PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

"EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS DROGORESISTENTE (TB - DR), ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ DURANTE EL PERIODO 2013 - 2016"

JIMA SÁNCHEZ MARÍA JOHANNA MD.

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ROSA NOEMÍ TERÁN

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS

QUITO, 2018

Pontificia Universidad
Católica del Ecuador
Facultad de Medicina

PUCE

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **MARÍA JOHANNA JIMA SÁNCHEZ C.C. No. 1104670938**, autora del trabajo de graduación intitulado: **"EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE (TB-DR), ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ DURANTE EL PERIODO 2013-2016"**, previa a la obtención del título profesional de **Especialista en Medicina Interna** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la **SENESCYT** en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 10 de octubre de 2018

MARÍA JOHANNA JIMA SÁNCHEZ
C.C. No. 1104670938

Av. 12 de Octubre 1076 y Ramón Roca
Apartado postal 17-01-2184
Telf.: (593) 2 299 1700 ext. 1425
Quito – Ecuador

AGRADECIMIENTO

A mi familia, en especial a mi madre, hermana y sobrinos con mucho amor y cariño, por siempre brindarme apoyo incondicional a lo largo de mis estudios, para seguir luchando y llegar hasta donde estoy ahora.

A mi directora Dra. Rosa Terán y asesor metodológico Dr. Rommel Espinosa de los Monteros, quienes me brindaron su valiosa orientación y guía en la elaboración del presente trabajo de investigación.

Mi sincera gratitud a los docentes de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por los conocimientos brindados a lo largo del proceso académico.

Gracias a mis compañeros de posgrado, amigos y personal de las diferentes unidades de salud que me han brindado y enseñado lecciones de vida a los largo de mi formación como especialista.

MAJOJISA

DEDICATORIA

A la memoria de mi abuelito Luís Alfredo, la inspiración de mi vida, mi ángel espiritual que siempre ha sujetado mis manos y me ha protegido y acogido en sus alas para sobrellevar los momentos de fragilidad.

A mi madre María, el motor que me impulsa a superarme; quien me enseño con su ejemplo, que con una lucha férrea, respeto y humildad se alcanzan las metas, aunque en el caminar se tenga varios obstáculos.

A todas las personas con deseo de superación que se esfuerzan y perseveran por conseguir una meta. Y a los optimistas que siempre encuentran una solución o ven lo mejor de las personas y las cosas.

MAJOJISA

"La felicidad humana, generalmente, no se logra con grandes golpes de suerte que pueden ocurrir pocas veces, sino con pequeñas cosas que ocurren todos los días"

Benjamín Franklin

ÍNDICE GENERAL

Agradecimiento ..... **III**

Dedicatoria ..... **IV**

Índice general ..... **V**

Índice de tablas ..... **VIII**

Índice de gráficos ..... **IX**

Índice de ilustraciones ..... **XII**

Resumen ..... **XIII**

Abstract ..... **XIV**

CAPÍTULO. INTRODUCCIÓN **1**

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO **4**

2.1. Marco histórico **4**

2.2. Vigilancia epidemiológica de tuberculosis en Ecuador **4**

2.3 Contexto institucional del lugar de estudio **5**

2.4. Tuberculosis **6**

2.4.1. Generalidades **6**

2.5. Tuberculosis drogoresistente **11**

2.5.1. Definición **11**

2.5.2. Epidemiología **11**

2.5.3. Clasificación de resistencias **13**

2.5.4. Factores de riesgo **14**

2.5.5. Patologías predisponentes **15**

2.5.6. Diagnóstico **18**

2.5.7. Métodos diagnóstico microbiológico de TB-DR **18**

2.5.8. Estudios de sensibilidad a fármacos..... **20**

2.5.6.1. Estudios no bacteriológicos **21**

2.5.6.2. Diagnóstico imagenológico..... **21**

2.5.8.3 Exámenes de orientación diagnóstica **23**

2.6. Drogoresistencia..... **24**

2.6.1. Clasificación de la drogoresistencia..... **24**

2.6.2. Mecanismos moleculares generadores de drogoresistencia..... **25**

2.7. Tratamiento para TB-DR **27**

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA **33**

3.1. Justificación..... **33**

3.2. Problemas de investigación..... **33**

3.3. Objetivos del proyecto **34**

3.3.1 General..... **34**

3.3.2. Específicos **34**

3.4. Diseño de estudio..... **34**

3.5. Muestra..... **35**

3.6. Variables del estudio..... **35**

3.6. Operacionalización de variables **35**

3.7. Criterios de inclusión y exclusión..... **43**

3.8. Recolección de datos..... **44**

3.9. Plan de análisis de datos..... **44**

3.10. Aspectos bioéticos..... **44**

CAPÍTULO IV. RESULTADOS 45

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN 56

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES 65

CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES 67

BIBLIOGRAFÍA 70

ANEXOS 82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla Nº 1. Factores que determinan la probabilidad de transmisión..... de *M. tuberculosis*..... 7

Tabla Nº 2. Operacionalización de variables..... 35

Tabla Nº 3. Biometría hemática de los pacientes TB-DR..... 52

Tabla Nº 4. Pruebas hepáticas de los pacientes con TB-DR..... 53

Tabla Nº5. Pruebas endocrino-metabólicas y función renal de los..... pacientes con TB-DR..... 54

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico Nº 1. Distribución de la población de TB-DR por grupo..... etáreo y género 45

Gráfico Nº 2. Nivel de instrucción 46

Gráfico Nº 3. Lugar de residencia 46

Gráfico Nº 4. Antecedentes patológicos personales 47

Gráfico Nº 5. Antecedentes de TB: familiares, personales y de tratamiento 47

Gráfico Nº 6. Unificado de factores de riesgo para resistencia 48

Gráfico Nº 7. Tiempo en el cuál presentaron recaída luego de..... terminado el tratamiento 48

Gráfico Nº 8. Número de abandonos de tratamiento anti TB 49

Gráfico Nº 9. Signos y síntomas iniciales 49

Gráfico Nº 10. Índice de masa corporal (IMC) 50

Gráfico Nº 11. Baciloscopías, Genexpert y cultivos positivos ..... previos al tratamiento 50

Gráfico Nº 12. Baciloscopías y cultivos negativos luego del tratamiento 51

Gráfico Nº 13. Antibiograma 51

Gráfico Nº 14. Tipos de resistencias farmacológicas 52

Gráfico Nº 15. Radiografía y tomografía de tórax de los pacientes..... TB-DR 55

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración Nº 1 Ciclo infectivo del M. tuberculosis 8

Ilustración Nº2 Recomendación para dosificación.....

de drogas de segunda línea..... 29

Ilustración Nº3 Variables del estudio 35

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA: Adenosin deaminasa

AMS: Asamblea mundial de salud

ARV: Antirretroviral

BAAR: Bacilo ácido alcohol resistente

BCG: Bacilo de Calmete Guerin (vacuna contra la TB)

BK+: Baciloscopia positiva

Cfz: Clofazimida

Cm: Capreomicina

Cs: Cicloserina

DOTS: Primer componente de la estrategia alto a la TB

DPL: Drogas de primera línea

DR: Drogoresistencia

E: Etambutol

Eto: Etionamida

Ft4: Tiroxina libre

GGT: Gamma gutariltransferasa

H: Isoniazida

HPAS: Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez

ERC: Enfermedad renal crónica

IRIS: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (siglas en inglés)

Km: Kanamicina

LCR: Líquido cefalorraquídeo

Mxf: Moxifloxacina

MDR: Multidrogoresistencia

MTB: Mycobacterium tuberculosis

MSP: Ministerio de salud publica

OMS: Organización mundial de salud

OPS: Organización panamericana de salud

PPL: Persona privada de libertad

PVV: Persona viviendo con el virus del SIDA.

PSD: Prueba de sensibilidad a drogas

R: Rifampicina

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

RR: Resistencia a rifampicina

S: Estreptomicina

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC: Sistema nervioso central

SNS: Sistema nacional de salud

SR: Sintomático respiratorio

TARV: Terapia antirretroviral

TB: Tuberculosis

TB-EP: Tuberculosis extrapulmonar

TB-DR: Tuberculosis drogoresistente

TBP: Tuberculosis pulmonar

TSH: Hormona tiroestimulante

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

XDR: Extremadamenteresistente

Z: Pirazinamida

RESUMEN

La tuberculosis drogoresistente es un problema de salud pública. El objetivo del estudio fue determinar la epidemiología y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente, atendidos en el Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, en el periodo 2013-2016. Estudio descriptivo de prevalencia, realizado en Quito, provincia Pichincha-Ecuador. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas registradas en el área de estadística del hospital, donde se reportaron 60 casos diagnosticados: 32 varones (53,33 %) y 28 mujeres (46,67 %). El grupo de edad más afectado fue el de 25 - 34 años (26,67%), seguido de 35-54 años (20%).En relación con los antecedentes de TB el 80% tenía antecedentes personales, el 93,33% tratamiento previo y el 33,33 % antecedentes familiares. De estos 20% fueron casos nuevos, 31,67% recaída, 80% fracaso de tratamiento, 21,67% abandono y 10% pérdida del seguimiento recuperado. Predominó la resistencia a rifampicina (93,33 %). Se concluyó que la epidemiologia y las características clínicas del grupo de pacientes con TB-DR fueron similares a las descritas en diferentes estudios.

Palabras clave: Tuberculosis drogoresistente, antecedentes, cultivos, resistencia.

ABSTRACT

Drug-resistant tuberculosis is a public health problem. The objective of the study was to determine the epidemiology and clinical characteristics of patients diagnosed with drug-resistant tuberculosis, treated at the Pablo Arturo Suárez Provincial General, in the 2013-2016 period. Descriptive prevalence study, carried out in Quito, province of Pichincha-Ecuador. The data were obtained from the clinical records registered in the hospital's statistical area, where 60 diagnosed cases were reported: 32 men (53.33%) and 28 women (46.67%). The most affected age group was 25-34 years (26.67%), followed by 35-54 years (20%). In relation to the background of TB, 80% had a personal history, 93.33% pre-treatment and 33.33% family history. Of these 20% were new cases, 31.67% relapse, 80% treatment failure, 21.67% abandonment and 10% loss of follow-up recovered. Resistance to rifampicin predominated (93.33%). It was concluded that the epidemiology and clinical characteristics of the group of patients with DR-TB were similar to those described in different studies.

Key words: Drug resistant tuberculosis, background, crops, resistance.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una patología infecciosa y contagiosa, que se trasmite a través de la vía aérea (Camila, 2011); El *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) es el causante de la TB, siendo el ser humano su único reservorio natural, que afecta a diferentes órganos, principalmente el pulmón. La exposición a este patógeno ocasiona la enfermedad en cerca del 10% de la población; el 40% permanece en estado quiescente denominándose infección latente y en el 90% la respuesta inmune restante inhibe la proliferación del patógeno. (Arias M, 2015)

La TB es la novena causa de muerte y la principal causa de mortalidad por único agente infeccioso a nivel mundial. En el informe del año 2016 la OMS reportó: que contrajeron TB 10,4 millones de personas de los cuales el 90% fueron adultos, 65% del género masculino, 10% eran personas infectadas por VIH, falleciendo 1,3 millones. La cifras estimadas de TB drogoresistente (TB-DR) en este mismo año fueron de 600,000 nuevos casos resistentes a la rifampicina y 490,000 de ellos tenían TB multiresistente (TB-MDR). (OPS,OMS, 2017; Report, 2017)

La TB-DR se manifiesta cuando la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a la isoniazida y/o rifampicina que son medicamentos antituberculosos (ATB) de primera línea, en menos casos puede establecerse resistencia combinada con otros fármacos ATB, mediante pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) convencionales. (Jeon, 2015; Southeastern National Tuberculosis Center (SNTC), 2008)

Es tratable, pero necesita una quimioterapia de larga duración a veces hasta 2 años, fármacos que con el tiempo son más costosos y pueden tener efectos secundarios severos, esto debido al incremento de casos, especialmente en los países en vías de desarrollo. (Report, 2017; WHO, 2016)

El Ecuador no está fuera de este panorama, ocupa el séptimo lugar de casos reportados de TB-MDR a nivel de América. Por este motivo la OPS ha priorizado nuestro país por tener

carga media y baja de detección de TB (OPS;OMS, 2017); con un estimado del 2016 por la OMS de 370 casos de TB-MDR/RR (MSP, 2018)

Es así que la OMS se ha enfocado en generar estrategias y políticas que reduzcan en forma significativa la carga de la enfermedad con el lineamiento mundial "Fin de la TB", estableciendo metas preliminares de evaluación y lograr eliminar la enfermedad para el años 2050. (WHO, 2015)

En la actualidad en Ecuador no se han realizado estudios descriptivos de la epidemiologia y características clínicas del paciente con diagnóstico de TB-DR en los centros públicos de segundo nivel y tercer nivel que se especializan en esta enfermedad, siendo información relevante para la salud pública nacional.

La realidad descrita dio lugar a la pregunta ¿Cuál es la epidemiología y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente?; de manera que para responder a esta pregunta se planteó como objetivo general determinar la epidemiología y caracterizar clínicamente a los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente (TB-DR), atendidos en el Hospital General Pablo Arturo Suarez, en el periodo 2013-2016.

La información generada permitió definir el perfil epidemiológico, caracterizar clínicamente al paciente, describir las características de laboratorio e imagen e identificar los factores asociados para el desarrollo de TB-DR; datos que podrían ser utilizados en los programas nacionales de prevención de la tuberculosis e implementar estrategias en grupos poblacionales específicos.

En este proyecto de investigación se podrá encontrar:

En el capítulo I se inicia explicando la información introductoria de la investigación, que dará una pauta general de los objetivos para desarrollar el actual estudio y la organización de la misma. En el capítulo II se puntualiza el marco teórico de la investigación. En donde se recopila información de bibliografía actual y anterior sobre la problemática del estudio, basada en la epidemiologia y características clínicas de TB-DR.

El capítulo III, se detalla la metodología utilizada en el desarrollo de este proyecto; la justificación y problema de investigación indicando la importancia por la que se está realizando el estudio. También los objetivos de este proyecto, que se trata de un estudio descriptivo y de prevalencia. Con una muestra de 60 pacientes, de raza mestiza, con diagnóstico de TB-DR, del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez (HPAS), de la ciudad de Quito, provincia Pichincha-Ecuador, durante el periodo 2013-2016. En este estudio no se encontró ningún paciente privado de la libertad.

Así mismo se encuentran especificadas las variables del estudio, técnica y procesamiento de los datos estadísticos según los criterios de inclusión, desde las perspectivas: frecuencia/porcentaje y el instrumento de recolección de datos.

En el capítulo IV de la investigación contiene los resultados obtenidos, detallados con, gráficos, tablas y una explicación pequeña de los mismos. En al capítulo V se encuentra la discusión analítica de los resultados.

Finalmente en el capítulo VI se describen las conclusiones, recomendaciones y limitaciones del estudio. Al final del trabajo se encontrará la bibliografía y anexos de esta investigación.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Marco histórico

Los hallazgos más antiguos de afectación por tuberculosis fueron descubiertos en momias humanas pertenecientes a la predinastía egipcia (3500-2650 a. C) y en el período neolítico en restos humanos ubicados en Suecia e Italia. Registrándose en forma de caries vertebrales características del llamado Mal de Pott.

En el año de 1882, el médico Roberto Koch aisló el agente causante de la TB, denominándolo bacilo de Koch (*M. tuberculosis*). Publicando su hallazgo ante la Sociedad de Fisiología de Berlín el 24 de marzo de ese mismo año, desde entonces, en esta fecha se celebra el día mundial de la TB.

El descubrimiento de Albert Calmette y Camille Guérin de la vacuna BCG y el desarrollo de fármacos como la estreptomicina, isoniazida y pirazinamida a mediados del siglo XX, ayudaron con el control de la enfermedad. (Espinoza, Guzmán, & Peregrino, 2017; Suárez & Suárez, 2013)

En el Ecuador, la introducción de la TB en Quito se inició en la época de la transformación política del año 1985, cuando las tropas del general Eloy Alfaro batieron a los conservadores. También se cree por muchos profesionales médicos y distinguidos catedráticos que data desde la inauguración del ferrocarril del sur. (LEON, 1983)

Es importante destacar que en nuestro país se viene agudizando este problema, que al pasar de los años, muchos de estos casos por múltiples razones desencadenan resistencia a los medicamentos antituberculosos.

2.2. Vigilancia epidemiológica de tuberculosis en Ecuador

Según el "*Plan Estratégico Nacional 2017 - 2020"*, haciendo hincapié en el grupo de mayor incidencia de TB, presente en las edades de 15 a 54 años, siendo la población

laboralmente activa, en el género masculino (1,6 hombres por cada mujer); en la detección y diagnóstico oportuno de la TB y TB R/MDR y de las comorbilidades VIH/DM, entre otros desafíos.

Se ha planteado incrementar progresivamente la detección de casos de TB y la tasa de éxito de tratamiento para alcanzar la meseta de la curva de incidencia, e iniciar la etapa de control de la TB hasta el año 2020, en línea con la estrategia mundial post 2015 *"Fin de la TB."*(*Plan Estratégico Nacional*, 2017)

2.3.Contexto Institucional del lugar de estudio

El Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez posee una alta trayectoria en servicios asistenciales médicos en la ciudad de Quito. Fundado por la unión del Hospital San Juan de Dios (1565) y el Sanatorio de la Liga Ecuatoriana Antituberculosa (LEA), casa que fue instituido en 1958 para el aislamiento de personas con tuberculosis

En 1973 se produce la creación del Pablo Arturo Suárez, que al principio estuvo bajo administración de LEA, posteriormente por decreto supremo 1364 el 11 de Diciembre en 1974, pasó a ser una unidad operativa del Ministerios de Salud Pública, con la denominación Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.

Empezó con 216 camas, de las cuales 120 estaban destinadas para Neumología, 48 camas para Medicina interna y 48 camas para Cirugía general. Iniciando el servicio a la comunidad en septiembre de 1989 con la consulta externa y en abril de 1993 se inauguró con los servicios de Obstetricia y Neonatología.

Al final de la década de los noventa, la consulta externa se desarrolla con las especialidades de mayor demanda de la población, respondiendo a la morbilidad más frecuente.

Actualmente atiende un promedio de 10500 personas por año en consultas ambulatorias de: Medicina interna, Cirugía, Gineco-Obstetricia, Pediatría y Estomatología, con sus distintas subespecialidades. Es de referencia nacional de TB. Es solventado cerca del 5% de los problemas médicos de la población de Quito y sus alrededores. (MSP, 2016)

2.4.Tuberculosis

2.4.1. Generalidades

La TB es una infección causada por el *Mycobacterium tuberculosis,* que produce la mayor cantidad de cuadros patológicos, con respecto a las otra especies del complejo Mycobacterium que incluye las especies *M. bovis, M. caprae, M. africanum, M. microti, M.pinnipedii y M. canetti.*

El *Mycobacterium tuberculosis*, es una bacteria intracelular, aerobia, no esporogénica, que mide 0.5 x 3 mc y no capta el colorante de Gram es su pared; sin embargo, una vez teñida no se altera con el alcohol ni los ácidos, propiedad que la caracteriza como alcohol ácido resistente (BAAR). (Ahmad, 2011; Cuevas & Zenteno, 2010)

2.4.2. Reservorio

Se denomina reservorio principal al ser humano sano, en quien resulta difícil identificar algún signo anormal, que permanece en fase latente y que en cualquier momento de su vida, cuando se ocasione una alteración en su sistema inmunológico, el bacilo puede reactivarse y desarrollar la enfermedad.

Además, depende de la localización y gravedad del proceso, brotando como más contagiosa la TB pulmonar, cuando se presentan lesiones cavitarias y baciloscopías de esputo positivas. (Díez & Walther, n.d.; "Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización," 2017)

2.4.3. Transmisión

La transmisión de la TB ocurre casi en la totalidad por vía área cuando una persona que tiene TB pulmonar activa, emite microgotas contaminadas con el microorganismo al hablar, reír, cantar, estornudar, escupir y otra persona las inhala, siendo de un tamaño entre 5 y 10 µm, denominadas gotas de pflüger, que alcanzan las vías respiratorias inferiores pasando por los bronquios y debido a la evaporación de su contenido de agua, producen las denominadas partículas de Wells, que son realmente

infecciosas ya que alcanzan a depositarse en los alveolos pulmonares de un tamaño entre 1 y 5 µm, llevando una carga entre 1 a 5 bacilos por microgota. (Cardona, 2018; Chapter 2 Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis, 2012)

2.4.3.1. Factores asociados a la transmisión de la TB

Existen varios factores que pueden determinar la probabilidad de transmisión del *M. tuberculosis* que se explicaran en la siguiente tabla:

Tabla Nº 1. Factores que determinan la probabilidad de transmisión de *M. tuberculosis*

Factor	Descripción
Susceptibilidad	Dependerá del estado inmunológico del individuo expuesto.
Infecciosidad	Se relaciona directamente con la cantidad de bacilos que se expulsen al aire.
Ambiente	Los factores ambientales pueden afectar la concentración del M. tuberculosis.
Exposición	Proximidad, frecuencia y duración de la exposición al patógeno.

Fuente: Centers of Disease Control. Factors that determine the probability of transmission of *M. tuberculosis*. Chapter 2: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. In Tuberculosis; 2012. p. 19-44.
Elaborado por: Jima M. (2018)

2.4.4. Patogenia e inmunidad

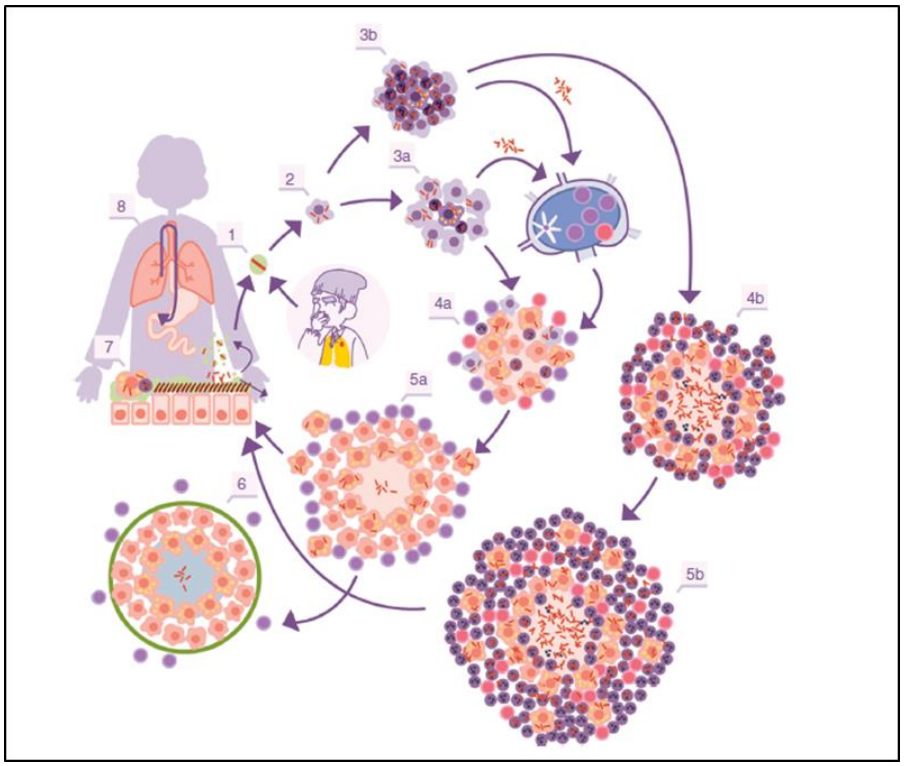
La evolución entre la infección por *M. tuberculosis* y la TB activa es de causa multifactorial e implica diversas escalas biológicas. La síntesis de *6kDa early secretory antigenic target* (ESAT-6) o la inducción de la necrosis de los macrófagos alveolares son claves, pero para entenderla se requiere tener en cuenta los mecanismos de reinfección endógena y exógena en el parénquima pulmonar, la mecánica respiratoria, los procesos de fibrosis locales y la irrigación sanguínea.

La respuesta inmune formada por la infección es alta mente protectora (90%), substancialmente en la proliferación de linfocitos Th1 contra la TB activa, paradójicamente no se puede evitar la infección. La inmunosupresión severa tan solo puede explicar un 10% de los casos, mientras que el resto es favorecido por

comorbilidades, un ambiente pro-inflamatorio y una propensión genética desconocida.

La capacidad patogénica de las micobacterias ambientales es discreta, transcendente por la capacidad de generación de biofilms; y está ligada al déficit en la respuesta inmune innata y adquirida. (Ahmad, 2011; Cardona, 2018; Chapter 2 Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis, 2012)

Ilustración Nº 1. Ciclo infectivo del *M. tuberculosis*



Fuente: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. P.-J. Cardona/ Elsevier España, S.L.U. and 2018; 36 (1): 38-46
Elaborado por: Jima M. (2018)

Ciclo infectivo:

Al ingresar los bacilos al alveolo pulmonar a través de una gota de aerosol, se provoca fagocitosis por parte de los macrófagos alveolares (MA) y posterior propagación en su interior.

La destrucción del MA, produce diseminación local del *M. tuberculosis*, y la fagocitosis por parte de otros MA, con generación de una respuesta inflamatoria local

dominada por monocitos o polimorfonucleraes (PMN), en la cual pueden ser drenados los bacilos hacia el ganglio linfático regional, proliferando linfocitos Th1 o Th17; siendo atraídos por la respuesta inflamatoria de las lesiones y activan a los MA infectados o atraen más PMN, dependiendo si la respuesta inmune se exalta por una respuesta de tipo Th1o Th17.

En el primer caso se ocasiona un control de la población bacilar y un drenaje de bacilos entorpecidos a través de los macrófagos espumosos, hasta que se controla con la encapsulación de la lesión.

En el segundo caso, las lesiones van incrementando de tamaño gracias a la entrada de PMN y el crecimiento bacilar extracelular, formando nuevas lesiones periféricas. En este caso, la concentración bacilar es mucho más alta, y de aquí que el drenaje tenga mayor importancia, ya sea a través del fluido alveolar o a nivel sistémico mediante la neo vascularización del granuloma. (Cardona, 2018; Portnoy, Chen*, & Mitchell*, 2016)

2.4.5. Riesgo de desarrollar TB durante toda la vida

Aproximadamente el 5% de las personas sin tratamiento, que han sido infectadas con *M. tuberculosis* desarrollarán la enfermedad en el primero a dos años después de la infección. Por lo tanto, sin tratamiento, cerca del 10% de las personas con el sistema inmune normal que están infectadas por el bacilo tuberculoso presentarán la enfermedad en algún momento de sus vidas. (Chapter 2 Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis, 2012)

2.4.6. Manifestaciones clínicas

La enfermedad de TB puede desarrollarse en diversos sitios del cuerpo humano, con mayor afectación pulmonar y en menor localización extrapulmonar.

Pulmonar: los pacientes con TB pulmonar generalmente tienen tos y una radiografía de tórax anormal, y pueden ser infecciosos. Los síntomas respiratorios que se presentan con mayor frecuencia son la tos productiva mayor de 15 días (50-70%)

asociada a expectoración hemoptoica, dolor torácico y disnea (70%); síntomas sistémicos como caquexia, fiebre, sudoración especialmente nocturna (50%); fatiga y pérdida de peso. (Díez & Walther, n.d.; Luna, 2015; MSP, 2018; Vargas & Ante, 2013)

Extrapulmonar: la enfermedad de TB extrapulmonar se produce en lugares distintos de los pulmones, incluido el cerebro, las meninges, la laringe, los ganglios linfáticos, la pleura, los riñones, los huesos y las articulaciones. En personas infectadas por VIH, la enfermedad de tuberculosis extrapulmonar a menudo se acompaña de tuberculosis pulmonar.

Las personas con tuberculosis extrapulmonar generan infecciones cuando tienen:

1) Enfermedad pulmonar además de enfermedad extrapulmonar.
2) Enfermedad extrapulmonar localizada en la cavidad oral o la laringe
3) Enfermedad extrapulmonar que incluye un absceso abierto o una lesión en la cual la concentración de organismos es alta, especialmente si el drenaje del absceso o lesión es extenso, o si el líquido de drenaje se aerosoliza.

En la TB renal un signo indicativo es la hematuria, a nivel gastrointestinal puede generar síndromes diarreicos. En el sistema óseo, la invasión más común de los bacilos son las vértebras que pueden sufrir fracturas patológicas y desencadenar síndromes de compresión radicular. Al afectar las gónadas, puede presentarse esterilidad e inflamación del tejido glandular.

De igual forma las articulaciones pueden verse afectadas con cuadros de artritis crónica. Otro tejido frecuentemente comprometido es el tejido linfático, se manifiesta con adenopatías y esplenomegalia. (Díez & Walther, n.d.; Esteban et al., 2016; MSP, 2017)

TB miliar: la tuberculosis miliar ocurre cuando los bacilos tuberculosos ingresan al torrente sanguíneo y se diseminan a todas las partes del cuerpo, donde crecen y causan enfermedades en múltiples sitios. Esta condición es rara pero seria. "Miliar" se refiere a la apariencia radiográfica de las semillas de mijo diseminadas por todo el pulmón.

Es muy común en bebés y niños menores de 5 años de edad, y en personas severamente inmunocomprometidas. Se caracteriza por una gran cantidad de bacilos de TB, aunque se puede pasar por alto fácilmente. Hasta el 25% de los pacientes con tuberculosis miliar pueden tener afectación meníngea.

Sistema nervioso central: cuando la infección por TB ocurre en el tejido que rodea el cerebro o la médula espinal, se llama meningitis tuberculosa, a menudo se observa en la base del cerebro en estudios de imágenes. Los síntomas incluyen dolor de cabeza, disminución del nivel de conciencia y rigidez en el cuello.

La duración de la enfermedad antes del diagnóstico es variable y se relaciona en parte con la presencia o ausencia de otros sitios de afectación. En muchos casos, los pacientes con meningitis tienen anormalidades en una radiografía de tórax compatible con TB vieja o actual, situación que al no develarse en la imagen pulmonar no la descarta. (MSP, 2016; Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Dominguez JA, 2008; Vargas & Ante, 2013)

2.5. TUBERCULOSIS DROGORESISTENTE

2.5.1. Definición

La tuberculosis drogoresistente (TB-DR) es reconocida como una infección por *M. Tuberculosis* resistente a las drogas isoniazida (H) y rifampicina (R) de manera simultánea, que son medicamentos antituberculosos de primera línea con o sin resistencia a otras drogas antituberculosas de este esquema. Se transmite de la misma manera que la TB sensible, y no es más infecciosa. (Guide & Clinicians, n.d.; MSP, 2018; Palmero, Labor, Jave, & Dalcolmo, n.d.)

2.5.2. Epidemiología

A partir del surgimiento de los primeros fármacos antifímicos en monoterapia, concretamente con la rifampicina en 1966 y la expansión de su uso entre 1970 -1990, se inició el desarrollo de cepas resistentes, los pacientes portadores de bacilos con resistencia a isoniazida aumentaron está misma situación dando espacio a las primeras

cepas drogoresistentes, siendo estos medicamentos los más importantes en la terapéutica de la TB. (J A Caminero, 2010)

Esta situación llevó a la OMS, a emitir en 1993 a la TB como una emergencia global de la salud pública y extender el control mediante la creación de la estrategia "Tratamiento acortados directamente observado" (DOTS). (TUBERCULOSIS., 2010)

Según datos de la OMS en el 2016, se notificaron 6.3 millones de nuevos casos de TB frente a los 6.1 millones en 2015, equivaliendo al 61% de la incidencia estimada de 10.4 millones; los últimos datos de tratamiento muestran una tasa de éxito global del tratamiento del 83%, similar a los años recientes.

Hubo 476 774 casos reportados de VIH/TB (46% de la incidencia estimada), de los cuales el 85% recibía terapia antirretroviral (TAR). Un total de 129 689 personas comenzaron a recibir tratamiento para la tuberculosis resistente, un pequeño aumento de 125 629 respecto al 2015, pero solo el 22% de la incidencia estimada; el éxito del tratamiento sigue siendo bajo, en el 54% a nivel mundial. (Report, 2017)

Para la región de América el estimado fue de 268.000 casos nuevos, de los cuales 7700 fueron TBDR, 21 885 con coinfección TB/VIH; y el número aproximado de muertes fue de 19.000; ocurriendo el 67% en América del Sur. (MSP, 2016; OMS, 2017)

Ecuador en su reporte anual del 2015, presentó un aproximado de 8.400 casos nuevos de TB incluyendo TB/VIH; con una mortalidad de 490 excluyendo los casos de TB/VIH. Del estimado de 370 casos de TB-MDR y RR, 59 presentaron drogoresistencia a segunda línea. (WHO, 2016)

El aumento de los casos de TB desde mediados de la década de los ochenta se atribuye en un porcentaje a la asociación que ocurre en las personas con VIH, aumentando de 10 a 50 veces el riesgo de desarrollar dicha patología. Es la causa principal de muerte en coinfectados. En el 2014 a nivel global se estimaron 1.5 millones de muertes por TB, en la mayoría de países en vías de desarrollo. (*Coinfección TB/VIH Guía Clínica Regional*, 2017; Médicas, Resistente, & Braun, 2008)

2.5.3. Clasificación de resistencias

El patógeno causante de la TB se encuentra consecutivamente bajo mutación, creando resistencia de forma individual a los antituberculosos. Existen tres tipos de resistencias ocasionadas por el *M. tuberculosis*:

a) Resistencia natural: a un medicamento es aquella que se presenta sin necesidad de exposición previa de la bacteria a este. Debido a la existencia de cambios genéticos bruscos en el metabolismo del bacilo o de las células del huésped, que es uno de los mecanismos de adaptabilidad que tienen los seres vivos frente a un medio ambiente cambiante, tienen mayor facilidad de aparición cuando las poblaciones bacterianas son numerosas.

b) Resistencia secundaria: también denominada adquirida, se debe a la incorrecta administración de las drogas antituberculosas. Se genera progresivamente cuando se comienza a utilizar un determinado tratamiento antituberculoso en una comunidad.

c) Resistencia primaria: es la que se presenta en enfermos nunca antes tratados, que han sido contagiados por pacientes con resistencia adquirida y que tienen así el mismo patrón del que los contagio. (Ministerio Proteccion Social, Instituto Nacional de Salud, & OPS, 2013; Palmero et al., n.d.; Southeastern National Tuberculosis Center (SNTC), 2008)

También se puede dividir en resistencia clínica y microbiológica.

- Resistencia clínica: se habla de resistencia desde el punto de vista clínico, cuando el paciente no evoluciona hacia la curación con persistencia o reaparición de la sintomatología. Para el diagnóstico de sospecha de un caso de tuberculosis con resistencia a los fármacos se tiene en cuenta los siguientes criterios:

    1) Persistencia de los síntomas clínicos a los dos meses de tratamiento mantenido correctamente.
    2) Recaída de la enfermedad poco después de finalizar el tratamiento.

3) Persistencia de cultivos positivos a los cuatro meses de tratamiento o baciloscopías positivas a los dos meses de tratamiento en los países de baja utilidad donde no se haga cultivo.
4) Historia previa de TB.

- Resistencia microbiológica: la definición se basa en la realizada por Mitchison en 1962: *"Resistencia se define como una disminución de la sensibilidad de tal grado, como para estar seguros de que la cepa es diferente de una muestra de cepas salvajes que nunca hayan estado en contacto con el fármaco".*

Se habla de resistencia microbiológica cuando el 1% o más de la población bacteriana del complejo *M. tuberculosis* presentan una concentración crítica a un determinado fármaco, y se ha demostrado que existe una buena correlación clínica con todos los fármacos antituberculosos de primera línea. Sin embargo, en los fármacos de segunda línea no se ha demostrado en todos los casos. (Alcaide, Esteban, González-Martin, & Palacios, 2017)

2.5.4. Factores de riesgo

La enfermedad afecta principalmente a poblaciones que presentan comorbilidades crónicas e inmunodeprimidos, así como antecedentes que predispongan a la resistencia como se menciona a continuación:

- Para resistencia: pacientes que han recibido o están recibiendo tratamiento antituberculoso, que presentan las siguientes circunstancias:

    - Fracaso a un tratamiento
    - Ausencia de conversión bacteriológica de la baciloscopia al segundo mes de tratamiento en un paciente adherente que recibió un tratamiento apropiado y/o ausencia de mejoría o empeoramiento clínico o de los hallazgos radiográficos que no sean explicables por otras causas.
    - Tratamiento, actual o previo, recibido de manera irregular (intermitente o errática) o no supervisado.
    - Recaída: nueva aparición de baciloscopías positivas después de haber egresado de un tratamiento completo y apropiado.

- Reingreso con bacteriología positiva después de haber cumplido criterio de abandono (supresión de tratamiento por más de un mes).
- Terapia con menos de tres medicamentos.
- Dosis inapropiada o problemas de mala absorción.
- Calidad desconocida o mala de los medicamentos recibidos.
- Interacción con otros medicamentos que el paciente se encuentre tomando en el mismo periodo.
- Estilos de vida desordenados/ abuso de sustancias alucinógenas
- Intolerancia/ toxicidad/ alergias
- Enfermedad neuropsiquiátrica.
- Embarazo
- Creencias culturales
- Lesión cavitaria extensa.
- Diagnóstico incorrecto como una infección latente de TB, en lugar de una enfermedad activa de TB, y que se haya tratado con monoterapia.

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

- Contacto de un caso confirmado por laboratorio como TB-DR.
- Personal de salud, exposición laboral en instituciones donde atiende pacientes con TB-DR.
- Residencia o procedencia de países o regiones con altas tasas de TB-DR.
- Tratamiento prolongado de problemas respiratorios, sin diagnóstico especifico, con fluoroquinolonas o medicamentos inyectables desconocidos.
- Coinfección TB-VIH/SIDA
- Manejo irregular de los pacientes por el sector de salud privado. (Guide & Clinicians, n.d.; Jeon, 2015; Ministerio Proteccion Social et al., 2013; Palmero et al., n.d.; Southeastern National Tuberculosis Center (SNTC), 2008)

2.5.5. Patologías predisponentes

La TB-DR puede estar asociada a otras enfermedades, entre las más comunes se encuentran aquellas que comprometen el sistema inmunológico.

Desnutrición

Es una enfermedad que ocasiona que el organismo sea un blanco fácil de enfermedades oportunistas infecciosas como la TB, en general, porque es interactiva y conduce a desnutrición o la agrava. La trascendencia de un estado nutricional inadecuado predispone a inmunosupresión, comprometiendo la función de barrera de la mucosa que permite la translocación bacteriana y alteración celular especialmente de la inmunidad mediata, reduciendo así la capacidad del paciente para eliminar patógenos. (Padmapriyadarsini, Shobana, Lakshmi, Beena, & Swaminathan, 2016)

En la TB activa, los procesos catabólicos que conducen a la pérdida usualmente comienzan antes de que el paciente sea diagnosticado; la tasa metabólica basal o el gasto de energía en reposo se incrementan, lo que resulta en un aumento de la energía necesaria para satisfacer las demandas básicas de la función del cuerpo. Al mismo tiempo, es probable que la ingesta de energía disminuya como resultado de la anorexia asociada a la enfermedad (Macallan et al., 1998)

Además los pacientes con TB pueden presentar una menor concentración de vitaminas antioxidantes (C, A, E) y de minerales. La deficiencia de vitamina A aumenta la adherencia a las células epiteliales respiratorias de bacterias y la deficiencia de vitamina D podría afectar la capacidad del cuerpo para luchar contra la infección.

La deficiencia de hierro puede ser también un factor participante, al disminuir en la circulación y almacenamiento aumentado, posiblemente contribuye a la inflamación y su vez a desarrollar anemia en reciprocidad con cuadros de hemoptisis.

El zinc puede jugar un papel importante en la contribución de los macrófagos como defensas del huésped en el sitio de infección. (Kant, Gupta, & Ahluwalia, 2015)

Desafortunadamente es muy difícil determinar cuál es el estado nutricional de individuos con TB activa antes de la enfermedad, por lo que es imposible determinar si la desnutrición llevó al desarrolló de la infección o la TB a la desnutrición. De manera que la suplementación nutricional representa un enfoque apropiado para la recuperación rápida de los pacientes.

Diabetes mellitus (DM)

Las razones de una mayor tasa de TB-DR en pacientes con comorbilidad TB-DMT no se conoce por completo, sin embargo, pueden diferir según el tipo de resistencia (primaria o secundaria). En los pacientes con DM varios mecanismos de la inmunidad se encuentran alterados, siendo la más afectada la inmunidad celular innata.

La DM puede aumentar la susceptibilidad a la tuberculosis pulmonar a través de múltiples mecanismos. Aquellos directamente relacionados con la hiperglucemia y la insulinopenia celular y el efecto indirecto sobre los macrófagos y la función de los linfocitos, lo que lleva a una menor capacidad para contener la TB. Se sabe que la DM afecta la quimiotaxis, la fagocitosis, la activación y la presentación de antígenos por los fagocitos en respuesta a la TB.

La quimiotaxis de los monocitos está alterada y este defecto no mejora con la insulina. Así mismo, se afecta la inmunidad celular adaptativa por una disminución de la proliferativa linfocítica a patógenos, con una. Estas alteraciones inmunes determinan la severidad, y aumento del riesgo de complicaciones y mortalidad. (Baghaei, Marjani, Javanmard, Tabarsi, & Masjedi, 2013; Manuscript, 2010). Por otro lado, se demostró que las cepas drogoresistentes son menos virulentas debido a mutaciones heterogéneas y es menos probable que conduzcan a casos secundarios de TB en comparación con las cepas sensibles.

Entonces las cepas drogoresistentes menos aptas tienen más probabilidades de florecer en la DM y conducir a TB-DR primaria. Las posibles explicaciones incluyen mayor carga de *Mycobacterias*, alteración de la farmacocinética de los antituberculosos y menor adherencia al tratamiento, lo que contribuye a la selección de las cepas resistentes. (Odone, Houben, White, & Lönnroth, 2014; Solá, Rivera, Mangual, Martinez, & Rivera, 2016)

VIH/SIDA

La coinfección TB/VIH es un problema significativo de salud pública a nivel mundial. Las manifestaciones clínicas de TB se exacerban en fase SIDA, y entorpecen el diagnóstico microbiológico por el número bajo de bacilos presentes en esputo.

El VIH infecta a las células de la superficie con las moléculas antígeno CD4+, permitiéndoles adherirse y entrar en ellas. Principalmente los linfocitos T CD4+ cooperadores, actores principales en la inmunidad celular. Además, este virus necesita otros correceptores en las células los CCR5 y CXCR4.

Una vez que ingresa el virus a la célula, la transcriptasa reversa transforma el ARN viral en DNA introduciendo al núcleo de la célula por la integrasa. La proteasa completa el ensamblaje de las partículas virales nuevas. La replicación viral ocasiona la muerte celular y es la progresiva disminución de los linfocitos TCD4, así como las alteraciones en su función, lo que conduce a la inmunodeficiencia. También afecta a los linfocitos B, lo que hace la inmunodeficiencia mixta. (Maartens, Celum, & Lewin, 2014; Simon, Ho, & Karim, 2006)

El *M. tuberculosis* infecta principalmente a los macrófagos, que requieren células TCD4, para aumentar el aclaramiento intracelular de patógenos microbianos. Por lo tanto se cree que el agotamiento de las células TCD4, tiene un papel importante en el riesgo de infección de TB. Es así que la respuesta inflamatoria del bacilo puede exacerbar la progresión de la enfermedad de VIH a SIDA al aumentar la propagación del virus a través del aumento de la transcripción y la transmisión entre células. (Bell & Noursadeghi, 2017; Escombe et al., 2007)

Aumenta la tasa de recurrencia por TB (3% a 13% por año) y favorece el desarrollo de formas extra pulmonares y baciloscopías negativas. Incrementa la mortalidad.

2.5.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la tuberculosis drogoresistente puede sospecharse por el cuadro clínico, pero su confirmación se basa en un pilar fundamental, la microbiología. Además hay tres elementos accesorios de orientación diagnostica: el adenosín deaminasa (ADA), la radiografía, histopatología, (Díez & Walther, n.d.)

2.5.7. Métodos diagnósticos microbiológicos de TB-DR.

Baciloscopías: es la técnica más utilizada para el diagnóstico de la TB, sobre todo pulmonar por ser una técnica rápida (48 horas máximo) y que permite mantener el control de la eficacia del tratamiento de TB pulmonar. Tiene una especificidad mayor del 98% ya que la mayoría de casos en los que se observa BAAR positivo, tienen una sensibilidad de 75% ya que necesita la

cantidad de 5.000 bacilos/ml para que pueda ser detectado al microscopio. Esta técnica se basa en realizar un frotis con la muestra de esputo u otro líquido corporal, en donde la tinción de Zielh Nelsen se logre realizar.

La baciloscopia se cuantifica en cruces luego de la lectura de por lo menos 100 campos microscópicos:

- +++: más de 10 BAAR x campo
- ++: 1-10 BAAR x campo
- +: 1-10 BAAR x 10 campos
- Número de BAAR en 100 campos (1-10)

Se considera positiva la baciloscopia con más de 5 bacilos por 100 campos. La baciloscopia de la primera muestra arroja el 80% del diagnóstico en los pacientes con lesiones moderadas. Aunque se aconseja como mínimo efectuar dos baciloscopías (esputo seriado). (MSP 2016; Palmero et al., n.d.; TUBERCULOSIS., 2010)

Cultivo: este es el estándar de oro para la detección de las micobacterias, ya que permite el crecimiento, aislamiento, identificación y sensibilidad de fármacos de las micobacterias. Los medios a base de huevo son los más empleados, principalmente el de Lowenstein Jensen.
Este método de diagnóstico se puede realizar en medio líquido o sólido, la muestra debe tener un mínimo de 10 a 100 bacilos/ml.

Teniendo en cuenta que la baciloscopia tiene una sensibilidad de 75% y especificidad de 98%; junto con el cultivo se aumenta a un 90% de probabilidad. Pese a tener un costo mayor y ser menos accesible, ya que requiere mayor entrenamiento y capacidad tecnológica para realizarlo, su aporte en el diagnóstico es importante aunque más demorado (de 2 a 8 semanas).

Por sus características es el patrón de seguimiento de los casos de TB-DR, se debe realizar en forma mensual hasta obtener conversión bacteriológica a negativa, luego de forma bimestral hasta lograr la finalización del tratamiento. (Luna, 2015; Mathema et al., 2018; Ministerio Proteccion Social et al., 2013; WHO, 2016)

Dada la importancia de actuar de forma efectiva y rápida ante la sospecha de una cepa de TB-DR y gracias al conocimiento de los mecanismos genéticos generadores de resistencia, así

como al desarrollo de nuevas técnicas en biología molecular ha sido posible desarrollar técnicas enfocadas a drogoresistencia. (Cuevas & Zenteno, 2010)

2.5.8. Estudios de sensibilidad a fármacos

En la realidad, en nuestro país se debe recomendar que a todo paciente con TB se le realice estudios de sensibilidad a fármacos; como mínimo a isoniazida y rifampicina, tanto a enfermos nunca tratados como a los que tienen algún factor de riesgo de TB-DR. Las pruebas de sensibilidad convencional a estos fármacos son clínicamente fiables.

Por el contrario, las prueba de sensibilidad a otros fármacos como etambutol (E), pirazinamida (Z), etionamida/protionamida (Eth/Pth), cicloserina (Cs), ácido paraaminosalicilico (PAS), o clofazimina (Cfz), tienen una credibilidad clínica inferior y, con frecuencia pueden confundir más que ayudar en la decisión de la posible terapéutica. (José A. Caminero et al., 2017; Monedero, Caminero, Bhavaraju, & Sanchez-Montalva, 2016)

El método de referencia para determinar la resistencia a los fármacos anti-TB es la prueba de sensibilidad fenotípica, basada en las proporciones y las concentraciones críticas. Existen varias técnicas; de las cuales las más conocidas y utilizadas son GeneXpert MTB/RIF y GenoType MTBDRplus. Ambas aprobadas por la OMS.

GeneXpert

La identificación directa del *M. tuberculosis* es posible a través de métodos de amplificación de ácido nucleico (reacción en cadena de la polimerasa, PCR en tiempo real). Estas pruebas tienen la ventaja de poder detectar en corto tiempo el bacilo tuberculoso. Se recomienda en la actualidad como método diagnóstico de primera elección en personas con VIH. Es totalmente automatizado y cerrado, con bajo riesgo biológico, apropiado para cualquier nivel de laboratorios y que brinda resultados en menos de dos horas.

Detecta también la resistencia a la rifampicina. *Su* sensibilidad es de 95% y especificidad del 98%, en pacientes con baciloscopia positiva es de 98,2%. La especificidad es mayor al 99% en el caso de coinfección TB/VIH, la sensibilidad es de 79%. No está indicado para monitoreo bacteriológico del tratamiento. (Alcaide et al., 2017; Steingart et al., 2014; WHO, 2013)

En el país, se utiliza el método Genexpert/MTB/RIF, que ayuda a la detección de hasta 5 copias de genoma de ADN purificado y 131 unidades formadoras de colonia por ml. Se procesa a partir de la muestra principalmente de esputo (no requiere cultivo). (MSP 2017)

GenoType MTBDRplus

Existen dos modalidades una dirigida a la detección de mutaciones relacionadas con las resistencias a la isoniacida y rifampicina; la otra a mutaciones relacionadas con resistencia a determinados fármacos de segunda línea.

La prueba detecta mutaciones de resistencia a la R en el gen *rpoB* y para la H en el gen *katG* y en la región promotora del gen *inhA.* La prueba GenoType MTBDRs, permite detectar resistencia a las fluoroquinolonas (FQ), en los genes *gyrA* y *gyrB.* La especificidad de este método es superior al 98%. (Alcaide et al., 2017; Brossier et al., 2016; Jeon, 2015; Nunn et al., 2014; Seifert, Catanzaro, Catanzaro, & Rodwell, 2015)

2.5.8.1. Estudios no bacteriológicos

Histopatológico: el 60% de los casos se puede establecer el diagnóstico de TB por medio de biopsia, que puede ser pleural guiada por torascopía, de mucosa intestinal, ganglionar, dérmica, etc. (Light, 2010; Luna, 2015)

Adenosin deaminasa (ADA): es una prueba que no permite valorar la actividad linfocitaria, se encuentra elevada en presencia de TB a nivel de las serosas y líquido cefalorraquídeo. Con un valor ≥ 60 U/l tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 94% para el diagnóstico de TB, en derrames pleurales. En las patologías de pericarditis, ascitis y meningitis el corte del valor para positividad es controversial. (Coitinho et al., 2007)

2.5.8.2. Diagnóstico imagenológico

Radiografía de tórax (Rx): es el método con mayor accesibilidad y en la mayoría de los casos el único según la categoría de la casa de salud. El primer estudio debe incluir la proyección postero-anterior y latero-lateral. Los hallazgos radiológicos dependen de las características del huésped: edad, inmunosupresión, antecedentes TB, localización antómica de la TB. (Palmero et al., n.d.)

Una radiografía que demuestra infiltrados y/o cavitaciones de localización en lóbulos superiores y segmento apical de lóbulos inferiores sugiere TB pulmonar. Sin embrago cualquier lóbulo o segmento pulmonar puede estar afectado. En algunas formas de TB primaria y, frecuentemente en infectados por el VIH con inmunosupresión severa, se pueden encontrar radiografías normales.

A pesar de ser una técnica muy sensible, la radiografía no es tan específica. Por lo tanto aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB en un contexto clínico y epidemiológico favorable, nunca se debe admitir el diagnóstico de la enfermedad por los datos de imagen. (Leung & Gamsu, n.d.; Luna, 2015)

Tomografía axial computada de tórax (TAC): En su mayoría a los casos de TB se les puede realizar controles con Rx de tórax, sin embargo, hay circunstancias en las que es necesario realizar tomografía. Permitiendo descubrir lesiones mínimas, afectaciones de la vía aérea y diseminación endobroquial, observándose el denominado patrón de árbol en brote, que no es específico de TB, pero si corresponde a exudado inflamatorio.

También se puede encontrar adenopatías hiliares con hipodensidad central secundaria a necrosis, con una alta sugerencia de enfermedad activa. Por su parte la resonancia magnética puede aportar información en TB extrapulmonar, sobre todo de origen osteoarticular. (Luna, 2015; Palmero et al., n.d.)

Ecografía: es un método auxiliar importante para valorar determinadas localizaciones de TB, entre estas:

- Colecciones en serosas: liquido en cavidades libres, tabicaciones, engrosamientos de la pleura, pericardio y peritoneo.
- Valoración del contenido sólido o líquido de adenopatías
- En abdomen tiene un alto valor sugestivo de enfermedad granulomatosa diseminada en inmunocompetentes, además de permitir la valoración de imágenes hipoecocicas en órganos sólidos y de adenopatías. (Aidar; et al., 2010)

2.5.8.3. Exámenes de orientación diagnóstica

Entre las técnicas diagnósticas que nos pueden ayudar también como orientación diagnóstica están: estudios sanguíneos y de imagen.

Hemograma: se observa anemia normocitica o microcitica ya sea por ferropenia, desnutrición o enfermedad crónica. Asimismo, el valor del hematocrito puede variar o disminuir luego de episodios de hemoptisis de tipo moderados a graves.

Las formas avanzadas de TB, así como las diseminadas presentan leucocitosis, neutrofilia (inclusive granulaciones tóxicas), al mejorar la enfermedad con el tratamiento, la fórmula blanca suele presentar linfocitosis relativa. También se puede encontrar monocitosis, linfopenia.

Eritrosedimentación: en los pacientes con TB puede encontrarse elevada moderadamente, disminuyendo en el trascurso del tratamiento. En coinfección con VIH/SIDA suele elevarse o superar los 100 mm en la primera hora debido a la hipergammaglobulinemia policlonal asociado a la anemia.

Proteinograma electroforético: se aprecia en formas avanzadas, especialmente de larga evolución, hipoalbuminemia con elevación de gammaglobulina.

Electrolitos: se puede encontrar hiponatremia, híper o hipocalcemia.

Pruebas de función hepática: la elevación transitoria de las enzimas hepáticas, consistentes en toxicidad secundaria a fármacos ATB u patologías previas o sobreañadidas. Se debe realizar el monitoreo por lo menos cada 48 horas, y se debe modificar el tratamiento con elevación de transaminasas 3 veces su valor y suspender al presentarse 5 veces su valor norma.

Examen de orina: en el análisis de orina se puede encontrar piuria sin bacteriuria, hematuria y proteinuria. Es un indicador de sospecha de TB, se debe solicita urocultivo seriado para bacterias. (Palmero et al., n.d.; TUBERCULOSIS., 2010)

2.6. Drogoresistencia

Las mutaciones genéticas que conducen a la emergencia de resistencia clínica al tratamiento son generadas espontáneamente en bajas tasas durante el proceso de replicación bacteriana; es decir que algunos microorganismos presentan una resistencia natural a los fármacos, que no se manifiesta a menos que las micobacterias sean expuestas a los medicamentos en concentraciones subóptimas.

En la población de bacilos tuberculosos, por mutación espontánea natural, un microorganismo es resistente a H por cada 106 bacilos; a R es 1*108 y para S 1*105. Estas mutaciones son generadas en diferentes genes bacterianos, por lo que la posibilidad de la acumulación de mutaciones y resistencia, es igual al producto de sus respectivas tasas de mutación.

2.6.1. Clasificación de la drogoresistencia

a) Monoresistencia: cuando se tiene resistencia a una sola de las drogas de primera línea.

b) Poliresistencia: cuando se tiene a dos o más drogas de primera línea pero que no sea resistencia simultánea a isoniazida y rifampicina.

c) Multidrogoresistencia (MDR): cuando se tiene resistencia tanto a isoniacida como a rifampicina

d) Extremadamente drogoresistente (XDR): cuando se tiene resistencia a drogas de primera línea, a una fluoroquinolona y a una inyectable (amikacina, kanamicina, capriomicina, imipenem) al mismo tiempo.

   Siendo el tratamiento más prolongado hasta 24 meses, lo que dificultad la curación y la adherencia al tratamiento.

e) Resistencia a rifampicina (RR): resistencia demostrada mediante pruebas de sensibilidad a rifampicina. (Chung-Delgado, Guillen-Bravo, Revilla-Montag, & Bernabe-Ortiz, 2015; Guidelines, 2018; Jeon, 2015; MSP, 2018)

2.6.2. Mecanismos moleculares generadores de drogoresistencia

Fármacos de primera línea

Isoniacida: es un profármaco activado por la catalasa/ peroxidasa enzima codificada por el gen ***katG.*** Actúa inhibiendo la síntesis de ácido micólico a través del enoyl-acyl dependiendo de NADH proteína transportadora reductasa codificada por el gen *inhA.*

El mecanismo de resistencia más común ha sido identificado como la mutación *katG S315T,* que conduce a una isoniazida ineficaz, se asocia con resistencia de alto nivel. Las mutaciones de la región promotora *inhA,* resulta en una sobreexpresión de *inhA;* está asociado con resistencia de bajo nivel. (Dookie, Sturm, & Moodley, 2016; Seifert et al., 2015)

Rifampicina: es otro fármaco importante, que debido a su fuerte actividad bactericida ha sido; desafortunadamente mal administrado, ha generado un incremento en cepas resistentes.

Actúa contra el metabolismo activo y la metabolización lenta de los bacilos, convirtiéndose en un componente clave de la primera línea de régimen de tratamiento; mediante la unión a la subunidad b del ARN polimerasa, dando como resultado la inhibición de la elongación del ARNm. Su resistencia está mediada por mutaciones agrupadas en los codones 507-533 del gen que codifica la subunidad ARN polimerasa b, *rpoB.*

La resistencia a la rifampicina es especialmente importante debido a su fuerte asociación con la resistencia a la isoniazida. (Dookie et al., 2016; Fourati, Mzid, Marouane, & Kammoun, 2015; Giffin & Robinson, 2009)

Pirazinamida: la característica vital es su capacidad para inhibir los bacilos semi-inactivos localizados en ambientes ácidos como el de las lesiones de TB. Es un profármaco activado por la pirazinamidasa/nicotinamidasa (PZase) enzima, codificado por el gen *pncA.*

Una vez activado el ácido pirazinoico altera la energía de la membrana bacteriana inhibiendo el transporte de la membrana; se bombea fuera de la célula mediante un mecanismo de eflujo débil, permitiendo la reabsorción en la célula lo que resulta en daño.

Las mutaciones en el gen *pncA* y su región promotora sigue siendo el más común mecanismo que media la resistencia. (Alcaide et al., 2017; Monedero et al., 2016)

Etambutol: es activo contra bacilos activamente multiplicadores, interrumpiendo la biosíntesis del arabinogalactan en la pared celular. El operòn *embCAB* codifica la enzima micobacteriana arabinosil transferasa. La resistencia está mediada por mutaciones en el gen *embB.* La alteración en el condón 306 del gen es el mecanismo de resistencia común informado hasta la fecha.

Estreptomicina: fue el primer fármaco con actividad ATB aprobada, actúa específicamente en la forma extracelular del mico bacteria. El mecanismo de acción de fármaco se basa en su unión al ARNr con lo cual inhibe la síntesis proteica de la bacteria.

La resistencia de este fármaco se asocia con mutaciones en los genes *rpsL y rrs (o rmS)*, los cuales codifican respectivamente la síntesis de la subunidad proteica 125 y el ARNr 16S. (Dookie et al., 2016)

Fármacos de segunda línea

Aminoglucósidos: (kanamicina y amikacina y el poli péptido cíclico capreomicina) son agentes inyectables de segunda línea actualmente aplicados al tratamiento de la TB resistente. Aunque estos pertenecen a diferentes clases de antibióticos, las tres drogas son inhibidores de la síntesis de proteínas que actúan uniéndose al ribosoma bacteriano dando como resultado una modificación de la estructura de ARNr 16S.

La resistencia de alto nivel se ha asociado con mutaciones en la región del gen 1400 pb de la *rrs* y resistencia adicional a la capreomicina se ha asociado con polimorfismo

del gen *tlyA*. El polimorfismo A-G en la posición 1401 del gen *rrs* es el mecanismo molecular más común de los tres medicamentos.

Fluoroquinolonas: son potentes bactericidas actualmente utilizados como tratamiento de segunda línea para la TB-DR. Esta clase de antibióticos se dirige a la enzima DNA girasa evitando así la transcripción durante la replicación celular. Está codificada por los genes *gyrA* y *gyrB.*

La resistencia se ha relacionado con mutaciones que ocurren en una conservada región de los genes *gyrA y gyrB*; con mayor frecuencia de mutaciones en los codones 90,91 y 94 del gen *gyrA*. También se ha informado que los mecanismos de efusión median resistencia, las mutaciones del gen *gyrB* son raras.(Acosta et al., 2014; Alcaide et al., 2017; Falzon et al., 2013)

2.7. Tratamiento para TB-DR.

El esquema de tratamiento no está basado en la localización de la enfermedad (pulmonar o extrapulmonar). Para el inicio terapéutico se debe consultar y explorar el historial farmacológico y tiempo de tratamiento previo. Debe ser administrado de acuerdo al peso corporal y observado directamente en el 100% de los casos y dosis.

El Ecuador adoptado las directrices de la OMS (2016) para la administración del esquema acortado con una duración de 9-12 meses.

Todos los esquemas de tratamiento que se detallan a continuación deberán ser prescritos únicamente por el "Comité Técnico Asesor Nacional de TB":

- 4-6* Km (Am) – Mfx altas dosis –Eto-H altas dosis Cfz-Z-E/5 Mfx-Cfz-Z-E

Constando este esquema terapéutico de dos fases:

Fase intensiva: en la que se administra Kanamicina (Km)- Moxfloxacina (Mfx) en altas dosis- Etionamida (Eto)-Isoniacida (H) en altas dosis- Clofazimida (Cfz)- Pirazimamida (Z)- Etambutol (E). Cuya prescripción es de forma diaria por 4 meses.

*Se recomienda prolongar hasta los 6 meses en casos en de persitencia de baciloscopías positivas al final del cuarto mes.

Si continúa al final del sexto mes la baciloscopia positiva, se considerará el fracaso del esquema y se debe elaborar un esquema individualizado con medicamentos pertinentes de segunda línea.

Fase de continuación: está constituida por la Moxifloxacina (Mfx)- Clofazimina (Cfz)- Etambutol (E)- Pirazinamida (Z). Se por cinco meses todos los días.

Ilustración Nº 2: Recomendación para dosificación de drogas de segunda línea.

Medicamento	Peso < 30 kg	Peso 30 – 50 kg	Peso >50 kg
Moxifloxacina	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimina	50 mg	100 mg	100 mg
Etambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pirazinamida	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniacida	300 mg	400 mg	600 mg
Etionamida	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamicina (Amikacina)	12 – 15 mg/kg (Máximo 1 g)		

Fuente: Adaptado de World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistent tuberculosis, uptade. 2016 (182)
Elaborado por: Jima M. (2018)

Consideraciones para el tratamiento con el esquema acortado:

En caso de ser necesario, los cambios permitidos en el esquema acortado son:

- La amikacina (Am) puede ser usada en lugar de la Kanamicina.
- La moxifloxacina puede ser reemplazada por gatifloxacina. Pero no por levofloxacina.
- La etionamida puede ser remplazada por protiamida

Se recomienda el esquema acortado en los afectados con TB-RR o TB-MDR confirmada por un método molecular o convencional, percatándose que el afectado:

- Nunca haya recibido drogas de segunda línea para el tratamiento de la TB
- Presente sensibilidad confirmada a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea.

Tratamiento para casos de TB con monorresistencia y polirresistencia

Monorresistencia a:

- H aplique el esquema 9 HRZE.
- Z se recomienda el esquema 2RHE/7HR.
- E el esquema 2RHE/ 4H

En casos previamente tratados con antecedentes de fracaso a drogas de primera línea, con alta probabilidad de resistencia y sin resultados de pruebas de sensibilidad se recomienda esquema 2HRZE/4HR, hasta que se confirme el antibiograma.

Tratamiento individualizado para TB-XDR

Se recomienda utilizar tratamiento individualizado en base a los resultados PSD en:

- Afectados expuestos a medicamentos de segunda línea que fracasaron, recayeron u ocurrió pérdida en el seguimiento durante el tratamiento inicial.
- En aquellos que no han recibido previamente drogas de segunda línea, por presentar resistencia comprobada a fluoroquinolonas y/ o inyectables de segunda línea.

Tratamiento de la TB en casos especiales

Embarazo: se recomienda el tratamiento de TB sensible con el esquema 2HRZE/4HR. En los casos de resistencia se recomienda esperar hasta el segundo trimestre; por los efectos tóxicos de los aminoglucósidos.

Desórdenes hepáticos: vigilar antes y durante el tratamiento antituberculoso signos y síntomas como: ictericia, dolor abdominal, coluria, cansancio, prurito, náusea, pérdida severa de peso. Así mismo en los afectados de hepatitis aguda, alcoholismo o portadores de virus de la hepatitis deben recibir tratamiento previa evaluación del perfil hepático. No utilizar pirazinamida en personas con enfermedad hepática crónica.

En afectados que presenten valores de las enzimas hepáticas cinco veces superiores a los normales, o con signos y síntomas de colestasis, se recomienda:

- Interrumpir todo medicamento con potencial hepatotoxicidad
- Monitorear las enzimas hepáticas, por lo menos cada 48 horas, mientras estén internado y según criterio de especialista.

Hepatotoxicidad: se define como la lesión o daño del parénquima hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. Los fenotipos de presentación son tan variados que virtualmente evocan cada variedad hepática conocida. (Rosario & Moreno, 2015)

El espectro de gravedad oscila desde elevaciones de enzimas hepáticas asintomáticas (y reversibles a pesar de la continuación del tratamiento) hasta insuficiencia hepática. (Andrade, 2012). Así, el Internacional Drug-Induced Liver Disease Consortium (IDILIC), en su reunión de expertos, publicó los siguientes parámetros analíticos:

1. TGP ≥5 x (Límite superior de la normalidad)LSN
2. Fosfatasa alcalina (FA)≥2 x LSN (cuando no hay una causa ósea)
3. TGP ≥ 3 x LSN asociada a bilirrubina > 2 x LSN.

Drug-Induced Liver Injury (DILIN) ha establecido un sistema de cinco puntos para clasificar la gravedad basada en síntomas, ictericia, necesidad de hospitalización, signos de fallo hepático y muerte o necesidad de trasplante hepático.

- Leve: elevación de TGP y/o FA y bilirrubina < 2 x LSN.
- Moderado: elevación de TGP y/o FA y bilirrubina ≥ 2 x LSN o síntomas hepáticos.
- Grave: elevación de TGP y/o FA y bilirrubina > 2 x LSN y, al menos, uno de los siguientes:

    - INR ≥ 1,5
    - Ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad < 26 semanas, y ausencia de cirrosis subyacente.

- Fallo de otro órgano debido al episodio de DILI

- Fatal: muerte o trasplante por el episodio DILI. (Aithal et al., 2011; Rosario & Moreno, 2015)

Insuficiencia renal crónica: se recomienda administrar H, R y Z en dosis normales, su excreción es hepática y controlar la función renal cuando se utilice E, S y todos los inyectables. En caso necesario ajustar el fármaco a la filtración glomerular y en hemodiálisis administrar posterior a la realización de este procedimiento.

Desordenes convulsivos: no se recomienda el uso de cicloserina en pacientes que no estén bien controlados.

Desórdenes psiquiátricos: se recomienda un estrecho monitoreo de la cicloserina, mediante una relación estrecha con el especialista de salud mental y contar con un sistema para emergencia psiquiátrica.

Adulto mayor: monitorizar los niveles de glucosa en pacientes con DM. Debido a que la pirazinamida puede estar asociada a hiperglucemia y las fluoroquinolonas han sido asociadas a hipoglucemias.

Diabetes mellitus (DM): se recomienda monitorizar; niveles de glucosa, control de función renal, administrar piridoxina 25-100 mg junto con isoniacida para prevenir neuropatía periférica. En el caso de tratamiento acortado utilizar capreomicina en lugar de kanmicina.

Reacciones adversas de los medicamentos (RAM)

Reacciones cutáneas: se debe iniciar el tratamiento con antihistamínico, y suspender los medicamentos antituberculosos (ATB). Al reiniciar la terapéutica se lo hace con el medicamento menos sospechoso. Si la reacción fue causada por la pirazinamida o etambutol se deben suspender y ser reemplazarlos con otros medicamentos.

Hepatitis medicamentosa: se considera esta patología cuando los valores de las transaminasas incrementan 3 veces o mayor a 5 sus valores normales acompañados de síntomas sugestivos de hepatitis. Suele ser ocasionada por antituberculosos como Z, H, R; y

se considera la reanudación terapéutica cuando haya desaparecido la sintomatología o mejorado los valores de transaminasas menores de 3.

En los casos graves de TB se debe diseñar un esquema alternativo que lleve etambutol, un inyectable y una fluoroquinolona y realizar controles analíticos semanalmente hasta que se normalice la función hepática. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018)

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA:

3.1. JUSTIFICACIÓN

Este estudio es importante para identificar y caracterizar a nuestra demografía con la epidemiología y clínica de los pacientes con diagnóstico de TB-DR, atendidos en el HPAS, centro de referencia en la provincia de Pichincha para manejo de pacientes con TB y TB-DR. La identificación de estos factores permitió emprender y recomendar estrategias de intervención para la reducción de esta patología, que sería una herramienta útil para la toma de decisiones. Lo cual es un gran aporte para quienes manejan a estos pacientes en el HPAS.

3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Este problema de salud pública representa una gran inversión económica al estado, teniendo como antecedente que en el Ecuador el estimado del año 2016 de TB-DR fue de 370 casos, que no ha cambiado hasta la actualidad.

Un aumento en la incidencia de pacientes con TB-DR es una alarma en la comunidad. Si este se asocia a una mayor proporción de casos nuevos, sería el llamado de atención para fortalecer las medidas estratégicas para el control de la transmisión de TB.

En el presente estudio se ha planteado describir la epidemiología y caracterizar clínicamente a los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente independientemente del sitio anatómico afectado, e identificar los factores relacionados con la misma.

3.2.1. Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características y epidemiología de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente?

3.3. OBJETIVOS DEL PROYECTO:

3.3.1. General

- Determinar la epidemiología y caracterizar clínicamente a los pacientes con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente, atendidos en el Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, en el periodo 2013-2016.

3.3.2. Específicos

- Definir el perfil epidemiológico del paciente con diagnóstico de TB-DR atendidos en el HPAS.

- Caracterizar clínicamente al paciente con diagnóstico de TB-DR, según esquema de tratamiento

- Describir las características de laboratorio e imagen de los pacientes con diagnóstico de TB-DR.

- Identificar los factores asociados para el desarrollo de los casos de TB-DR en pacientes atendidos en el HPAS.

3.4. Diseño de estudio.

Se trató de una investigación de tipo descriptivo, de prevalencia.

Descriptivo: puesto que busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas; rasgos sobresalientes de cualquier fenómeno que se analice. Así como describir tendencias de un grupo o población. (Sampieri, Fernández, & Baptista, 2014)

De prevalencia: porque examina entre las enfermedades o las características relacionadas con la salud y otras variables de interés, el modo en que existen una relación entre una población y determinado tiempo, de una muestra representativa. (Madrid, 2013)

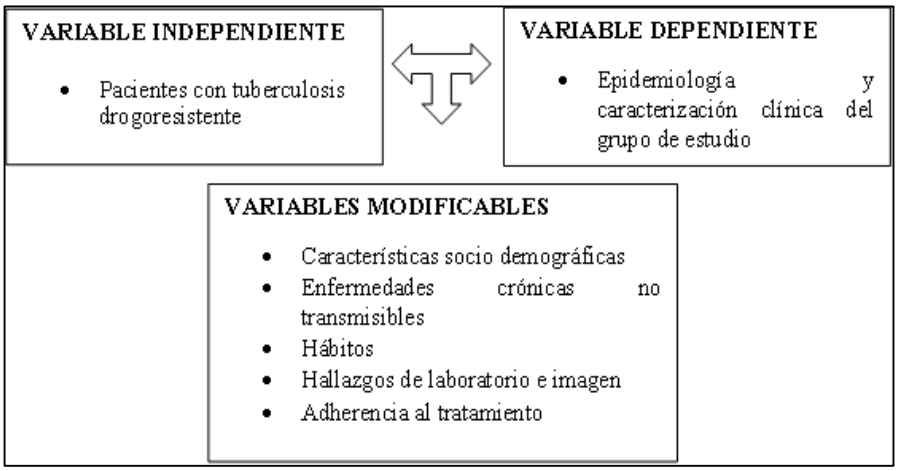
3.5. Muestra

La población estuvo constituida por los expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de TB-DR de HPAS, durante el periodo 2013-2016. La investigación se realizó en una muestra de 60 pacientes mayores de 18 años de edad, correspondientes al total de la población de los pacientes que fueron atendidos en el área de neumología del hospital en mención, utilizando un nivel de confianza del 95% con un error de estimación del 0,05% y una probabilidad del 80%.

3.6.Variables del estudio

Las variables que fueron analizadas en este estudio comprenden:

Ilustración Nº 3



Autora: Jima M. (2018)

Tabla Nº 2 Operacionalización de variables**:**

VARIABLE	DEFINICIÒN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	NATURALEZA DE VARIABLE
Edad	Está referida al tiempo de existencia de alguna persona.	Años cumplidos	18-24 años 25-34 años 35-44 años 45-54 años 55-64 años mayor de 65 años	Categórico
Género			Masculino	Cualitativa

	Se refiere a las características anatómicas, fisiológicas sexuales con las que nacen mujeres y hombres.	Datos de sexo masculino o femenino del paciente reportado en su expediente médico	Femenino	Nominal Dicotómica
Raza	Autoidentificación racial, dentro de la población de Ecuador.	Datos de raza del paciente reportado en su expediente médico	Mestizo Afrodescendiente Indígena Montubios Blancos Otros	Cualitativa Nominal
Nivel de Instrucción	Grado más elevado de estudios realizados o en curso.	Nivel de estudios reportado en el expediente médico.	Analfabeto Primaria Secundaria Técnico Superior	Ordinal
Lugar de residencia	Sitio geográfico en donde nace o procede una persona.	Dato del lugar de residencia de donde procedió paciente al momento de su ingreso hospitalario, reportado en el expediente médico.	Costa Sierra Oriente	Cualitativa Nominal
Zona de vivienda	Urbano. - aquellas poblaciones que constituyen ciudades. Rural. - poblaciones que se encuentran rodeadas de recursos naturales.	Zona de vivienda en donde reside el paciente al momento de su ingreso hospitalario, reportado en el expediente médico.	Urbano Rural	Cualitativa Nominal
Trabajo	Toda aquella actividad ya sea de origen manual o intelectual que se realiza a cambio de una compensación económica por las labores concretadas.	Actividad económica	Si No	Cualitativa Nominal
Hábitos Tóxicos	Consumo de sustancia	Alcohol, tabaco, drogas.	Si	Cualitativa

	consideradas como dañinas para la salud.	Otras	No	Politómica
Antecedentes patológicos personales	Recopilación de la información sobre diferentes patologías crónica, de un paciente.	Comorbilidades reportadas en el expediente médico con diagnóstico previo o en actual de hospitalización.	Desnutrición DM VIH/SIDA HTA ERC Enfermedad hepática Otras	Nomina Politómica
PPL	Paciente privado de la libertad	Privado de la libertad antes o en actual hospitalización	Anterior Actual	Nominal Dicotómica
Antecedente de TB en la familia	Registro de los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos de tuberculosis.	Familiar con tuberculosis	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Antecedentes patológicos personales de TB	Recopilación de salud de una persona haciendo hincapié en la patología TB	Padeció de Tuberculosis	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Antecedentes de tratamiento para TB	Persona que recibió tratamiento anterior por TB, que abandono o culmino.	Recibió tratamiento anterior	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Casos nuevos	Persona con diagnóstico de TB pulmonar o extrapulmonar que nunca recibió tratamiento anti TB o lo recibió por menos de un mes.	Se incluyen a los afectados que son contactos comprobados con TB drogoresistente.	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Recaída	Persona previamente tratada por TB, fue declarada curada o tratamiento completo al final del último ciclo de tratamiento y es nuevamente diagnosticada con un episodio recurrente de TB.	Diagnóstico nuevo de TB	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica

Fracaso de tratamiento	Persona previamente tratada por TB, cuyo tratamiento fracasó al final de su ciclo más reciente del tratamiento indistintamente si el afectado recibió terapia con drogas de primera y/ o segunda línea.	Paciente con TB con baciloscopia y cultivos positivos en tratamiento	Si	Cualitativa
				Nominal
			No	Dicotómica
Pérdida en el seguimiento recuperado	Persona previamente tratada por TB, y cuyo caso fue declarado pérdida en el seguimiento al final de su tratamiento más reciente. El afectado retorna tras una interrupción de tratamiento de más de un mes.	Tiempo que el paciente interrumpió el tratamiento	Si	Cualitativa
				Nominal
			No	Dicotómica
Abandono de tratamiento	La inasistencia continuada del paciente con diagnóstico de TB, a la unidad de salud por 15 días después de la fecha de la última cita.	Tiempo de abandono de tratamiento desde la última dosis recibida	Si	Cualitativa
				Nominal
			No	Dicotómico
Tiempo que término el tratamiento antes de la recaída	Periodo determinado que terminó el tratamiento recibido previo por TB	Duración del tratamiento	1- 6 meses 7 - 11 meses ≥ 12 meses	Categórico
Número de abandonos de tratamiento	Cantidad de veces, que un determinado periodo el paciente abandono el tratamiento previo de TB.	Número de abandonos del tratamiento	1 vez 2 veces 3 veces 4 veces o más	Categórico
Esquema de tratamiento previo para TB	Conjunto de medios farmacológicos, con los que se pretende curar la TB.	Tipos de esquema recibido Esquema TB sensible 2HRZE/4HR Esquema TB 2HRZES/1HRZE Esquema estandarizado	Esquema 1 Esquema 2 Esquema 3	Categórico

		para TB drogoresistente dependiendo del tipo de resistencia.		
Lugar de tratamiento previo de TB	Institución de Salud del MSP, u otra casa de salud, en donde recibió el tratamiento por TB.	Donde recibió el tratamiento	Unidad de salud Subcentro de salud Centro de salud Hospital	Nominal Politómica
Hallazgos Clínicos iniciales	Signos y síntomas que durante la etapa de tratamiento antifímico persiste o progresa	Signos clínicos: observados y reportados en el expediente médico Síntomas clínicos: referidos por el paciente y reportados en el expediente médico	Signos Síntomas	Cualitativa Nominal Dicotómica
Estado nutricional	Es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta de nutrientes.	Se calcularán en base a los datos antropométricos reportados en el expediente médico del paciente a su ingreso, para lo cual se utilizó el índice de masa corporal (IMC).	IMC <18.49 IMC 18.50-24.99 IMC 25.00–29.99 IMC 30.00-34.99 IMC 35.00-39.99 IMC >40	Categórico
MICROBIOLOGIA				
Baciloscopia positiva previa al tratamiento	Es una técnica bacteriológica, en la que se estudia esputo o jugo gástrico, coloreado con Zeelh Nelsen para buscar los Bacilos alcohol resistente causantes de la tuberculosis.	Examen de esputo	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Genexpert	Prueba de diagnóstico automatizada que	Examen de esputo, u otros líquidos	Si	Cualitativa

	puede identificar el ADN de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y la resistencia a la rifampicina (RIF) mediante la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT).	corporales con resistencia identificada		Nominal
			No	Dicotómica
Cultivo positivo de esputo u otros líquidos corporales, previo al tratamiento	Prueba diagnóstica que nos indica el crecimiento de colonias de *Mycobacterium tuberculosis*, en un periodo de 21 días.	Examen de esputo, u otros líquidos corporales.	Positivo	Cualitativa
				Nominal
			Negativo	Dicotómica
Antibiograma	Es el método bacteriológico más sensible y específico para definir resistencia del *Mycobacterium tuberculosis.*	Es el método de resistencia, que compara la CIM (concentración inhibitoria mínima) de una determinada cepa. Una relación de resistencia ≤ a 2 indica que la cepa es sensible a ese fármaco. Una relación de resistencia ≥ a 8 indica que la cepa es resistente.	Monoresistencia Multidrogoresisten-cia Poliresistencia Extremadamente Drogoresistente Resistencia a rifampicina	Cualitativa Politómica
Diagnóstico de hospitalización	Diagnóstico reportado en el expediente médico, luego de los exámenes pertinentes.	Tipo de TB-DR, de acuerdo al órgano o sistema afectado.	Pulmonar	Nominal
			Extrapulmonar	Dicotómica
Tratamiento iniciado en hospitalización	Esquema de tratamiento iniciado en hospitalización, realizado el diagnóstico.	Esquema TB drogoresistente dependiendo del tipo de resistencia con los siguientes medicamentos: [6-8 meses con: Cmo Km Lfx Eto Cs (Z)(E) / 12-16 meses con: Lfx Eto Cs (Z)(E)]	1.Esquema estandarizado 2.Esquema resistencia RH 3.Esquema individualizado	Nominal Categórico
			Si	Cualitativa

Baciloscopia negativa luego de tratamiento	Examen negativo luego de ser positivo, dentro de un periodo de tratamiento antifímico	Examen de esputo	No	Nominal Dicotómica
Cultivos negativos de esputo u otros líquidos corporales, luego de tratamiento.	Prueba diagnóstica negativa o positiva, luego del tratamiento para TB-DR	Examen de esputo, u otros líquidos corporales.	Positivo Negativo	Cualitativa Nominal Dicotómica
EXÁMENES DE LABORATORIO				
Biometría Hemática	Es un examen de laboratorio que examina las células que componen la sangre.	Nos basaremos en los: Leucocitos: Entre 4800y 10800 células/ml Linfocitos: Entre el 1400y 4000 Hemoglobina corregida para la altura. Hombres: 13 – 17 gr/dl Mujeres: 12-15gr/dl, Plaquetas: Entre 130000 a 450000 u/ml.	Rango normal Rango elevado Rango bajo	Categórico
Pruebas de función y perfil hepático	Es un método no invasivo para la detección de enfermedades o trastornos hepáticas.	Las PFH engloban a una serie de determinaciones como: GGT: Hombres: 8-30 U/L Mujeres: 5-27 U/L FA: rango normal es de 44 a 147 UI/L GOT: entre 5 y 32 U/L. GPT: entre 7 y 33 U/L Bilirrubinas Total: 0.3 – 1.3 mg/dl Indirecta: 0.2 – 0.9 mg/dl Directa: 0.1 – 0.4 mg/dl Albumina: .4 a 5.4 g/dl	Rango normal Rango elevado Rango bajo	Categórico

Glucosa	Monosacárido soluble en agua presente en la sangre y, en consecuencia, en cada una de las células del organismo. Se almacena en el hígado y en otros órganos en forma de polisacárido, el glucógeno.	Valor de 70 y 100 mg/dl.	Rango normal Rango elevado Rango bajo	Categórico
Creatinina	La creatinina es una sustancia generada por el metabolismo de los músculos. Ayuda a valorar función renal.	Valor de 0.6 – 1.2 mg/dl	Rango normal Rango elevado Rango bajo	Categórico
Ácido úrico	Es un químico que se crea cuando el cuerpo descompone sustancias llamadas purinas.	Mujeres: 2.4 y 6.0 mg/ dl Hombres: 3.4 y 7.0 mg dL	Rango normal Rango elevado Rango bajo Rango elevado Rango bajo	Categórico
VIH	El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. "inmunodeficiencia".	Se utilizan las pruebas de 3ra y 4ta generación, para tamizaje de VIH.	Reactivo No reactivo	Categórico
VDRL	Es una prueba delaboratorio para detectar sífilis, causada por *Treponema Pallidum*	Se utiliza la prueba no treponema VDRL (*Venereal Research Disease Laboratory)*	Si se realizó No se realizó	Categórico
		IMAGENOLOGÍA		
Radiografía de tórax y Tomografía de tórax	Técnicas diagnósticas de imagen que permite obtener una imagen del tórax.	Hallazgos imagenológico	Normal Cavernas Infiltrados Atelectasias Adenopatías Consolidaciones Nódulos	Cualitativa Nominal

	Engrosamiento de pleura
	Bulas
	Bronquiectasias
	Bullas enfisematosas
	Broncograma
	Fibrosis
	Otros

Autora: Jima M (2018)

3.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de inclusión:

Se incluyó en el estudio todos los expediente médicos de pacientes adultos con TB que reportaron:

- Pacientes con diagnóstico de TB-DR
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con patologías crónicas como:

    - Desnutrición
    - DM
    - VIH/SIDA
    - HTA
    - ERC
    - Enfermedad hepática

Criterios de Exclusión:

Se excluyó del estudio todo expediente médico de pacientes con diagnóstico de TB - DR que:

- Presentaron expediente médico incompleto.
- Pacientes con diagnóstico de TB-DR no confirmada mediante las pruebas de resistencia realizadas en el Ministério de Salud Pública.

3.8. RECOLECCIÓN DE DATOS:

De todos los archivos médicos clínicos de paciente que cumplieron los criterios de inclusión, de donde se obtuvieron los datos que se generaron a partir de las variables de operacionalización. Para lo cual se llenó la ficha clínica detallada en el Anexo Nº 1.

3.9. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

El análisis se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences Statistics (SPSS V23.0). La interpretación y presentación de los resultados se fundamentó con el marco teórico y estudios comparativos con la realidad encontrada, mediante la base de datos digital realizada en las hojas de cálculo de EXCEL Microsoft office 8.

El análisis univarial de las variables cuantitativas se calculó con medidas de tendencia central (media) y de desviación (desviación estándar), y las variables cualitativas de interés se las analizó con frecuencia y porcentaje, relacionándolas con tablas 2x2 y Odds Ratio estableciendo su asociación.

Para el análisis bivarial se estableció modelos matemáticos de asociación categóricos utilizando la prueba de chi cuadrado. Se consideró como significancia estadística una p menor a 0,05.

3.10. ASPECTOS BIOÉTICOS

Los datos recolectados para este proyecto de investigación se obtuvieron previa autorización del gerente y departamento de docencia e investigación del HPAS, manteniéndose la confidencialidad. Solo tuvieron acceso a la información de los pacientes y su estado de salud, la investigadora con el tutor y metodólogo de tesis. Debido a que el estudio es de carácter descriptivo de la revisión de historias clínicas, no se aplicó consentimiento informado.

CAPÍTULO V

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS UNIVARIAL

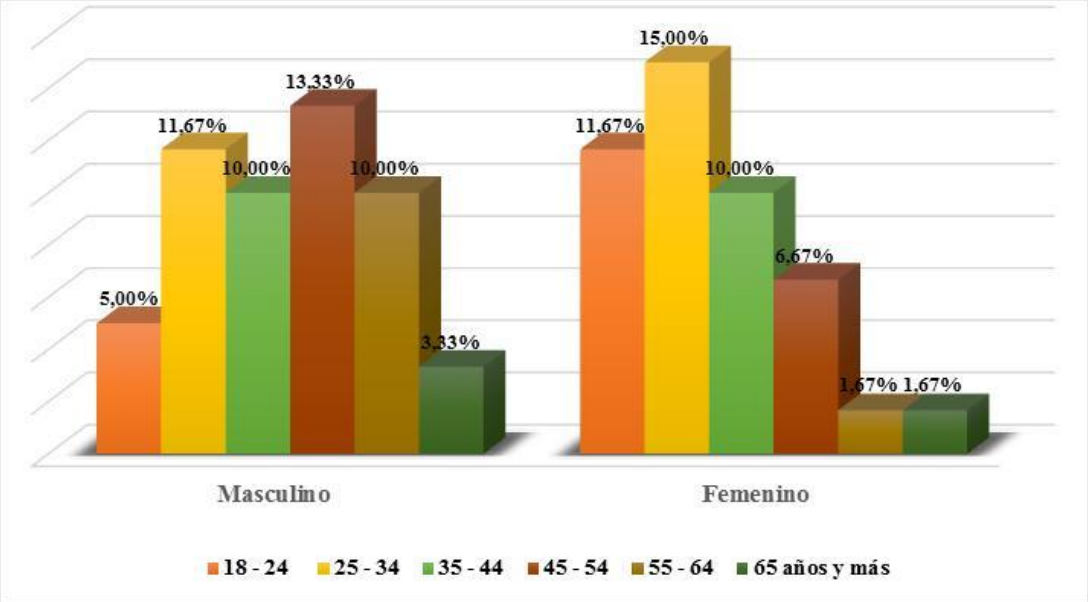
Descripción general

Se incluyeron para el estudio a 60 pacientes con diagnóstico de TB - DR, procedentes de diferentes provincias del país, que fueron atendidos en el área de neumología del Hospital General Pablo Arturo Suárez, que cumplieron los criterios de inclusión.

El 83% de los pacientes recibieron tratamiento previo para TB, con los esquemas del MSP de Ecuador: 1(TB sensible), 2(para recaída, abandono o pérdida de seguimiento recuperado) o 3 (TB-DR). La mayoría de pacientes fueron referidos de centros de salud, hospitales básicos y subcentros de salud.

Características sociodemográficas:

Gráfico Nº 1. Distribución de la población de TB-DR por grupo etáreo y género



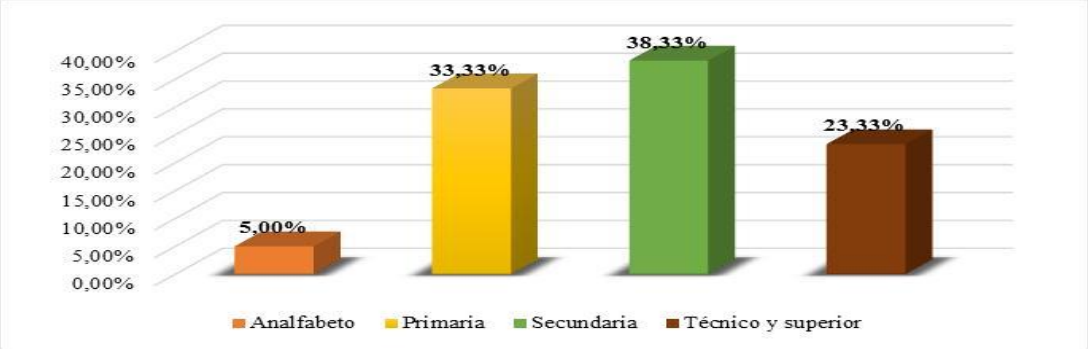
Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

De los 60 pacientes estudiados el 53,33% pertenecen al sexo masculino.

El 100% es de etnia mestiza.

El promedio de edad de la población fue el 39,67 con un rango mínimo de 19 años, máximo 79 años y una moda de 23 años. Como puede verse en la gráfica el mayor porcentaje se encuentra entre los 25 a 34 años. En varones se observa que el mayor porcentaje se encuentra entre los 45 a 54 años, seguido de 25 a 34 años. En las mujeres el mayor porcentaje se encuentra entre los 25 y 34 años, seguido de los 18 a 24 años.

Gráfico Nº 2. Nivel de instrucción

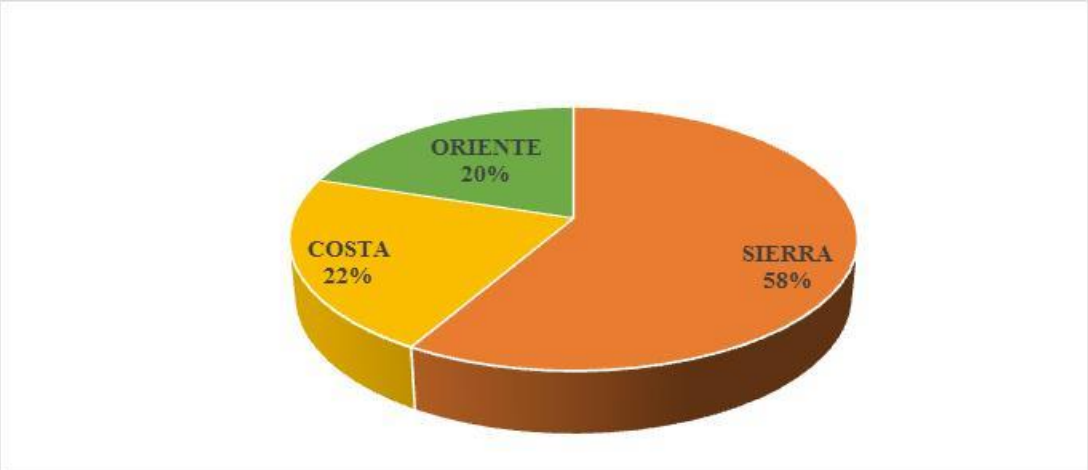


Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

El grado de instrucción de la mayoría de pacientes es secundaria (38,33%), seguido de primaria (33,33%).

La ocupación de la población es variada desde amas de casas, empleados, jubilados, estudiantes; etc.

Gráfico Nº 3. Lugar de residencia



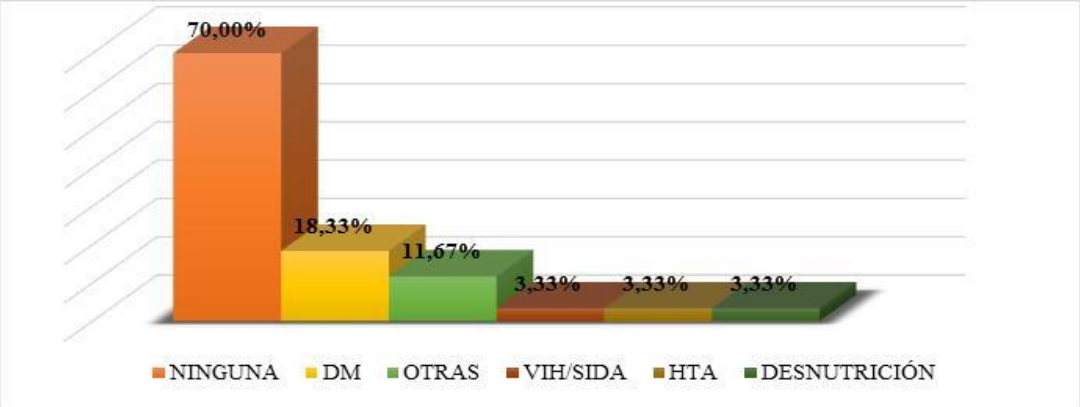
Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

De las regiones geográficas del país se presentó con mayor frecuencia TB-DR en la Sierra con 58%, 22% en la Costa y 20% en el Oriente. El 87% fueron de zona urbana.

Al analizar los hábitos tóxicos el 76,67% no se reportaron en el expediente clínico, y en el 23,33% (14 pacientes) si hubo reporte, siendo más frecuente el consumo de alcohol, tabaco, drogas (5% cada uno).

Factores de riesgo para TB-DR

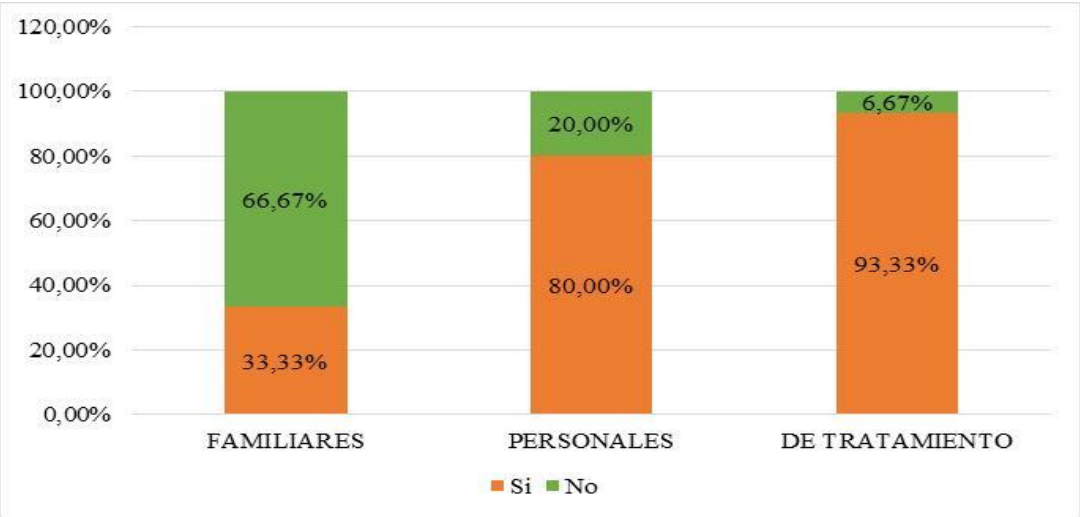
Gráfico Nº 4. Antecedentes patológicos personales



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Dentro de las comorbilidades estudiadas la DM fue la más frecuente con el 18,33% (10 pacientes) (OR=1,36; IC=95%= 0,64-2,90).

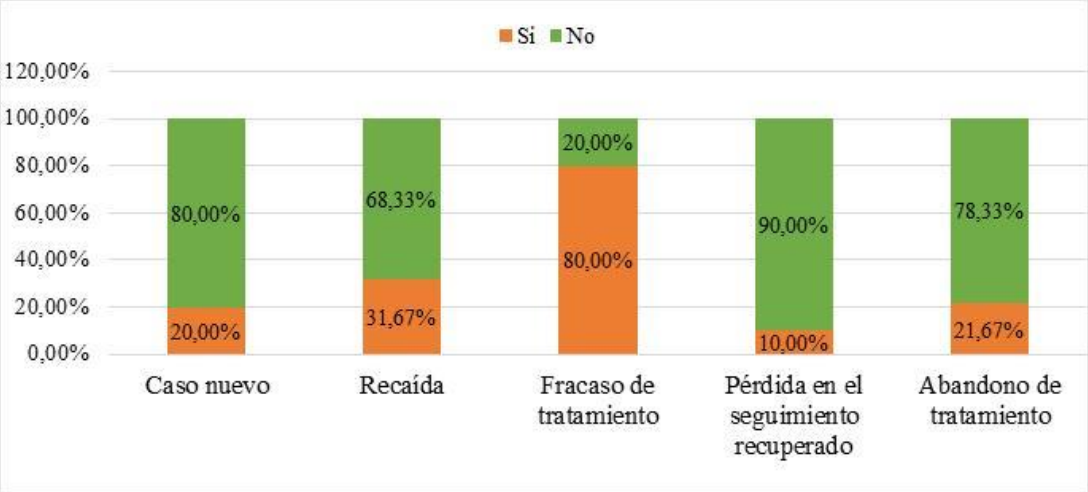
Gráfico Nº 5. Antecedentes de TB: familiares, personales y de tratamiento



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Del grupo de pacientes el 33,33% tenía antecedentes familiares de TB, el 80,00% antecedentes personales de TB (OR=8,00; IC del 95%=3,49-18,34); y en 93,33% hubo tratamiento antituberculoso previo (OR=3,50; IC del 95% =1,06-11,57).

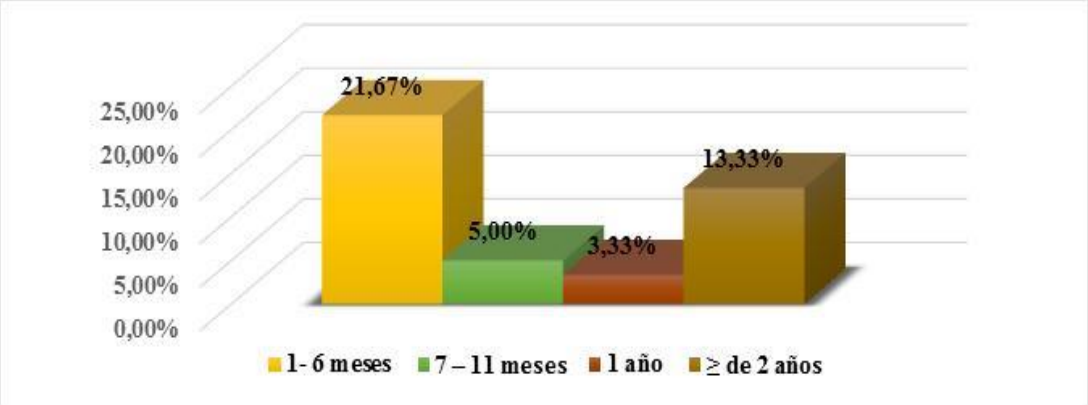
Gráfico Nº 6. Unificado de factores de riesgo para resistencia



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

En el gráfico Nº6 se precisan los datos de casos nuevos, recaída, fracaso de tratamiento, pérdida en el seguimiento de recuperado y abandono de tratamiento, que se complementan con lo descrito a continuación:

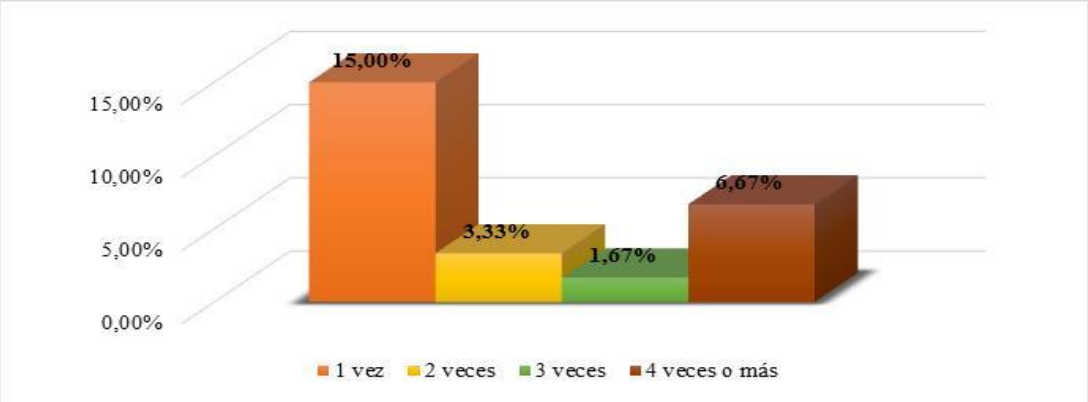
Gráfico Nº 7. Tiempo en el cuál presentaron recaída luego de terminado el tratamiento



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

En quienes hicieron recaída luego de haber terminado el tratamiento anti TB de primera línea; la mayor parte lo hicieron en los primeros 6 meses, seguido de un período ≥ 2 años. (Gráfico Nº 7)

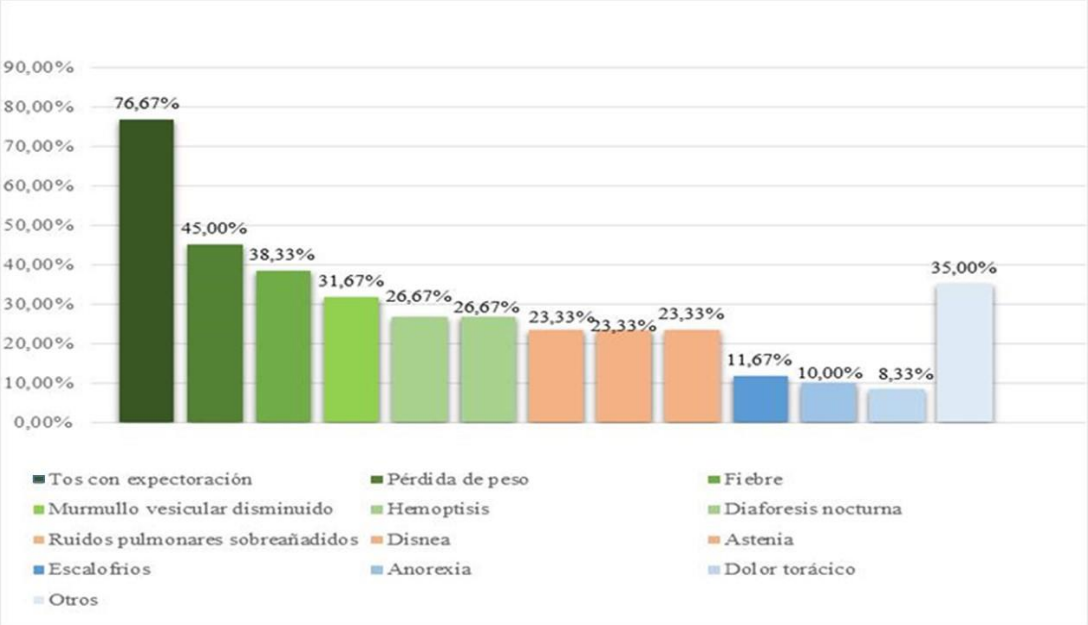
Gráfico Nº 8. Número de abandonos de tratamiento anti TB



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Cuando se observan los resultados del número de abandono; se encuentran que 16 pacientes (21,67%) abandonaron el tratamiento; de entre los cuales 9, 2, 1 y 4 pacientes lo hicieron por 1, 2, 3 y ≥ 4 veces repetidamente, como se puede ver en el gráfico Nº 10.

Gráfico Nº 9. Signos y síntomas iniciales

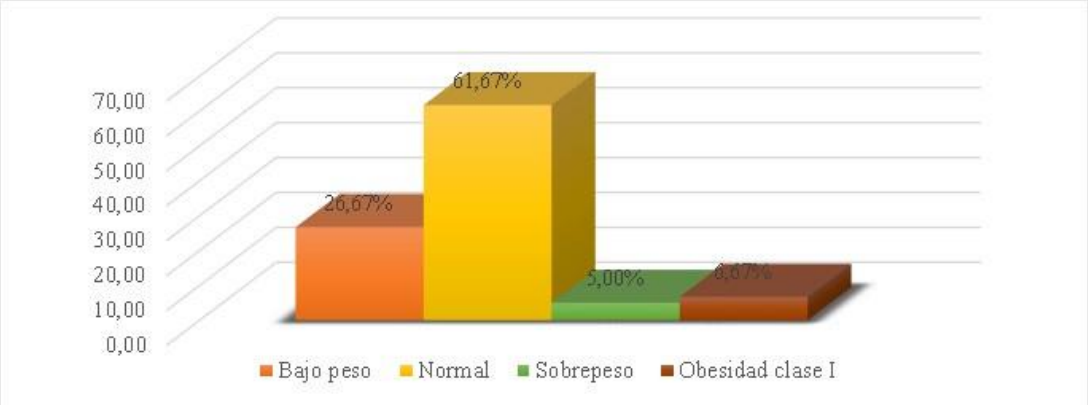


Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Los signos y síntomas iniciales que se reportan en mayor porcentaje (de 26,67 a 76,67%) fueron: tos con expectoración, pérdida de peso, fiebre, murmullo vesicular disminuido, hemoptisis y diaforesis nocturna; en una frecuencia intermedia (de 23,33%) ruidos pulmonares

sobreañadidos, disnea y astenia; en menor porcentaje (de 8,33 a 11,67%) escalofríos, anorexia y dolor torácico; y como manifestaciones ocasionales (de 1,67 al 3,33%).

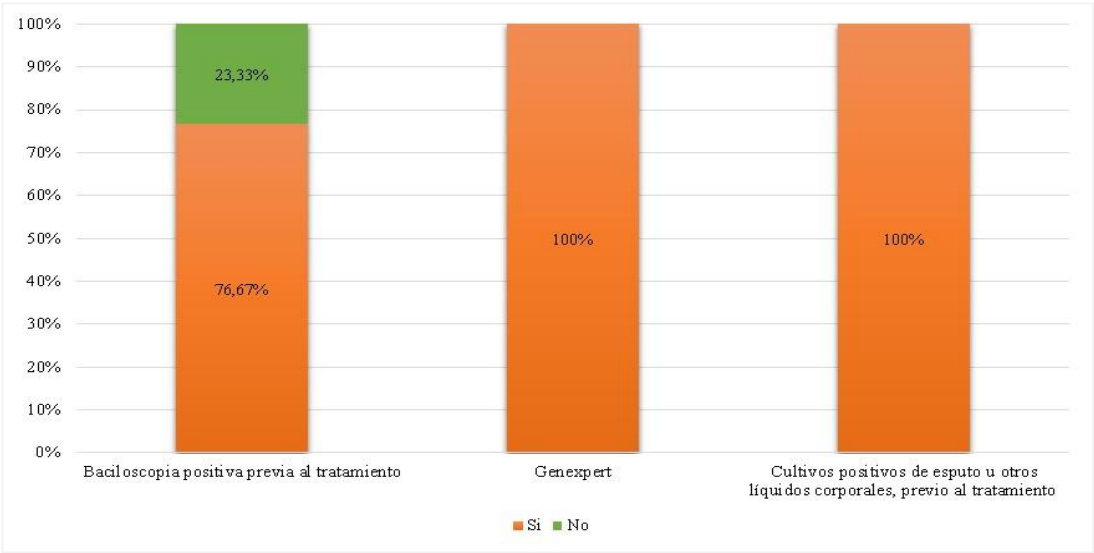
Gráfico Nº 10. Índice de masa corporal (IMC)



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Al valorar el IMC encontramos que la mayoría de pacientes tenían un peso normal y una cuarta parte peso bajo.

Gráfico Nº 11. Baciloscopías, Genexpert y cultivos positivos previos al tratamiento

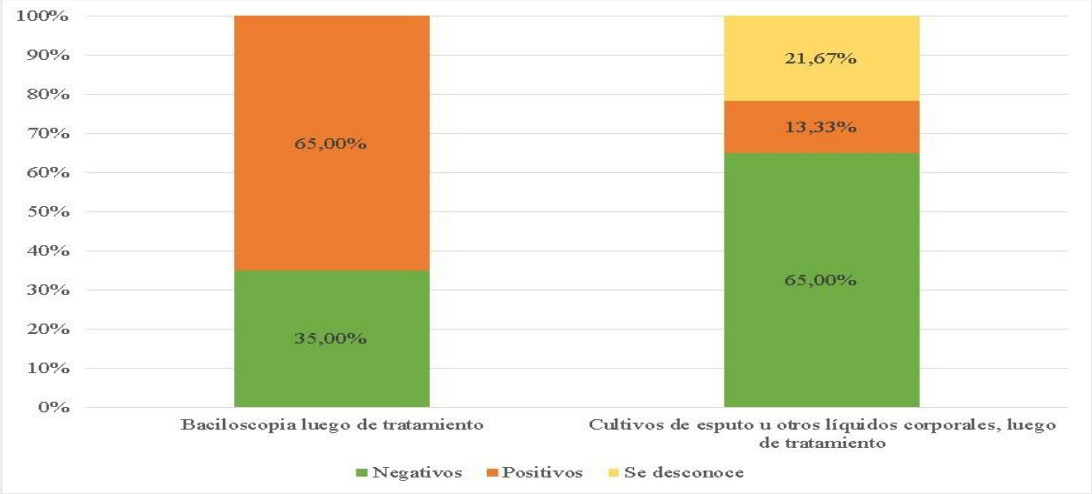


Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Un 77% de los pacientes presentaron baciloscopías positivas. De 57 pacientes que se les realizó Genexpert el 100% fue positivo; con 100% de cultivos positivos, previo al inicio del tratamiento para TB-DR.

El 96,67% de los pacientes fue diagnosticado de TB-DR pulmonar y en 1,67 TB-DR extrapulmonar (ganglionar y cutánea) cada una.

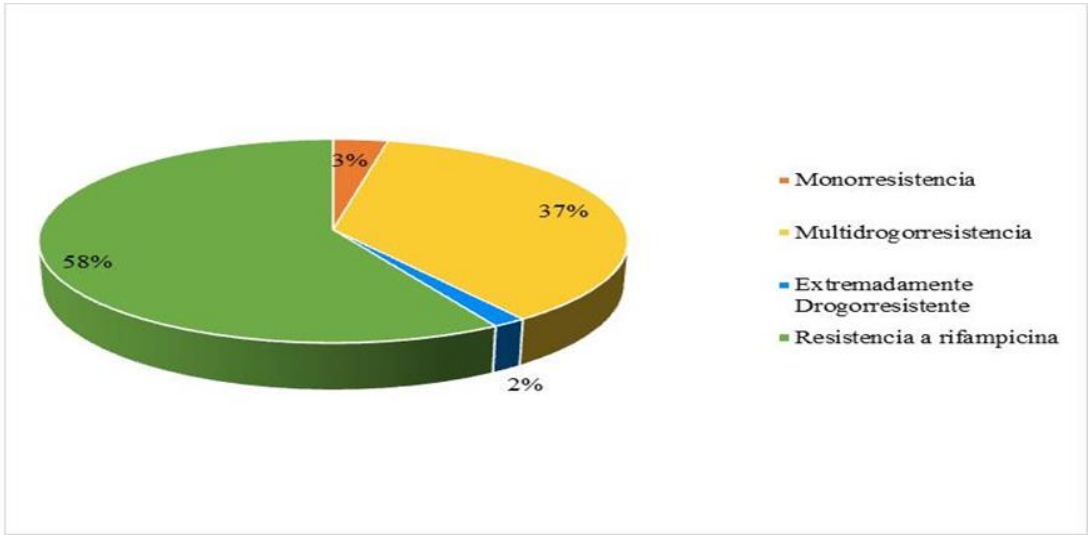
Gráfico Nº 12. Baciloscopías y cultivos negativos luego del tratamiento



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

El 35% de las baciloscopías y el 65% de cultivos fueron negativos luego de haber recibido tratamiento; y el 22% se desconoce, como se observa en el gráfico.

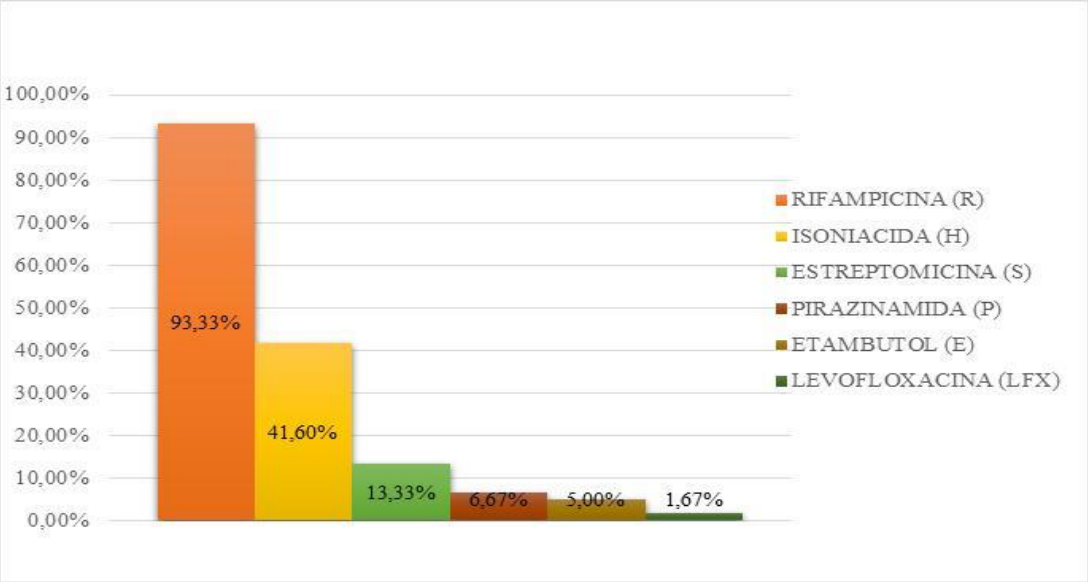
Gráfico Nº 13. Antibiograma



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Los cultivos de acuerdo a los antibiogramas tuvieron mayor resistencia a rifampicina (58%), seguido de multidrogoresistencia (37%) como se muestra en el gráfico Nº13.

Gráfico Nº 14. Tipos de resistencias farmacológicas



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Del 100% de los cultivos realizados con pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) antifímicas, predominó drogoresistencia a rifampicina en 93,33% e isoniacida con el 41,60%.

El tratamiento iniciado luego de las PSD para TB-DR indicado por el MSP en mayor porcentaje fue: el estandarizado (73,33), seguido del esquema individualizado (15,00%) y esquema de resistencia a RH (11,67%).

Características de exámenes complementarios

Tabla Nº 3. Biometría hemática de los pacientes TB-DR

Leucocitos		**Porcentaje**	**Mínimo**	**Máximo**
Normales		67		
Leucocitosis		18	3.800	14.200
Leucopenia		15		
Linfocitos				
Normales		70		
Linfocitosis		8,33	550	7.300
Linfopenia	Leve	16,67		
	Moderada	5		
Hemoglobina				
Normales		26,67	3,7	15,7
Anemia		73,33		
Plaquetas				
Normales		63,33	27	805

Trombocitosis	35
Trombocitopenia	1,67

Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Respecto a los leucocitos la mayoría fueron normales, seguidos de leucocitosis, con una media de 8.121 (±2.873). Linfocitos se reportaron normales en un mayor porcentaje, seguidos de linfopenia leve; con una media de 2.285 (±1248).

El valor de hemoglobina corregido para la altura presentó anemia (73,33%), con una media de 11,15 gr/dl (±2,44).

Las plaquetas fueron normales en el mayor porcentaje, seguido de trombocitosis, con una media de 368.983 (±132.491). Todas con un IC 95%.

Tabla Nº 4. Pruebas hepáticas de los pacientes con TB-DR.

	Hepatotoxicidad					
	Normal	**Leve**	**Moderado**	**Grave**	**Mínimo**	**Máximo**
	Porcentaje					
GGT	25,00	18,33	16,67	13,33	16	1.168
FA	80,00	8,33	5,00	5,00	28	478
TGO	73,33	13,33	1,67	11,67	12	1.026
TGP	53,33	30,00	11,67	5,00	10	720
BT	91,67	6,67	0,00	0,00	0,1	7,7
Total		78,33	35,00	35,00		

Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

En el perfil hepático se encontró en la mayor parte normal, seguido de lesiones hepáticas leves de acuerdo a la clasificación DILIN; y solo 2 (5%) pacientes presentaron criterios de gravedad como se observa en la tabla Nº4.

Tabla Nº 5. Pruebas endocrino-metabólicas y función renal de los pacientes con TB-DR.

		Porcentaje	**Mínimo**	**Máximo**
Hipoalbuminemia		90	0,95	5
Hiperglucemia	Diabéticos	11,67	65	190
	No diabéticos	13,33		
Creatinina (Falla renal)		18,37	0,55	4,55
Hiperuricemia		60,08	2,1	17,2

Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

El 90% de los pacientes presentó hipoalbuminemia con una media 3,11 (± 0,73).

En los diabéticos se detectó hiperglicemia en 11,67%. Falla renal en 18,37% de sujetos, y uno de ellos con diagnóstico previo de ERC.

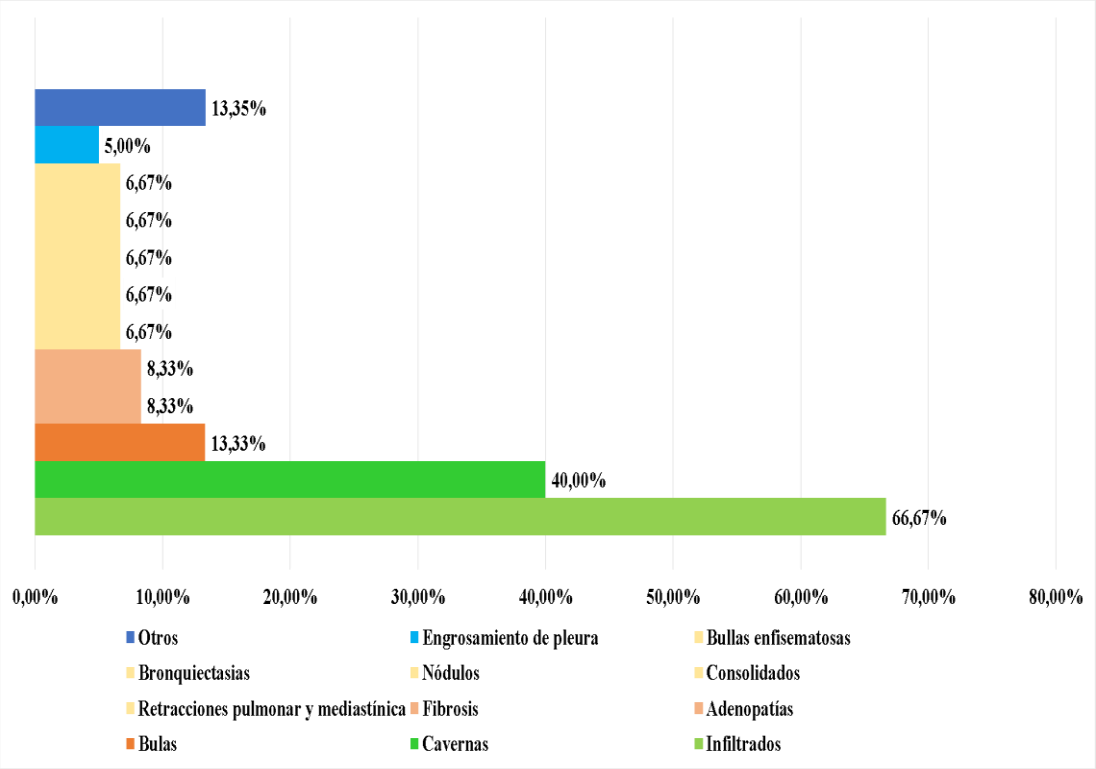
Hiperuricemia en 60,08% teniendo mayor afectación el sexo masculino (31,71%), con una media de 7,67 (±3,54).

Serología: VIH y VDRL

Se realizó tamizaje para VIH a los 60 pacientes, siendo reactivo en 2 (3,33%) ya que tenían previamente diagnóstico de VIH, que desarrollando TB-DR a los 3 años un sujeto y el otro a los 2 meses.

De los 27 (45%) pacientes que se les realizó la prueba de VDRL para tamizaje de sífilis, ningún tuvo serología positiva.

Gráfico Nº 15. Radiografía y tomografía de tórax de los pacientes TB-DR



Fuente: Historia clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez.
Elaboración: Jima M. (2018)

Los hallazgos radiológicos y tomográficos de tórax que se reportaron en mayor porcentaje (de 66,67% a 40,00%) fueron: infiltrados, cavernas; en una frecuencia intermedia (de 13,33% a 8,33%) bulas, adenopatías, fibrosis; en un menor porcentaje (de 6,67%) retracciones pulmonar y mediastínica consolidada, nódulos, broquiectasias y bulla enfisematosas y como imágenes esporádicos (de 5% al 13,35%).

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

La presente investigación se realizó en 60 pacientes con diagnóstico de TB-DR cuyas historias clínicas se encontraban en el Servicio de Estadística del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito, que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo 2013 a 2016.

A pesar de la existencia de algunos trabajos que han estudiado la epidemiologia y caracterización clínica de pacientes con diagnóstico de TB-DR, hay pocos que lo han elaborado con variables de laboratorio e imagen. Tomando en cuenta que este es un grupo vulnerable, se torna necesario conocer estos datos y determinar la relación que existe entre ciertos hallazgos de los exámenes complementarios.

En este trabajo, la prevalencia del TB-DR según el género tuvo predominio en los hombres (53,33%) a razón de 1,14 hombres por cada mujer. Similares resultados se encontraron en estudios como los de Souza, Antunes, & Garcia, (2006) en Brasil, en el cuál se evidenció que el 66,7% fueron del sexo masculino y el 33,3% femenino. De Marroquin H, Lepe A, (2009) en Guatemala, reportaron el 55% hombres y 45% mujeres; en el estudio nacional de Polit Decker Nicole, n.d. realizado en la provincia de Guayas, donde encontraron igual predominio del género masculino (70%). Los resultados del estudio local de TB sensible de Jaramillo G, Yánez A (2018) muestran también una prevalencia del sexo masculino en el (60%).

Estos hallazgos sugieren que el género es un factor clave en esta enfermedad independientemente de si es sensible o resistente; situación que podría estar en relación con determinadas actividades laborales asociadas que conllevan a la exposición de ciertas partículas perjudiciales, las cuales facilitan el desarrollo de esta patología o, por el concepto cultural y autocuidado que a veces puede observarse en las personas de sexo masculino, quienes al tener otras prioridades y ser cabeza de familia, descuidan su salud. Otra posible explicación podría ser que en varones es más frecuente el consumo de alcohol, drogas y tabaco; (Coord, Herrero, Greco, & Ramos, 2011), sin embrago en el presente estudio no fue posible determinar los hábitos tóxicos por tratarse de datos obtenidos de la historia clínica, como se señala posteriormente.

La edad de presentación fue entre los 19 a 79 años, con una media de 39,67 ± 14, 4 años. El grupo etáreo que presentó más casos fue de 25 a 34 años (26,67 %), seguido de la categoría entre los 35 a 54 años (20 %), hallazgos que concuerdan con otros estudios (Arias, 2010; López, 2006; Rubí, 2009), donde se describe el promedio de edad de 34,8 a 43,8 años. Lo que probablemente se deba a que la condición de tener una actividad laboral pueda ser un factor de riesgo para el rechazo del tratamiento por la falta de apego al seguimiento de la enfermedad y a una buena adherencia. En el estudio de TB sensible ya mencionado (Jaramillo. G., et al.,) los grupos etarios que presentaron más casos fueron de 35 a 44 años (18,42 %) y de 45 a 64 años (17,1 %) con un promedio de 45,99 años. Este fenómeno observado de que tanto la TB sensible, como la resistente se encuentren mayormente presentes en la población económicamente activa, provoca impactos individuales, familiares, económicos y sociales.

Cuando se realizó la comparación de grupo etáreo y género de esta investigación, se observó en el sexo femenino un predominio en el rango de menor edad en relación a los varones; esto es, entre 18 – 34 años en mujeres y entre 25 -54 años en varones. Aunque no hubo una significancia estadística (p=0.14), este hallazgo podría estar en relación a que en etapas más tempranas de mujeres adultas jóvenes, al encontrarse en fase reproductiva, su cuidado se concentra mayormente en sus hijos que en sí misma, lo cual ocasionaría una mala adherencia al tratamiento y consecuentemente una resistencia a las drogas.

En cuanto se refiere al nivel de instrucción, se evidenció un predominó en el nivel de educación secundaria (38,33%), seguida de la primaria (33,33%) y el nivel técnico-superior en un 23,33%. En los trabajos de Dávila, (2015) y Laurente, (2010) la mayoría de personas tenían estudios secundarios. En el estudio de Rojas, (2013) la mayor parte de la población de estudio presentó instrucción primaria. Los resultados obtenidos en este estudio, puede deberse a que al tener este grado de instrucción el personal de salud da por entendido la capacidad de compresión con respecto a las complicaciones de la enfermedad y por otro lado la falta de interés en el seguimiento del tratamiento por parte de estos pacientes.

En lo que respecta a la ocupación la mayoría de pacientes realizaban alguna actividad (96,66 %); pero los datos analizados evidencian una gran heterogeneidad, lo que no permite una agrupación por actividades laborales, y por ende no correlacionarlas con adecuada fiabilidad con otros estudios.

En relación al lugar de procedencia, más de la mitad de los pacientes TB-DR provenían de la Sierra del Ecuador (58%), de la zona urbana, así como de las provincias de Santo Domingo de los Tsáchilas y Pichincha. Explicación que se debe a la localización del HPAS en la ciudad de Quito, siendo esta casa de salud un centro de referencia principalmente del país.

Los hábitos tóxicos analizados en esta investigación, reflejan que de 60 expedientes solo se registraron en 14 (23,33%), consumo de tabaco, alcohol y drogas en un 15 %, por lo tanto al ser una muestra muy pequeña, no se encontró relevancia con respecto a esta variable, como se menciona en varios estudios (Bonilla, 2016; Rodríguez, 2013; Soza Pineda, Pereira, & Barreto, 2005), donde se describe que el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco, drogas ilícitas, son factores de riesgo para desarrollar TB-DR.

De las comorbilidades encontradas, los pacientes con DM tuvieron OR=1,36 (IC=95% = 0,64-2,90) veces más de tener TB-DR, al comparar con los resultados de TB sensible de la población del HPAS estudiada por Jaramillo G, et al.; alcanzando una asociación estadísticamente importante. Estos hallazgos coinciden con los del metanálisis realizado por Liu et al., (2017), donde se identificó una asociación significativa entre DM y TB-DR, (OR=1,71; IC del 95% = 1,32 – 2,22); los de Salindri et al., (2014) quienes encontraron igualmente asociación entre las dos patologías (OR= 2,51; IC del 95% = 1,00 – 6,31); y el de Valencia, (2015) en la zona Nº 9 de nuestro país, que encontró una asociación positiva de cinco veces el riesgo de tener TB-MDR (OR= 5,08; IC 95% = 1,01-25,45) en pacientes diabéticos.

Esta asociación puede hallarse favorecida por el mal control de la DM dada por múltiples factores como: mala adherencia al tratamiento, falta de seguimiento de los pacientes, entre otros; que afectan la respuesta de la inmunidad celular, destacando la alteración en la función de los neutrófilos. Además, la hiperglucemia por si sola puede crear un ambiente favorable para el crecimiento bacteriano y el incremento de la virulencia de varios microorganismos, que se acompaña de la ya conocida inflamación de bajo grado propia de las enfermedades metabólicas y subclínicas (Geerlings & Hoepelman, 1999). Es decir que la DM aumenta la susceptibilidad a la TB-DR a través de varios mecanismos.

En relación a la presencia de otras comorbilidades, la coinfección con VIH/SIDA alcanzó un 3,33%, del 100% de tamizaje, recalcando que estos pacientes ya tenían diagnóstico previo y se encontraban en tratamiento antirretroviral; esto se relaciona con lo hallado en otros estudios

(Cabrera, 2017; Pedraza, LM; García, Ca; Muñoz, 2012), y como se documenta en la literatura la estrecha relación entre estas patologías permanece aunque sea en una mínima cantidad. Desde el punto de vista inmunológico esta correlación se da en pacientes VIH por: la disminución de CD4+, T1 e interferón alfa, deterioro del factor de necrosis tumoral (TNF) que facilita la supervivencia bacteriana y en personas con TB se ha reportado la presencia de un microambiente que facilita la infección por VIH por el aumento de la expresión de co-receptores CCR5 y CXCR4 regulados por el *M. tuberculosis;* de las citoquinas pro-inflamatorias, especialmente TNF y la baja regulación de CCL5 (Rios & Verón, 2018), de tal manera que favorecen el desarrollo de TB.

Al analizar los antecedentes epidemiológicos de TB, en el presente trabajo más de las tres cuartas partes tuvo antecedentes personales (OR=8) y de tratamiento antituberculoso con 3,5 veces más riesgo de TB-DR y solo una tercera parte antecedentes familiares (33,33%). En un estudio realizado en Perú encontraron que los pacientes con antecedentes de TB presentaron 10,96 veces más posibilidades de drogoresistencia (Bravo & Salinas, 2018), en concordancia con Casal et al,. En otras series (Chiang, Centis, & Migliori, 2010; Faustini, Hall, & Perucci, 2006; Torres, Francoi, Franco, & Zapata, 2014) los pacientes antes tratados tuvieron entre 10 a 13 veces mayor riesgo de tener TB-DR, frente aquellos que no tenían antecedente de tratamiento. De igual forma se observó en estudios de Avalos et al., Torres et al., que el contacto con un paciente portador de TB, ocasiona riesgo alto de drogoresistencia, teniendo relación este dato con los antecedentes familiares. Situaciones que conllevan e incrementan la mayor posibilidad de resistencia.

Del total de pacientes con diagnóstico de TB-DR, el 20% corresponden a casos nuevos. Resultados parecidos a los encontrados en Chile (26 %) (Araya, 2014), y en contraste con los hallazgos de Argento, (2016) en Argentina; donde se reportaron el 88,5% de estos nuevos casos. Siendo los porcentajes de la presente investigación bajos en proporción a los casos antes tratados de antecedentes personales, familiares y de tratamiento, resulta importante el análisis aportado para optimizar la disminución de esta tendencia en el tiempo.

Podemos observar también que la tercera parte recayeron durante los 6 primeros meses de tratamiento, con un segundo pico al año (13,33%); lo cual concuerdan con lo observado por Boonsarngsuk, Tansirichaiya, & Kiatboonsri, (2009) donde la tendencia fue mayor en los primeros meses; y, con los de Oliveira (2000); Rojas, Andrés; Zuleta, Jessica; Perdomo,

(2011), quienes reportaron recaídas en el primer año posterior al egreso. Por ello, es importante realizar el seguimiento estrecho del tratamiento del paciente con TB-DR en los primeros meses y posteriormente asegurarnos que efectivamente el paciente se haya curado, llevándose un monitoreo bacteriológico durante el primer año luego de haber egresado de un esquema de tratamiento.

Consecuentemente, de estos casos antes tratados, el 80 % fueron fracaso del tratamiento inicial. Así mismo, Becerra et al., n.d., determinó que este antecedente es un predictor independiente de TB-DR. Otros estudios (Pérez, Vargas, M, Martínez, Torres, & Villarreal, 2002) demostraron que hubo fracaso a la terapia (84 %) en pacientes que tuvieron mayor número de tratamientos previos por inadecuada adherencia. Además el prolongado tiempo de tratamiento en pacientes que reciben esquema 1 y posteriormente esquema 2, es otro factor contribuyente al desarrollo de resistencia (Espinal et al., 2000). De tal manera, los datos relacionados con los estudios anotados anteriormente indican que se debe fortalecer la vigilancia mediante el cultivo y las pruebas de sensibilidad ante cualquier sospecha de fracaso de tratamiento.

Otro factor determinante para el aparecimiento de la drogoresistencia, fue el abandono del tratamiento por al menos una vez, así como también, la pérdida de seguimiento recuperado. Diversas investigaciones (Almeida da Silva, Osório, Reinhardt, de Souza Fonseca, & Dellagostin, 2001; Fregona et al., 2017; Leimane et al., 2005; Souza et al., 2006) reafirman que el antecedente de abandono o tratamiento irregular con fármacos antituberculosos es un factor de riesgo importante para farmacoresistencia, mencionándose como más relevantes el uso de 5 o más drogas mayores de tres meses.

A nivel mundial, se han ejecutado enormes esfuerzos para mejorar las pruebas diagnósticos y terapéuticos en el manejo de la tuberculosis drogorresistente, incrementándose aún más en los últimos años, por lo que conviene insistir, que el abandono al tratamiento, por su etiología multidimensional y multicausal, es un limitación importante que dificulta efectuar con veracidad los objetivos de la Estrategia Fin a la TB de la OMS (Bonilla, 2016); su abordaje priorizado, debe ser una estrategia aplicada desde diferentes ámbitos para desarrollar acciones preventivas, que contribuyan a generar actitudes positivas de parte de los pacientes, sus familias y el sistema de salud.

Al revisar los expedientes clínicos se encontraron signos y síntomas con prevalencia mayor, intermedia y menor. Entre los de mayor porcentaje (26,67% a 76,67%) se reportaron: tos, fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna. Si se campará con las investigaciones de Malaver, (2018); Pedraza, LM; García, Ca; Muñoz, (2012); Rojas, (2013), los hallazgos de los síntomas antes señalados también predominaron en estos estudios, lo que nos hace reforzar la importancia de estos 4 síntomas mencionados en la literatura con un alto valor predictivo negativo de 97,7%. (MSP, 2016). Como se puede ver en el presente estudio, en este grupo de mayor prevalencia se encuentra otros dos signos, que de presentarse en el contexto de un paciente con antecedentes de TB, debe ponernos en sobre aviso de una posible resistencia, esto es el murmullo vesicular disminuido y hemoptisis.

El IMC fue normal en la mayoría de los pacientes; semejante a los estudios de Avalos et al.; Marroquin H, Lepe A; Rojas, en pacientes TB-DR. La importancia de conocer el IMC al ingreso y de manera periódica, es importante para asegurar un aporte de nutrientes adecuados, rico en proteínas de alto valor biológico, además de recibir la evaluación oportuna del especialista con el fin de evitar complicaciones de origen nutricional.

En relación a las características bacteriológicas el 76,67% de baciloscopías fueron positivas previas al tratamiento y el 65% pos tratamiento, esto se relaciona con los estudios de (Amado, 2007; Dávila, 2015; DeRiemer et al., 2005) que encontraron un porcentaje elevado mayor al 50 % de baciloscopías positivas al inicio del tratamiento. Dato interesante para la Salud pública y desde el punto de vista epidemiológico, a tomar en cuenta, para prevenir la transmisión de esta patología, ya que este examen realmente no es indicador de resistencia, si no de presencia de enfermedad activa.

El Genexpert resultó de gran relevancia para el diagnóstico de drogoresistencia en general y de resistencia a rifampicina en particular, tanto en paciente con baciloscopia positiva como negativa. Peñata, Salazar, Castaño, Bustamante, & Ospina, (2016) en su artículo, mencionan que el Genexpert es una herramienta útil en el diagnóstico certero de la tuberculosis sobre todo cuando es extrapulmonar. En un estudio de costo efectividad en Sur África, India, Unganda (Vassall et al., 2011) y España (Herráez & et al, 2017), indicaron la aplicación de esta tecnología como método de cribado, para mejorar la calidad de vida de los pacientes con TB-DR para permitir un tratamiento adecuado sin demoras. El Genexpert es una prueba

imprescindible por su alta sensibilidad y especificidad (88% y 99%). (Herrera, Arias, Ruiz, & col, 2017)

Tomando en cuenta que la resistencia a los medicamentos antituberculosos es un factor que ha complicado las acciones de control de TB y se ha convertido en un problema emergente de salud pública en diferentes países, la OMS contempla en sus lineamientos que debe realizarse cultivo y PSD, priorizada a los que tienen factores de riesgo para TB-DR, y al 100 % de los pacientes con tratamiento previo (Dirección General de Epidemiología, 2012; Peláez, 2017). En esta investigación se cumplió estas expectativas ya que el 100 % de los pacientes en nuestro trabajo tuvieron cultivos, con reportes positivos pre tratamiento, permitiendo evidenciar las respectivas resistencias según las PSD, respecto a la realización de cultivos pos tratamiento, solo el 13% de cultivos persistieron positivos, desconociendo los resultados del 21,67% por diferentes razones: algunos pacientes fueron contrareferidos a su zona de residencia para continuar la terapéutica, un paciente solicitó alta voluntaria y 2 abandonaron el hospital sin autorización. Presentándose estas dos últimas situaciones como factores que dificultan estimar adecuadamente la magnitud de la resistencia y por ende entorpecer las acciones en salud pública.

De los 60 pacientes que se analizaron, las resistencias farmacológicas presentes de mayor a menor frecuencia fueron: rifampicina (93,33 %), isoniacida (41,60 %), estreptomicina (13,33 %), pirazinamida (6,67 %), etambutol (5 %) y levofloxacina (1,67 %). De los tipos de resistencia: el 58 % fue a rifampicina y el 37% fueron MDR. Lo cual evidenció las características drogoresistentes de las cepas diseminadas en este grupo de estudio. En poblaciones similares a la nuestra, como México(Cuevas, 2012; Juárez, 2013) y Brasil (Fregona et al., 2017), reportaron TB-MDR, con frecuencia alta para la isoniacida (83,1% ; 28,1%; 8,3%) y rifampicina (69,9%; 16,4%; 5,7%); en cambio en Guatemala (Peláez, 2017) reportó TB-DR con mayor monoresistencia a estreptomicina (11%). En estudios nacionales se encontró MDR a isoniacida y rifampicina en el 41,97 %, seguida de la estreptomicina (43,52%) en combinación con los otros fármacos de primera línea (Tobar, n.d.).

La droga que reportó mayor resistencia fue la rifampicina, seguido de la isoniacida; lo cual es preocupante porque estos medicamentos conforman la parte fundamental del esquema de primera línea de TB, no solamente en Ecuador sino en otros países en vías de desarrollo. Desafortunadamente una limitante es que en nuestro país no existen estudios que vinculen la

epidemiología conocida con la molecular, esenciales para conocer el perfil de resistencia y tipo de cepas circulantes, para desarrollar mejores estrategias de control y manejo de drogoresistencias.

En el análisis de los exámenes de laboratorio, se encontró un predominio de anemia en 73,33%, coincidiendo con estudios como el de Díaz & Laniado, (2016); Tacuri & Picòn, (2017) en los que prevaleció está alteración Considerando que la anemia de la TB es principalmente normocitica normocrómica por tratarse de una enfermedad crónica; como también de tipo microcítica que se puede deber a varios factores: déficit de hierro, de vitamina B12, de ácido fólico y eritropoyetina (Sans, Raebel, & Corrons, n.d.). Por lo que es un dato que no se debe subestimar en futuras investigaciones, como un factor predisponente y acompañante de desnutrición. En menor porcentaje se reportó: leucocitosis, leucopenia, linfocitosis, linfopenia leve, trombocitosis y trombocitopenia, que debido al tamaño de la muestra no influyeron en la caracterización de laboratorio.

Se reportó falla renal en un 18,33 %, hiperuricemia en 60,08 %, sin significancia estadística, ya que en este estudio se presentaron por efectos adversos a los anti-TB, más no por la enfermedad, pero si reflejaron como una de las causas para la modificación del esquema de tratamiento iniciado par TB-DR.

Las alteraciones en el perfil hepático que tuvieron valor estadístico para determinar injuria hepática leve según la clasificación de DILIN fueron: FA (8,33 %), TGO (13,33%) TGP (53,33 %) y GGT (18,33 %). Estas anomalías se deben a diferentes causas como: hepatoxicidad a isoniazida, rifampicina, y pirazinamida, infiltración hepática, hígado graso y comorbilidades. Existen factores que la incrementan tal es el caso del alcoholismo, hepatopatía previa, desnutrición (Cortés Luis & Montoro M, 2008), el uso concomitante de isoniacida y rifampicina que elevan la incidencia de hepatotoxicidad. (Kheirollah, 2006). Sin embargo los datos de esta serie no son comparables ya que el perfil hepático no fue analizado desde un punto evolutivo de la enfermedad, por lo que no se definió las causas para una cotejo respectivo.

La hipoalbuminemia, uno de los parámetros que miden el estado nutricional, se presentó en 54 (90 %) pacientes, similar a lo reportado por Tomás Rivera et al., (2014). En general, la TB está relacionada con la desnutrición (Dávila, 2015); ya que es una patología predisponente y a

su vez consecuente de TB (Bhargava et al., 2013). Este hallazgo nos indica que en todo paciente con TB-DR se debe hacer una valoración nutricional completa.

Los hallazgos de imagen los hemos clasificado de manera arbitraria: en porcentajes mayores, intermedios y menores; correspondiendo al primer grupo los infiltrados y cavernas; en los hallazgos intermedios se encuentran las bulas, adenopatías y fibrosis. Similares a los reportados en diversos estudios (Ortega, Villarreal, Salazar, & Torres, 2001; Rojas, 2013; Souza et al., 2006; Tomás et al., 2014). Por lo que se puede ratificar que la persistencia de estas imágenes nos ponen en avisó que se trata de un paciente con TB-DR, de larga evolución.

Para finalizar, la información recabada en este estudio abre campo hacia nuevas interrogantes, ya que cada una de estas variables, tiene una amplia variedad de factores que desencadenan o empeoran la enfermedad y que pueden abordarse en trabajos de investigaciones posteriores.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES:

- El presente estudio muestra que la epidemiología y las características clínicas del grupo de pacientes con TB-DR del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, son similares a las descritas en diferentes estudios.

- En el perfil epidemiológico de TB-DR se pone en evidencia que existe predominio en el sexo masculino; el grupo etáreo comprendido entre los 25 - 34 años fue el de mayor porcentaje y de 35 - 54 años en menor frecuencia. En el género femenino se observó una prevalencia mayor en los 18 -34 años. La educación secundaria, la actividad económica en diversas ocupaciones, la zona urbana y la región Sierra fueron las variables que más prevalecieron. El tratamiento previo utilizado en la mayoría de los pacientes fue el esquema 1.

- El sitio de localización fue predominantemente pulmonar. Entre las características clínicas los síntomas predominantes fueron: tos, fiebre, pérdida de peso, murmullo vesicular disminuido, hemoptisis y diaforesis nocturna. La mayoría de pacientes presentaron un estado nutricional normal, con un porcentaje menor de desnutrición. La DM fue la comorbilidad más frecuente.

- En los datos de laboratorio clínicos prevalecieron la anemia y hipoalbuminemia.

- El 100% de los pacientes con TB-DR presentaron Genexpert y cultivos positivos pre tratamiento. El reporte de las pruebas de sensibilidad mostraron que el *M. tuberculosis* de este grupo tuvo mayor resistencia farmacológica a rifampicina, seguida de isoniacida.

- Los infiltrados y las cavernas pulmonares, fueron los signos radiológicos que predominaron en este grupo de pacientes.

- Los factores asociados a la drogoresistencia en estos pacientes fueron: el antecedente de TB familiar, personal y de tratamiento previo antituberculoso, fracaso de tratamiento, recaída, número de abandonos y la asociación con la DM.

CAPÍTULO VII

RECOMENDACIONES:

- Debería implementarse un formato detallado de los antecedentes epidemiológicos y clínicos de los pacientes TB-DR, ya que muchos de ellos se omiten en la interrogación del paciente. Esto facilitaría el acceso a los datos necesarios en las historias clínicas tanto para el seguimiento y el tratamiento, como también, para futuras investigaciones.

- Los resultados muestran claramente que la mayoría de pacientes han cursado estudio secundario e incluso superior; pero hace falta saber si en realidad tienen conocimiento mínimo acerca de la enfermedad o, teniéndola no le dieron la importancia debida. Por lo que es conveniente que se realicen estudios basados en encuestas que exploren el conocimiento de la población.

- Se debe implementar y fortalecer las medidas de capacitación e información hacia los pacientes con TB-DR.

- Tal como se evidenció en los resultados, la TB-DR es tratable y curable; por lo que principalmente en los sitios de salud de menor nivel de atención, donde no se cuenta con todos los recursos para el diagnóstico, mientras se espera los resultados de las pruebas de sensibilidad. Ante la sospecha de resistencia debe enfatizarse más en la sintomatología persistente que presente el paciente y mejorar las medidas preventivas para evitar a transmisión.

- Es importante el adecuado control de los datos de laboratorio clínico con el fin de optimizar el seguimiento y tratamiento del paciente.

- Las autoridades de salud deberían efectivizar los reportes de los estudios moleculares de perfiles de resistencias, para prever y conocer que cepa es la diseminada en cada región del país y tomar los respectivos correctivos.

- Se recomienda en futuras investigaciones prospectivas el estudio de factores de riesgo como los mencionados en el marco teórico, entre estos: ausencia de conversión

bacteriológica, terapia con menos de tres medicamentos, dosis inapropiada o problemas de mala absorción, lesión cavitaria extensa, etc.

- Mejorar las estrategias de campañas de adherencias al tratamiento sobre todo en pacientes que ya han presentado un abandono, y en los pacientes que han sido egresados como curados mantener el seguimiento hasta un año con baciloscopías y si fuera necesario cultivos, ya que fue el tiempo donde se han reportado recaídas. Además de mantener una adecuado información para la estrategia fin al tuberculosis

LIMITACIONES:

- La falta de registro de datos de los hábitos tóxicos de los pacientes, de exámenes iniciales como los que se incluyeron en el estudio, limitó una mayor profundización de la investigación respecto a estas variables.
- No se contó con todos los reportes de imagen en los pacientes, lo que limito la caracterización de una forma más amplia.
- No se determinó la causa principal de abandono de tratamiento, por no contar en los registros de las historias clínicas.

BIBLIOGRAFÍA:

Acosta, C. D., Rusovich, V., Harries, A. D., Ahmedov, S., van den Boom, M., Dara, M., … Menzies, D. (2014). Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in Mycobacterium tuberculosis, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *2*(1), 1–2. https://doi.org/10.1136/bmj.h111

Ahmad, S. (2011). Pathogenesis , Immunology , and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection, *2011*. https://doi.org/10.1155/2011/814943

Aidar, O. et al. (2010). *Guías de diagnóstico , tratamiento y prevención de la tuberculosis*.

Aithal, G. P., Watkins, P. B., Andrade, R. J., Larrey, D., Molokhia, M., Takikawa, H., … Daly, A. K. (2011). Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *89*(6), 806–815. https://doi.org/10.1038/clpt.2011.58

Alcaide, F., Esteban, J., González-Martin, J., & Palacios, J. J. (2017). Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*, *35*(8), 529–535. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.04.008

Almeida da Silva, P. E., Osório, M., Reinhardt, M. C., de Souza Fonseca, L., & Dellagostin, O. A. (2001). Drug resistance of strains of Mycobacterium tuberculosis isolated in Brazil11Present address: Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina Domingos Miral SN50009, Universidad de Zaragoza, Spain. *Microbes and Infection*, *3*(13), 1111–1113. https://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01471-X

Amado, J. (2007). *Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de mayo , Lima- Perú*.

Andrade, R. (2012). *Hepatopatía inducida por fármacos*.

Araya, A. (2014). *“ Descripción De La Tuberculosis Multidrogoresistente En Chile , Periodo 2008* -.

Argento, M. C. (2016). *Tuberculosis Multirresistente : Situación Epidemiológica en un*

Hospital de tercer nivel de la Ciudad de Rosario.

Arias M, C. A. (2015). *CONOCIMIENTO Y PRÁCTICAS DE MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD PARA LA PREVENCIÓN DE TUBERCULOSIS NOSOCOMIAL EN EL PERSONAL DE SALUD DE LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA, INFECTOLOGÍA, EMERGENCIAS, IMAGENOLOGÍA, LABORATORIO CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DEL HOSPITAL ENRI*.

Arias, S. J. (2010). *"Tuberculosis Multirresistentes en Argentina."*

Avalos, A., Imán, F., Virú, M., Cabrera, J., Zárate, A., & Meza, M. (2014). Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *Anales de La Facultad de Medicina*, *75*(4), 233–236. Retrieved from file:///scielo.php?script=sci%7B_%7Darttext%7B&%7Dpid=S1025-55832014000300004%7B&%7Dlang=pt

Baghaei, P., Marjani, M., Javanmard, P., Tabarsi, P., & Masjedi, M. R. (2013). Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *12*(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-58

Becerra, M. C., Appleton, S. C., Franke, M. F., Chalco, K., Arteaga, F., Bayona, J., … Atwood, S. S. (n.d.). Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis : a retrospective cohort study. *The Lancet*, *377*(9760), 147–152. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61972-1

Becerra, M. C., Freeman, J., Bayona, J., Shin, S. S., Kim, J. Y., Furin, J. J., … Farmer, P. E. (2000). Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *4*(2), 108–114.

Bell, L. C. K., & Noursadeghi, M. (2017). Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nature Reviews Microbiology*, *16*, 80. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128

Bhargava, A., Chatterjee, M., Jain, Y., Chatterjee, B., Kataria, A., Bhargava, M., … Menzies, D. (2013). Nutritional Status of Adult Patients with Pulmonary Tuberculosis in Rural Central India and Its Association with Mortality. *PLoS ONE*, *8*(10), 1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077979

Bonilla, C. (2016). *FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL ABANDONO DEL*

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN LA REGIÓN CALLAO , PERÚ , AÑOS 2010-2012. *Tesis*.

Boonsarngsuk, V., Tansirichaiya, K., & Kiatboonsri, S. (2009). Thai drug-resistant tuberculosis predictive scores, *50*(4), 378–384.

Bravo, J., & Salinas, C. (2018). Risk Factors Associated With Multidrogosistent Tuberculosis in Hospital Ii Vitarte Essalud During the Period January 2010 - December 2016. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, *18*(1), 10–15. https://doi.org/10.25176/RFMH.v18.n1.1263

Brossier, F., Guindo, D., Pham, A., Reibel, F., Sougakoff, W., Veziris, N., & Aubry, A. (2016). Test for Detection of Resistance to Second-Line Drugs in Multidrug- Resistant Mycobacterium tuberculosis Complex Strains. *Journal of Clinical Microbiology*, *54*(6), 1573–1580. https://doi.org/10.1128/JCM.00051-16.Editor

Cabrera, E. (2017). *FACTORES ASOCIADOS A RIESGO DE MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR NO ADHERENTES AL TRATAMIENTO*.

Caminero, J. A. (2010). STATE OF THE ART Multidrug-resistant tuberculosis : epidemiology , risk factors and case fi nding, *14*(4), 382–390.

Caminero, J. A., Cayla, J. A., García-García, J.-M., García-Pérez, F. J., Palacios, J. J., & Ruiz-Manzano, J. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Archivos de Bronconeumología*, *53*(9), 501–509. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006

Cardona, P.-J. (2018). Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis, *36*(1), 38–46.

Casal, M., Vaquero, M., Rinder, H., Tortoli, E., Grosset, J., Rüsch-Gerdes, S., … Jarlier, V. (2005). A Case-Control Study for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Risk Factors in Four European Countries. *Microbial Drug Resistance*, *11*(1), 62–67. https://doi.org/10.1089/mdr.2005.11.62

Chapter 2 Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. (2012). Chapter 2 Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis, 19–44. Retrieved from https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter2.pdf

Chiang, C.-Y., Centis, R., & Migliori, G. B. (2010). Drug-resistant tuberculosis: Past, present, future. *Respirology*, *15*(3), 413–432. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01738.x

Chung-Delgado, K., Guillen-Bravo, S., Revilla-Montag, A., & Bernabe-Ortiz, A. (2015). *Mortality among MDR-TB cases: Comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors*. *PLoS ONE*. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119332

Coinfección TB/VIH Guía Clínica Regional. (2017).

Coitinho, D. C., Martín, R. S., Mier, C., Rodríguez, R., Torres, S. Z., & Rivas, C. (2007). Utilidad de la dosificación de adenosin deaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis, *23*, 19–24.

Coord, S. A., Herrero, M. B., Greco, A., & Ramos, S. (2011). Factores asociados a la no-adherencia al tratamiento de la tuberculosis : revisión de la literatura, 1–37.

Cortés Luis & Montoro M. (2008). Sección 6. *Medicina y Laboratorio*, *14*(11–12), 2009–2009.

Cuevas, B. (2012). *Caracterización molecular de cepas de Mycobacterium tuberculosis drogorresistentes en el estado de Veracruz*.

Cuevas, B., & Zenteno, R. (2010). Tuberculosis drogorresistente: mecanismos moleculares y mtodos diagnsticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*, *28*(9), 621–628. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.12.005

Dávila, D. (2015). *PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE (TB-MDR) HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN*. UNIVERSIDAD SAN MARTIN DE PORRES.

DeRiemer, K., García-García, L., Bobadilla-del-Valle, M., Palacios-Martínez, M., Martínez-Gamboa, A., Small, P. M., … Ponce-De-León, A. (2005). Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis? *Lancet*, *365*(9466), 1239–1245. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74812-1

Díaz, T., & Laniado, R. (2016). Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos, *75*(2), 149–154.

Díez, J. de M., & Walther, R. Á.-S. (n.d.). *Neumología Clínica Neumología Clínica*.

Dirección General de Epidemiología. (2012). *Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las micobacteriosis [Tuberculosis y Lepra]*. *Direccion General De Epidemiologia*. Retrieved from www.dgepi.salud.gob.mx

Dookie, N., Sturm, A. W., & Moodley, P. (2016). Mechanisms of first-line antimicrobial resistance in multi-drug and extensively drug resistant strains of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Infectious Diseases*, *16*(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1906-3

Escombe, A. R., Oeser, C., Gilman, R. H., Navincopa, M., Ticona, E., Martinez, C., … Evans, C. A. (2007). The Detection of Airborne Transmission of Tuberculosis from HIV-Infected Patients, Using an In Vivo Air Sampling Model. *Clinical Infectious Diseases*, *44*(10), 1349–1357. https://doi.org/10.1086/515397

Espinal, M. A., Kim, S. J., Suarez, P. G., Kam, K. M., Khomenko, A. G., Migliori, G. B., … Rganiza, H. E. O. (2000). Standard Short-Course Chemotherapy for Drug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes in 6 Countries, *283*(19), 2537–2545. https://doi.org/10.1001/jama.283.19.2537

Espinoza, F., Guzmán, E., & Peregrino, G. (2017). Tuberculosis, la Peste Blanca: historia, literatura, arte y epidemiología. *Revista Médica de Los Petroleros Mexicanos*, (4), 68–81. Retrieved from http://www.pemex.com/servicios/salud/TuSalud/BoletinSalud/Documents/Revista 4/7.-PREV.MEDICA_tuberculosis.pdf

Esteban, D., Vivar, P., Josue, Y., Cruz, T., Ernesto, J., & Villasana, M. (2016). Diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis : Systematic analysis of literature and study of seven cases in the cervicofacial region Diagnóstico de tuberculosis extra pulmonar : Análisis sistemático. *Revista Odontológica Mexicana*, *20*(4), e258–e264. https://doi.org/10.1016/j.rodmex.2016.11.017

Falzon, D., Gandhi, N., Migliori, G. B., Sotgiu, G., Cox, H. S., Holtz, T. H., … Yim, J. J. (2013). Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: Impact on multidrug-resistant TB outcomes. *European Respiratory Journal*, *42*(1), 156–168. https://doi.org/10.1183/09031936.00134712

Faustini, A., Hall, A. J., & Perucci, C. A. (2006). Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: A systematic review. *Thorax*, *61*(2), 158–163. https://doi.org/10.1136/thx.2005.045963

Fourati, S. S., Mzid, H., Marouane, C., & Kammoun, S. (2015). Tuberculose multirésistante : épidémiologie et facteurs de risque. *Revue de Pneumologie Clinique*. https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.03.004

Fregona, G., Come, L. B., Moreire, C. M. M., Bussular, J. L., Dettoni, V. d V, Dalcomo, M. P., … Maciel, E. L. N. (2017). Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espirito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica*, *8*(3 PG-17-21), 1–11. https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006688

Geerlings, S. E., & Hoepelman, A. I. M. (1999). Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM), *26*, 259–265.

Giffin, R., & Robinson, S. (2009). *Addressing the Threat of Drug-Resistant Tuberculosis*. *National Acadamies Press*. https://doi.org/10.17226/12570

Guide, A. S., & Clinicians, F. O. R. (n.d.). Drug-Resistant Tuberculosis.

Guidelines, I. (2018). Investigative Guidelines 1., 1–17.

Herráez, Ó., & et al. (2017). Estudio de coste-efectividad del diagnóstico microbiológico de tuberculosis mediante geneXpert MTB / RIF ® ☪, *35*(7), 403–410.

Herrera, T., Arias, F., Ruiz, N., & col. (2017). *MANUAL OPERATIVO Implementación del GeneXpert MTB / RIF en el Programa de Tuberculosis*.

Jeon, D. (2015). Medical Management of Drug-Resistant Tuberculosis, *3536*, 168–174.

Juárez, M. (2013). *Caracterización de mutaciones en genes asociados a multi y extremodrogorresistencia en aislados clínicos de Mycobacterium tuberculosis procedentes de cuatro estados*.

Kant, S., Gupta, H., & Ahluwalia, S. (2015). Significance of Nutrition in Pulmonary Tuberculosis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *55*(7), 955–963. https://doi.org/10.1080/10408398.2012.679500

Kheirollah, G. E. K. M. H. G. S. (2006). Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados, *4*(3), 134–138.

Laurente, J. et al. (2010). Conocimiento y actitudes acerca de la transmisión y prevención de la tuberculosis en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. *Revista Peruana de Epidemiología*, *14*(1). https://doi.org/10.14718/RevArq.2013.15.1.9

Leimane, V., Riekstina, V., Holtz, T. H., Zarovska, E., Skripconoka, V., Thorpe, L. E., … Wells, C. D. (2005). Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: A retrospective cohort study. *Lancet*, *365*(9456), 318–326. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)70196-3

LEON, L. (1983). Historia de la tuberculosis en el Ecuador especialmente en Quito.

Leung, A. N., & Gamsu, G. (n.d.). Thoracic Tuberculosis : Findings in HIV-Seropositive, 687–691.

Light, R. W. (2010). Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*, *15*(3), 451–458. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x

Liu, Q., Li, W., Xue, M., Chen, Y., Du, X., Wang, C., … He, J. (2017). *Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis : a meta-analysis*. *Scientific Reports*. Springer US. https://doi.org/10.1038/s41598-017-01213-5

López, D. (2006). *"CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE." Biblioteca.Usac.Edu.Gt*. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA. Retrieved from http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8550.pdf

Luna, J. A. C. (2015). Revista Clínica Española Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Revista Clínica Española*, (xx). https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005

Maartens, G., Celum, C., & Lewin, S. R. (2014). HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*, *384*(9939), 258–271. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1

Macallan, D. C., McNurlan, M. A., Kurpad, A. V, de Souza, G., Shetty, P. S., Calder, A. G., & Griffin, G. E. (1998). Whole body protein metabolism in human pulmonary tuberculosis and undernutrition: evidence for anabolic block in tuberculosis. *Clinical Science (London, England : 1979)*, *94*(3), 321–331. https://doi.org/10.1042/cs0940321

Madrid, U. C. I. De. (2013). *Estudios de prevalencia (transversales)*. *departamento de Estadistica Universidad Carlos III de Madrid* (Vol. BIOESTADIS). Retrieved from http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/amalonso/esp/bstat-tema4.pdf

Malaver, J. (2018). *CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE*

PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE RESISTENTE DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNÁNUE LIMA, 2013 – 2017. UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA. https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.02.008

Manuscript, A. (2010). Epidemics, *9*(12), 737–746. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8.Tuberculosis

Marroquin H, Lepe A, E. (2009). *"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES ADULTOS Y NIÑOS CON DIAGNÓSTICO Y SOSPECHA DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE."* Universidad de San Carlos Guatemala.

Mathema, B., Andrews, J. R., Cohen, T., Borgdorff, M. W., Behr, M., Glynn, J. R., … Silk, B. J. (2018). Drivers of Tuberculosis Transmission, *216*(July). https://doi.org/10.1093/infdis/jix354

Médicas, F. D. E. C., Resistente, D. E. T. M., & Braun, R. M. (2008). No Title.

Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización. (2017).

Ministerio de salud pública. (2016). *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica (GPC) 2016*.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2018). *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica*. Retrieved from http://salud.gob.ec

Ministerio Proteccion Social, Instituto Nacional de Salud, & Organización Panamericana de la Salud. (2013). *Lineamientos para el Manejo Programátoco de pacientes con Tuberculosis Farmacorresistente*.

Monedero, I., Caminero, J. A., Bhavaraju, R., & Sanchez-Montalva, A. (2016). The changing landscape in drug resistant-tuberculosis: an analysis of recent advances. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *10*(6), 603–606. https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1164042

Nunn, A. J., Rusen, I. D., Van Deun, A., Torrea, G., Phillips, P. P. J., Chiang, C. Y., … Meredith, S. K. (2014). Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM):

Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *15*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-353

Odone, A., Houben, R. M. G. J., White, R. G., & Lönnroth, K. (2014). Diabetes and tuberculosis 3 The eff ect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets, *2*(September). https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70164-0

Oliveira, H. B. De. (2000). Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco, *7*(2), 232–241.

OPS/OMS, 2017. (2017). *TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE (TB-RR / MDR) EN LAS AMÉRICAS*.

Ortega, C., Villarreal, H., Salazar, M. a, & Torres, A. (2001). La imagen radiológica de la tuberculosis pulmonar en pacientes con farmaco-resistencia . Estudio comparativo, *60*.

Padmapriyadarsini, C., Shobana, M., Lakshmi, M., Beena, T., & Swaminathan, S. (2016). Undernutrition & tuberculosis in India: Situation analysis & the way forward. *Indian Journal of Medical Research*, *144*(JULY), 11–20. https://doi.org/10.4103/0971-5916.193278

Palmero, D. J., Labor, R. L., Jave, O., & Dalcolmo, M. P. (n.d.). *Guias latinoamericanas de diagnostico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*. *Asociación Latinoamericana de Tórax*.

Pedraza, LM; García, Ca; Muñoz, A. (2012). Caracterización de pacientes con tuberculosis y tuberculosis resistente a múltiples medicamentos en instituciones de tercer Characterization of patients with tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis in third level. *Enfermeria Global*, 129–138.

Peláez, M. (2017). *CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE RESISTENCIA A DROGAS ANTIFÍMICAS DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LOS AÑOS 2013-2015. GUATEMALA, 2017. TESIS DE POSGRADO*.

Peñata, A., Salazar, R., Castaño, T., Bustamante, J., & Ospina, S. (2016). Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real, *36*, 78–89.

Pérez, C., Vargas, M, Martínez, L., Torres, A., & Villarreal, H. (2002). Results of a 12-month regimen for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *International Journal of*

Tuberculosis and Lung Disease, *6*(12), 1102–1109.

Plan Estratégico Nacional. (2017).

Polit Decker Nicole. (n.d.). COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE EN LA PROVINCIA DEL GUAYAS.

Portnoy, D. A., Chen*, C., & Mitchell*, G. (2016). Strategies Used by Bacteria to Grow in Macrophages. *Microbiology Spectrum*, *4*(3), 1–22. https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0012-2015

Report, G. T. (2017). *TUBERCULOSIS*.

Rios, C., & Verón, G. (2018). La Tuberculosis e infección por VIH / sida : una visión panorámica Tuberculosis and HIV / AIDS : an overview, (April 2017).

Rodríguez, L. (2013). Factores De Riesgo Para Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente En La Región La Libertad, Perú. *Universidad Nacional de Trujillo*, 1–7.

Rojas, Andrés; Zuleta, Jessica; Perdomo, J. (2011). FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS FÁRMACO- RESISTENTE EN EL DEPARTAMENTO DEL HUILA.

Rojas, J. (2013). *Caracteristicas Clinico Epidemiologicas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente en la Region Loreto de Enero del 2010 a Diciembre del 2012*. *Read*.

Rosario, M., & Moreno, M. (2015). *SUPLEMENTOS DIETÉTICOS : ESTUDIO DE LOS*.

Rubí, A. (2009). *Prevalencia de tuberculosis en contactos de pacientes con TB-MDR*. *1*. Retrieved from http://www.uv.mx/msp/files/2012/11/AlbertoRubiGarcia.pdf

Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Dominguez JA, et al. (2008). Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*, *44*(10), 551–566. https://doi.org/10.1157/13126836

Salindri, A. D., Kipiani, M., Kempker, R. R., Gandhi, N. R., Darchia, L., Tukvadze, N., … Magee, M. J. (2014). Diabetes Reduces the Rate of Sputum Culture Conversion in Patients With Newly Diagnosed Multidrug-Resistant Tuberculosis, 1–10. https://doi.org/10.1093/ofid/ofw126

Sampieri, D. R. H., Fernández, D. C., & Baptista, D. M. del P. (2014). *METODOLOGÍA de la investigación*.

Sans, S., Raebel, C. B., & Corrons, J. L. V. (n.d.). *Hematologia c l í n i c a*.

Seifert, M., Catanzaro, D., Catanzaro, A., & Rodwell, T. C. (2015). Genetic mutations associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis: A systematic review. *PLoS ONE*, *10*(3), 1–13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119628

Simon, V., Ho, D. D., & Karim, Q. A. (2006). Seminar HIV / AIDS epidemiology , pathogenesis , prevention , and treatment.

Solá, E., Rivera, C., Mangual, M., Martinez, J., & Rivera, K. (2016). *Diabetes mellitus : an important risk factor for reactivation of tuberculosis*. https://doi.org/10.1530/EDM-16-0035

Southeastern National Tuberculosis Center (SNTC). (2008). Drug-Resistant Tuberculosis, A survival Guide for clinicians. *Tuberculosis*.

Souza, M. B. de, Antunes, C. M. de F., & Garcia, G. F. (2006). Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do Mycobacterium tuberculosis, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *32*(5), 430–437. https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000500010

Soza Pineda, N. I. . b, Pereira, S. M. ., & Barreto, M. L. . (2005). Dropout from tuberculosis treatment in Nicaragua: The results of a comparative study [Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: Resultados de un estudio comparativo]. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, *17*(4), 271–278. https://doi.org/10.1590/S1020-49892005000400008

Steingart, K., Schiller, I., Horne, D., Pai, M., Boehme, C., Dendukuri, N., … Dendukuri, N. (2014). Xpert ® MTB / RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review) Xpert ® MTB / RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2014*, (1). https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub3.Copyright

Suárez, I. S., & Suárez, K. S. (2013). Evaluación de la promoción del programa de control de tuberculosis de influencia del centro de salud# 3 MSP Santa Rosa Salinas 2012-2013. Retrieved from http://www.repositorio.upse.edu.ec/handle/46000/1093

Tacuri, L., & Picòn, L. (2017). *Características Epidemiológicas De Las Personas Con Diagnóstico De Tuberculosis Multidrogo Resistente Atendidas En El Hospital Santa Rosa. Puerto Maldonado, 2010 - 2015*.

Tobar, C. (n.d.). *U Iversidad De Guayaquil Escuela De Postgrado*.

Tomás, L., Varujan, Gregorio, Oviedo, E., Acosta, Alejandra, Martín, Augusto, Granados, M., & Trossero, Maria, Castro, P. (2014). Características epidemiológicas de pacientes con tuberculosis en el Hospital Tránsito Cáceres de Allende. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, *14*(4), 404411.

Torres, J., Francoi, L., Franco, H., & Zapata, R. (2014). Factores de riesgo en la aparición de multidrogo pulmonar. *Rev Méd Panacea*, *4*(2), 31–35.

TUBERCULOSIS., D. E. L. A. (2010). M. D. N. Y. P. P. E. C. D. LA. (2010). Medios de diagnóstico, detección de casos y tratamiento. *Manual De Normas Y Procedimientos Para El Control De La Tuberculosis*, 14,15,42,43,64,65,67.

Valencia, D. (2015). *"ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y TUBERCULOSIS EN LAS UNIDADES DE SALUD DE LA COORDINACIÓN ZONAL 9."* https://doi.org/10.15713/ins.mmj.3

Vargas, R., & Ante, L. A. (2013). Tuberculosis : Una Enfermedad De Ayer , De Hoy Y Del Futuro Past , Present and Future of Tuberculosis, *35*(3), 227–236.

Vassall, A., van Kampen, S., Sohn, H., Michael, J. S., John, K. R., den Boon, S., … Cobelens, F. (2011). Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Medicine*, *8*(11). https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001120

WHO. (2013). Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children: Policy update. *World Health Organisation*, 1–79. https://doi.org/ISBN 978 92 4 150633 5

WHO. (2015). Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era. *WHO Press*, (April), 19.

WHO. (2016). *Global Tuberculosis Report 2016*.

ANEXO Nº1

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS DROGORESISTENTE (TB-DR) ATENDIDOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL ¨PABLO ARTURO SUÁREZ¨ DURANTE EL PERIODO 2013-2016.		
HISTORIA CLINICA		
DATOS GENERALES		
Edad		
Sexo	Masculino	
	Femenino	
Raza	Mestizo	
	Afrodescendiente	
	Indígena	
	Montubios	
	Blancos	
	Otros	
Estado Nutricional	Peso:	
	Talla:	
	IMC:	
Lugar de Residencia	Costa:	
	Sierra:	
	Oriente:	
Zona de Vivienda	Urbano	
	Rural	
Nivel de Instrucción	Analfabeto	
	Primaria	
	Secundaria	

	Técnico/ Superior	
Trabajo	Si	
	No	
Hábitos Tóxicos	Alcohol Si No	
	Tabaco Si No	
	Drogas Si No	
	Otras Si No	
	Describir:	
Antecedentes patológicos personales	Desnutrición	
	DM	
	VIH/SIDA	
	HTA	
	ERC	
	Enfermedad hepática	
	Otras/ Describir:	
PPL	Anterior	
	Actual	
Antecedente TB en la familia	Si	
	No	
Antecedentes patológicos personales de TB	Si	
	No	
Antecedentes de tratamiento TB	Si	
	No	
Caso nuevo	Si	

	No	
Recaída	Si	
	No	
Fracaso de Tratamiento	Si	
	No	
Pérdida en el seguimiento recuperado	Si	
	No	
Abandono de tratamiento	Si	
	No	
Tiempo en el cuál presentaron recaída luego de terminado el tratamiento	1- 6 meses	
	7 - 11 meses	
	1 año	
	≥ 2 años	
Número de abandonos de tratamiento	1 vez	
	2 veces	
	3 veces	
	4 veces o más	
Esquema de tratamiento para TB	Esquema 1	
	Esquema 2	
	Esquema 3	
Lugar de tratamiento TB	Unidad de salud	
	Subcentro de salud	
	Centro de salud	
	Hospital	
Hallazgos Clínicos iniciales	Signos	
	Síntomas	
Baciloscopia positiva previo tratamiento	Si	
	No	

Baciloscopia negativa luego de tratamiento	Si	
	No	
Genexpert	Detectado (Resistencia)	
	No Detectado	
	No se realizó	
Cultivos de esputo u otros líquidos corporales previo tratamiento	Positivo	
	Negativo	
Cultivos de esputo u otros líquidos corporales, luego de tratamiento	Positivo	
	Negativo	
Diagnóstico de hospitalización	Pulmonar	
	Extrapulmonar	
Tratamiento iniciado en hospitalización	Esquema estandarizado	
	Esquema resistencia RH	
	Esquema individualizado	

LABORATORIO CLÍNICO

BIOMETRIA HEMÁTICA	QUIMICA SANGUÍNEA		Perfil hepático	Serología
Leucocitos:	Creatinina:	Glucosa	TGO	VIH
			TGP	

Linfocitos:	Albumina:	Ácido úrico	FA	
			GGT	VDRL
Hb:	Perfil tiroideo		BT	
	TSH	FT4	BD	
Plt:			BI	
IMAGENOLÓGICO				
Rx de Tórax		TAC de Tórax		
ANTIBIOGRAMA				
Resistencia a rifampicina	Monoresistencia	Multidrogoresistencia	Poliresistencia	Extremadamente Drogoresistente

ANEXOS Nº 2

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ



EVIDENCIA DE REVISIÓN DE HISTORIAS CLINICAS

