo en el programa de control de Tuberculosis.
- Investigar si los casos detectados y familiares cercanos requieren de terapia Psicológica.

6.5. ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD

Esta propuesta es factible de llevarla a cabo ya que la estrategia DOTS (tratamiento antituberculoso estrictamente supervisado) tiene como política el disminuir el riesgo de multirresistencia, sin considerar estado socioeconómico, y el mismo requiere de pocos recursos económicos, físicos y humanos para poder realizarlo, analizándolo y actuando a tiempo, mejorando así la calidad de vida del paciente, controlar el tratamiento adecuado y la prevención de las diversas complicaciones de esta enfermedad.

6.6. FUNDAMENTACIÓN

Para la realización de la presente propuesta, deberá ser necesaria la participación de todas las instituciones relacionadas como son, el Ministerio de Salud Pública, la Dirección Provincial de Salud de Cotopaxi, los subcentros de la provincia de Cotopaxi, los Médicos y Enfermeras encargados del programa Nacional Contra la Tuberculosis en la Provincia, así todo el personal que estarán en contacto con éstos pacientes, utilizando protocolos de guías de tratamiento para evaluar los factores de riesgo que generen una fuente de multirresistencia.

6.7.- METODOLOGÍA MODELO OPERATIVO

La tuberculosis es una infección bacteriana crónica de distribución mundial. Es una enfermedad altamente infecciosa y la ruta de entrada al organismo es el tracto respiratorio por vía inhalatoria. A partir de los estudios llevados a cabo por los ingleses en la India en 1956, quedó establecido que factores como hospitalización, reposo, alimentación, clima e incluso la severidad de la enfermedad tuberculosa eran secundarios, y que para el éxito del tratamiento sólo son indispensables dos hechos: prescribir una buena quimioterapia y asegurar la adherencia del paciente a toda la duración del tratamiento. El poder de la quimioterapia es tan eficaz que, asumiendo que el bacilo sea sensible a los medicamentos, su administración correcta por el tiempo indicado cura 100% de los casos tuberculosos. Además la efectividad es tal, que el tratamiento convierte en no infecciosos a los pacientes después de dos a cuatro semanas de su inicio. Sin embargo, para conseguir esas tasas de curación es indispensable que el paciente no abandone el tratamiento. Se sabe que con sólo dos semanas de tratamiento el paciente mejora de casi todos sus síntomas y aún en los mejores programas existe una tasa de abandono cercana a 20%. Esa es la principal causa de recaída con bacilos

multirresistentes, casi siempre incurable. Lo anterior constituye hoy en día uno de los principales escollos en la lucha para erradicar la tuberculosis. El aumento constante de la multirresistencia llevó en 1992 a la Organización Mundial de la Salud a adoptar la estrategia del llamado tratamiento acortado directamente supervisado (Directly Observed Therapy Short, DOTS), que en resumen, indica que todo programa de lucha contra la tuberculosis debe implementar de acuerdo con sus circunstancias propias, un método que asegure la ingesta, por todo el tiempo necesario, de una manera supervisada, de los medicamentos antituberculosos. Se ha observado por otra parte que los regímenes complejos y prolongados aumentan potencialmente los costos.

Tabla#18.Regímenes potenciales para el manejo de TBC multirresistente.

Medicamento Resistente	Régimen Sugerido	Duración en Meses	Comentarios
INH (+-SM)	RIF, PZA, EMB (FQN en pacientes con enfermedad extensa)	6	En estudios de BMRC, regímenes de seis meses alcanza tasas de éxito superiores al 95% a pesar de la resistencia a INH si se usan cuatro drogas en la fase inicial. Estudios adicionales sugieren que los resultados son mejores si se usa PZA durante los seis meses. FQN se recomiendan para enfermedad extensa.
INH y RF (+-SM)	FQN, PZA, EMB, IA, con o sin agente alternativo	18-24	En tales casos el tratamiento extendido es necesario para disminuir el riesgo de recaída. En casos de enfermedad extensa el uso de un agente adicional puede ser prudente para disminuir el riesgo de falla o resistencia adicional. La cirugía puede ser apropiada.

INH, RIF (+-FQN (EMB o PZA si SM) y EMB o PZA	activos), IA y dos agentes alternativos	24	Use agentes de primera línea con los cuales exista susceptibilidad. Adicione dos o más agentes alternativos en caso de enfermedad extensa. La cirugía debe considerarse.
RIF	INH, EMB, FQN, suplementadas con PZA por los primeros dos meses (un IA se debe incluir por los primeros 2 – 3 meses para pacientes con enfermedad extensa).	12-18	Regímenes diarios o tres veces por semana de INH, PZA y SM dados por nueve meses fueron efectivos en estudios del BMRC. Como sea el uso extendido de un agente inyectado puede no ser realizable. NO se sabe si el EMB es tan efectivo como SM en estos regímenes. Un régimen totalmente oral por 12 – 18 meses debe ser efectivo, pero para una enfermedad extensa o para menor duración un agente inyectable debe adicionarse por los primeros dos meses.

Definición de Multirresistencia a Medicamentos antituberculosas

La tuberculosis resistente se ha definido como un organismo que es no es susceptible a un solo medicamento antituberculoso, mientras la tuberculosis multirresistente se define clásicamente como la resistencia a Isoniacida y Rifampicina. Aunque existen reportes de monorresistencia a Rifampicina, que han aumentado en la literatura, principalmente en paciente VIH positivos, la mayoría de organismos con resistencia a Rifampicina lo son también a la Isoniacida, así que la identificación de resistencia a la Rifampicina es un buen marcador de multirresistencia.

El bacilo de tuberculosis se encuentra continuamente bajo mutación espontánea que crea resistencia a medicamentos antituberculosos individuales. Como sea, la frecuencia de estas mutaciones simples es suficientemente baja para que con una apropiada combinación de quimioterapia que sea administrada confiablemente, esta resistencia no tenga consecuencias clínicamente significativas.

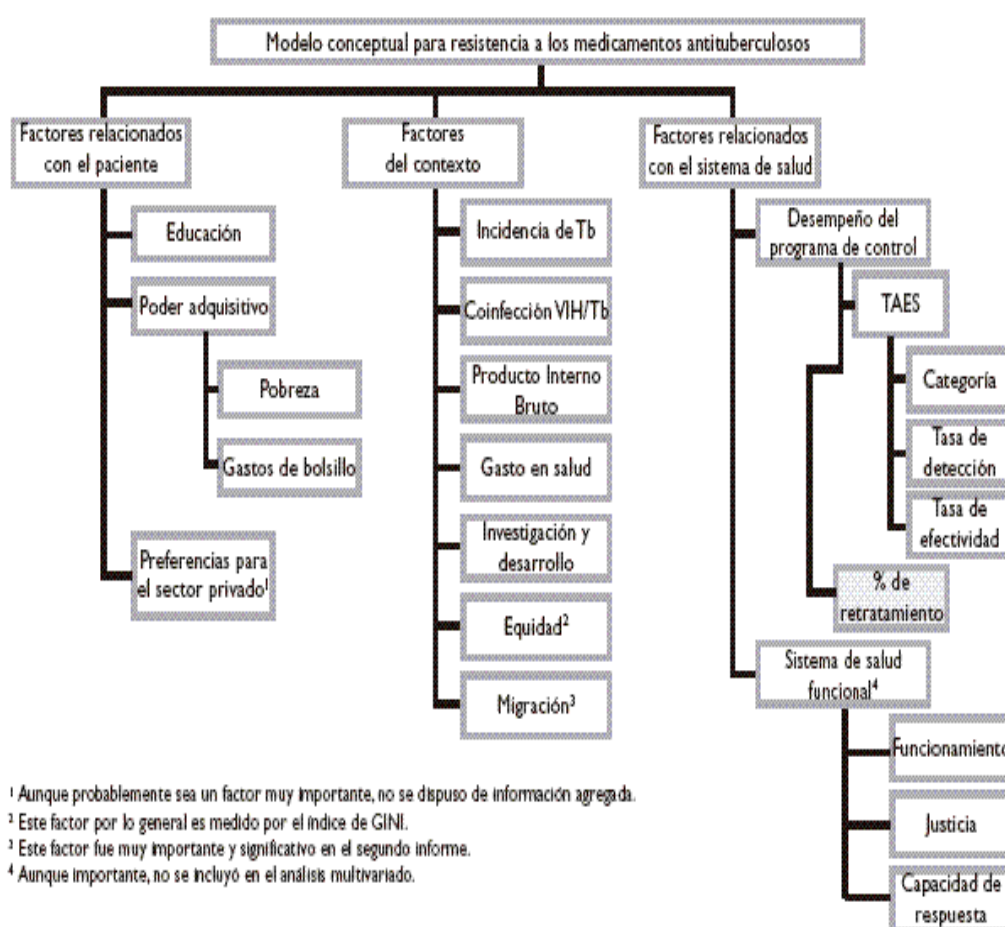
Factores que predisponen a Multirresistencia

La resistencia a medicamentos es más probable en tuberculosis pulmonar cavitaria por el gran número de bacilos que se multiplican rápidamente en la caverna. Durante un tratamiento repetido o prolongado se puede observar resistencia a múltiples agentes. Pacientes con resistencia adquirida a medicamentos pueden transmitir estas cepas a otros individuos que si desarrollan tuberculosis, ésta puede ser resistente.

La resistencia a medicamentos en un paciente con tuberculosis recién diagnosticada puede sospecharse con base en información histórica o epidemiológica, como por ejemplo tratamiento previo o contacto con un caso conocido de multirresistencia o precedencia de un sitio donde ésta es común. En estos casos es prudente emplear de forma empírica un régimen especial para tuberculosis resistente, especialmente si el paciente se encuentra seriamente enfermo. La resistencia a medicamentos sólo se puede comprobar mediante pruebas de susceptibilidad realizados en laboratorios competentes.

La aparición de farmacorresistencia es un fenómeno complejo determinado por diferentes factores. El Proyecto Global sobre Resistencia a Fármacos Antituberculosos ha propuesto un modelo conceptual para la farmacorresistencia en el que se describen tres tipos de factores que se asocian a este problema: los relacionados con el paciente, los propios del contexto y los del sistema de salud. Entre los relacionados con el paciente destacan la educación, el poder adquisitivo calificado a través del grado de pobreza y de los gastos de bolsillo, y la preferencia por el sector privado. Los factores del contexto incluyen la incidencia de tuberculosis, la incidencia de la coinfección con VIH/SIDA, el producto interno bruto y el gasto en salud. Se considera también lo invertido en investigación y desarrollo y los niveles de equidad. En este informe se consideran por primera vez las circunstancias relacionadas con la migración. Los factores relacionados con el sistema de salud son, sin duda, los más importantes, ya que representan a los que pueden modificarse con más facilidad. Incluyen el

desempeño del programa de control, la presencia de TAES, así como su categoría, la tasa de detección y su tasa de efectividad. Con toda probabilidad, el factor que se relaciona en forma más consistente con la presencia de farmacoresistencia es el porcentaje de retratamiento. Se considera también la funcionalidad del sistema de salud calificando su desempeño, nivel de justicia y capacidad de respuesta.



Fuente: WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance

Figura# 19 Modelo conceptual para resistencia a los medicamentos

Tratamiento de la tuberculosis causada por organismos multirresistentes

El tratamiento de la tuberculosis multirresistente debe realizarse de forma cercana por un experto en el manejo de esta difícil situación. Los regímenes de segunda línea frecuentemente representan para el paciente la mejor esperanza de ser curados. El manejo inapropiado puede así tener consecuencias vitales.

No se han realizado estudios definitivos aleatorizados o controlados sobre varios patrones de resistencia a drogas. En ausencia de un nivel de evidencia ideal, las prácticas en el tratamiento de los pacientes se basan en una mezcla de principios generales, extrapolaciones y opinión de expertos. La Organización Mundial de la Salud formuló regímenes y algoritmos de manejo para los casos de falla del tratamiento o casos crónicos. Esta aproximación tiene mayor utilidad en regiones en las que no se dispone de pruebas de susceptibilidad in vitro ni de acceso a tratamientos completos de segunda línea, pero no es adecuada para países industrializados con mayores recursos.

Las guías de manejo para pacientes con tuberculosis causada por gérmenes resistentes a medicamentos, se basan en los siguientes puntos:

- ☐ Nunca se debe adicionar un nuevo medicamento único, cuando se encuentra una falla en el régimen.
- ☐ Cuando se reinicia o revisa una terapia, siempre emplear al menos tres medicamentos no usados previamente y a los cuales halla susceptibilidad in vitro. Uno de estos tres debe ser un agente inyectable.
- ☐ No limitar el régimen a solo tres medicamentos, si otros que no se han usado y que probablemente son activos contra el germen, se encuentran disponibles. En pacientes con multirresistencia en quienes se encontró resistencia a agentes de primera línea en adición a Isoniacida y Rifampicina, esquemas que emplean cuatro a seis medicamentos se asocian a mejores resultados.

- Los pacientes deben recibir de forma hospitalaria o domiciliaria DOT. Las implicaciones de la falla en el tratamiento y resistencia adquirida futura son tales que en estos casos se le debe dar alta prioridad al DOT.
- La terapia intermitente no se debe usar para tratar tuberculosis causada por gérmenes multirresistentes, excepto quizás para los agentes inyectables después de un período inicial de terapia diaria que oscila entre dos y tres meses.
- El uso de medicamentos en los cuales se ha demostrado resistencia in vitro no se debe realizar porque no hay eficacia de los mismos, asumiendo que las pruebas son confiables y además de forma usual hay medicamentos alternos disponibles. Como sea la significancia clínica de la baja efectividad del uso de Isoniacida en el marco de una baja resistencia a este fármaco, no es clara. Se debe anotar que el uso de Isoniacida se ha asociado con mayor sobrevida en pacientes con multirresistencia con M. Tuberculosis que fue susceptible a altas concentraciones de Isoniacida.
- La resistencia a Rifampicina se asocia en casi todos los casos a resistencia cruzada con Rifabutina y Rifapentina. Raros casos de resistencia a Rifampicina, conservan susceptibilidad a Rifabutina; esto se asocia a una mutación poco común en la polimerasa RNA del bacilo. Como sea, aunque in vitro se observe susceptibilidad a Rifabutina, este agente no debe usarse en casos de resistencia a Rifampicina. La resistencia cruzada entre Rifampicina y Rifapentina es casi universal.
- No hay resistencia cruzada entre Estreptomicina y otros agentes inyectables como Amikacina, Kanamicina y Capreomicina, aunque la resistencia a todos puede ocurrir de forma individual. Como sea la resistencia cruzada entre Amikacina y Kanamicina es universal. El uso simultáneo de dos agentes inyectables no se usa debido a la ausencia de eficacia probada y al potencial aumento de la toxicidad.
- La determinación de resistencia a Pirazinamida es técnicamente problemática y no se hace en muchos laboratorios. La resistencia a Pirazinamida no es común en ausencia de resistencia a otros medicamentos de primera línea. Si se observa monorresistencia a Pirazinamida se debe considerar que el agente etiológico es M. Bovis y no M. Tuberculosis, porque el M. Bovis es genotípicamente resistente a Pirazinamida.

Los datos existentes de tratamiento en TBC multirresistente provienen enteramente de análisis de cohortes retrospectivas. La ausencia de métodos estándar de recolección y análisis de los datos no permiten una fácil comparación. En el 20º año anterior se publicó en The Lancet una revisión de Medline de 1966 al 2001 y BIOSYS de 1970 a 01, sobre estudios acerca de tratamiento de TBC multirresistente. Aunque la comparación directa entre estos estudios es imposible, se presentaron algunos principios de tratamiento y lo más importante fue destacar la necesidad de estudios clínicos posteriores experimentales y con una adecuada estructura operacional.

Recomendaciones para diseñar un régimen de tratamiento para TBC multirresistente:

- ☐ Usar cualquier agente oral de primera línea con sensibilidad comprobada. (Isoniacida, Rifampicina, Etambutol o Pirazinamida).
- ☐ Uso de un agente inyectable sensible. Como un aminoglucósido o Capreomicina.
- ☐ Uso de una quinolona. Si se encuentra resistencia a una quinolona de baja generación pero sensibilidad a alta generación, considerar el uso de esta última. Se han usado en estudios aleatorizados, controlados
- ☐ Adicionar un agente bacteriostático de segunda línea para completar el régimen de cinco medicamentos. Entre estos agentes la Etionamida y Cicloserina se usan generalmente primero por su eficacia, efectos secundarios y precio. El ácido aminosalicílico se usa en pacientes con alto grado de resistencia.
- ☐ Otros agentes.

Si el régimen no contiene cinco medicamentos adecuados, se deben usar agentes adicionales como Amoxicilina o Clavulanato, dependiendo del estado clínico, grado de severidad o resistencia y otros factores.

Terapia con Plombage

La terapia de colapso con plombage se propuso en el año 1950 en pacientes con enfermedad cavitaria persistente a pesar de la terapia antibacteriana específica(5). Esta técnica consiste en

denudar la costilla sobre el área afectada y colapsar selectivamente las cavidades en el parénquima que son las mayores fuentes de proliferación bacteriana y manteniendo el colapso llenando el espacio subcostal extraparietístico principalmente con esferas radiolúcidas.

Comparando este procedimiento con toracoplastia extrapleurale las mayores ventajas son:

- ☐ El colapso se obtiene con solo una operación.
- ☐ No causa deformidad física.
- ☐ Es aplicable en pacientes de pobre riesgo.
- ☐ Preserva la función pulmonar.
- ☐ Es aplicable en enfermedad bilateral.
- ☐ La estadía hospitalaria es corta.
- ☐ Se reducen marcadamente las complicaciones postquirúrgicas.

Este procedimiento se abandonó después de unos pocos años por la aparición de otros procedimientos quirúrgicos y por los avances en la quimioterapia antituberculosa.

Sin embargo, la aparición de enfermedades causadas por micobacterias multirresistentes ha hecho aparecer de nuevo la posibilidad de terapia complementaria con plombage. Se han reportado series de pacientes con enfermedades pulmonares por micobacteria resistente y con alto riesgo de falla al tratamiento y no elegibles para resección, que han obtenido beneficio con plombage.

Resección pulmonar para tratamiento de TBC multirresistente:

- ☐ El papel de la cirugía de resección en el manejo de pacientes con tuberculosis multirresistente no se ha establecido en estudios aleatorizados. Hay disparidad en los estudios realizados para evaluar esta condición. La cirugía para el tratamiento de la tuberculosis fue un método importante de terapia hasta la introducción de antibióticos efectivos en 1960. Desde ese entonces la cirugía se reemplazó por la terapia médica. Con la aparición de micobacterias

multirresistentes, la cirugía ha aparecido de nuevo como una modalidad de tratamiento necesaria. Las indicaciones para cirugía son: paciente con TBC multirresistente con enfermedad localizada, enfermedad cavitaria persistente, baciloscopia en esputo persistentemente positiva, TBC multirresistente con destrucción de lóbulo o pulmón, hemoptisis masiva, fístula broncopleurale y estenosis bronquial.

6.8. Administración de la Propuesta

Una vez concluida la propuesta se valorara la incidencia de pacientes con resistencia al tratamiento antifímico y los factores que se tuvieron que erradicar, verificando de esta forma el descenso de incidencia.

6.9 Plan de Monitoreo y Evaluación de la Propuesta

Para evitar formas de resistencia al tratamiento antifímico y ver la evolución de la enfermedad, el departamento de plan de control de tuberculosis y registro de la consulta externa, mediante la aplicación de los protocolos propuestos para el control de los factores de riesgo determinaran la relación o no de los factores de riesgo con la incidencia de multirresistencia.

Evaluación de la Propuesta

PREGUNTAS BÁSICAS	EXPLICACIÓN
1.- ¿Qué evaluar ?	La aplicación de registro de los factores de riesgo y el compromiso del personal de salud de la provincia de Cotopaxi.
2. ¿Por qué evaluar ?	Porque es factible y de suceptible a la verificación
3.- ¿Para que evaluar?	Para evitar la utilización de regímenes potenciales de manejo de TB multirresistente
4.- ¿Con que criterio?	Pertinencia, Coherencia y efectividad
5.- ¿Indicadores?	Cualitativos: Aplicación de registros Cuantitativos: Relación o no de los factores de riesgo con la incidencia de multirresistencia
6.- ¿Quién evalúa?	Personal del Programa Nacional Contra la Tuberculosis
7.- ¿Cuándo evaluar?	Desde el inicio hasta el final
8.- ¿Cómo evaluar?	Mediante seguimiento de los Informes que se otorguen
9.- ¿Fuentes de Información?	Pacientes, personal de salud
10.- ¿Con qué evaluar?	Fichas de Vigilancia de pacientes Multirresistentes
Elaborado por: Jordán Jacqueline,2010	

BIBLIOGRAFÍA

1. Billo. N.E. Tendances épidémiologiques de la tuberculose Ó. Rev. Prat.1996; 46: 1332-6).
2. CALERO JUAN DEL REY, Herruzo Cabrera Rafael, Rodríguez Artalejo Fernando, Fundamentos de Epidemiología Clínica, editorial Síntesis, España, 1999.
3. F. Martínez Navarro y colaboradores Salud Pública Editorial Mcgraw-hill – Interamericana de España, S.A.U. 1998
4. FERRARA G. :Ensayo para Diagnóstico de Infecciones por Tuberculosis Med.2005 Sep.
5. GOLDMAN, Lee y BENNETT, Claude: TRATADO DE MEDICINA INTERNA, Edit. Mc. Graw Hill, Madrid España, 2000.
6. LAWRENCE, Tierney DIAGNOSTICO CLINICO Y TRATAMIENTO, México 2006
7. MERCK Y CO. : EL MANUAL MERCK, Octava Edición, Editorial DOYMA, Barcelona España, 1978.
8. MSP Ecuador: Informe de Gestion del programa de control de Tuberculosis Ecuador 2005-2006.
9. MSP Ecuador: Manual de Normas y Procedimientos para el control de la Tuberculosis Ecuador 2005.
10. MSP Ecuador: Manual de Normas y Procedimientos para el control de la Tuberculosis Ecuador 2009.
11. MSP.Ecuador : Informe quinquenal del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis 2001-2005.
12. Paz N. Taller Internacional de Control de la Tuberculosis Honduras 2003.
13. RESTREPO, Málaga: **Promoción de la salud: Cómo construir una vida saludable**, editorial Panamericana, Bogotá-Colombia. 2001

14. RICHELDI L. EWER K Losi M. Bergamini B Roversi P. Deeks J . T cell- bases tracking of multidrug resistant tuberculosis infections after briet exposure. An J. Respir Critic Care Medic 2004.
15. SANTOS-BURGOS Carlos, Rojas Leonora, Linker Fenneke, Alatorre Rocío, **Perspectivas en Salud Pública**, Instituto en Salud Pública de México, México, 2000.

INTERNET

1. <http://www.infecto.edu.uy/indicetema.html>
2. http://new.paho.org/els/index.php?option=com_content&task=view&id=129
3. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/drug_resistant_tb_20100318/es/index.html
4. <http://www.mex.ops-oms.org/documentos/tuberculosis/globalresponseplan.pdf>
5. (Informes de Gestión del programa de control de Tuberculosis Ecuador 2005-2006; MSP
6. <http://www.paho.org/spanish/sha/prflecua.htm>
7. [http://www.paho.org/hia/archivosvol2/paisesesp/Ecuador%20Spanish.pdf#search=tuberculosis en ecuador "](http://www.paho.org/hia/archivosvol2/paisesesp/Ecuador%20Spanish.pdf#search=tuberculosis+en+ecuador)
8. “Informes quinquenal del programa nacional de control de la tuberculosis” 2001-2005; Ministerio de Salud Pública Programa Nacional de control de Tuberculosis control y mejoramiento de la Salud Pública
9. http://new.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&task=view&id=217
10. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=538680&indexSearch=ID>
11. http://www.insp.mx/rsp/_files/File/1995/vol37no5/sep_oct95_6factores.pdf
12. <http://www.dspace.espol.edu.ec/bitstream/123456789/2204/1/4330.pdf>
13. <http://www.svn.es/Documen/InfecTBC.pdf>
14. http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/372.htm
15. <http://www.svn.es/Documen/InfecTBC.pdf>
16. <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/libros/guiamps/guias11.pdf>
17. http://www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/normativa_016.pdf

18. <http://www.medicosgeneralescolombianos.com/TBC.htm>
19. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/enfermedades_torax/v41_n3/lineamientos_tratamiento_tuberculosis.htm
20. http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo_e4.php?id=001847

[illegible]

Anexo 3

Estudio de Cohorte de los casos antes tratados con tuberculosis Pulmonar BK+ desde 2006 – Abril 2010

	Recaídas			Abandonos recuperados				Fracasos				Otros				Resistencia				SUBTOTAL TOTAL			
Año	M	F	T	%	M	F	T	%	M	F	T	%	M	F	T	%	M	F	%	#			
2006																							
2007																							
2008																							
2009																							
2010																							
TOTAL																							

Nv: Nuevo, Re: Recaída; Otros son aquellos que constan como **MDR**: MultiDrogo Resistente.

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA

Elaborado por: Jacqueline Jordán. Investigador, 2010

Anexo 4

BASE DE DATOS DE PACIENTES MDR DIAGNOSTICADOS EN LA PROVINCIA DE COTOPAXI A PARTIR DEL AÑO 2006 HASTA ABRIL 2010

CASOS	PACIENTES							
	Identificación	Sexo	Ocupación	Fact. de riesgo	Año inicio de Enf.	Tipo de resistencia	TB/VIH	Estado actual
CASO 1								
CASO2								
CASO3								
CASO4								
CASO5								
CASO6								
CASO7								
CASO8								
CASO9								
CASO10								
CASO11								
CASO12								
CASO13								
CASO14								
CASO15								

Nv: Nuevo, Re: Recaída; Otros son aquellos que constan como **MDR**: MultiDrogo Resistente.

Fuente de información: Informes trimestrales de Casos de Tuberculosis de la Jefatura de salud de Cotopaxi DPSC-EPIDEMIOLOGIA

Elaborado por: Jacqueline Jordán. Investigador, 2010

Anexo 5

**DISTRIBUCION DE RESULTADOS DE TRATAMINETO ANTITUBERCULOSIS
ESQUEMA UNO y DOS ADMINISTRADO A LOS CASOS NUEVOS CON
TBPBK+**

[illegible]

Anexo 6

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

SINTOMATICOS RESPIRATORIOS –TB- PCT-

ESTABLECIMIENTO DE SALUD_____

ENCARGADO DEL PROGRAMA_____

[illegible]