

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA
Facultad de Ciencias Médicas

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**“FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN TUBERCULOSIS
PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE DURANTE EL
TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO DOTS - PLUS EN EL
HOSPITAL SERGIO E. BERNALES 1996 - 2007”**

TESIS

Presentada por:

Bach. LEONOR NADIA HERRERA TICONA

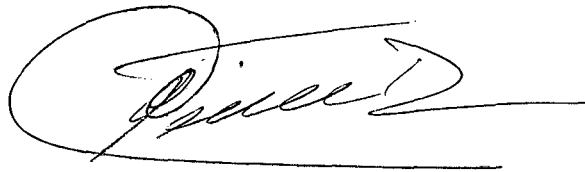
Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

TACNA - PERÚ

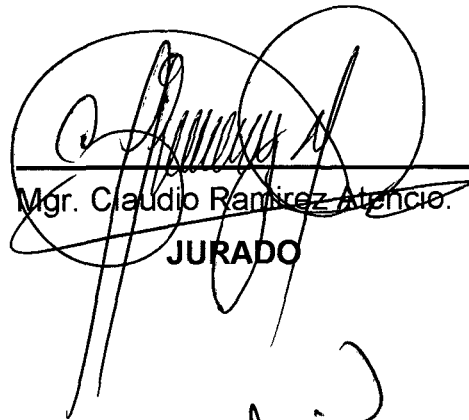
2009

JURADO



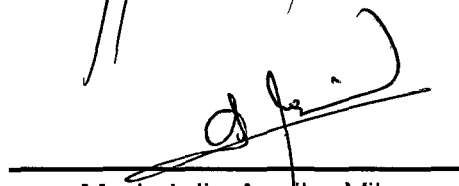
Dr. Manuel Ticona Rendón

PRESIDENTE



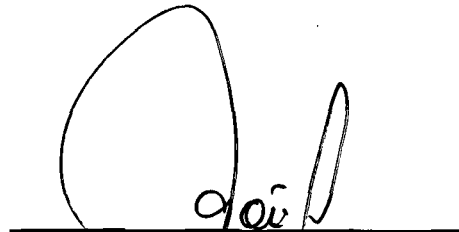
Mgr. Claudio Ramirez Atencio.

JURADO



Med. Julio Aguilar Vilca.

JURADO



Med. José L. Gómez Molina.

ASESOR DE TESIS

CERTIFICACIÓN

Registro No. 110-2009-FACM/UNJBG

E.A.P. de Medicina Humana

El Secretario Académico Administrativo de la Comisión Transitoria de Gobierno de la Facultad de Ciencias Médicas, Certifica que mediante Resolución de Facultad No. 2875-2009-CTG-FACM/UNJBG, se ha designado al Jurado Calificador para la sustentación de la Tesis:

"FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO DOTS-PLUS EN EL HOSITAL SERGIO E. BERNALES 1996-2007", conformado por:

Presidente	:	Dr. Manuel Ticona Rendón
Miembro	:	Mgr. Claudio Ramirez Atencio
Miembro	:	Méd. Julio Aguilar Vilca

Quienes calificaron el Trabajo de Tesis sustentado en acto público el día 10 de junio del 2009, por la Bachiller LEONOR NADIA HERRERA TICONA, de la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

El Jurado Calificador en forma secreta e individual se pronunció sobre el calificativo del trabajo expuesto, procediendo a emitir el siguiente resultado:

Aprobar por unanimidad con la nota de 15 (quince) con el calificativo de bueno.

Tacna, 22 de junio del 2009.



[Handwritten Signature]
SECRETARÍA ACADÉMICA
ADMINISTRATIVA

Dedicado a todas aquellas personas con deseo de superación, que se esfuerzan y son valientes por conseguir una meta. Y a los optimistas que siempre encuentran una solución o ven lo mejor de las cosas y en las personas.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, con su guía y ejemplo me enseñaron a esforzarme por lo que quería, a tener valores, a tomar decisiones y a sonreír siempre.

A mi hermano Juan Pablo que con sus bromas y juegos me divierte mucho.

A mi primo Luis Angel por ayudarme en el trabajo de investigación.

Al Dr. Antonio Raúl Sucasaca y al Dr. Epifanio Sánchez Garavito de la especialidad de Neumología y a mi asesor de tesis al Dr. José L. Gómez por su apoyo a mi persona en culminar este trabajo.

A **Dios**, por sobre todo, gracias a El, conocí a las personas antes mencionadas, y por que siempre ha sido **la Luz en mi camino...**

CONTENIDO

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN	
INTRODUCCION	1
CAPITULO I	
1- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
2- OBJETIVOS	11
CAPITULO. II	
1-MARCO TEORICO	14
1.1- Antecedentes del estudio	16
1.2- Definición de términos	20
CAPITULO III	
1.- METODO	44
Delimitación espacial y temporal	44
Tipo de investigación	45
Cobertura del estudio	45
Criterios de inclusión	45
Criterios de exclusión	46
Estadígrafos y pruebas estadísticas	47
2. VARIABLES	48

CAPITULO. IV	
Resultados	55
CAPITULO V	
Discusión	75
CONCLUSIONES	98
RECOMENDACIONES	100
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	101
ANEXO	

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El Perú es uno de los países americanos con más casos de Tuberculosis Multidrogo Resistente, y para lograr vencer esta enfermedad en nuestro país necesitamos conocer a los pacientes, por ello el objetivo del presente estudio fue conocer los factores clínicos, epidemiológicos, farmacológicos, y patrones radiológicos de los pacientes que fallecieron por Tuberculosis Multidrogo Resistente en el hospital Sergio E. Bernales.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyen 79 pacientes fallecidos, los cuales se encontraban con el régimen de Tratamiento acortado directamente observado con fármacos de segunda línea, que acudían al programa de control de tuberculosis en el hospital Sergio E. Bernales durante los años 1996 al 2007.

Resultados: Se encontró, que los 79 pacientes fallecidos constituyen el 10% de todos pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente en el hospital Sergio E. Bernales. De los cuales 53,2% eran del sexo masculino, 75% desempleados; 10% co-infección VIH/SIDA, desnutrición

en 75%; patrón de resistencia extensa 7,6% y se encontró más asociación de esta característica al sexo masculino. Lesión radiográfica bilateral en 83%, Las reacciones adversas mayormente gastrointestinales, enfermedad activa en 80% de los pacientes.

Conclusiones: Se encontró relación entre tener un patrón extenso de resistencia y presentar dificultad respiratoria con el sexo masculino ($p < 0,05$). Y los factores predominantes de los fallecidos fueron: Desnutrición, lesión radiográfica pulmonar bilateral, forma activa de la enfermedad.

Palabras claves: Tuberculosis Multidrogo Resistente, desnutrición, lesión pulmonar bilateral.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis sigue siendo un problema actual sobretodo en países pobres^{7,8,14,15}, con una cifra de morbilidad actual de 129 casos por cada 100 000 hab. en el Perú¹⁵. Así en los últimos años surgieron estrategias sanitarias para su diagnóstico, tratamiento y control de la infección a nivel mundial y en el Perú¹⁴, sin embargo en el año 2006 se dio otra alarma relacionada con la tuberculosis, refiriendo sobre una cepa de *Mycobacterium Tuberculosis* con resistencia a las drogas principales usadas para su tratamiento^{8,12,14,15}. La Tuberculosis Multidrogo Resistente (TB-MDR) es producida por aquella cepa de *Mycobacterium Tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniacida, para el tratamiento de la mencionada se utilizan las bases de la Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis¹² publicada el 2006, dando pautas para el diagnóstico con pruebas de sensibilidad a drogas, y un esquema estandarizado transitorio previo al tratamiento individualizado o hasta que se tenga en mano la prueba de sensibilidad, el esquema estandarizado e incluso el individualizado esta compuesto por drogas de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis¹².

Según la Organización Mundial de la Salud, el Perú es el país con más carga de Tuberculosis Multidrogo Resistente en todo el continente americano^{14,15}. La incidencia de tuberculosis multirresistente a los fármacos oscila entre un 3 a 14% de todos los nuevos casos de tuberculosis¹⁴.

Si bien las estrategias para el diagnóstico y control han permitido disminuir en los últimos años la incidencia de tuberculosis, en nuestro país se ha incrementado la resistencia a las drogas haciendo casi poco probable su cura, siendo el caso de la tuberculosis extremadamente resistente^{7,8,14,15}. La peculiaridad es que esta resistencia a drogas antituberculosas se da en pacientes multitratados, se sabe que no es una reaparición de su misma infección primaria, sino que es una cepa externa multirresistente²⁴. Otro problema que se presenta y disminuye la opción de cura de la enfermedad es la co-infección con VIH/SIDA, la cual aumenta el riesgo de mortalidad en los pacientes^{15,27,35,44}, por ello con la intención de conocer más a los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente (TB-MDR), se realiza el presente estudio de investigación en pacientes fallecidos durante su tratamiento, con el fin de conocer cuales son los factores asociados a su mortalidad, y saber sus características epidemiológicas, comorbilidad agregada y su patrón de extensión de lesión radiológica. Y así se lleva a cabo el presente estudio

descriptivo retrospectivo simple, usando la información de las historia clínicas de los pacientes fallecidos durante su tratamiento para tuberculosis basado en la estrategia de tratamiento acortado directamente observado y supervisado con fármacos de segunda línea (DOTS PLUS), en el hospital Sergio E. Bernales entre los años 1996 y 2007, se analizaron los resultados encontrados, los cuales se exponen más adelante, al igual que las conclusiones y recomendaciones.

CAPITULO I

DEL PROBLEMA

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción o definición del Problema

La **Tuberculosis Multidrogo Resistente (TBC-MDR)** es aquella tuberculosis producida por cepas de bacilo tuberculoso resistente a Isoniacida y Rifampicina.^{1,9,12,14,15,27} A diferencia del *Mycobacterium Tuberculosis* sensible es necesario usar drogas de segunda línea las cuales son más caras y menos toleradas por parte del paciente.^{12,27} Y cabe decir que la incidencia de Tuberculosis en su forma sensible en los países Europeos y en Estados Unidos han disminuido y en nuestro medio se ha mantenido estable, con disminución del 5% en los años 2007 al 2008.^{14,30} Sin embargo se ha incrementado a nivel mundial los casos de Tuberculosis Multidrogo Resistente, aún la Organización Mundial de la Salud la constituye un problema actual de salud pública; en un informe titulado La Tuberculosis Multidrogo

Resistente en el mundo³⁴. recopila la información entre 2002 v 2006 en 90.000 pacientes con tuberculosis y se calcula que cada año se producen cerca de un millón de casos nuevos de Tuberculosis Multidrogo Resistente (5 - 10% de los casos de tuberculosis anuales)^{14,34}

En el Perú la Tuberculosis Multidrogo Resistente es un problema de salud pública según el cuarto reporte Global de resistencia a drogas antituberculosas de la Organización Mundial de la Salud en Febrero 2008, en este sitúan al Perú como el país con mayor carga de Tuberculosis Multidrogo Resistente en todo el continente americano^{14,34}. también lidiamos con el problema de desnutrición v pobreza, a lo que se ha sumado la co-morbilidad por VIH/SIDA, resistencia ampliada a fármacos de segunda línea, entre otros factores^{10,14,15,41} hacen cada vez más difícil el manejo completo de la tuberculosis. Según un reporte realizado por la comisión de retratamiento de tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR)^{5,10,34}. el 2006 fallecían 3 personas por día. v una de cada 3 persona con VIH/SIDA fallece por tuberculosis^{12,14}. a pesar de que en el Perú se implanto desde hace muchos años un programa de control para tuberculosis con buenos resultados aun seguimos siendo un país

con alto potencial de infección lo que nos lleva a ser uno de los países que presenta tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR) en nuestro país hay 117 casos de tuberculosis extremadamente resistente de los cuales tiene una mortalidad de casi el 100% en pacientes con VIH/SIDA.^{15,27}

El hospital de referencia Sergio E. Bernales, inicia por primera vez el tratamiento de la tuberculosis – multidrogorresistente con drogas de segunda línea en la modalidad tratamiento acortado directamente observado (DOTS-PLUS) en el marco del Convenio Colaborativo del Ministerio de Salud - Programa de Control de Tuberculosis (MINSA – PCT), y el Programa de Enfermedades Infecciosas y Cambio Social de la Escuela de Medicina de Harvard - Socios en Salud sucursal Perú, desde Agosto de 1996 a la fecha, teniendo como referencia el año 1996 de inicio de esta intervención, la presente investigación abarca datos de estudio desde agosto de 1996 hasta diciembre del año 2007.

En la práctica hemos aprendido que un paciente con tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), sus características propias del mismo y el tratamiento individualizado (polifarmacia) hacen que tenga un manejo complejo, evaluando a su vez el riesgo versus beneficio y/o

costo beneficio para cada paciente según el tratamiento que se le designe hacen que sea aun más prioritario un tratamiento indicado, lo antes posible.

1.2 Justificación e Importancia del Estudio.

Mi presente trabajo de investigación se basa en que la Tuberculosis Multidrogorresistente a aumentado en incidencia y que en los últimos años se ha constituido un problema de salud pública a pesar del tratamiento ya implantado desde hace mas de 10 años en nuestro país.

Al incrementarse la Tuberculosis Multidrogo Resistente hemos pasado a una nueva forma de resistencia que es la tuberculosis extremadamente resistentes (TB - XDR)^{7,9,15}. a pesar de los esquemas diferenciados del Ministerio De Salud como: esquema Uno (2HREZ/4H2R2), esquema dos (2HREZS/1HREZ/5H2R2E2), esquema estandarizado (4KCxEtEZ/14KcxEtEZ) y tratamientos individualizados¹².

También notamos que la enfermedad influencia en la calidad de vida del paciente, su mortalidad implicaría una pérdida en la unidad familiar, en la dependencia familiar y en su economía.

Por ello considero importante el presente trabajo por que nos puede dar a conocer los factores predominantes en los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente fallecidos durante su tratamiento. Así conocer una parte de la población que padeció de Tuberculosis Multidrogo Resistente. Pues para vencer la batalla contra la tuberculosis se debe conocer en forma completa las características de la población, siendo este el caso de los pacientes fallecidos y así poder tener más información acerca de esta enfermedad. Así también lo señala el Dr. José Caminero¹⁰ miembro de la unidad de investigación en tuberculosis en Barcelona, en la exposición que dio en Barcelona acerca de Tuberculosis Multidrogo Resistente¹⁰ señala que hay que conocer al paciente con tuberculosis en cada característica que presente, así conoceremos más al Mycobacterium Tuberculosis y lograremos vencerlo.

1.3 Planteamiento del estudio y Aportes para la Medicina

El estudio tuvo como base las historias clínicas de todos los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente que han sido atendidos en el programa de tuberculosis y han egresado como fallecidos en el Hospital Sergio E. Bernales. Se plantea este estudio para conocer las características de la población fallecida con tuberculosis multidrogorresistente en este nosocomio.

Los aportes a la medicina, es que nos sirve para conocer más acerca de la enfermedad y de la población fallecida por causa de esta, describiendo las características de los pacientes fallecidos y factores asociados con la mortalidad, así abrir más puertas a otras investigaciones.

1.4. Alcances Y Limitaciones

Es un gran alcance que se recopile suficiente información acerca de los pacientes fallecidos, y que tengan resultados validos y de importancia para el conocimiento médico, así colaborar al conocimiento de esta enfermedad para su erradicación o para controlar formas aun más resistentes, pues a pesar de cumplir con

los lineamientos del Ministerio de Salud se han presentado muerte de pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente, algunos casos asociados a VIH/SIDA.

Teniendo en cuenta lo siguiente:

- Los contactos y la población infectada con VIH/SIDA son los más vulnerables a la infección por Tuberculosis Multidrogorresistente.
- Ambos grupos están creciendo aceleradamente lo cual incrementa el riesgo de presentar Tuberculosis y resistencia múltiple a los fármacos antituberculosos.
- La desnutrición y pobreza en nuestro país.

Seria un logro repercutir positivamente en el análisis de este problema para nuestro país, entendiendo mejor los factores que predisponen a que un paciente en tratamiento fallezca.

Aún con las limitaciones que se presentaron como: no encontrar las historias clínicas de todos los pacientes fallecidos, y aun contando con la historia clínica que no se hallan registrados todas las variables que necesitemos para un correcto análisis.

1.5. Formulación del Problema

¿Cuáles son los factores que se asociaron a la mortalidad en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente durante su tratamiento, en el Hospital Sergio E. Bernales, entre los años 1996 y 2007?

2. OBJETIVOS

2.1- Objetivos Generales

Conocer los factores clínicos, epidemiológicos, farmacológicos y patrones radiológicos de los pacientes que fallecieron por Tuberculosis Pulmonar Multidrogo Resistente, que se asociaron a su mortalidad durante su tratamiento.

2.2 Objetivos Específicos

1. Determinar la Mortalidad de pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente durante su tratamiento.
2. Identificar las características sociodemográficas de la población con Tuberculosis Multidrogo Resistente que han sido objeto de estudio y que han fallecido durante su tratamiento.

3. Identificar las características clínicas y patrón radiográfico de los pacientes fallecidos con Tuberculosis Multidrogo Resistente, según su género.
4. Describir los patrones de resistencia y sensibilidad a los fármacos de primera y segunda línea en los pacientes que ha fallecido por Tuberculosis Multidrogo Resistente durante su tratamiento.
5. Describir las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos que presentaron los pacientes fallecidos por Tuberculosis Multidrogo Resistente, según su género.

2.3.- Metas y principios orientadores

Las metas del control de la Tuberculosis, son reducir la mortalidad, la morbilidad y la transmisión de la enfermedad, así como la prevención de esta.

Mejorar y ampliar actividades de detección y prevención de los factores de casos fallecidos con Tuberculosis Multidrogo Resistente.

Esto debe dar lugar a la reducción de la morbilidad por tuberculosis, la mortalidad y la transmisión de la infección que

conduciría a una disminución gradual en la carga epidemiológica de la enfermedad. Los niveles altos de Tuberculosis Multidrogo Resistente, en algunas áreas son una amenaza para los esfuerzos actuales de control de la tuberculosis.

La Organización Mundial de la Salud y sus socios han establecido un grupo de trabajo, para formular las guías de política basada en evidencias para el manejo del tratamiento de Tuberculosis Multidrogo Resistente.

El principio fundamental es que la ejecución adecuada del tratamiento acortado directamente observado (DOTS) previene la aparición de la resistencia y debe ser el primer paso al combatir la Tuberculosis Multidrogo Resistente, teniendo como base lo anteriormente descrito, una de las principales metas será obtener factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes en estudio y orientarlos en un futuro para disminuir la mortalidad y hacer un mejor manejo de los pacientes con tratamiento en Tuberculosis Pulmonar Multidrogo Resistente en este caso el grupo egresado como fallecido, conociendo más sobre los pacientes, comprenderemos mejor como prevenir la infección y la futuras reinfecciones con cepas más resistentes.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

La tuberculosis es producida por el *Mycobacterium Tuberculosis*, durante muchos años se trata esta enfermedad con antibióticos llamados de primera línea que son rifampicina, isoniacida, pirazinadima, estreptomocina, etambutol, por un periodo de 6 - 8 meses dependiendo del esquema según la Norma técnica para el control de la tuberculosis¹². Estudios genéticos en esta bacteria, refieren que presenta una resistencia natural, sin embargo se ha evidenciado que la resistencia en el caso de esta bacteria se da más por contagio de Cepas resistentes que por mutación de la misma. La Tuberculosis Multidrogo Resistente es aquella tuberculosis producida por cepas resistentes como mínimo a isoniacida y rifampicina^{1,4,9,12,14,27,35}. Según datos de 1996 hasta 2007 se han registrado casos de tuberculosis en 196 países¹⁴. El Perú es uno de los países con mayor carga de tuberculosis en América latina, después

de Haití con 148 x 100 000^{5,14}. Ha pesar que la incidencia de tuberculosis en nuestro país ha ido disminuyendo con respecto al siglo pasado, en 1999 era de 140x 100 000 y actual mente de 129 x 100 000 hab¹⁴ sin embargo el Perú es el país americano con más pacientes con tuberculosis multidrogo y extremadamente resistente, los cuales se sitúan en 80% y 90% respectivamente en la capital de nuestro país^{14,15}.

En el departamento de Tacna así como todo el país se rige por la Norma Técnica contra la Tuberculosis, en Tacna se registró desde el año 1998 hasta el 2008, 54 casos de tuberculosis multidrogorresistente²¹, de los cuales se encuentran el 90% en la provincia de Tacna, también hay uno solo caso confirmado de tuberculosis extremadamente resistente en el Departamento a la fecha. En cuanto a la mortalidad por tuberculosis en Tacna, esta enfermedad no se encuentra dentro de las primeras Diez causas de mortalidad por enfermedades mínimo en los últimos tres años.^{23,38}

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

2.1. Antecedentes del estudio:

Cabe mencionar que no se han encontrado estudios en pacientes fallecidos por Tuberculosis Multidrogo Resistente, pero si mencionare

algunos estudios realizados en pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente.

En el departamento de Tacna se encontró un estudio realizado por Delgado Grossman Freddy¹³, de tipo observacional, longitudinal y retrospectivo sobre prevalencia de Tuberculosis Multidrogo Resistente en Arequipa y Tacna en 1998 – 2002, con un total de 58 pacientes, correspondiendo 15 casos de Tuberculosis Multidrogo Resistente al departamento de Tacna con una mortalidad de 33,33%, el 67% eran del sexo masculino, 61% se desconoce las reacciones adversas, señala también que la incidencia tuberculosis Multidrogorresistente ascendían los 4 primeros años de estudio y una disminución el último año, 19% de los pacientes ingresaron a tratamiento sin prueba de sensibilidad, el 100% tenían tratamiento previos, por ello no presentaban Tuberculosis Multidrogo Resistente primaria. Con respecto al grupo etario en su investigación encontró que 77,5% se encontraban entre los 21 a 65 años.

A nivel nacional Mitnick Carole³¹ y colaboradores realizaron un estudio comunitario basado en tratamiento para Tuberculosis Multidrogo Resistente en Lima norte, en 75 pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente, mortalidad del 22,6%, con una edad promedio de 26,8 años,

un promedio de 6 drogas por paciente, todos los fallecidos presentaron lesión bilateral y un IMC $< 18\text{kg/m}^2$, un 83% egresaron como curados.

Otro estudio a nivel nacional, Vivian kawai²⁴ y colaboradores, en el estudio Mortalidad por tuberculosis, resistencia a medicamentos y la infección en pacientes con VIH y sin VIH en el Perú, de tipo descriptivo retrospectivo, en los Hospitales María Auxiliadora y Dos de Mayo, durante los de febrero 1999 a julio 2000 y posterior seguimiento hasta abril del 2001, con 287 pacientes, los pacientes eran tratados con fármacos de primera línea y sólo 12 con fármacos de segunda línea, los resultados fueron: 17% de mortalidad, 63% eran del sexo masculino, 25% tenían VIH/SIDA, de los cuales el 67% falleció ($p < 0,0001$); el 18% del total eran pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente de los cuales 71% fallecieron, concluyen, que la asociación VIH/SIDA más Tuberculosis Multidrogo resistente es un predictor de mortalidad, en otro resultado analizan la infecciosidad por Baciloscopia y cultivo inicial y el ultimo resultando. Los pacientes con tuberculosis sensible tuvieron cultivo negativo en las primeras seis semanas de tratamiento, mientras que los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente presento conversión en más tiempo o no presento, analizaron la asociación Tuberculosis Multidrogo Resistente y la positividad del esputo en el cultivo y la

baciloscopia, resultando: cultivo (OR: 3,8 CI: 2,1 – 6,9, <0,0001), baciloscopia (OR: 3,6% CI: 1,9 – 6,6, p<0,001); concluyendo que la Tuberculosis Multidrogo Resistente es un factor de riesgo para mantener la positividad del cultivo y baciloscopia; otro resultado se asoció la mortalidad a un cultivo y baciloscopia positiva prolongada (cultivo OR:8 CI:3,9 -15, p<0,001 y baciloscopia OR:14 CI:6,7 – 27, p<0,001), señala también que a mayor edad del paciente fue más la duración de su cultivo y baciloscopia positiva (p<0,001). Concluyendo al final del estudio: que el VIH/SIDA más Tuberculosis Multidrogo Resistente es un factor predictor para mortalidad, y la importancia de tener un tratamiento temprano y adecuado, a la vez disminuiría la mortalidad y potencial infeccioso.

En un estudio a nivel internacional Yong Soo kwon⁴⁶ y colaboradores, de tipo descriptivo, prospectivo, en el centro médico Samsung en el hospital terciario en Seul Corea, en enero 1995 al 2004. Todos los pacientes contaron con pruebas de sensibilidad para fármacos antituberculosos de primera y segunda línea y se encontraban en tratamiento individualizado para Tuberculosis Multidrogo Resistente, se contó con 155 pacientes de los cuales 65% egresan como curados y/o termino de tratamiento, 6% de mortalidad, de todos los pacientes, 53% eran del sexo masculino, con promedio de edad de 40 años (27 a 54

años), 15% presentó diabetes Mellitus, 5% enfermedad hepática crónica, 12% Tuberculosis Multidrogo Resistente primaria, 52% con tratamientos con fármacos de primera línea y 36% con algún fármaco de segunda línea, 17% presentó resistencia extensa a drogas antituberculosas, lesión bilateral en 69%, en cuanto a resistencia 100% a isoniacida y rifampicina, 69% etambutol, 59% a pirazinamida, 48% a estreptomicina, 25% a kanamicina, 12% capreomicina, 8% a cicloserina, 29% a PAS, 23% a prothionamida, 42% a ofloxacina, resección quirúrgica 23%, Se realiza una comparación entre los pacientes con resultados favorables (curados o tratamiento completo) y pacientes con resultados desfavorables (fallecido, abandono, fracaso) los cuales fueron: no hubo diferencia según sexo femenino ni masculino, se asoció a un resultado favorable un $IMC > 18.5 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$), se asoció a un resultado favorable a lesión pulmonar unilateral ($p < 0,02$), tener una resección quirúrgica además de tratamiento médico se asoció aun resultado favorable ($p < 0,01$). Concluye al final del estudio que. $IMC > o = 18,5 \text{ kg/m}^2$, el uso de más de cuatro drogas, si el tratamiento se acompaña de cirugía son predictores independientes de un resultado favorable.

2.2.- DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- Cs Cicloserina
- H Isoniacida
- S Estreptomicina
- E Etambutol
- Km Kanamicina
- Amk Amikacina
- Cm Capreomicina
- Z Pirazinamida
- Bk Baciloscopia
- CER Comité de Evaluación de Retratamiento
- DISA Dirección de Salud
- DOTS Tratamiento acortado directamente observado.
- PCT Programa de Control de Tuberculosis
- PNCT Programa Nacional de Control de Tuberculosis
- RAIT Riesgo Anual de Infección Tuberculosa
- RP Resistencia primaria
- RA Resistencia Adquirida
- Clr Claritromicina
- Tha Tiacetazona

- Cfz Clofacimina
 - R Rifampicina
 - Eth Etionamida
 - Pas Acido paraminosalicílico
 - Oflox Ofloxacina
 - Lvx Levofloxacina
 - Cpx Ciprofloxacina
-
- **Drogo resistencia en el agente infeccioso:** Propiedad debido a mutaciones que confiere capacidad de resistir el efecto bactericida y/o bacteriostático de un medicamento.
 - **Mono-resistencia.-** Resistencia documentada a una sola droga.
 - **Drogo-resistencia en TBC (TBDR).-** Resistencia documentada a por lo menos dos drogas, pero no a isoniazida y rifampicina.^{12,14,27}
 - **Multidrogo resistencia en tuberculosis (TB MDR) -** Resistencia a por lo menos a Isoniazida y Rifampicina.^{12,14,27}
 - **Tuberculosis extremadamente resistente a drogas (TB XDR):** Provocada por bacilos que mostraban resistencia tanto a isoniazida como a rifampicina, a cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de los tres fármacos antituberculosis inyectables, capreomicina, kanamicina y amikacina.^{12,27}

- **Definición de caso:** Caso de tuberculosis, es toda persona a la que se le diagnostica tuberculosis, con o sin confirmación bacteriológica, y a quien se decide indicar y administrar un tratamiento antituberculoso.
- **Caso nuevo:** Paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o recibió menos de 30 días y esta con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- **Antes tratado:** Persona con tuberculosis con antecedente de haber recibido tratamiento antituberculoso y reingresa a retratamiento.¹²
- **Curado:** Aquella persona con tuberculosis que cumplió su esquema de retratamiento y sale de alta con bacteriología por cultivo negativo.¹²
- **Fracaso de retratamiento:** Se considera fracaso a esquema de retratamiento a toda persona con tuberculosis en tratamiento regular y estrictamente supervisado cuyo cultivo al sexto mes de tratamiento es positivo.^{12,27}
- **Abandono:** Paciente que no concurre a recibir tratamiento por más de 30 días consecutivos y/o pacientes transferidos donde el

establecimiento de salud al que fue transferido no confirma la recepción del caso.^{12,27}

- **Recaída:** Paciente que habiendo terminado un ciclo de tratamiento antituberculoso completo, presenta Dos o más cultivos positivos.
- **Fallecido:** Todo paciente que fallece durante el periodo de tratamiento^{12,27}.
- **CERN:** Comité de evaluación de retratamiento Nacional.^{12,27}
- **DOTS PLUS PROJECT:** Estrategia para el tratamiento de la MDR TB (Directly observed treatment short – course ó tratamiento directamente supervisado de corta duración), que consiste en añadir a la estrategia DOTS el manejo de drogas de segunda línea, monitoreo baciloscopías y cultivo de esputo, pruebas de sensibilidad a medicamentos y tratamiento individualizado directamente observado, además de una serie de pautas de monitoreo recomendadas en el Manual de Normas para el tratamiento de la tuberculosis con farmacorresistencia múltiple (MDR – TB) de la Organización Mundial de la Salud.^{8,12,15,27}

2.3.- TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE (TB MRD):

Es aquellas tuberculosis ocasionadas por bacilos multidrogo resistentes, que se define clásicamente como la resistencia a isoniacida y rifampicina.^{7,12} Aunque existen reportes de monorresistencia a rifampicina e isoniacida que han aumentado, en la literatura señala principalmente en paciente VIH/SIDA positivos, la mayoría de organismos con resistencia a rifampicina lo son también a la isoniacida, así que la identificación de resistencia a la rifampicina es un buen marcador de multirresistencia y tienden a fracasar en el tratamiento.^{12,27}

Tipos de resistencia:

- **Drogo resistencia primaria.**- Paciente con TBC resistente sin historia de tratamiento previo, que se ha contagiado de una cepa resistente.^{12,27}
- **Drogo resistencia secundaria o adquirida.**- Paciente que ha recibido tratamiento de TB por más de un mes. Resistencia que ha sido creado durante un tratamiento debido a un esquema inadecuado.^{12,27,35}

Factores que predisponen a multirresistencia:

Los mecanismos que dan en la resistencia de los fármacos son genéticamente controladas, una mutación de los genes produce una resistencia espontánea en una población de bacilos antes de ser expuestos a alguna droga antituberculosa. La resistencia espontánea o natural de rifampicina, Isoniacida, estreptomina, y etambutol es de 2.25×10^{-10} , 2.56×10^{-8} , 2.95×10^{-8} y 1.0×10^{-7} respectivamente^{27,35}. La resistencia a medicamentos es más probable en tuberculosis pulmonar cavitaria por el gran número de bacilos que se multiplican rápidamente en la caverna.

Durante un tratamiento repetido o prolongado se puede observar resistencia a múltiples agentes.^{27,35} Pacientes con resistencia adquirida a medicamentos pueden transmitir estas cepas a otros individuos que si desarrollan tuberculosis, ésta puede ser resistente.

La resistencia a medicamentos en un paciente con tuberculosis recién diagnosticada puede sospecharse con base en información histórica o epidemiológica, como por ejemplo tratamiento previo o contacto con un caso conocido de multirresistencia o precedencia de un sitio donde ésta es común. De lo anterior dicho el esquema patogénico clásico expuesto anteriormente no deja clara la posición que juegan las posibles re-infecciones posteriores por otros bacilos.

Durante décadas se asumió que la tuberculosis multirresistente o recaídas, se producían años después de la infección inicial y que era debida a los bacilos iniciales, en lo denominado como tuberculosis de reactivación y la resistencia a los fármacos se producía por mutaciones.²⁴ Se asumía que un individuo infectado estaba protegido frente a posibles exposiciones posteriores de *M. tuberculosis* por las defensas que le habían aportado la primera exposición. Sin embargo, con las técnicas de biología molecular ayudando a identificar las diferentes cepas de *M. tuberculosis* que producen la enfermedad, se ha podido demostrar como muchas de las posibles reactivaciones endógenas o recaídas de la enfermedad curada se trataban en realidad de re-infecciones exógenas.^{27,35} La adquisición de Tuberculosis Multidrogo resistente envuelve la presencia de una nueva cepa y no de mutaciones de las antiguas.²⁴

Probabilidad de Resistencia Natural	
Rifampicina	1/ 10 ⁸
INH, strep. EMB	1/ 10 ⁶
INH + Rif	1/ 10 ¹⁴
Inh + rif + EMB	1/ 10 ²⁰

Es preciso hacer un correcto diagnóstico del paciente Multidrogo Resistente, lo más pronto y certero posible.

Diagnostico:

En la tuberculosis multidrogorresistente se realizan los mismos procedimientos que en la tuberculosis sensible a fármacos: detección del sintomático respiratorio, diagnóstico de casos y seguimiento diagnóstico. Con la consideración que se sospecha de Tuberculosis Multidrogo Resistente lleva implícita la indicación de cultivo y prueba de sensibilidad.^{12,27,35}

En caso de tener sospecha de fracaso o fracaso a los esquemas Uno y/o Dos, se debe referir al paciente a interconsulta con el médico consultor de su jurisdicción.^{12,27,35}

Bacteriología de la tuberculosis:

- a. Baciloscopía.- Herramienta de rutina para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento.^{12,27,35}

Negativo (-): no se encuentra bacilos alcohol resistente (BAAR) en 100 campos e microscopio.

Positivo (+): Menos de 1 BAAR por campo en 100 campos observados (10 a 99 bacilos en 100 campos).

Positivo (++) : De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados.

Positivo (+++) : más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados.

b. Cultivo: Es el método más sensible y específico para diagnóstico de M. Tuberculosis y otras mycobacterias.^{12,28,36}

Lectura es a partir de los 14 días.

c. Pruebas de Sensibilidad:

- Método de las proporciones: El medio de Lowestein-Jensen ha sido utilizado habitualmente como medio de cultivo para el Mycobacterium tuberculosis, este cultivo puede tardar hasta 6 semanas.
- la Observación Microscópica de Susceptibilidad a drogas - MODS (Microscopic Observation Drug

Susceptibility), este método da resultados confiables en 7 días.¹² Un estudio que comparó 3000 muestras usando MODS, medios de cultivo líquidos y Lowenstein-Jensen obtuvo tasas similares de cultivos positivos en los 3 medios. En este estudio el MODS fue el método de identificación más precoz.¹⁵

- BACTEC 460 TB: (Becton Dickinson, Sparks, MD), Utiliza instrumentos radimétricos en la lectura de los cultivos, se puede empezar a leer desde los 15 días, y luego semanalmente hasta el día 42.¹²
- GRIESS: Prueba directa a partir de muestras de esputo. Detecta resistencia a Isoniacia y Rifampicina. Aproximadamente se tarda de 3 - 4 semanas.^{12,27,35}
- BACTERIOFAGOS: Este tipo de pruebas utilizan fagos bacterianos para infectar al *Mycobacterium tuberculosis* pudiendo además detectar resistencia del bacilo. Los resultados son rápidos 2-3 días sin embargo, su sensibilidad es menor a la del cultivo.^{27,35}

- Prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR: Los resultados obtenidos con este tipo de pruebas son variables. Algunos estudios han mostrado buena especificidad (cerca al 99%) pero una escasa sensibilidad en enfermedad pulmonar paucibacilar y en las formas extra-pulmonares. En términos generales la PCR tiene menor sensibilidad que el cultivo.^{12,27}

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS CAUSADA POR ORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

El tratamiento de la tuberculosis multirresistente debe realizarse de forma cercana por un experto en el manejo de esta difícil situación. Los regímenes de segunda línea frecuentemente representan para el paciente la mejor esperanza de ser curados. La Organización Mundial de la Salud formuló regímenes y algoritmos de manejo. Las guías de manejo para pacientes con tuberculosis causada por gérmenes resistentes a medicamentos, se basan en los siguientes puntos^{12,27,35}

La mejor opción de manejo para la Tuberculosis Multidrogo Resistente es el retratamiento individualizado, pero las personas con tuberculosis no siempre cuentan con resultados de prueba de sensibilidad en el momento de la decisión terapéutica, lo cual condiciona la necesidad de esquemas de tratamientos intermedios empíricos, en el país denominado esquema estandarizado de retratamiento o esquema empírico de retratamiento⁴

Retratamiento individualizado para TB MDR: ^{4,12,27,35}

En pacientes con prueba de sensibilidad, se debe tomar en cuenta el siguiente orden:

- Usar cualquier agente oral de primera línea con sensibilidad comprobada. (isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida).
- Uso de un agente inyectable sensible. Como un aminoglucósido (estreptomina, kanamicina, amikacina) o Capreomicina. Se recomienda estreptomina como primera opción. Segunda opción kanamicina. Y como tercera opción la capreomicina. En caso de resistencia a todos los anteriores usar amikacina.

- Uso de una quinolona (ciprofloxacino, Levofloxacino, moxifloxacino) son fármacos de segunda línea orales y bactericidas, se debe incluir una quinolona en cada régimen.
- Adicionar un agente bacteriostático de segunda línea para completar el régimen de cinco medicamentos. Entre estos agentes la Etionamida y Cicloserina se usan generalmente primero por su eficacia, efectos secundarios y precio. El ácido paraminosalicílico se usa en pacientes con alto grado de resistencia.
- Otros agentes: amoxicilina/ac clavulámico, claritromicina.

Duración de tratamiento: aproximadamente 24 meses. Y deben usarse mínimo 5 medicamentos uno de los cuales debe ser inyectable y quinolona.

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

Tipos de antituberculosos:

Drogas de Primera Línea: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Estreptomina (S).

Drogas de segunda línea: Kanamicina (Kn), Capreomicina (Cm), Etionamida (Eth), Ciprofloxacino (Cx), Moxifloacino (Mx), Cicloserina (Cs), Acido paraminosalicílico (Pas).

La duración de tratamiento, la dosificación y forma de tratamiento se encuentran en Base a la estrategia DOTS PLUS en la Norma Técnica De Salud Para el Control de la Tuberculosis Perú- 2006.

Esquema de tratamiento empírico para TB MDR⁴

Es un esquema de tratamiento TRANSITORIO, que la persona con tuberculosis recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad. Dicho esquema deberá ser propuesto por el médico consultor tomando en cuenta sus antecedentes y puesto a consideración del CERI y/o CERN para su decisión final.

Esquema de tratamiento estandarizado para TB MDR ⁴

Es un esquema de tratamiento TRANSITORIO, normalizado, que la persona con tuberculosis recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad. Que consta de los siguientes: Etambutol, pirazinamida, kanamicina, ciprofloxacino, cicloserina, etionamida, y ácido paraminosalicílico.

TERAPIA QUIRÚRGICA COADYUVANTE:

Para Los pacientes con enfermedad localizada puede mejorar considerablemente los resultados cuando se dispone de médicos especialistas en tórax y se cuenta con una excelente atención post-operatoria.^{12,27,35}

Resección pulmonar para tratamiento de TBC multirresistente:

El papel de la cirugía de resección en el manejo de pacientes con tuberculosis multirresistente no se ha establecido en estudios aleatorizados.⁴⁵ Hay disparidad en los estudios realizados para evaluar esta condición. La cirugía para el tratamiento de la tuberculosis fue un método importante de terapia hasta la

introducción de antibióticos efectivos en 1960. Desde ese entonces la cirugía se reemplazó por la terapia médica. Con la aparición de mycobacterias multirresistentes, la cirugía ha aparecido de nuevo como una modalidad de tratamiento necesaria. Las indicaciones para cirugía son: paciente con TBC multirresistente con enfermedad localizada, enfermedad cavitaria persistente, baciloscopia en esputo persistentemente positiva, TBC multirresistente con destrucción de lóbulo o pulmón, hemoptisis masiva, fístula broncopleurales y estenosis bronquial.^{12,27,35}

COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones de la tuberculosis la caverna es una de las más importantes. La presencia de una caverna es una fuente continua de eliminación de gérmenes; el resto del pulmón puede recibir nuevas siembras, los bacilos expulsados pueden deglutirse y originar una tuberculosis intestinal y también es posible el contagio de las personas sanas que rodean al paciente. La caverna puede romperse y perforarse a la pleura y originar así un neumotórax caseoso, generalmente grave. La caverna es fuente de hemorragias: al reblandecerse el tejido se rompen vasos sanguíneos y determinan

hemoptisis copiosas. En las cavernas antiguas es más frecuente encontrar alteraciones en las paredes de los vasos perifocales, los llamados microaneurismas de Rasmussen, que fácilmente se rompen y dan origen a sangrados crónicos recidivantes. Una hemorragia pulmonar puede producir la muerte por asfixia por aspiración sanguínea masiva.³⁵

Otras de las complicaciones de TBC son:

- En algunas ocasiones la caverna tuberculosa puede romperse y perforarse hacia la pleura, originando neumotórax caseoso, cuadro generalmente grave.
- En las cavernas antiguas es frecuente la instalación de infecciones oportunistas, como la proliferación del hongo aspergillus, y en otras configurando cuadros de neumonía.
- **Diseminación:** La tuberculosis extrapulmonar se presenta generalmente en pacientes inmunodeprimidos.

EFFECTOS ADVERSOS

Derivados de la utilización de fármacos antituberculosos: las reacciones cutáneas son las más frecuentes, mientras la toxicidad hepática es la consecuencia grave más frecuente del tratamiento.

12,27,35

Por lo general aparecen:

1. El uso de drogas múltiples y por tiempo prolongado se asocia a un riesgo de reacciones adversas de 1,28% [PCT, 1995].
2. Las reacciones adversas más frecuentes son cutáneas, digestivas y hepáticas.
3. Las reacciones cutáneas con manifestaciones sistémicas (fiebre, dificultad respiratoria, ictericia) o con compromiso de mucosas deben ser referidas a la brevedad posible después de haber suspendido el tratamiento.
4. Las reacciones gastrointestinales (nausea, vómitos, dolor abdominal) pueden ser debidas a gastritis o a hepatitis; la presencia de hepatitis implica suspender el tratamiento y referir para manejo por el especialista.

CASOS ESPECIALES:

Co infección TB MDR y VIH/SIDA:

El tratamiento en estos pacientes es más complicado, puesto que incluso con una terapia de TB MDR ya esta alterada su inmunidad por lo que lo hace más sensible a tener mayor comorbilidad.^{1,9}

Tomando en cuenta:

Los individuos co-infectados tienen 100 veces más probabilidades de desarrollar TBC que los individuos VIH-negativos. Con un riesgo anual de 7 – 10% de enfermedad activa en los pacientes VIH positivos, con prueba de tuberculina positiva.^{9,27,41}

Los pacientes con VIH tiene un mayor riesgo de sufrir una reactivación de la enfermedad o de desarrollar una nueva infección o reinfección con una nueva Cepa de M. tuberculosis.^{9,27}

Estudios in Vitro han demostrado que la tuberculosis aumenta la replicación del VIH hasta en 160 veces. Y el riesgo de muerte es dos veces mayor, independiente del recuento de CD4.²⁷

Características clínicas y radiográficas:

La tuberculosis en las personas VIH positivas con conteos de CD4 altos, presentan generalmente con síntomas y signos usuales de tuberculosis, incluyendo enfermedad con frotis positivo y cavidades en la radiografía de tórax.²⁷

Conteos de CD4 menores, las presentaciones clínicas pueden incluir: enfermedad en el lóbulo medio o inferior, un patrón miliar y enfermedad extrapulmonar (>50% si CD4 < 100) y micobacteriemia y sus cultivos pueden dar positivos incluso si su radiografía no muestra lesión.²⁷

Manejo:

Su manejo consiste primero en contar con la prueba de sensibilidad a las drogas de primera y segunda línea. Para el diagnóstico de TB MDR y para darle un tratamiento preciso para el tratamiento de cepa de tuberculosis sensible que tenga este individuo.^{12,27,35}

Saber sus antecedentes y sus comorbilidades aparte de su misma infección base.

Conteos de CD4 y virales disponibles. Y si cuenta con tratamiento TARGA.

Panel químico completo (hepático, renal) RPR (VDRL), serologías de hepatitis B y C, toxoplasma Ig G.

El tratamiento se dará según la estrategia DOTS PLUS.

La sobrevida al año de pacientes VIH infectados con tuberculosis se estima en 70 a 80% comparada con la sobrevida del casi 100% en pacientes VIH sin tuberculosis.^{12,27,35}

TB MDR y Diabetes:

El tratamiento antituberculoso será negativo si la persona diabética no controla su glucosa de forma efectiva. Teniendo en cuenta los daños que se hallan producido por la diabetes como disfunción renal y neuropatía periférica.^{12,27,35}

Manejo:

Se debe hacer un control de glucosa en sangre venosa 2 veces por semana en caso de recibir agente orales.

La meta en sangre capilar debe ser de 80 – 120 mg/dl antes de comer. Y depende de la glucemia que siempre ha tenido el paciente.

Control de dieta, y ejercicios.

Panel químico completo (renal hepatico), hb A1c < 7,

Si el paciente se le va agregar inyectable ver su estado renal.

TB MDR e insuficiencia renal:

Se toma en cuenta que se presenta insuficiencia renal por la infección permanente de tuberculosis. Y hay que tener cuidado con la administración de medicamentos de segunda línea y según sea el déficit se hará la modificación según la depuración de creatinina.^{12,27,35}

TB MDR y pediatría:

En principio los niños presentan TBC primaria, en sus estadios, inactivo activo no evolutivo, activo evolutivo (enfermedad propiamente dicha), siendo el adulto la principal fuente de transmisión del bacilo de Koch a los niños, se infiere que los adultos enfermos de TB – MDR en estrecho contacto con niños les transmiten a estos el bacilo multidrogorresistente, ocasionando en estos TB – MDR primaria.²⁷

La mayoría de niños no presenta confirmación bacteriológica, se hace el esquema de tratamiento documentado con algún contacto con TB MDR de tenerlo y según sus pruebas de sensibilidad (PS) de este contacto.²⁷

Los niños que han recibido tratamiento para TB – MDR por lo general han tolerado los medicamentos, de segunda línea, incluyendo los aminoglucósidos, cicloserina y etionamida.²⁷

TB – MDR y embarazo:

Todas la pacientes en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo en el inicio de su evaluación.

Se recomienda el uso de depotmedroxiprogesterona o métodos de barrera, a lo largo de todo el tratamiento. Se recomienda a los pacientes el uso de preservativos para protegerse de enfermedades de transmisión sexual.

El manejo se dará como refiere la estrategia de tratamiento directamente supervisado de corta duración (DOTS PLUS) y su manejo se completará de acuerdo con su caso. El embarazo no es contraindicación para el tratamiento de Tuberculosis Multidrogo Resistente activa.²⁷

CAPITULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 MÉTODO

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de TB-MDR en la estrategia sanitaria para el control y prevención de la tuberculosis del Hospital Nacional Sergio E. Bernales, que ingresaron al programa de tratamiento individualizado y dentro de ésta cohorte se buscó los casos de fallecidos por Tuberculosis Multidrogo Resistente.

3.1.1- Delimitación espacial y temporal.

El trabajo se realiza en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales localizado en Comas, Red de Salud Túpac Amaru y la Dirección de Salud V. Lima Ciudad. El período en que se da el diagnóstico de egreso como fallecido comprenderá desde agosto del 1996 a diciembre del 2007.

3.1.2- Tipo de investigación:

Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

3.1.3.- Cobertura del estudio

Se considera a los pacientes que han fallecido por tuberculosis multidrogo resistente que acuden al hospital Sergio E. Bernal de referencia para su tratamiento en el Programa de Tuberculosis.

a.- Unidad de Análisis:

Paciente fallecido por tuberculosis multidrogo resistente durante su tratamiento.

b.- Criterios de Inclusión:

- Pacientes que han fallecido durante el tratamiento por tuberculosis multidrogo resistente.
- Ingreso al programa de tratamiento individualizado DOTS – PLUS, entre el periodo de agosto de 1996 a Diciembre 2007.

c.- Criterio de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de abandono, curado y/o fracaso, en su último episodio de Tuberculosis Multidrogo resistente.
- Si no cumple los criterios de inclusión.

3.1.4 Fuentes e instrumentos para la investigación

Instrumento de recolección de datos y Codificación.

Ficha Clínica: Anotación de datos personales, evolución clínica según el tratamiento de cada paciente, evaluación radiológica, nutricional y prueba de sensibilidad a las drogas antituberculosas de primera y segunda línea actualizada.

3.1.5 Estrategias para la realización del trabajo.

Se usará las historias clínicas de los pacientes según la fecha indicada, se tomarán en cuenta las evaluaciones mensuales que se registró en la historia clínica de cada paciente seguido de la fecha de fallecido y tiempo y esquema de tratamiento.

3.1.6 Estadígrafos. Pruebas de estadísticas de análisis

Se realizará la evaluación de la historia Clínica.

Datos primarios: Directamente de unidad de análisis: Fichas elaborada por la investigadora tomando como base la "Ficha Clínica para registro de cada paciente con Tuberculosis Pulmonar Multidrogorresistente en tratamiento con esquema individualizado.

Datos secundarios: Historias clínicas, Archivos, Registros, radiografías, patrón de resistencia.

Procesamiento, Análisis e interpretación de los resultados:

Los resultados se procesarán con un paquete de pruebas estadísticas, de donde se obtendrán porcentajes, tasas, comparación de proporciones, considerando diferencias significativas cuando la p es menor de 0,05.

3.1.7.- Ética de la investigación:

Se conservara la fidelidad de los datos obtenidos de cada paciente y en reserva por respeto a su privacidad y de la familia.

4. VARIABLES

1. Edad
2. Sexo
3. Ocupación
4. Distrito de procedencia.
5. Estado civil.
6. Extensión de compromiso pulmonar según radiográfica al inicio del tratamiento y la última antes de fallecer.
7. Número de tratamientos en tuberculosis. No incluido el actual
8. Antecedentes de ser contacto.
9. Comorbilidad y características clínicas del paciente.
10. Patrón de resistencia a fármacos antituberculosos.
11. Reacciones adversas.
12. Número de cruces en la última baciloscopía y/o cultivo de esputo del paciente antes de fallecer.
13. Desnutrición
14. Tratamiento quirúrgico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Edad: Tiempo que ha vivido una persona

Sexo: con respecto a masculino ó femenino.

Ocupación: Acción y efecto de ocupar u ocuparse, Trabajo, empleo, oficio.

Distrito de procedencia: Origen, principio de donde nace o se deriva algo.

Estado civil: Es la situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.

Extensión de compromiso pulmonar según radiográfica: Es lo que abarca la lesión radiográfica, uno o dos hemitorax.

Número de tratamientos en tuberculosis previos: antecedentes de tratamientos antituberculosos.

Antecedentes de ser contacto: Se le denomina a la persona que ha convivido con una persona con tuberculosis, puede ser intradomiciliario (que la persona con tuberculosis vive en su domicilio) o extradomiciliario (persona que no vive en domicilio pero comparte ambientes comunes como trabajo, colegio, guardería, albergue).

Comorbilidad: Situación de padecer dos o más enfermedades al mismo tiempo, en el caso de la investigación se considera VIH/SIDA, diabetes, insuficiencia renal, Lupus eritematoso sistémico, desnutrición, depresión, etc.

Características clínicas: ser caso social (paciente evaluado por asistente social del hospital y llega a la conclusión que no cuenta con ayuda familiar alguna y con recursos económicos bajos), farmacodependiente (persona adicta a drogas psicógenas), tener como diagnóstico dificultades respiratoria (presentar dificultad para respirar por

falta de saturación adecuada y/o una elevada cantidad de anhídrido carbónico).

Patrón de resistencia a fármacos antituberculosos: Se interpreta la prueba de sensibilidad a medicamentos, basados en sus propiedades antibactericidas o bacteriostáticos para el mycobacterium tuberculosis. Sensible significa que la mycobacteria no crece in Vitro, por que el medicamento hace efecto. Resistencia sería su antitesis del anterior.

Reacciones adversas: Es una respuesta nociva no intencionada a un medicamento y que se p en el produce a dosis utilizada normalmente en el hombre.

Baciloscopia de esputo: Es la observación bajo microscopio de los bacilos de tuberculosis.

Desnutrición: Es un estado patológico provocado por la falta de ingesta o absorción de alimentos o por estados de exceso de gasto metabólico, el IMC < 18,5 kg/m² indica desnutrición, IMC < 16 kg/m² indica desnutrición severa.

Tratamiento quirúrgico. Pacientes que han tenido cirugía de tórax (lobectomía, neumonectomía), junto con su tratamiento médico para tuberculosis.

Operacionalización de Variables:

Variable	CLASES	TIPO	ESCALA
Edad	Intervinientes	Numérico	Adolescentes (10 – 19 años). Adulto (20 – 59 años) Adulto mayor (mayor de 60 años)
Sexo	Intervinientes	Dicotómico	Nominal : masculino , femenino
Ocupación	Dependiente	Catagórico	Nominal: desempleo, trabajando, estudiando
Distrito de procedencia.	Dependiente	Catagórico	Nominal: Comas, Independencia, Carabayllo, Huaral, Puente Piedra, S. M. P., S. J. L.
Estado civil	Dependiente	Catagórico	Nominal: soltero, casado y/o divorciado, otros (viudo, divorciado)
Extensión de compromiso pulmonar según radiográfica	Dependiente	Dicotómico	Unilateral Bilateral
Tratamientos previos	Dependiente	Numérico	Nominal: Ninguno. Numero de tratamiento Esquema 1 Esquema CER o MDR
Antecedentes de ser contacto	Dependiente	Catagórico	Nominal: Ninguno. Extradomiciliario. Intradomiciliario.
Comorbilidad y caract. de los pacientes.	Intervinientes	Catagórico	Nominal: Depresión, Diabetes Mellitus, insuficiencia renal, caso social, farmacodependencia, otros.
Patrón de resistencia	Intervinientes	Catagórico	Nominal: resistencia, sensibilidad, no se realizo
Reacciones	Dependiente	Catagórico	Nominal: Según presentación del

adversas			síntoma de cada paciente.
baciloscopía	Independiente	Categórico	Nominal: - negativo - baja infecciosidad. ++ moderada infecciosidad +++ alta infecciosidad
Desnutrición	Dependiente	Categórico	Nominal: $<18,5\text{kg/m}^2$ = desnutrición $> 18,5\text{ kg/m}^2$ = no desnutrición. $< 16\text{ kg/m}^2$ =desnutrición severa.
Tratamiento quirúrgico	Dependiente	Dicotómico	Nominal: con cirugía, sin cirugía.

CAPITULO IV

RESULTADOS

COMENTARIO PRELIMINAR:

La Tuberculosis Multidrogo Resistente y otras formas de resistencia a drogas antituberculosas, se han convertido en los principales puntos de lucha en contra de la tuberculosis.

Se reviso las historias de los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente que fallecieron durante su tratamiento, consiguiendo una población de estudio de 79 pacientes fallecidos, los resultados y el análisis de los cuadros fueron los siguientes:

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS – PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

TABLA 1

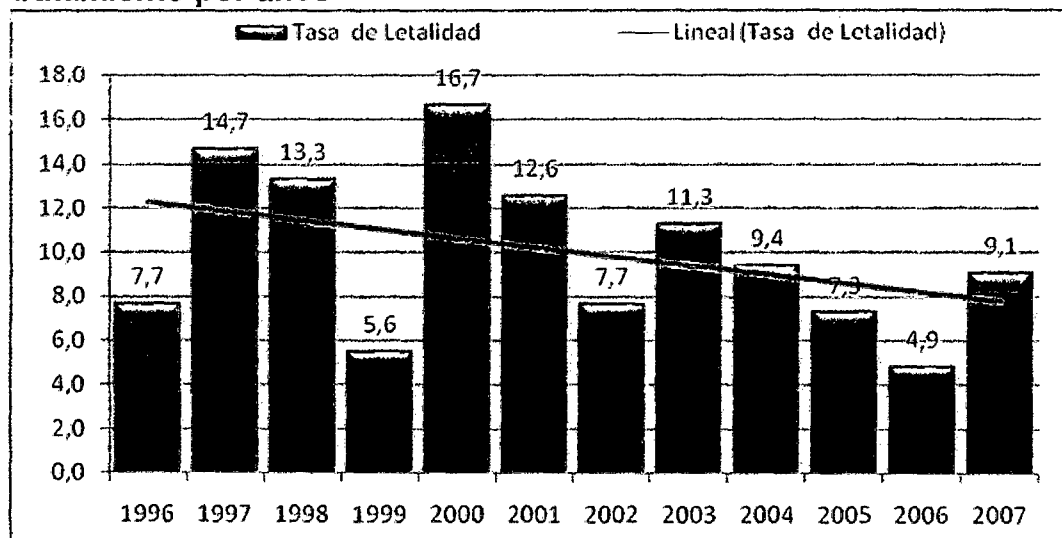
**DISTRIBUCIÓN PROPORCIONAL POR AÑOS DE LA MORTALIDAD POR
TB MDR SEGÚN EL NUMERO DE PACIENTES, HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996-2007.**

	Nº de pacientes	Prevalencia	Fallecidos	Tasa de Letalidad
1996	13	13	1	7,7
1997	34	46	5	14,7
1998	15	56	2	13,3
1999	36	90	2	5,6
2000	42	130	7	16,7
2001	135	258	17	12,6
2002	117	358	9	7,7
2003	124	473	14	11,3
2004	138	597	13	9,4
2005	82	666	6	7,3
2006	41	701	2	4,9
2007	11	710	1	9,1
Total	788	709	79	10,0

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación

En la tabla 1 podemos apreciar, la mortalidad por años según el inicio de su tratamiento. Notamos como el número de casos nuevos de pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente del año 1996 al 2004 fueron en aumento y a partir del siguiente año se observa una notable disminución de los casos. El 10% de los 788 pacientes registrados con Tuberculosis Multidrogo Resistente en el hospital Sergio E. Bernales, falleció durante su tratamiento en el periodo de 1996 al 2007.

Letalidad de tuberculosis Multidrogo resistente según el inicio de su tratamiento por años



Fuente: Ficha de investigación.

Este gráfico, nos da la tasa de letalidad o mortalidad por años con respecto a los pacientes nuevos con tuberculosis Multidrogo resistente, la línea de tendencia nos señala disminución, sobretodo a partir del año 2004.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS - PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

TABLA 2

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS DE PACIENTES CON TBC MULTIDROGORRESISTENTE FALLECIDOS
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO DOTS-PLUS, HOSPITAL SERGIO E. BERNALES 1996-
2007.

	Mortalidad TB-MDR				Total		p*
	Fem	%	Mas	%	n	%	
Edad: Ciclos de vida							
Adolescente (10-19 años)	3	3,8	3	3,8	6	7,6	0,596
Adultos (20-59 años)	32	40,5	34	43,0	66	83,5	
Adulto mayor (60 a más años)	2	2,5	5	6,3	7	8,9	
Total	37	46,8	42	53,2	79	100,0	
Promedio y DE*	33,4 ± 12,9		35,6 ± 14,8		34,5 ± 13,95		rango de 15 - 79 años
Estado Civil							
Soltero	11	13,9	16	20,3	27	34,2	0,574
Casado y/o conviviente	22	27,8	20	25,3	42	53,2	
Otros	4	5,1	6	7,6	10	12,7	
Total	37	46,8	42	53,2	79	100,0	
Ocupación							
Con Trabajo	12	15,2	8	10,1	20	25,3	0,172
Desempleado	25	31,6	34	43,0	59	74,7	
Total	37	46,8	42	53,2	79	100,0	
Distrito de residencia							
Comas	21	26,6	14	17,7	35	44,3	0,181
Independencia	4	5,1	6	7,6	10	12,7	
San Martín de Porres	4	5,1	10	12,7	14	17,7	
Otros	8	10,1	12	15,2	20	25,3	
Total	37	46,8	42	53,2	79	100,0	

(*) Promedio de edad y Desviación Estandar

(*) Significativo $\alpha < 0.05$

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación

La tabla 2 nos da a conocer los factores sociodemográficos de los pacientes fallecidos que son objeto de estudio, encontrando que de 79 pacientes fallecidos, 53,2% eran del sexo masculino y 46,8% del sexo femenino; en cuanto la edad el 83,5% se encuentra en una edad dentro de 20 a 59 años, con un promedio de $34,5 \pm 13,95$ y un rango de 15 a 79 años por lo cual el 91,% de los pacientes pertenecían a la población económicamente activa; no se encontró diferencia estadística con respecto a las edades entre hombre y mujeres ($p>0,05$). Forman parte base del núcleo familiar como casado y/o conviviente en un 53,2%; el 74,7% de la población se encontraba desempleada, sin embargo el 91% de los pacientes pertenecían a población económicamente activa. Según el distrito de residencia el 44,3% se encontró en Comas por ser probablemente sitio de residencia del hospital. Entre las ultimas variables no se encontró diferencia estadística ($p>0,05$).

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS – PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

TABLA 3

**ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES QUE
FALLECIERON POR TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL
HOSPITAL SERGIO E. BERNALES**

Tratamientos Previos				
N°	N° de pacientes		%	
Ninguno	3		3,8	
1 tto previo	12		15,2	
2 tto previo	20		25,3	
3 - 5 ttos previos	44		55,7%	
Total	79		100%	
Tramienio CER o MDR previo o ESTANDARIZADO				
Tipos de egreso	Esquema 1(n=59)	%	Esquema CER o MDR (n=59)	%
Curado	17	34,0	5	8,5
Abandono	10	20,0	14	23,7
Fracaso	32	64,0	40	67,8
Abandono y Fracaso	42	84,0	54	91,5
%del total n=79	42	53,2	54	68,4

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación.

La tabla 3, en la primera parte nos muestra los antecedentes de tratamiento que tuvieron los pacientes antes de su último tratamiento en el que fallecen. Resultando 3,8% presentó tuberculosis primaria, y el mayor porcentaje de los pacientes es multitratado 55,7%.

En la segunda parte nos refiere acerca de tratamientos para tuberculosis multidrogorresistente anteriores, en el cual el 68,4% de los pacientes recibió un tratamiento previo, de estos el 91,5% habían presentado un resultado desfavorable ya sea fracaso o abandono al tratamiento Estandarizado o de re-tratamiento para MDR. E incluso de estos pacientes con tratamiento Multidrogo previo su antecedente del esquema 1 el 84% de estos también había dado un resultado desfavorable, tiempo antes de su tratamiento para MDR. Es decir que el tratamiento estandarizado que recibieron los pacientes el 91,5% resulto en un antecedente desfavorable.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS - PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

TABLA 4

**Antecedente del Paciente fallecido por tuberculosis multidrogorresistente
como Contacto de otro paciente con tuberculosis, Hospital Sergio E.
Bernales 1996 - 2007**

Paciente contacto de Tuberculosis		
	n= 79	%
Intradomiciliarios		
ninguno	59	74,7
1 contacto	10	12,7
2 contactos	4	5,1
3 - 8 contactos	6	7,6
Extradomiciliario	0	0

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación.

En la presente tabla se muestra los antecedentes del paciente, si es que ha sido contacto de otro con tuberculosis, todos los pacientes negaron tener un contacto de tuberculosis extradomiciliariamente, ya sea en su comunidad, trabajo o centro de estudios; la mayoría 74,7% no era contacto de nadie, es decir no sabían quién les había transmitido la enfermedad. Y de los que tenían contacto intradomiciliario la mayoría sólo tenían un contacto 12,7%.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS – PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

TABLA 5

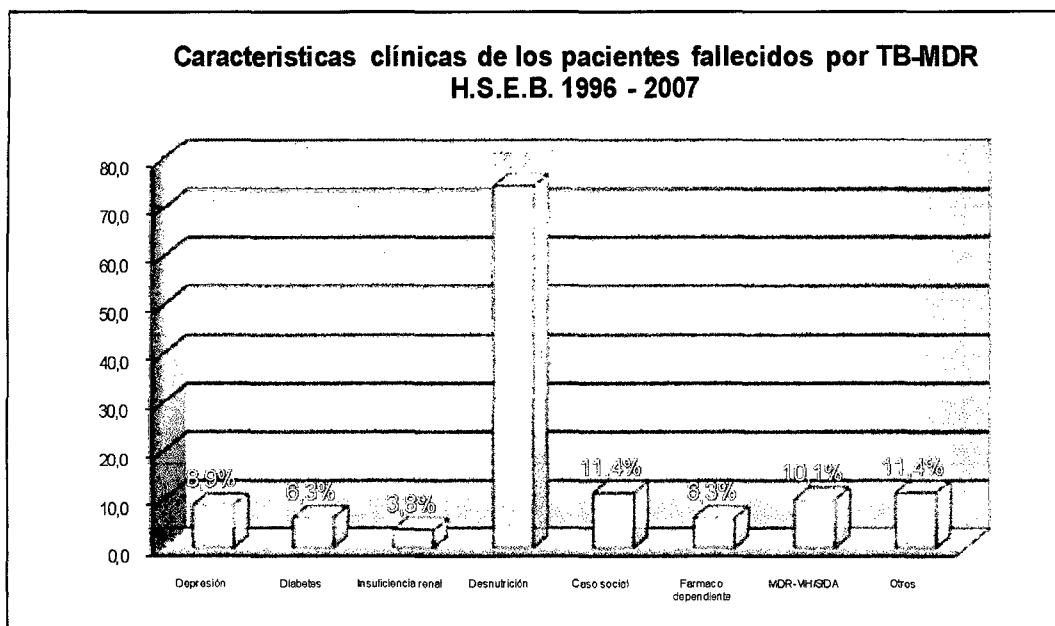
**COMPARACIÓN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES SEGÚN EL GÉNERO,
HOSPITAL SERGIO BERNALES 1996-2007.**

	Mortalidad TB-MDR				Total		p*
	Fem	%	Mas	%	n	%	
Depresión	4	5,1	3	3,8	7	8,9	0,567
Diabetes	2	2,5	3	3,8	5	6,3	0,752
Insuficiencia renal	2	2,5	1	1,3	3	3,8	0,483
Desnutrición	26	32,9	35	44,3	59	74,7	0,480
Caso social	3	3,8	6	7,6	9	11,4	0,388
Farmaco dependiente	1	1,3	4	5,1	5	6,3	0,214
MDR-VIH/SIDA	3	3,8	5	6,3	8	10,1	0,577
Otros	4	5,1	5	6,3	9	11,4	0,879

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación

(*) Significativo a < 0.05

En la presente tabla se compara las características clínicas de los pacientes según su sexo, ninguna de estas características presentó diferencia estadística entre las proporciones según el sexo. (p>0,05)



Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación

En el presente gráfico observamos las porciones de enfermedades que co-existieron con tuberculosis y algunas características clínicas de los pacientes en estudio, la mayoría de los pacientes presento desnutrición 75%, dentro de las comorbilidades el 10% eran VIH/SIDA positivo; 8,9% presento depresión; 6,3% presento diabetes; 3,8% presentó insuficiencia renal; dentro del 11% se contaron otros tipos de enfermedades agregadas como problemas cardiacos, artritis reumatoides, tratamiento con antiscoticos, asma, entre otros.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS – PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

TABLA 6

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON TB-MDR DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO DOTS-PLUS SEGÚN EL GÉNERO, HOSPITAL SERGIO E. BERNALES 1996-2007.

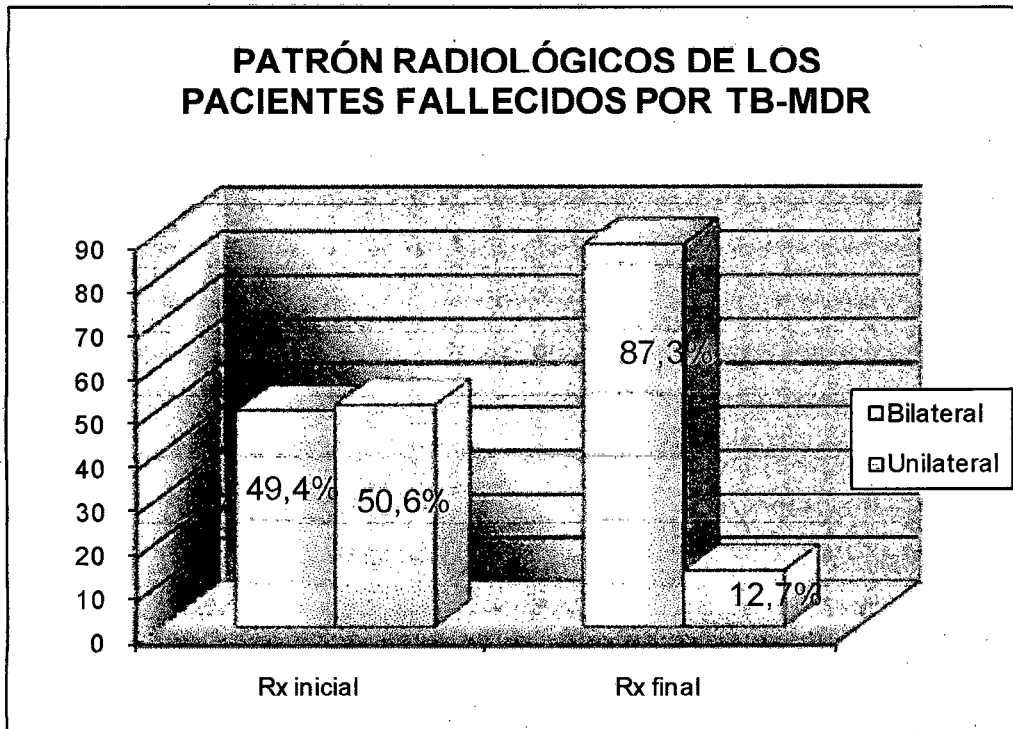
Variables	Mortalidad TB-MDR				Total		p*	
	Fem	%	Mas	%	n=79	%		
Desnutrición severa	18	22,8	16	20,3	34	43,0	0,344	
Patrón de sensibilidad XDR	0	0,0	6	7,6	6	7,6	0,044	
TTO QX	5	6,3	6	7,6	11	13,9	0,921	
Extensión Inicial de Torax	Bilateral	19	24,1	20	25,3	39	49,4	0,741
	Unilateral	18	22,8	22	27,8	40	50,6	
	Total	37	46,8	42	53,2	79	100,0	
Extensión de lesión en la última radiografía de Torax	Bilateral	32	40,5	37	46,8	69	87,3	0,811
	Unilateral	5	6,3	5	6,3	10	12,7	
	Total	37	46,8	42	53,2	79	100,0	
Dificultad respiratoria	24	30,4	37	46,8	61	77,2	0,042	

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación

(*) Significativo a < 0.05

En la presente tabla se compara características del paciente según el sexo, encontrando que el patrón de resistencia extremo se asoció más a los pacientes del sexo masculino $p < 0,044$. También la dificultad respiratoria se asoció más al sexo masculino. $p < 0,05$. Las demás características no demostraron diferencia estadística entre la proporciones según sexo. $p > 0,05$. También dentro de los hallazgos se encontró que 7,6% presentó resistencia ampliada a tuberculosis extremadamente resistente y 13,9% se habían sometido a tratamiento quirúrgico de tuberculosis.

PATRÓN RADIOLÓGICOS DE LOS PACIENTES FALLECIDOS POR TB-MDR

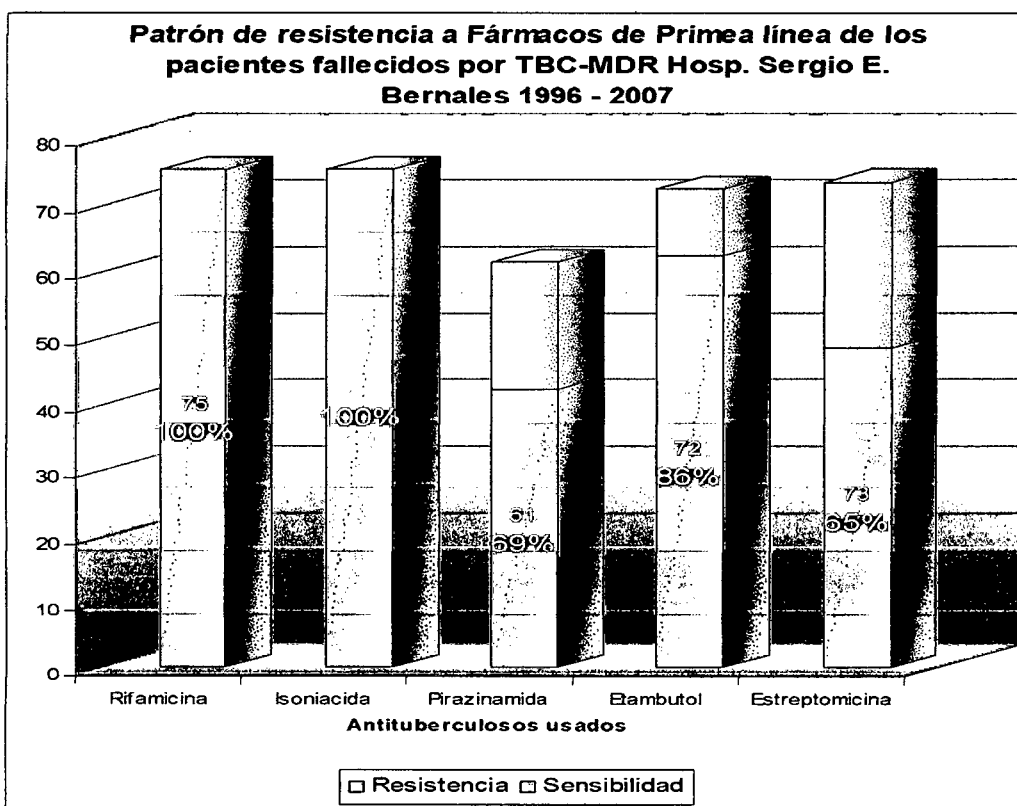


Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación

El gráfico nos enseña la evolución de la enfermedad según afección del patrón radiológico, la lesión bilateral que en un inicio era del 49% pasó a ser del 87% en su última radiografía antes de fallecer.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS - PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

GRÁFICO N° 1

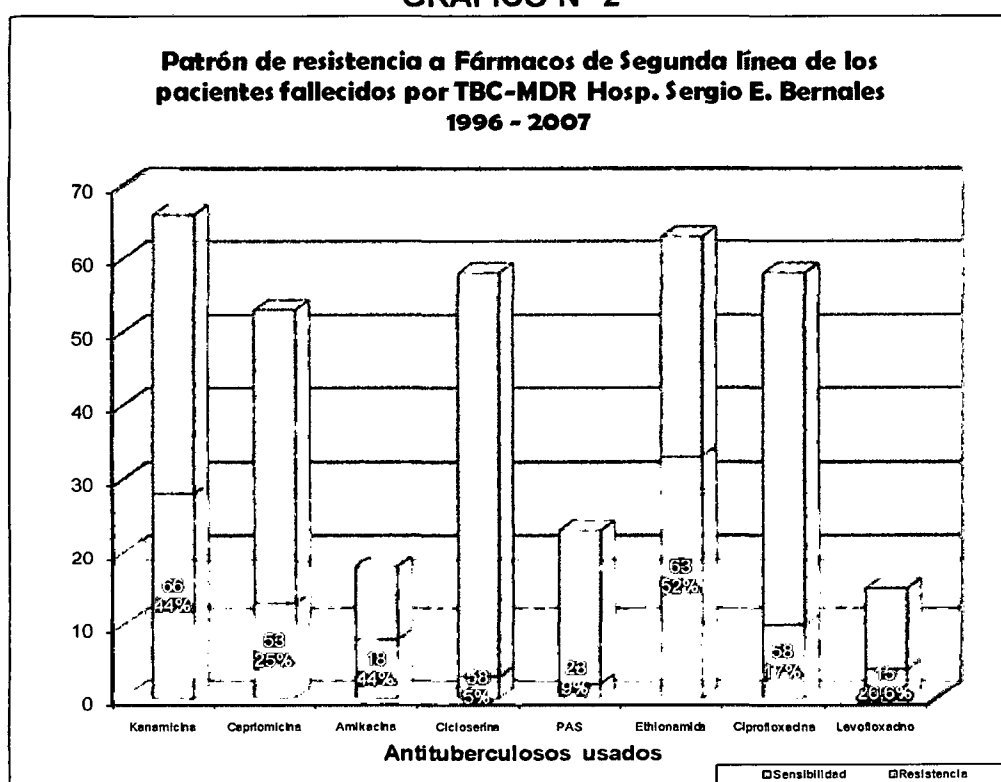


Fuente: ficha de investigación

En el presente gráfico 1, vemos el patrón de resistencia a fármacos de primera línea, mencionamos que el 5% de los paciente no tenían prueba de sensibilidad de los restantes pacientes se obtuvo: 100% presentaron resistencia a isoniacida y rifampicina, 86% resistencia etambutol, 69% resistencia a pirazinamida, 65% resistencia estreptomicina.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS – PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

GRÁFICO N° 2



Fuente: ficha de investigación

El gráfico 2 nos muestra el patrón de resistencia a fármacos de segunda línea, teniendo en cuenta que la prueba de sensibilidad de fármacos de segunda línea no se realizó en todos los pacientes se obtuvo los siguientes resultados: 52% resistencia a etionamida, 44% resistencia a kanamicina, 44% a amikacina, 26,6% resistencia a levofloxacino, 25% resistencia a capreomicina, cicloserina y ácido paraminosalicílico presentaron menos del 10% de resistencia.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS – PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

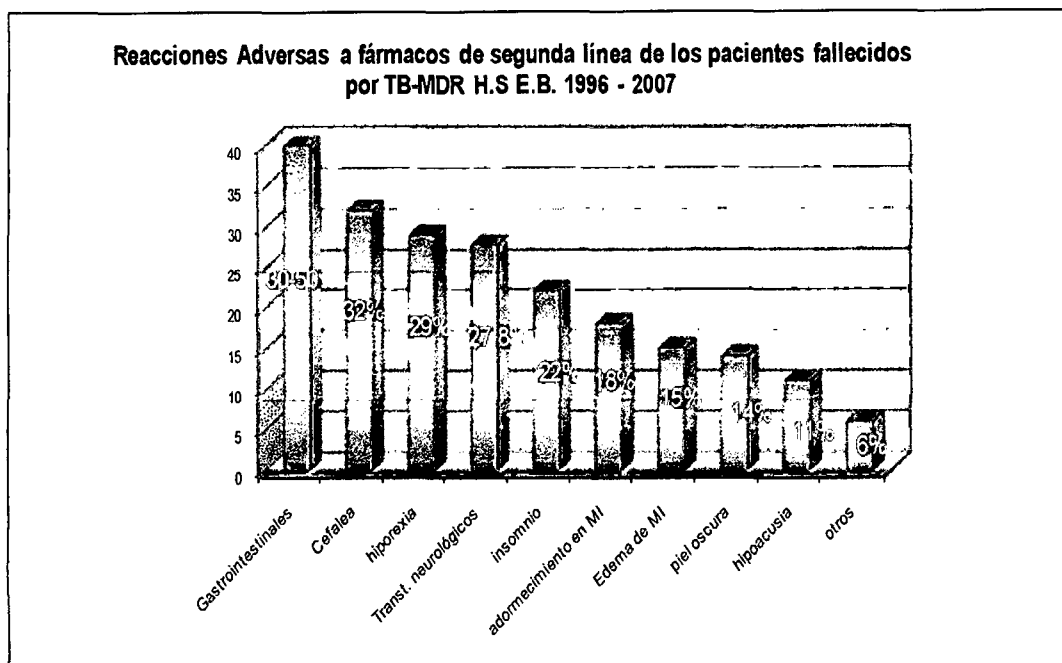
TABLA 7

**COMPARACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE PACIENTES
FALLECIDOS CON TB-MDR SEGÚN SU GÉNERO, HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996-2007.**

	Mortalidad TB-MDR				Total		p*
	Fem	%	Mas	%	n=79	%	
Nauseas	19	24,1	24	30,4	43	54,4	0,606
Vómitos	9	11,4	17	21,5	26	32,9	0,127
Epigastralgia	10	12,7	15	19,0	25	31,6	0,407
Cefalea	9	11,4	16	20,3	25	31,6	0,189
Hiporexia	9	11,4	14	17,7	23	29,1	0,379
Transtornos neurologicos (nerviosismo, convulsiones)	8	10,1	14	17,7	22	27,8	0,247
Insomnio	7	8,9	10	12,7	17	21,5	0,191
Adormecimiento de Miembros inferiores	5	6,3	9	11,4	14	17,7	0,358
Edema de MI	4	5,1	8	10,1	12	15,2	0,309
Piel oscura	5	6,3	6	7,6	11	13,9	0,921
Hipoacusia	2	2,5	7	8,9	9	11,4	0,116
Dolor en Miembros inferiores	2	2,5	4	5,1	6	7,6	0,491
Sialorrea	1	1,3	4	5,1	5	6,3	0,214
Dolor en articulaciones	1	1,3	4	5,1	5	6,3	0,214
sabor metalico	0	0,0	2	2,5	2	2,5	0,168
Sequedad en mucosas	0	0,0	1	1,3	1	1,3	0,345
Mareos	0	0,0	1	1,3	1	1,3	0,345

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de Investigación

(*) Significativo $\alpha < 0,05$



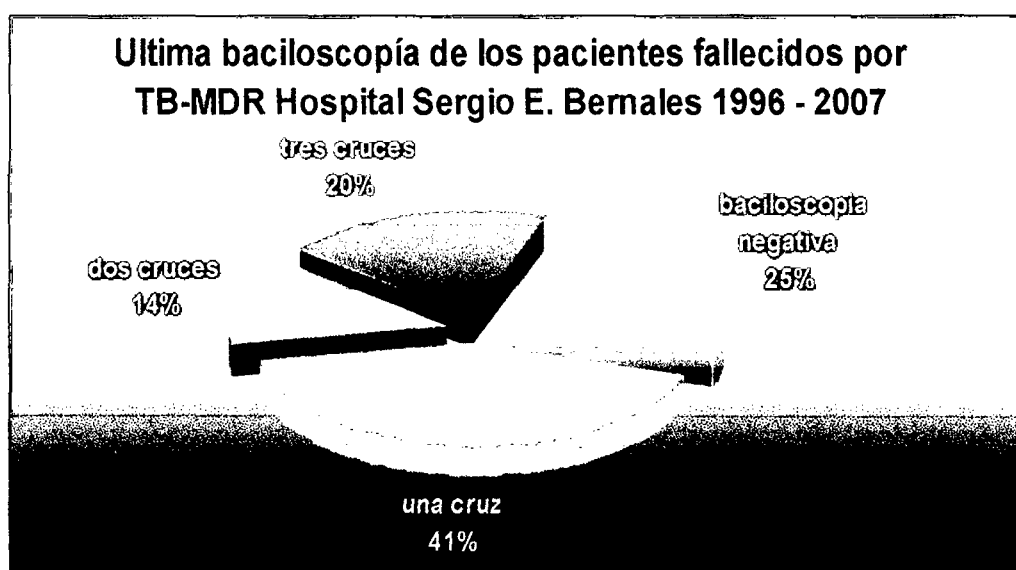
Fuente: ficha de investigación

En la tabla 7 se observa la comparación entre las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos según el sexo del paciente, no se encontró diferencias estadísticas significativas. $p > 0,05$.

También nos señala que las principales reacciones adversas son las gastrointestinales 30 – 50%, 31% presentó cefalea, 29% hiporexia, 27% presento trastornos neurológicos que van de reacciones adversas frecuentes y leves hasta serias, 21% presento insomnio, las restantes reacciones no representaron más del 20%.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS - PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

GRÁFICO N° 3



Fuente: ficha de investigación

En el presente gráfico nos señala sobre infecciosidad del paciente según su ultima baciloscopia registrada, el porcentaje de pacientes con baciloscopia positiva fue del 75%, el su mayoría la infecciosidad del paciente fue baja o de una cruz 41%, y el 20% presento alta infecciosidad o tres cruces.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS - PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

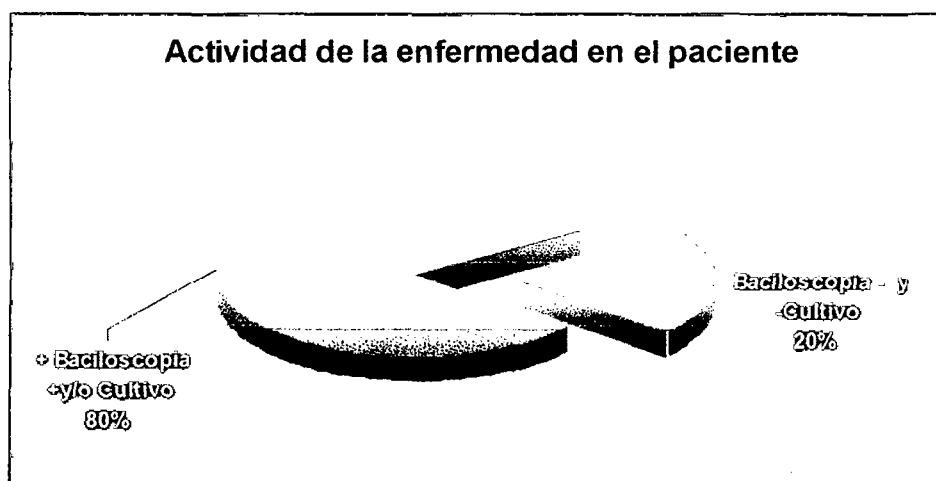
TABLA 8

**ENFERMEDAD ACTIVA DE LOS PACIENTES FALLECIDOS POR TB-MDR,
HOSPITAL SERGIO E. BERNALES 1996-2007.**

ultima prueba de cultivo o baciloscopia	Mortalidad TB-MDR				Total		p*
	Fem	%	Mas	%	n	%	
Baciloscopia + y/o Cultivo +	28	35,4	35	44,3	63	79,7	0,879
Total	37	46,8	42	53,2	79	100,0	

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación

(*) Significativo a < 0.05



Fuente: ficha de investigación

La tabla 8 y su gráfico, nos señalan sobre la actividad de la enfermedad en el paciente, la cual fue de 80% de los pacientes tenían la enfermedad activa confirmada por cultivo o por Baciloscopia positiva según la última prueba registrada. Y nos da a conocer que en estos pacientes los fármacos tomados no pudieron controlar la enfermedad. También se compara si hay diferencia entre las proporciones según el sexo de paciente. Aunque los más afectados fueron del sexo masculino 44,3% no se encontró diferencias significativas entre las proporciones $p > 0,05$.

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE
DURANTE EL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO
DOTS - PLUS EN EL HOSPITAL SERGIO E.
BERNALES 1996 - 2007**

TABLA 9

**NÚMERO DE FACTORES DEL PACIENTE FALLECIDO POR TB-MDR COMPARADOS SEGÚN
GÉNERO, HOSPITAL SERGIO E. BERNALES, LIMA 1996-2007.**

Factores considerados	Mortalidad TB-MDR				Total		p*	
	Fem	%	Mas	%	n=79	%		
coinfección VIH/SIDA,	1 factor	11	13,9	15	19,0	26	32,9	0,572
resistencia extendida,	2 factores	15	19,0	10	12,7	25	31,6	0,111
desnutrición severa,	3 factores	1	1,3	5	6,3	6	7,6	0,123
mayor de 60 años, lesión Rx bilateral	Ninguno	10	12,7	12	15,2	22	27,8	0,879
	Total	37	46,8	42	53,2	79	100,0	

Fuente: HC del archivo central del H.N.S.E.B. - Ficha de investigación

(*) Significativo a < 0,05

La tabla 9 nos muestra la comparación de factores según sexo de los pacientes utilizando la prueba de Chi cuadrado. Se observa que no existió diferencia estadística significativa del número de factores.

En ninguno de los pacientes se presentaron cuatro o cinco factores juntos. 72% presento algún factor en su mayoría sólo uno 32,9%; 28% no presento ninguno de los respectivos factores.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó para determinar la mortalidad en los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente, así como las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas, y factores que se asociaron a su mortalidad.

Respecto a la mortalidad sabemos:

A nivel nacional Cesar Bonilla⁵ coordinador nacional de programa control de tuberculosis, refiere en un reporte de la unidad técnica de Tuberculosis Multidrogo Resistente, señala que dentro de los años 1997 y 2005, la mortalidad por Tuberculosis Multidrogo Resistente ha disminuido desde el año 1997 con 14,9% hasta el 2005 con 1,5% y seguiría su disminución en los siguientes años.

En Tacna, Renán Quispe Llanos³⁸ editor del compendio estadístico departamental del instituto de estadística e informática, describe que la tuberculosis en los últimos tres años no se encontró dentro de las diez primeras causas de muerte en el departamento.

Delgado Grossmann¹³, en un estudio retrospectivo observacional, para hallar la incidencia de Tuberculosis Multidrogo Resistente en Tacna y Arequipa durante el periodo 1998 - 2002, encontrando en Tacna 15 pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente de los cuales 33,3% fallecieron.

En nuestro estudio, durante el periodo de agosto 1996 a diciembre de 2007, hubo 788 pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente en el Hospital Sergio E. Bernales de los cuales fallecen el 10% durante el tratamiento, se ve también la disminución de la mortalidad al transcurrir los años.

Como vemos la mortalidad por Tuberculosis Multidrogo Resistente ha disminuido, esto se ve en nuestro estudio y es equiparable a nivel nacional según los estudios anteriores, también se puede explicar la disminución sobre todo a partir del 2005 por que ese año se implemento el tratamiento estandarizado con nuevas drogas antituberculosas (cicloserina y PAS), dando como refiere la literatura antes del 2005 una curación de menos del 40% y a partir de ese año más de 70% de curación¹².

En Tacna podemos explicar, ese alto porcentaje de mortalidad por que hasta el año 2002 aun se utilizaba el tratamiento estandarizado antiguo, y con no es departamento con laboratorio de referencia los

tratamientos individualizados no se daban rápidamente, en los últimos años nos se cuenta con la cifra exacta de mortalidad por Tuberculosis Multidrogo Resistente, por lo que no se hace el análisis, con respecto a los últimos años.

En un reporte de Kitty Lambregts³⁰ a la Organización mundial de salud refiere que en los años 2007 al 2008 ha habido una reducción del 5% de la Tuberculosis Multidrogo Resistente en el Perú.

En Tacna, según Iris Guisa Bravo²¹ en su informe sobre la situación de la Tuberculosis Multidrogo Resistente y extremadamente resistente en la región de salud Tacna refiere que la incidencia de Tuberculosis Multidrogo Resistente ha aumentado ido en aumento en los 2 últimos años, con algunos picos por años anteriores de incluso hasta no tener ningún caso, en los años 1998 era de 2,6/100,000 hab., el año 2006 con 0 casos, el año 2008 de 3,9/100,000 hab. Se han registrado desde 1998 al 2008, 54 casos de Tuberculosis Multidrogo Resistente en Tacna, lo que determinaría que algo esta pasando con el manejo de la tuberculosis sensible, el no contar con un laboratorio de diagnóstico rapido ara tuberculosis multidrogorresistente, entre otros.

En el Hospital Sergio E Bernales de los 788 pacientes se registraron como curados 79,5%. También se ve en la tabla 1, como el número de casos nuevos ha ido disminuyendo a partir del 2005 a la fecha, en el Hospital Sergio E. Bernales, teniendo su punto máximo en el año 2004 con 18% de casos nuevos a 1,4% en el año 2007. Por lo tanto en el hospital Sergio E. Bernales podemos decir que ha sido un gran logro disminuir el porcentaje de mortalidad y tener una reducción en cuanto los casos de Tuberculosis Multidrogo Resistente, lo cual es similar a los que nos dice en su reporte la Dr. Kitty Lambergerts, a diferencia de lo que refiere la Lic. Iris Guisa donde refiere que en Tacna la incidencia de Tuberculosis Multidrogo Resistente a aumentado.

Los factores sociodemográficos, se describen en la tabla 2 encontrando lo siguiente:

En nuestro estudio de la población de fallecidos, 53,2% eran del sexo masculino, el 83,5% adultos entre 20 a 59 años, con un promedio de edad de 34 años, 53,2% eran casados y/o convivientes, el 74,7% eran desempleados, 44,3% residían en el distrito de Comas.

En cuanto al sexo refiere Del Castillo Barrientos^{14,15}, según un informe de análisis de la situación actual para el control y prevención de la tuberculosis resistente en el Perú sobre los años 1997 al 2007

registrando 12,414 pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente en el Perú, del cual 60% eran de género masculino.

En su estudio, Delgado Grossman¹³, refiere que de los 15 pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente en Tacna, 67% eran género masculino.

Por lo tanto, como vemos la mayor parte afectada por Tuberculosis Multidrogo Resistente es el sexo masculino, nuestro estudio es comparable con otros antes mencionados, aunque hay variaciones en cuanto los porcentajes.

María Ordobás³³ y colaboradores en un estudio descriptivo retrospectivo sobre mortalidad y tuberculosis en Madrid dentro de los años 1991 al 1998 encontrando 1206 fallecidos por tuberculosis de los cuales 75,8% del sexo masculino.

Angélica Bulbao Portela⁶ en su estudio descriptivo sobre pacientes fallecidos por tuberculosis en la provincia Sao Paulo en el año 2002 en mayores de 15 años en 416 pacientes fallecidos 76% eran de sexo masculino.

Haciendo un recuento, podemos decir característica predominante en los pacientes fallecidos según sexo es el masculino, tanto para Tuberculosis Multidrogo Resistente como para tuberculosis sensible.

En cuanto la edad de los pacientes fallecidos la mayoría fue adulto de entre los años 20 a 59 años, todos fueron mayores de 15 años, con un promedio de edad de 34 años, no encontrándose diferencia estadística significativa entre el sexo.

Cesar Bonilla⁵ en el reporte de la Unidad Técnica de Tuberculosis multidrogorresistente de los años 1997 al 2005, refiere que la edad promedio de fallecidos para el año 2005 es del 37 años, rangos de 29 – 37 años en todos esos años analizados.

Iris Guisa Bravo²¹, en su informe que dentro de los años 1998 al 2007 del refiere que 67,1% de los pacientes con tuberculosis son adultos. Y que de los pacientes con tuberculosis multidrogorresiste en el año 2008 (12 casos de TB-MDR) 58,3% son adultos.

Los estudios demuestran que la edad del paciente con tuberculosis Multidrogo resistente son adultos y en nuestro estudio de pacientes fallecidos según la realidad del hospital confirma este resultado.

Según María Ordobás³³ y colaboradores refieren sobre el alto porcentaje según la edad de 15 a 44 años y >64 años, los cuales cursan con más mortalidad, en tuberculosis sensible.

Según Ana Angélica Bulcao⁶, encontró en su estudio que la edad promedio de los fallecidos era de 51 años, no hubo diferencia estadísticas según sexo $p > 0,05$.

Juan Pablo Millet²⁹, en su estudio de Factores asociados a recaída y a muerte en Barcelona, que pertenecían al programa de tuberculosis en la ciudad de Barcelona dentro de los años 1995 hasta 1997 y su seguimiento hasta el 2005, con 999 casos, encontrando menor supervivencia en forma gradual con la edad, a más edad más probabilidad de fallecer $p < 0,001$ (OR=14,1 IC=9,7 – 20,7).

Vemos también en los estudios realizados por Ana Bulcao⁶, María Ordobás³³, los cuales son de diferente realidades al Perú, los fallecidos por tuberculosis sensible son pacientes adultos mayores en cambio todos los estudios o referencia del Perú con respecto a los Fallecidos por Tuberculosis Multidrogo Resistente son adultos jóvenes.

No hay referencia teórica con respecto a esta diferencia entre las edades de estos estudios, como para explicar el porqué de esta diferencia.

Según su ocupación en nuestro estudio, el 74,7% de la población de fallecidos se encontraba desempleado y que el 91,1% pertenecían a la población económicamente activa.

Del castillo Barrientos¹⁴ en el reporte realizado, señala que el 87% de los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente están dentro de la población económicamente activa, pero no refiere sobre el estado de esta condición.

En nuestro estudio confirmamos que gran porcentaje de los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente pertenecen a la población económicamente activa.

No se encontró esta variable en otros estudios para realizar comparaciones.

En cuanto al estado civil:

En nuestro estudio encontramos que en casados y/o convivientes se encuentran en mayor porcentaje que los solteros y viudos, no se encontró diferencia estadística según sexo.

No se encontró esta variable dentro de otros estudios de Tuberculosis Multidrogo Resistente.

Ana Angélica Bulcao⁶, en su estudio sobre fallecidos por tuberculosis sensible, encontró que el porcentaje de casados 38,2% tiene menor proporción que los solteros, viudos, divorciados y de los que no tenían paradero fijo ($p < 0,001$)

Teniendo en cuenta que el estudio de Ana Bulcao⁶ es en fallecidos por tuberculosis sensible, no se puede extrapolar a la Tuberculosis Multidrogo Resistente, por lo que decimos que las cifras en los estudios son diferentes, y se adaptan según la realidad de cada hospital.

Con respecto a los antecedentes de tratamiento que constan en la tabla 3:

La literatura refiere que en su mayoría son pacientes multitratados^{27,35}.

Según nuestro estudio 3,8% de los pacientes fallecidos por tuberculosis Multidrogo resistente presentaron tuberculosis primaria, 55,7% tenían mínimo de 3 a 5 tratamientos previos.

Del catillo Barrientos¹⁴ en su reporte refiere que 5,3% de toda la población de Multidrogo resistente presenta Tuberculosis Multidrogo Resistente primaria.

Iris Guisa²¹ en los 12 casos de tuberculosis Multidrogo resistente del año 2008 en Tacna, encontrando que 58,3% presentó fracaso a esquema 1, el restante 33,5% tenían tratamientos múltiples.

En nuestro estudio analizamos a 59 pacientes de los 79 fallecidos, estos tuvieron tratamiento previo para tuberculosis o tratamiento

estandarizado, estos pacientes al ser diagnosticado con tuberculosis ingresaron al esquema 1 de los cuales 34% salieron como curados, 84% presentaron un resultado desfavorable ya sea fracaso o abandono, de estos 34% que curaron todos recaen y ingresan al final todos al tratamiento estandarizado para Tuberculosis Multidrogo Resistente del cual 91,5% fracasan o abandonan, extrapolando este resultado el 69,4% de toso los pacientes fallecidos ya tenían un resultado desfavorable al tratamiento estandarizado, e incluso mas del 50% tenían antecedente desfavorable sobre su esquema 1.

Rafael Lanido²⁵ refiere en su nota publicada sobre trabajos realizados en tuberculosis Multidrogo resistente lo que fueron comparativos entre pacientes con tuberculosis que recibieron esquema 1 y estandarizado vs tratamiento individualizado, el primer grupo con 73 pacientes de los cuales 75% presentaron fracaso e ingresaron al tratamiento estandarizado para multidrogorresistente del cual solo 31 % egresa como curado, mientras el segundo grupo con 52 pacientes con tratamiento individualizado desde un inicio, 79% egresan como curados. Por lo que deberíamos tomar en cuenta los antecedentes de fracaso y/o abandono para considerar no seguir la escalera de tratamiento en tuberculosis y pedir cultivo y prueba de sensibilidad para primera y segunda línea.

En la tabla 4 tenemos la información de ser o no contacto de otro paciente con tuberculosis.

En nuestro estudio, niegan tener antecedentes o ser contacto de un paciente con tuberculosis en 74,7%.

No encontramos otros estudios con que compararlos, pero se encontró estudios donde Teixeira L y colaboradores ⁴², realizan un estudio en el hospital Espírito Santo en Brasil, donde investigan la evolución de los contactos domiciliarios de los pacientes con tuberculosis sensible versus los pacientes con tuberculosis drogorresistente, 52 casos de tuberculosis sensible y 251 contactos versus 26 casos con tuberculosis drogorresistente con 157 contactos, encontrando que el 4% en ambos grupos evolucionó a tuberculosis activa y que estos tenían el mismo patrón de sensibilidad según sea su caso índice.

Podemos decir que es importante investigar más a los contacto de los pacientes en futuras investigaciones, e indagar más sobre su evolución a enfermedad activa.

Con respecto a las características clínicas de los pacientes hablamos en las tablas 5 y 6

En cuanto a nuestro estudio, 6,3% presento diabetes Mellitus. No se encontró estudios donde se refiera a que tener diabetes Mellitus influya sobre la mortalidad en tuberculosis Multidrogo resistente.

Ana bulcao⁶ en su estudio encontró que de los 416 pacientes fallecidos por tuberculosis sensible, 16% presento Diabetes Mellitus.

Al parecer la diabetes Mellitus no es una característica predominante en pacientes fallecidos por Tuberculosis Multidrogo Resistente ni tuberculosis sensible.

En caso de depresión, insuficiencia renal, si bien le dan al paciente más susceptibilidad de padecer alguna enfermedad o si se descompensa es un factor de riesgo para mortalidad¹², no hay estudios de digan el solo hecho de tenerlas sea un factor de riesgo para la mortalidad.

Con respecto a la nutrición en nuestro estudio el 75% de los pacientes fallecidos presento desnutrición.

Según Yong Soo Kwon⁴⁶ y colaboradores en su estudio en pacientes con tuberculosis multidrogosresistente no VIH, en el hospital de Samsung Korea, con 155 pacientes durante los años 1995 a 2004 asociaron el IMC> de 18,5kg/m² a curación. p< 0,05.

Carole Mitnick³¹ y colaboradores en su estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes con tuberculosis Multidrogo resistente en los años de agosto de 1996 a febrero de 1999 en el hospital Sergio E. Bernales con 75 pacientes de los cuales 23% fallecieron señala que todos presentaron un desnutrición ($IMC < 18,5 \text{kg/m}^2$)

Podemos concluir que la desnutrición es un factor predominante en los pacientes fallecidos por Tuberculosis Multidrogo Resistente en el hospital Sergio E. Bernales. Sin embargo no se encontró relación o diferencia estadísticas según sexo del paciente.

Refiere también María Ordobas³³ en un análisis de mortalidad y tuberculosis e la comunidad de Madrid durante los años 1991 al 1998, en 1206 fallecidos, hace referencia a la anorexia y pérdida de peso y al estado nutricional como relación a las muertes.

Otra característica no menos importante es el de caso social, con el 11,4% de los pacientes farmacodependientes 6,3%. Que serian pacientes con más fragilidad que los que no presentan estas características, pues están en cierto abandono social por parte de sus familias y de la

comunidad, no cuentan con recursos económicos como para tener una adecuada alimentación, tan necesaria para compensar esta enfermedad.

Con respecto a tener Co-infección Tuberculosis Multidrogorresistente más VIH/SIDA, este es el único factor de mortalidad demostrado al 100% con diferentes estudios y según la literatura^{12,27,44} en el caso de nuestro estudio se encontró el 10% de pacientes fallecidos con esta co-infección. No hay diferencia según el sexo, tampoco se tomo en cuenta si el paciente tenía tratamiento antirretroviral.

Vivian kawai²⁴ en su estudio de mortalidad por tuberculosis y resistencia, de tipo descriptivo, retrospectivo en los hospitales María Auxiliadora y Dos de Mayo, con 287 pacientes, donde encuentra relación entre la tuberculosis Multidrogo resistente y tener VIH/SIDA asociada a la mortalidad $p < 0,0001$.

Siguiendo con las características, la desnutrición severa es un factor de mortalidad en tuberculosis¹², no hemos encontrado ningún estudio referente a este. Pero si encontramos que esta es una realidad presente en los pacientes fallecidos por tuberculosis multidrogorresistente en el hospital Sergio e. Bernales.

En Cuanto al patrón de resistencia extendida.

Se encontró en nuestro estudio que el 7,6% tenían este patrón que por si solo también constituye un factor de mortalidad según la literatura, tiene casi de 90 a 100% de mortalidad ^{7,9,10,14,27} en caso de nuestro estudio se relaciono más al sexo masculino, no encontramos otros estudios con respecto acerca del género en el caso de tuberculosis extremadamente resistente.

En cuanto a los pacientes que presentaron cirugía de los pacientes fallecidos en nuestro estudio es del 13,9%. Eso nos ayuda como referencia en nuestro hospital de estudio.

En cuanto a la Lesión Pulmonar

Vemos en nuestro trabajo como en un inicio los pacientes presentan proporciones similares en el tipo de lesión bilateral o unilateral, y como van evolucionando a lesión bilateral llegando a ser un 87,3% de afectados por lesión bilaterales.

Yong Soon Kong⁴⁶ es su estudio señala que tener una lesión pulmonar unilateral esta relacionado a un resultado favorable o de curación.

Mitnick³¹ señala, en su estudio de 75 pacientes, fallecieron 23%, todos presentaron lesión pulmonar bilateral.

Podemos decir que la lesión pulmonar bilateral es un factor preponderante en los pacientes fallecidos por tuberculosis Multidrogo resistente en el caso del hospital Sergio E. Bernales.

Si bien no se encontró estudios referentes que relacionen con certeza a la lesión pulmonar bilateral como un factor de mortalidad, ni con su relación según sexo, si se encontró con que el órgano más afectado en los fallecidos por tuberculosis es el pulmonar. Así lo señala Ana Bulcao⁶, refiere que en su estudio el 77,9% de la población de fallecidos fueron por tuberculosis pulmonar. Tomando en cuenta que estos estudios fueron realizados en pacientes con tuberculosos sensible y no fármaco resistente, se puede decir que es una característica similar entre estas, pero hay que tomar en cuenta las diferentes realidades.

En el caso de nuestro estudio encontramos que todos los pacientes fallecidos por tuberculosis multidrogorresistente fue de origen pulmonar, esa es la realidad en el hospital Sergio E. Bernales.

En cuanto a la dificultad respiratoria, en nuestro estudio los más afectados fueron los del sexo masculino, no se encontró otros estudios con esta característica.

En el gráfico N°1 y N°2 graficamos el patrón de resistencia fármacos de primera y segunda línea respectivamente.

Como son pacientes Multidrogo resistente se encontró resistencia completa a isoniacida y rifampicina, y también más de 65% de los pacientes mostraron resistencia a los otros fármacos de primera línea, en cuanto a los fármacos de segunda línea los pacientes de nuestro estudio presentaron 44% y 52% de resistencia a Kanamicina, y a etionamida, respectivamente, a los demás fármacos la resistencia fue menor.

Según la Norma Técnica para el Control de la Tuberculosis¹², estos dos medicamentos se encuentran en dentro de tratamiento estandarizado, cabe decir, que los pacientes de nuestro estudio presentaron 68% de fracaso al tratamiento estandarizado, hay una probabilidad que los pacientes hallan ingresado a tratamiento estandarizado compuesto por Etambutol, Pirazinamida, Kanamicina, ciprofloxacino, etionamida, cicloserina y PAS. Y pudo desarrollar más resistencia a los fármacos o simplemente fracasaron por que no eran sensible a este.

Así notamos nuevamente una problemática, Cesar Bonilla en su reporte sobre tuberculosis multidrogorresistente de 1997 al 2005 nos señala que de los 10001 casos de multidrogorresistencia hasta la fecha,

el 65,4% tenían tratamiento estandarizado, y sólo el 31,7% tenían tratamiento individualizado.

También nos habla de este problema Del Castillo Barrientos¹⁴ en su reporte del año 2008, donde el último análisis correspondiente al año 2006 de los 2082 casos de tuberculosis multidrogorresistente sólo el 40% tenían tratamiento individualizado con prueba de sensibilidad.

Rafael Lanido Laborin²⁵ nos señala en su nota, que se ha realizado estudios por Han LL, sobre resistencia a fármacos de segunda línea durante un tratamiento empírico estandarizado, concluye que el 83% desarrollo nueva resistencia a un fármaco, el 22% desarrollo resistencia a 2 dos fármacos y más probabilidad de fracasar al tratamiento estandarizado.

Entonces aquí nos encontramos con otro problema, que sería dar el tratamiento inadecuado a un gran porcentaje de pacientes Multidrogo resistentes, lo que contribuiría a su resistencia, de cierta forma contestamos del porque de los pacientes con extrema resistencia aquí en el Perú.

José Caminero¹⁰ en una conferencia acerca de la Tuberculosis en Barcelona en noviembre del 2008, hace referencia a diferentes estudios, donde recomienda el tratamiento individualizado con mínimo 4 drogas y pone como ejemplo al tratamiento individualizado realizado por Mitnick³²

en el Perú pues se obtuvo 73% de curados, con una efectividad de 83% sin embargo se utilizó un promedio de 6 drogas efectivas con prueba de sensibilidad, por lo que pone a otros estudios con 4 o 5 drogas de efectividad.

Y como es tal, Caminero¹¹ da pautas para el tratamiento en el último fórum científico de la unidad e investigación en tuberculosis realizado en Barcelona el 12 de marzo del 2009, sobre la tuberculosis, donde recalca que debemos conocer a los pacientes con tuberculosis, y que para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente se utilicen 4 fármacos no usados y/o comprobados su eficacia con prueba de sensibilidad, proponiendo un esquema que incluye a Capreomicina, cicloserina, una fluoroquinolona, ethionamida según la dosis recomendada por kilo hasta negativizar la baciloscopia y/o cultivo, seguido por 18 meses del tratamiento de pues de esta fase con los mismo fármacos menos el inyectable. También anticipo regímenes para multidrogorresistente además de una fluoroquinolona o a un inyectable, pero no dio un esquema de tratamiento para la Tuberculosis extremadamente resistente solo hizo hincapié en resaltar el uso de un tratamiento individualizado para estos señalando una posibilidad de éxito de 50 a 60% y de 30 a 40 % de reacciones adversas y señala de mucha importancia el soporte familiar y social y al parecer nos anticipa de una

tuberculosis totalmente drogo-resistente (TB-TDR) de seguir aumentando la resistencia a los fármacos.

Otro problema con el que nos encontramos es que las pruebas de sensibilidad son confiables casi en 100% para isoniacida y rifampicina, pero no son confiables al 100% en caso de estreptomycin y etambutol, y se necesita de la prueba BATEC para saber la sensibilidad de pirizinaamida, eso por parte de la primera línea, ahora por parte de los fármacos de segunda línea solo es confiable la prueba de sensibilidad de aminoglucosidos en un gran porcentaje, un poco menos las fluroquinolonas, por lo que se necesita de pruebas moleculares para una mayor efectividad, confianza y más rapidez.¹⁰ En el Perú el laboratorio nacional⁴ de referencia se encuentra en la capital del país, y este cuenta con el Agar 7H10 en placa que es uno de los más seguros para detectar resistencia o sensibilidad para primera y segunda línea de fármacos antituberculosos, lo irónico es que se demora 30 a 45 días para que salga el resultado, bueno al menos es un avance a comparación de los años anteriores pues el resultado se demoraba 3 meses, sin embargo el problema no se resuelve pues en el caso de departamento de Tacna y otros necesitan enviar la muestras al laboratorio de referencia nacional para contar con el patrón de sensibilidad para primera y segunda línea,

cumpliendo claro está con el papeleo necesario de porque la referencia ese laboratorio y no al de referencia regional con sede en Arequipa.

Siguiendo con la N°7 de las reacciones adversas a fármacos de segunda línea. No se ha encontrado estudios similares en fallecidos, y la literatura nos refiere que los fármacos de segunda línea son más tóxicos y menos tolerados por los pacientes.

En nuestro estudio encontramos que el 86% de los fallecidos ha presentado como mínimo una reacción o intolerancia los fármacos, dentro de los más graves se situaron los trastornos neurológicos con 27,8% las demás fueron leves y frecuentes.

El 30 al 50 % presentaron trastornos gastrointestinales, lo que es inespecífico atribuirlo a un fármaco, con respecto a los trastornos neurológicos se atribuyen a la cicloserina, pero faltarían estudios más específicos en este fármaco.

En el gráfico N°3 y tabla N°8 se trata sobre la enfermedad en los pacientes antes de fallecer.

Según el gráfico N°3 nos señala la infecciosidad de los pacientes fallecidos por tuberculosis Multidrogo resistente en su última baciloscopia

registrada antes de fallecer. Del cual el 75% de los pacientes resulta baciloscopia positiva a pesar de estar en tratamiento.

Tomando en cuenta los que nos dice los libros acerca de que un paciente con tuberculosis sensible con tratamiento adecuado, negativiza su baciloscopia a las 6 semanas de tratamiento¹².

Vivian Kawai²⁴ en su estudio encontró que la mayoría de pacientes no MDR salieron con cultivo negativo en las primeras 6 semanas de tratamiento, y el análisis reveló que los pacientes con tuberculosis Multidrogo resistente mantenían su positividad ya sea en el cultivo o baciloscopia más allá de las primeras 6 semanas, sus conclusiones fueron que ser Multidrogo resistente aumenta el riesgo para la positividad de baciloscopia y/o cultivo (OR:3,6 , CI 1,9 – 6,6, $p < 0,001$ para baciloscopia y para cultivo OR:3,8, CI 2,1 – 6,9 , $p < 0,001$); otra conclusión fue: asoció una baciloscopia y/o cultivo prolongado a la mortalidad (OR:14n CI:6,7 – 27 $p < 0,001$ y OR:8 CI 3,9 – 15, $p < 0,001$ respectivamente).

En nuestro estudio también encontramos la actividad de la enfermedad en según su último cultivo y/o baciloscopia, encontrando que el 80% de los pacientes presentaron enfermedad activa a pesar del tratamiento. Entonces estos pacientes han sido reservorio activo de la cepa Multidrogo resistente hasta su fallecimiento, lo que les dio un

potencial infeccioso, de contagiar a otros en el tiempo que seguían vivos no solo a sus familiares sino cuando acudían al establecimiento hospitalario al recibir sus medicamentos.

Con respecto a la última, la tabla N°9, en ella analizamos cada factor que según la literatura influencia sobre la mortalidad y otras características que hemos creído pertinente, los cuales son co-infección con VIH/SIDA, tener patrón de resistencia extendida, desnutrición severa, mayor de 60 años, lesión pulmonar bilateral y las comparamos según su género, si bien en algunas tablas notamos que algunas características más predomina el sexo masculino cuando se hace la combinación de factores, no se tiene diferencias estadísticas significativas entre las proporciones según sexo del paciente.

Así lo sostiene Uplekar⁴³ en un reporte de tema no resueltos sobre la atención con el género en la lucha contra la tuberculosis donde refiere que cada año mundialmente hay un exceso de 70% de casos de tuberculosis en hombre con respecto a las mujeres, y que aún esas razones no están claras y los estudios realizados no explican el impacto de la desigualdad.

CONCLUSIONES

PRIMERA:

El porcentaje de mortalidad de los pacientes con tuberculosis pulmonar Multidrogo resistente, durante el tratamiento directamente observado y supervisado con fármacos de segunda línea, en el hospital Sergio E. Bernales durante los años 1996 a 2007 fue del 10%, habiendo disminuido en el transcurso de los años a partir del 2004.

SEGUNDA:

Dentro de las características sociodemográficas de los pacientes fallecidos por tuberculosis Multidrogo resistente fueron: 53,2% del sexo masculino, 83,5% adultos, 91,1% de la población de fallecidos pertenecían a la población económicamente activa, 74,7% desempleados, 44% residían en el distrito de comas.

TERCERA:

Los factores predominantes en los fallecidos por tuberculosis Multidrogo resistente son: La desnutrición 74,7%, la cual es la primera causa de

Comorbilidad en nuestro estudio, lesión radiográfica pulmonar bilateral 87,3%, Enfermedad activa dentro del 80% de los fallecidos.

CUARTA:

De los factores que se analizaron para asociarlos según sexo, solo el patrón resistencia extenso y la dificultad respiratoria se asociaron al sexo masculino $p < 0,05$.

QUINTA:

De acuerdo con el patrón de resistencia de los pacientes fallecidos por tuberculosis Multidrogo resistente, más del 60% eran resistentes a todos los fármacos de primera línea, también han presentado más del 40% de resistencia dos fármacos que pertenecen al tratamiento estandarizado.

SEXTA

En cuanto a las reacciones adversas de los pacientes fallecidos por tuberculosis Multidrogo resistente, del 30 al 50% presentó reacciones gastrointestinales, y otras reacciones leves o controlables en menos proporción.

RECOMENDACIONES

1. Se debería contar con cultivo y prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos desde el primer diagnóstico de tuberculosis, así poder tener un diagnóstico rápido de Tuberculosis Multidrogo Resistente y a la vez un tratamiento adecuado.
2. Implementar un programa de Terapia de apoyo nutricional y psicológico especializado, para todos los pacientes con tuberculosis por parte del Estado.
3. Implementar el laboratorio de cada hospital con pruebas de sensibilidad rápidas como: GRIESS, BATEC, MODS.
4. Mejorar la política Nacional, para aumentar el nivel de vida de los pacientes con Tuberculosis Multidrogo Resistente, para disminuir las tasas de pobreza, la desnutrición, y mejorar las condiciones de vida de estas, a su vez implementando en los hospitales centros especiales donde estos puedan cumplir con su tratamiento y recibir asistencia especializada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Adelman D, Adler J, Aniston T M, Miphel S J. Diagnóstico clínico y tratamiento. 40 ed.; 2005; p. 250 – 257.
2. Bernabé A. Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en lima, Perú. Rev Chil Infectol; Santiago abr 2008; 25 (2): 104 – 107
3. Bernabé A. La pobreza contraataca: Efectos sobre los resultados de TBC-DOTS en el Perú. Rev. Med. Hered. Lima jul – set 2007; 18(3).
4. Bonilla C, Herrera C, Cortez Y, Quispe E, editores. Dirección General de Salud. Ministerio de salud 2007. http://www.minsa.gob.pe/portada/est_san/tbc_info.htm.
5. Bonilla C, Jave O. Reporte de la unidad Técnica de Tuberculosis Multidrogo Resistente Lima – Perú. emitido 2006 p. 1; www.minsa.gob.pe.
6. Bulcao A, Ales E, Kawaoka N, Matai J. Perfil de Pacientes que evolucionan a Óbito por tuberculosis en el municipio de Sao Paulo, 2002. Revista de Saúde Pública, Sao Paulo Oct 2008; 42 (5): 1 - 5
7. Caminero JA, Peno MJ, Campos MI, Rodríguez JC, Afonso O, Martin C et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island

- with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 717-720
8. Caminero JA. Tuberculosis y pobreza. *Int. J. Tuberc Lung. Dis* 2002, 6 (9): 745 – 756.
 9. Caminero JA. La vieja batalla entre la especie humana y el bacilo de Koch. ¿Es posible soñar con erradicar la tuberculosis? *Rev. Anales del Sistema sanitario de Navarra; Pamplona* 2007; 30 (2): 67 - 70
 10. Caminero JA. La Amenaza de la Tuberculosis con Resistencia Múltiple a Fármacos (MDR y XDR). En el XII Taller Internacional sobre tuberculosis UITB 2008; 17 – 18 Nov 2008; Barcelona 2008.
 11. Caminero JA. Forum Científico: “Yo Puedo Frenar la tuberculosis” Unidad de investigación en tuberculosis de Barcelona. 12 de marzo; Barcelona 2009.
 12. Castillo J, Cortez JY, Quispe E, Aylas R, Chavez A, editores. Norma Técnica de Salud para Control de la Tuberculosis, lima: Ministerio de Salud. 1 ed, Lima abr 2006. patrocinado por el proyecto Vigía.
 13. Delgado FE. Prevalencia de tuberculosis en Arequipa y Tacna 1998 – 2002 (tesis para optar el título de médico cirujano). Tacna – Perú 2003
 14. Del Castillo H, Mendoza CA, Saravia SJ, Somocurcio J, editores de la comisión del tuberculosis extremadamente resistente del CERN, 2008. Análisis de la situación actual y propuesta de lineamientos técnico

para el control y prevención de la Tuberculosis resistente en el Perú
Lima 2008.

15. Del Castillo H, Mendoza C A, Saravia SJ, Somocurcio J, Editores.
Epidemia de Tuberculosis multidrogo resistente y extremadamente
resistente en el Perú 2008. Ministerio de Salud
www.lima28.com/09_docs/TBC_Multidrogo.pdf.
16. Diago D, Salabarría M, Enríquez B. Comportamiento de la tuberculosis
pulmonar durante 22 años. Revista ciencias.com, julio 2005,
[http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEkpyyAkEkKfmzqdBZ.p
hp](http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEkpyyAkEkKfmzqdBZ.php)
17. Dirección de estadística e informática de salud MINSA-TACNA.
Archivo de defunción 2008 OITE/DRST: Principales causas de
mortalidad general por grupo de causas 2008. Abr 2009.
18. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kin SJ, Smith I,
Suarez P. Determinantes de la tuberculosis resistente a Fármacos
análisis de 11 países. Int J. Tuberc Lung Dis 2001; 5 (7): 589 – 593.
19. Franke MF, Sasha C, Bayona J, Arteaga F, Palacios E, Llaro K. Risk
factors and mortality associated with default from multidrug-resistant
tuberculosis treatment. Clin Infect Dis. Jun 2008; 46(2) : 1844–1851
20. García P. Instituto Nacional de Salud: Memorial anual 2007. p. 35 –
36. www.ins.gob.pe.

21. Guisa IC. Dirección de salud Tacna. Situación de la Tuberculosis sensible, tuberculosis multidrogo resistente y tuberculosis extremadamente resistente en la región de salud Tacna. Dirección de estadística e informática de salud MINSA - TACNA 2009.
22. Hye-Ryoun K, et al e investigadores coreanos. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis 1996 a 2005. *Clinical Infectious Diseases*. 15 nov 2007; 45 p. 1290-1295.
23. Instituto Nacional de estadística e informática de Perú. Compendio estadístico Perú 2008. Publicado por Instituto Nacional de estadística e informática, 2008; p. 275 – 318.
24. Kawai V, Soto G, Gilman R, Bautista C. Tuberculosis mortality, drug resistance and infecciosness in patients with and without AIDS. Peru 1999- 2002. *J trop. Med. Hyg.* 75 (6):1027–1033
25. Lanido R. Tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente, ¿Esquema estandarizado o individualizado, *Rev. Del Instituto nacional de enfermedades respiratorias. México* Jul – Set 2005; 18(3): 206 – 210.
26. Mendoza A, Asencio L, Quispe N, Hurtado E. Evidencia de tuberculosis con resistencia extendida a drogas de segunda línea. *Rev. Peruana de med. Exp. Salud Pública.* Lima jul 2007; 24(3).

27. Michael L, Rich MD, Joia M, Bayona y Partners in Health. Guía SES para El Tratamiento y Manejo de la Tuberculosis Multidrogo resistente. ed 2004, solvima Graf. Patrocinado por Partners in Health.
28. Michel R, Jaramillo E, Langrets K, Weyer K, Keshavjee S, editors. World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug resistant, Tuberculosis emergency update 2008. Patrocinado por Partners in Health y la Fundación the Bill y Melinda Gates.
29. Millet JP. Seguimiento a largo plazo de un cohorte de enfermos con tuberculosis. Factores asociados a recaída y a muerte en Barcelona ciudad. Procedente del Décimo primer taller Internacional sobre Tuberculosis 2007, España Barcelona – 2007.
30. Ministerio de salud. Nota de prensa: expertos de OMS visitaron más de 30 centros de salud para evaluar manejo de tuberculosis en el Perú. Lima, 07 de Dic. del 2008. http://www.minsa.gob.pe/ocom/prensa/notadeprensa.asp?np_codigo=6602&mes=12&anio=2008
31. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, Sánchez E. Community Based Therapy for Multidrug resistant tuberculosis in Lima, Perú. The New England of Medicine. January 2008; 348(2): 119 – 128.

32. Mohsen T, Zeid A, Haj-Yahia S. Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality: a seven-year review of a single institution's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:194-198.
33. Ordobás M, Gandarillas A, Fernández K, Fernández S. Mortalidad y tuberculosis: Análisis por causas múltiples en la comunidad de Madrid (1991-1998). *Rev. Esp. Salud Pública. Madrid* mar - abr 2003; 77(2).
34. Organización Mundial de la Salud. Cuarto Informe sobre tuberculosis multirresistente en el mundo. Pagina de la organización mundial de la salud. http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
35. Palomino JC, Ritacco V, Cardoso S. Tuberculosis 2007 From basic science to patient care, 1 Ed, 2007. www.tuberculosisistextbook.com
36. Portal médico de Cuba, 2008, Diccionario médico, portal interactivo, www.medicosubanos.com/diccionaciomedico_medico.
37. Prudhon C. Evaluación y tratamiento de la desnutrición en situación de emergencia, editorial Icaria 2002, p. 61.
38. Quispe R, Sanchez A, Vega B; editores. Compendio estadístico departamental Tacna. Instituto nacional de estadística e informática; mar 2008. p. 200 – 210.
39. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 22 ed. 2001 versión interactiva. <http://buscon.rae.es/drae/>.

40. Ribas M, Vilas I., sensibilidad y especificidad de las pruebas de screenin de nutrición hospitalaria, revista de nutrición hospitalaria. Jun 2004; 19(1): 6.
41. Soto A, Solari L. Tuberculosis e infección por VIH/SIDA. Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Univ. Particular Ricardo Palma 2004; 4 (1): 26-29
42. Teixeira L, Perkins M., Johnson L, Keller R., Palaci M., Do Valle Dettoni V., Canedo R. Infección y enfermedad en los contactos domiciliarios de pacientes con tuberculosis y de paciente con drogorresistencia multiple. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5(4): 321-328.
43. Uplekar M, Rangan S, Weiss M, Ogden J, Borgdorff, Hudelson. Atención a las cuestiones relacionadas con el Género en la lucha contra la tuberculosis. Rev Internacional de tuberculosis y enfermedades respiratorias. dic 2005; p. 15 - 18
44. Villarroel L, Rabagliati R, Balcells ME, Karzulovic L. Tuberculosis en individuos con infección por VIH en Chile: Estudio de prevalencia e impacto sobre mortalidad, Revista Médica Chile 2008; 136: 578-586
45. Wang H, Linh H, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrugresistant tuberculosis: a retrospectivestudy of 56 casos. Rev Port Pneumol. 2008 Nov - Dez; 14(6):829-842.

46. Yong SK, Yee HK. Treatment Outcomes for HIV-Uninfected Patients with Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 15 Aug 2008; 47 p. 496 – 502.
47. Zar H. Actualizaciones en el diagnóstico de TBC pulmonar en niños. *S. Afr. Med. J.* 2007 Oct.; 10 (2): 983 - 985. www.intramed.com.

Anexo

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Registro de Casos TBC-MDR Fecha _____

_____DISA _____ Distrito _____

Apellidos y nombres:

Ficha Familiar o Historia Clínica N° _____ Establecimiento de Salud _____

Sexo: M F Edad _____

Procedencia Ciudad _____ Teléfono _____ no hay teléfono

Estado civil:

Estado laboral: Trabajando Estudiante Desempleado

Tratamientos Anteriores:

Antecedentes:

HIV/SIDA	Convulsiones, epilepsia	Sí	No
Sí No	Enfermedades cardiovasculares	si	No
Diabetes melitus	Antecedentes psiquiátricos	Sí	No
Sí No	Desnutrición severa	Si	No
Insuficiencia renal crónica	Si No Otro		

Antecedentes quirúrgicos: Ninguno Neumotomía / Lobectomía

Otro:

Medicamentos Actuales: Ninguno

Alergias o reacciones adversas (medicamento y reacción): Niega

Antecedentes personales: tabaco si no alcohol: si no

Perdida de peso por meses hasta su fallecimiento:

Hemoglobina: si no hematocrito: si no hemoptisis: si no

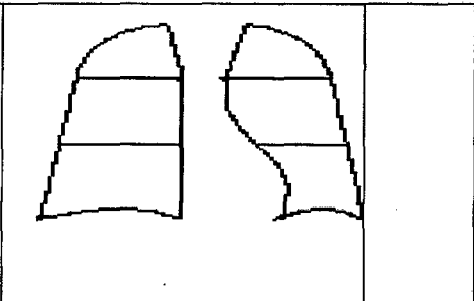
Antecedentes familiares Ninguno si _____

Estado actual: curado, en tratamiento, sintomático sin tratamiento, fallecido, abandono, ? (no se sabe)

Tratamientos anteriores del paciente:

	FECHA DE INICIO (DD-MMAA)	FECHA DE TÉRMINO (DD-MMAA)	DURACIÓN	ESQUEMA										SITIO	CONDICIÓN DE EGRESO
1			m d	I	II	IIR	II I	Retr	CER-E	Otro	INH				C F A T R
2			m d	I	II	IIR	II I	Retr	CER-E	Otro	INH				C F A T R
3			m	I	II	IIR	II I	Retr	CER-E	Otro	INH				C F A T R

Fecha: _____
DD-MMM-AA



- 1) Caverna
- 2) Tractos fibrosos
- 3) Infiltrado alveolar
- 4) Neumotórax
- 5) Derrame pleural
- 6) Tuberculoma
- 7) Diseminado / miliar
- 8) Bula
- 9) Ganglionar intratorácica

Pruebas de Sensibilidad

PERU:

S = Sensible

R = Resistente

Laboratorio	Fecha (DD-MMM-AA)	Cepa N°	INH	RIF	EMB	PZA	SM	KM	Ethio	PAS

EE.UU.

S = Sensible

R = Resistente

Fecha (DD-MMM-AA)	Cepa N°	INH 0.2	INH 1.0	INH 5.0	EMB	SM 2.0	SM 10.0	KM	CS	CM	ETH	CPX	RIF	PZA	LFX	PAS	AMK	OFX	CLF

Observaciones: