

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNAN-LEÓN



TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RESISTENCIA FARMACOLÓGICA
AL TRATAMIENTO ANTIFIMICO EN LOS PACIENTES REINGRESADOS AL
PROGRAMA DE TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL SANATORIO ROSARIO
LACAYO, DE MARZO DE 1996 A MARZO DEL 2006.**

Autores:

**Bra. Arlen Rostrán Rodríguez
Br. Alejandro José Rosales**

Tutor:

**Dr. Ricardo Cuadra
Especialista en Medicina Interna
Master en Salud Pública**

Asesor:

**Dr. Gregorio Matus
Master en Salud Pública**

León, mayo del 2007.

DEDICATORIA

A Dios en primer lugar por bendecirnos en nuestras vidas y en el transcurso de esta carrera.

A nuestros padres por todos los sacrificios que han realizado por formarnos y guiarnos por un buen camino.

A nuestros hermanos por el apoyo que siempre nos han brindado.

A nuestro tutor Dr. Ricardo Cuadra y nuestro asesor Dr. Gregorio Matus.

A nuestros maestros por todas sus enseñanzas y la sabiduría que nos han transmitido a través de los años.

A todos nuestros tutores en el transcurso de la carrera.

A todos los docentes de la sección de bioquímica y de la sección de farmacología.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	3
2. ANTECEDENTES.	5
3. JUSTIFICACIÓN.	6
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	7
5. HIPÓTESIS	8
6. OBJETIVOS.	9
7. MARCO TEÓRICO.	10
8. DISEÑO METODOLÓGICO.	33
9. RESULTADOS	37
10. DISCUSION DE RESULTADOS	42
11. CONCLUSIONES	45
12. RECOMENDACIONES	47
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	48
14. ANEXOS	50

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del programa de control de tuberculosis de Nicaragua, presenta un modelo racional propuesto por la American Thoracic Society y de los centros para el control de enfermedades basados en la patogénesis de la enfermedad, distinguiendo claramente los factores de exposición, infección, enfermedad y muerte. (1)

En los últimos 24 años, el Programa de Control de Tuberculosis (PCT) de Nicaragua ha notificado anualmente como promedio 2300 a 3000 pacientes con tuberculosis (TB), de ellos más del 65 % son pacientes nuevos con baciloscopia positiva(2). El 100 % de los pacientes con baciloscopia positiva notificados reciben el tratamiento acortado, al menos durante la primera fase de tratamiento, se planteaba que en un futuro próximo, Nicaragua, ingresaría al conjunto de países que administran el tratamiento supervisado en las dos fases. El tratamiento a ser utilizado en pacientes garantizará la supervisión en ambas fases con un acortamiento en el tiempo de tratamiento como en el número de tabletas a recibir, favorecerá la probabilidad de disminución de reacciones adversas graves a la tioacetazona sobre todo en pacientes VIH positivos que desarrollan la enfermedad de tuberculosis, evitando al máximo la resistencia secundaria con la garantía de supervisión durante todo el tratamiento. Afortunadamente la resistencia primaria y la multifarmacorresistencia (MDR/TB) es relativamente baja, lográndose en los últimos 3 años financiamiento para drogas de segunda línea. (2)

Sin embargo el MINSA se ha limitado únicamente a publicar que la multidrogorresistencia es relativamente baja, sin tener estudios anuales que reflejen la tasa de incidencia de multidrogorresistencia, y sin prevenir los factores de riesgo que son evitables.

Otro elemento a considerar es el hecho de que Nicaragua estuvo presta para evaluar la posibilidad de cambio de esquema de tratamiento acortado con el uso de drogas combinadas para lo cual participa en un ensayo multicentrico para evaluar eficacia de un esquema de seis meses con drogas combinadas, dándosele seguimiento a los pacientes durante 3 años, dicho estudio esta siendo avalado por la OMS , así como por el comité de ética del MINSA (3).

ANTECEDENTES

En el año 2003 el MINSA reporta como aceptable el porcentaje de fracaso al tratamiento acortado antituberculoso, además que la multidrogoresistencia no se ha visto incrementada, sin embargo lamentablemente en el informe del MINSA no se hace mención en cuanto se ha mantenido la multidrogoresistencia(2).

El SILAIS que ocupó el primer lugar en porcentaje de fracasos fue el SILAIS de Rivas 13.33%, dicho porcentaje se ve elevado en Rivas por el poco número de casos tratados, el segundo lugar lo ocupa el SILAIS de Río San Juan con un 5.88%(2).

Un estudio transversal realizado de 1997 a 1998 en el cual se estudió la resistencia primaria en pacientes nunca antes tratados, de la región del pacífico y la región central en, sus Centros de Salud fueron estudiados 564 pacientes de los cuales 88 (15.6%) resultaron con cepas resistentes a algunos de los medicamentos antituberculosos; 7 pacientes presentaron multidrogoresistencia. De estos pacientes resistentes al tratamiento antituberculoso, quien presentó más resistencia fue la isoniazida con un 37.5%, seguido de la estreptomycinina con 35.2%(4).

JUSTIFICACIÓN

La importancia de este estudio radica en que los pacientes que son resistentes al tratamiento antifímico poseen muchos factores de riesgo de los cuales algunos son prevenibles, y el MINSA no ha tomado las medidas pertinentes para evitar, y así de esta manera disminuir la tasa de resistencia farmacológica. Por lo que al conocer los factores principales de riesgo que presentaron estos pacientes, se prevengan en los que pueda intervenir el MINSA; y en los que no, la Sociedad Civil tenga un papel activo en la disminución de estos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados a la resistencia farmacológica al tratamiento antifímico en los pacientes que reingresaron al programa de tuberculosis en el Hospital Rosario Lacayo?

HIPÓTESIS

El abandono por parte de los pacientes al esquema acortado del tratamiento antifímico es el principal factor de riesgo asociado a la resistencia farmacológica en los pacientes reingresados al programa de tuberculosis y hospitalizados en el Hospital Rosario Lacayo de León.

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar los principales factores de riesgo asociados a la resistencia farmacológica al tratamiento antifímico en los pacientes tuberculosos reingresados al programa en el Hospital Sanatorio Rosario Lacayo.

ESPECÍFICOS:

1. Conocer las características generales de los pacientes que reingresaron al programa de tb en el Hospital Rosario Lacayo.
2. Identificar los factores de riesgo que predisponen a la resistencia farmacológica al tratamiento antifímico en los pacientes que reingresaron al programa de tuberculosis en el Hospital Rosario Lacayo.
3. Determinar la frecuencia de resistencia farmacológica en los pacientes reingresados al programa en el Hospital Rosario Lacayo.
4. Identificar la resistencia farmacológica antifímica individual en los pacientes reingresados al programa.
5. Identificar la multidrogorresistencia en los pacientes reingresados al programa.

MARCO TEÓRICO

RESISTENCIA DE M. TUBERCULOSIS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Evitar la selección de resistencias debe ser la primera y más importante premisa del tratamiento de la TB. Un enfermo con tuberculosis multidrogorresistente (MDR) es mucho más difícil y costoso de curar, por lo que todos los esfuerzos deben ir dirigidos a evitar su aparición, instaurando una serie de medidas básicas, fácilmente aplicables en condiciones de Programa de Control. Estas medidas se pueden resumir en:

1. Implantar un buen PNT que abarque a todo el país.
2. Utilizar tratamientos estandarizados de corta duración para todos los enfermos iniciales.
3. Recomendar tratamientos directamente supervisados para todos los enfermos.
4. Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta.
5. Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento de la TB.
6. Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito para el enfermo.

Es necesario saber diferenciar claramente el concepto de resistencia inicial o primaria del de adquirida o secundaria. La realidad es que, a tan solo 50 años de la introducción de los primeros fármacos para el tratamiento de la Tb., el uso indiscriminado de los mismos ha ocasionado que existan extensas zonas del mundo donde ya un elevado porcentaje de los casos son portadores de la TB-MDR. El problema es saber como será el futuro, que, en base a estimaciones de sociedades de prestigio, puede ser catastrófico si los enfermos infectados por bacilos con MDR tienen la misma capacidad de producir enfermedad que los bacilos sensibles(5).

Sin embargo, y por suerte para la especie humana, *M. tuberculosis* solo adquiere resistencias por mutación y, además, la mutación que mas frecuentemente expresa fenotípicamente la resistencia a Isoniazida va ligada a un gen (*KatG*) que también codifica actividades enzimáticas (catalasa y peroxidasa) básicas para la supervivencia y virulencia del bacilo. Es por ello que, probablemente, la transmisión de cepas MDR a la comunidad solo va a tener importancia clínica en el futuro en los enfermos gravemente inmunodeprimidos, sobretodo infectados por VIH. Por el contrario en los pacientes inmunocompetentes solo seguirán produciéndose casos aislados, probablemente ligados a otras alteraciones genómicas que también condicionan resistencia a Isoniazida, tal como ocurría en las décadas pasadas con los contactos de los casos crónicos de TB.

La resistencia natural que presenta *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos es una característica que ha acompañado a este microorganismo desde sus orígenes, pero que no se había podido manifestar por no haberse dispuesto de fármacos con anterioridad(5). Actualmente, se acepta que en un cultivo de bacilo tuberculoso salvaje aparece, por mutación espontánea natural, un microorganismo resistente a isoniacida por cada $10^5 - 10^7$ bacilos y un mutante resistente a rifampicina por cada $10^2 - 10^4$.

Según lo expuesto previamente, existirán tres supuestos completamente diferentes en el concepto o definición de resistencias. La primera de ellas seria la denominada resistencia natural, que es aquella que presentan las cepas salvajes, como fruto de su multiplicación continua que hace que al alcanzar un bacilo concreto, mutación que puede afectar específicamente al lugar donde interviene alguno de los fármacos. Pero esta resistencia natural debe ser seleccionada por los fármacos para que se exprese fenotípicamente.

Cuando esto se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta) se da lugar a lo que se denomina resistencia adquirida o secundaria, que siempre tendrá detrás de si una mala actuación por parte de la especie humana, bien por parte del medico al prescribir un mal tratamiento, o bien por el enfermo al

seleccionar la medicación que esta tomando. Si un paciente portador de una resistencia adquirida contagia con sus bacilos resistentes a un paciente que previamente no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso, le podrá ocasionar una TB con una resistencia que, en este caso, se denomina primaria o inicial, por ser enfermos nunca antes tratados.

El limite en el tiempo de tratamiento previamente tomado para diferenciar el concepto de resistencia primaria y el de adquirida es el de 1 mes, ya que se admite que aunque se haya dado una monoterapia durante este tiempo, no es suficiente para haber podido seleccionar los mutantes naturales de la población bacilar inicial.

Por ultimo, la resistencia conjunta a isoniacida y a rifampicina se estima tan grave que, como concepto, ya se le considera resistencia múltiple a fármacos o con el termino mas vulgarmente conocido de “multidrogo resistencia” (MDR, de la traducción del ingles “multidrug resistance”)(6).

Por tanto, las resistencias en TB son un fiel reflejo de una mala práctica en el tratamiento de esta enfermedad. La resistencia primaria es solo una clara evidencia de la transmisión de las cepas resistentes que existen en la comunidad.
(7)

El futuro de la MDR en TB puede que no sea tan pesimista como se ha valorado en los años previos. En cualquier caso va a ir ligado a la capacidad que tengan de padecer enfermedad las personas contagiadas por estos bacilos MDR. Lo que si es cierto es que su transmisión e infectividad es muy similar que la de los bacilos sensibles y por ello las conversiones tuberculinicas constatadas en estas personas recientemente infectadas por gérmenes con MDR. Sin embargo, es muy probable que su virulencia sea menor y, por lo tanto, tengan mucha menor capacidad de producir enfermedad, como se ha podido observar en los contactos de los

enfermos crónicos. Existen explicaciones moleculares que podrían justificar esta hipótesis. (7)

Aunque mas del 80% de los casos en lo que surgía una enfermedad por transmisión de bacilos MDR se trataba de pacientes severamente inmunodeprimidos sobre todo pacientes VIH, lo que realmente alarmo a la comunidad médica fue el comprobar que un porcentaje importante del personal sanitario (22 al 50%) que cuidaba de estos enfermos realizaba una conversión tuberculínica . Esto hizo estimar que se estaba generando un importante reservorio de personas infectadas con bacilos MDR con capacidad de producir casos de Tb difícil de curar en el futuro, y a los que teóricamente no le serian validas las pautas de quimioprofilaxis con Isoniazida recomendados hasta la fecha. (8)

Esto llevo a algunas sociedades científicas de prestigio a realizar recomendaciones de quimioprofilaxis, muchas de ellas realmente discutibles con fármacos de segunda línea con los que nunca se había demostrado su eficacia en este ambiente preventivo.

Lo anteriormente expuesto se ocasiona porque con frecuencia se confunden los términos de infectividad, patogenia y virulencia.

La infectividad es la capacidad que tiene el microorganismo de infectar o colonizar al huésped. Patogenia es la capacidad que tiene este microorganismo para causar enfermedad clínica, lo que depende de la lucha entre el microorganismo y las defensas del huésped. Virulencia es la agresividad de aquel y su capacidad para producir daño grave o muerte. Conceptos como infectividad y trasmisibilidad van íntimamente ligados, aunque la posibilidad de infectarse también va a depender de la capacidad de respuesta inicial de los macrófagos alveolares no activados. En cualquier caso, la infectividad podrá medirse por la proporción de personas que convierten su estado tuberculínico de negativo a positivo tras la exposición a un

caso contagioso. Como se ha expuesto, también patogenicidad y virulencia son conceptos íntimamente ligados. (9)

Durante muchos años se ha discutido sobre la diferente transmisibilidad de los bacilos resistentes a isoniazida, como es lógico que la posibilidad como la cercanía y la duración del contacto, así como la capacidad de toser y de producir aerosoles cargados de bacilos por parte del enfermo. En este caso tanto los enfermos como los bacilos sensibles como los que son portadores de bacilos resistentes tienen la misma capacidad de toser y de producir aerosoles por lo que su transmisibilidad debe ser similar, como ya se ha demostrado en algunos trabajos. Si un contacto cercano inhala bacilos de un caso índice, cuando estos microorganismos llegan al alveolo van a desencadenar una reacción inmunitaria mediada por macrófagos y linfocitos T. Esta reacción debe ser similar, independientemente de la sensibilidad o resistencia de los bacilos infectantes, a no ser que estos bacilos menos virulentos puedan ser destruidos más fácilmente por las defensas inespecíficas del huésped. (10)

RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS.

Los bacilos tuberculosos pueden hacerse resistentes a uno o varios medicamentos, lo que reduce la posibilidad de curación. Existen tres tipos de resistencia a los medicamentos anti-TB.

La Resistencia Natural ocurre cuando los bacilos sufren mutaciones y esto es un fenómeno natural. La probabilidad de resistencia natural depende del número de bacilos y un paciente bacilífero siempre tiene bacilos con resistencia natural a uno de los medicamentos. Es raro que el mismo bacilo sea resistente a más de un medicamento y por eso la resistencia natural no es ningún problema para el tratamiento cuando los esquemas de tratamiento son correctamente administrados. (3)

La Resistencia Secundaria (adquirida): Sucede cuando las personas afectadas por tuberculosis reciben un tratamiento incorrecto, por ejemplo cuando una persona bacilífera recibe monoterapia con un medicamento potente (Isoniazida, Rifampicina o Estreptomina) o cuando una persona bacilífera recibe tratamiento con varios medicamentos potentes pero ya sus bacilos están resistentes a todos menos a uno de estos medicamentos (monoterapia encubierta). Se dice resistencia adquirida porque la persona ha tenido contacto con tratamiento anti-TB anteriormente.

La Resistencia Inicial (primaria): Si una persona con resistencia adquirida transmite tuberculosis a un contacto, la transmisión es de bacilos resistentes y si el contacto desarrolla tuberculosis, entonces tendrá resistencia al tratamiento a pesar de que nunca antes había sido tratado con anti-TB. Eso se llama resistencia primaria. (3)

Las causas más comunes de resistencia adquirida son: Esquemas de tratamientos no normados, o administración sin supervisión de medicamentos que solo se deben utilizar en forma estrictamente supervisada.

Rifampicina e Isoniazida.

Es de suma importancia interrogar a la persona cuidadosamente sobre la utilización anterior de cualquier tratamiento anti-TB antes de decidir su esquema, es decir, clasificar a la persona como nuevo o antes tratado. En todas las personas que anteriormente han recibido tratamiento por un período igual o mayor a un mes, se debe sospechar resistencia a los medicamentos. En este caso hay que tomar una muestra de esputo para estudio de drogossensibilidad y hospitalizar a la persona para administrarle el esquema de retratamiento estrictamente supervisado durante la primera fase de tres meses. La resistencia se estudia por medio de la prueba de drogossensibilidad: primero se hace un cultivo de esputo y después se siembran las colonias en medios que contienen los diferentes

medicamentos (Isoniazida, Estreptomina, Rifampicina etc.). Si crecen bien a pesar del medicamento, significa que son resistentes. Si no crecen, o muy poco, son sensibles. (3)

Para obtener el resultado de la drogosensibilidad hay que esperar aproximadamente 14 semanas en el Nivel Local (12 semanas de incubación más 2 semanas por el envío de la muestra y la recepción del resultado).

INASISTENCIA Y ABANDONO:

Inasistencia:

Es cualquier ausencia del paciente durante el tratamiento menor de 1 mes, (menos de 30 dosis consecutivas). Para evitar que el paciente inasistente se convierta en abandono se deben tomar ciertas medidas. Cuando un paciente ambulatorio en la primera fase del tratamiento supervisado no se presenta al programa por dos días seguidos, se busca inmediatamente.

Cuando un paciente en la segunda fase del esquema acortado y retratamiento (intermitente y supervisado), no se presenta en dos citas seguidas, se busca inmediatamente.

Cuando un paciente en tratamiento ambulatorio auto administrado no se presenta en la semana de su cita para retirar sus medicamentos del mes correspondiente, se busca inmediatamente.

Una vez recuperado el paciente se continúa el tratamiento y se explica bien la importancia de la asistencia para curarse definitivamente

Si la inasistencia es en la primera fase y menor de 15 días, y el paciente regresa a la unidad de salud, se continúa el mismo esquema.

Si la inasistencia es mayor de dos semanas, pero menor de 1 mes, se reinicia el mismo esquema de tratamiento.

El paciente inasistente en la segunda fase de cualquier esquema, que llega a retirar su tratamiento, debe continuarlo hasta completar el número establecido de dosis. esto ya sea por irregularidades o por olvido del personal de oficializar su alta.

Abandono:

Se considera abandono a cualesquiera de los esquemas (tanto en la primera como en la segunda fase) cuando el paciente no acuda a recibir su tratamiento por un período igual o mayor a un mes consecutivo (30 dosis). Se evalúan estos pacientes como abandono y si regresan después de un mes se verifica el estado bacteriológico (BAAR seriado) y se reingresa al programa como "Vuelto a tratar" o abandono recuperado.

Si desde el ingreso el Vuelto a tratar es BAAR negativo debe continuar su esquema anterior hasta completar las dosis que faltaban y NO se registra nuevamente. Se le da seguimiento con la ficha de tratamiento. Si el "Vuelto a tratar" es BAAR positivo y ha recibido tratamiento por más de 30 dosis, se envía una muestra al CNDR para cultivo y drogasensibilidad y se hospitaliza el paciente para iniciar el Retratamiento, después de haber explicado al paciente que esta es la última oportunidad que tiene para curarse. Si el "Vuelto a tratar" BAAR positivo ha recibido tratamiento anteriormente por menos de un mes, se le puede administrar el Acortado estrictamente supervisado. (3)

MEDICAMENTOS Y ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

No se inicia el tratamiento anti-tuberculoso antes de obtener una base firme del diagnóstico.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de tuberculosis son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Estreptomina (S) y Tioacetazona (T).

Los siguientes medicamentos se presentan en preparaciones combinadas:

Tabletas de Isoniazida con Tioacetazona (Diateben) hay en dos presentaciones: para adultos HT 300/150 mg (300 mg de Isoniacida con 150 mg de Tioacetazona) y para niños HT 100/50 mg (100 mg de Isoniazida con 50 mg de Tioacetazona).

Las grageas de Rifampicina con Isoniacida son de 150/100 mg contienen 150 mg de Rifampicina y 100 mg de Isoniacida y se utilizan para niños y adultos.

Es muy importante controlar la fecha de vencimiento de los medicamentos y nunca utilizar medicamentos vencidos.

En el Manual se presentan cuatro esquemas de tratamiento: Para los casos BAAR positivos nuevos (categoría I) se recomienda el ACORTADO de 8 y/o 6 meses. Para simplificar el manejo de los esquemas de tratamiento, los pacientes con TB BAAR negativos y extra pulmonares sin complicaciones (categoría III), también recibirán el esquema ACORTADO de 8 y/o 6 meses.

Para los niños menores de 15 años con tuberculosis BAAR negativa, (incluidos en la categoría III) se recomienda un acortado modificado: el ESQUEMA PEDIÁTRICO de 6 meses. Finalmente el RETRATAMIENTO de 8 meses es para todo paciente antes tratado (categoría II): las Recaídas BAAR positivas, los

Fracasos a los esquemas antes mencionados y a los Vuelos a Tratar BAAR positivos.

Otro esquema que puede ser utilizado para pacientes nuevos con baciloscopía positiva o negativa es el acortado con drogas combinadas el cual es presentado en esta nueva versión de las normas nacionales, el cual tiene una duración de 6 meses, en este caso las tabletas durante la primera fase de dos meses contienen Rifampicina, Isoniacida, Etambutol y Pirazinamida en una sola tableta, durante la segunda fase de 4 meses se utiliza Rifampicina e Isoniacida combinada de forma trisemanal. Antes de generalizar el uso de dicho esquema se realizará un estudio controlado para evaluar eficacia, reacciones adversas y porcentaje de recaídas en pacientes Nicaragüenses para su posterior evaluación acerca de su instauración en el PCT de Nicaragua.

ESQUEMA ACORTADO (2ERHZ/6TH)

El tratamiento se divide en dos fases: La primera fase de dos meses con Isoniazida/Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol diario, y la segunda fase de seis meses diaria con Tioacetazona e INH. La primera fase del tratamiento debe ser estrictamente supervisada. El paciente toma sus medicamentos diarios en presencia del personal de salud. Se administra el tratamiento en forma ambulatoria, si el paciente vive cerca de la unidad de salud y se compromete a llegar diario en la primera fase. El tratamiento completo puede ser omitido los días domingos. Si el paciente vive en zonas rurales de difícil acceso, se hospitaliza por dos meses durante la fase inicial para que reciba el tratamiento acortado supervisado. La segunda fase es auto administrada.

¿A quiénes está indicado el acortado?

Al paciente nuevo (Categoría I) con tuberculosis pulmonar BAAR positivo, o cultivo positivo que no ha recibido tratamiento anti-tuberculoso anteriormente (o que lo ha recibido por menos de un mes).

A los pacientes nuevos no bacilíferos con formas graves de tuberculosis, pacientes nuevos con baciloscopía negativa y extrapulmonares (hemoptisis franca, meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar, enfermedad de Pott y pacientes con SIDA), los cuales conforman la Categoría III.

¿Cuándo pasar a la segunda fase?

Si los exámenes de esputo reflejan ser BAAR negativos (conversión negativa) a los 2 meses ó 60 dosis de tratamiento, el paciente pasa a la segunda fase del esquema.

Si el examen se mantiene BAAR positivo, debe continuarse el tratamiento de la fase intensiva de 2 – 4 semanas más con los cuatro medicamentos, disminuyendo la dosis de Etambutol a 15 mg/ Kg/día y hay que examinar el esputo a intervalos de una semana. Cuando los controles salen negativos se pasa a la segunda fase.

La segunda fase:

En la primera semana de la segunda fase, el paciente tiene que asistir a la unidad de salud para vigilar las reacciones adversas a Tioacetazona (4mg/kg) e Isoniazida (5mg/kg). Actualmente todo paciente que presente este tipo de reacciones se le debe suspender de inmediato la Diáteben, administrarle antihistamínicos y si al término del tercer mes de tratamiento sigue BAAR positivo se pasa a la segunda fase con Tioacetazona e Isoniacida. Si a los cinco meses de tratamiento todavía continúa positivo, se discontinúa el esquema y se evalúa al paciente como fracaso (salida) al tratamiento Acortado.

Se envía una muestra de esputo para estudio de drogasensibilidad y se hospitaliza al paciente para iniciar el retratamiento, previa consulta con el responsable del PCT en el SILAIS. Hay que reingresar al paciente en el Libro de Registro con la categoría de ingreso de fracaso (entrada).

ESQUEMA ACORTADO (2 ERHZ / 4 R3 H3)

El tratamiento se divide en dos fases: La primera fase de dos meses con Isoniazida/Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol diario, y la segunda fase de cuatro meses con administración trisemanal (Lunes – Miércoles – Viernes) con Rifampicina e Isoniacida. Ambas fases deben de ser estrictamente supervisadas.

El paciente toma sus medicamentos diarios en presencia del personal de salud. Si el paciente vive en zonas rurales de difícil acceso, se hospitaliza por dos meses durante la fase inicial para que reciba el tratamiento acortado supervisado por el personal de salud o en su defecto se debe concienciar esmeradamente al paciente y su familia acerca de la importancia del tratamiento y hacer uso de un líder comunitario y/o colaboradora voluntario capacitado por el personal de salud para que estos administren el tratamiento bajo su supervisión.

El tratamiento con drogas combinadas o bien el esquema de seis meses de duración se puede utilizar en los niveles municipales donde efectivamente se puede garantizar la supervisión del tratamiento durante todo el esquema, se requiere además que tengan un porcentaje de curación superior o igual al 85 % con un abandono menor al 5 %.

¿A quiénes está indicado el acortado con drogas combinadas? (2 ERHZ / 4 R3 H3)

Al paciente nuevo (Categoría I) con tuberculosis pulmonar BAAR positivo, o cultivo positivo que no ha recibido tratamiento anti-tuberculoso anteriormente (o que lo ha recibido por menos de un mes).

A los pacientes nuevos no bacilíferos con formas graves de tuberculosis, pacientes nuevos con baciloscopía negativa y extrapulmonares (hemoptisis franca,

meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar, enfermedad de Pott y pacientes con SIDA), los cuales conforman la categoría III.

¿Cuándo pasar a la segunda fase?

Si los exámenes de esputo reflejan ser BAAR negativos (conversión negativa) a los 2 meses ó 60 dosis de tratamiento, el paciente pasa a la segunda fase del esquema. Si el examen se mantiene BAAR positivo, debe continuarse el tratamiento de la fase intensiva de 2 - 4 semanas más con los cuatro medicamentos, disminuyendo la dosis de Etambutol a 15 mg/ Kg/día y hay que examinar el esputo a intervalos de una semana. Cuando los controles salen negativos se pasa a la segunda fase.

Segunda fase:

En la segunda fase, el paciente tiene que asistir a la unidad de salud tres días a la semana para la toma de sus medicamentos (Rifampicina e Isoniacida). Se recomienda que los días que el paciente debe asistir sean lunes – miércoles y viernes.

El control baciloscópico en la segunda fase se hace al 4to, 5to y/o 6to mes del tratamiento. Cuando el paciente ha completado 6 meses y los controles al 4to, 5to y/o 6to. mes salen negativos, se decide el alta del paciente. Si cualquiera de los dos últimos controles resultan positivos, se considera fracaso al acertado. (3)

RETRATAMIENTO PARA LA CATEGORÍA II (2SRHZE/1RHZE/5R3H3E3)

Una muestra de esputo se refiere al CNDR para el estudio de drogasensibilidad antes de iniciar el tratamiento (el paciente debe suspender el tratamiento durante 3 días antes de tomar la muestra), el tratamiento puede reiniciarse en el mismo día que se toma la muestra. La muestra debe llegar al CNDR a más tardar dentro de

una semana, es decir que hay que enviar la muestra lo más pronto posible para asegurar que llegue a tiempo.

El retratamiento se inicia únicamente al tener dos baciloscopias positivas. Hay que enfatizar al paciente que el retratamiento es la última oportunidad que se le ofrece, para que no abandone el retratamiento y no se vuelva resistente. Solamente una vez se admite a un paciente "Vuelto a Tratar" para iniciar el retratamiento. El retratamiento debe ser estrictamente supervisado en sus dos fases.

El retratamiento consiste en: una primera fase de Rifampicina/Isoniazida, Pirazinamida, Estreptomina y Etambutol durante tres meses diario (se omite la Estreptomina a los 2 meses, (60 dosis) y una segunda fase de cinco meses con Rifampicina/Isoniazida y Etambutol tres veces por semana. Este último se dosifica a razón de 15 mg/kg/día a partir de la dosis 61 del tratamiento, siempre basándose la dosis en el peso inicial del paciente.

¿A quiénes esta indicado el retratamiento? A los pacientes de la

Categoría II:

Recaídas: pacientes que anteriormente han sido curados de tuberculosis, pero que de nuevo presentan la enfermedad BAAR positiva.

Fracasos: Pacientes que a pesar del tratamiento (acortado) continúan con baciloscopía positiva al quinto mes del tratamiento o que se negativizan en los primeros meses y antes de terminar el período de tratamiento se vuelven positivos.

Vueltos a Tratar: Pacientes que han abandonado el acortado anteriormente y se presentan de nuevo con baciloscopía positiva. (Los "Vueltos a Tratar" con BAAR negativo continúan el esquema que recibían al momento de abandonar y completar lo que faltaba de ese tratamiento).

Categoría II: con drogas combinadas (2SRHZE/1RHZE/5R3H3E3)

La Primera fase dura 3 meses, administrándose en los primeros 2 meses 5 medicamentos de forma combinada en las siguientes presentaciones: Isoniacida 60 mg (H) + rifampicina 120 mg(R) + pirazinamida 300 mg (Z) + etambutol 400 mg (E) + estreptomina 1 gr (S). Estos medicamentos su administración debe ser supervisada de forma diaria por el personal de salud, en el tercer mes de tratamiento se suspende el uso de la estreptomina.

¿Cuándo pasar a la Segunda Fase?

Si la baciloscopía es negativa al 3er mes se comenzará con la fase siguiente. Si el resultado es positivo se debe prolongar la fase intensiva por un mes más con cuatro medicamentos (HRZE). Con el resultado del cultivo y prueba de sensibilidad, se tomará la determinación de reformular o no el esquema de tratamiento al final del 4to. mes. Si persiste positivo el BAAR y el cultivo revela resistencia a drogas de primera línea se debe finalizar el esquema y reevaluar al finalizar para decidir si el paciente requiere esquema especial con drogas de segunda línea. Si no existe posibilidad de cultivo comenzar con la fase de continuación a partir del 5to. mes. (3)

- Segunda Fase: La administración del tratamiento es de forma diaria supervisada isoniacida (H) + rifampicina (R) + etambutol (E)

Todos los pacientes con la categoría II deben recibir la fase inicial intensiva (tres meses) en forma hospitalizada, sin excepción. Si al término del tercer mes de tratamiento sigue BAAR positivo se pasa a la segunda fase con Tioacetazona e Isoniacida. Si a los cuatro meses de tratamiento todavía continua positivo, se discontinúa el esquema y se evalúa al paciente como fracaso (salida) al tratamiento Acortado.

Se envía una muestra de esputo para estudio de drogossensibilidad y se hospitaliza al paciente para iniciar el retratamiento, previa consulta con el responsable del PCT en el SILAIS. Hay que reingresar al paciente en el Libro de Registro con la categoría de ingreso de fracaso (entrada).

DROGAS ANTITUBERCULOSAS DE SEGUNDA LÍNEA UTILIZADAS EN EL HOSPITAL ROSARIO LACAYO.

De acuerdo con su actividad se pueden dividir en tres grupos:

Con actividad bactericida: aminoglucósidos, tionamidas y en condiciones de ph ácido pirazinamida (droga de primera línea utilizada en la TRMD).

Drogas con actividad bactericida baja: fluorquinolonas.

Drogas con efecto bacteriostático (cuando se dan en las dosis usuales al hombre) etambutol, cicloserina y acido paraaminosalicilico (PAS). (11)

AMINOGLUCÓSIDOS

KANAMICINA Y AMIKACINA

Son agentes bactericidas tanto *in vivo* como *in vitro* contra el *mycobacterium tuberculosis*. Este efecto se debe valorar cuando hay resistencia a la estreptomycin. Es común la resistencia cruzada entre kanamicina y amikacina.

La dosis óptima es de 15 mg/kg de peso, usualmente de 750 mg a 1 g diariamente por 5 días por vía intramuscular profunda. La duración del tratamiento es de 3 a 4 meses, si es necesario administrar la droga en la segunda fase se hará 2 ó 3 veces por semana a la misma dosis con monitoreo de las reacciones secundarias.

Efectos adversos

Ototoxicidad, sordera o vértigo, nefrotoxicidad reversible. Debe ser reducida la dosis en los pacientes con IRC para evitar la acumulación de la droga. No se deben utilizar en el embarazo. (11)

CAPREOMICINA

No es realmente un aminoglucósido. Su efecto bactericida es de valor cuando los bacilos son resistentes a estreptomina, kanamicina y amikacina, pues no hay resistencia cruzada entre ellas.

La dosis usual es de 1g diario en una sola dosis sin excederse de 20 mg/kg/día de 40 a 120 días, después debe ser reducida a 2 ó 3 veces por semana por el riesgo aumentado de reacciones secundarias.

Reacciones secundarias

Las mismas que las drogas anteriores, además de hipokalemia, hipomagnesemia, raramente reacciones cutáneas y hepatitis. Se debe administrar intramuscular profundo para evitar el edema y dolor. (11)

ETIONAMIDA O PROTIONAMIDA

Son agentes bactericidas del grupo de las tionamidas, su estructura química es parecida a la tiacetazona, por lo que es frecuente una resistencia parcial cruzada entre ellas.

Su presentación es en tabletas de 125 mg o 250 mg. La dosis máxima óptima es de 15-20 mg/kg/día o 1 g. La dosis usual es de 500 mg a 1 g diariamente en dependencia del peso corporal y la tolerancia. Pocas personas pueden tomar más de 750 mg diarios.

Reacciones secundarias

Molestias epigástricas, anorexia, náuseas, sabor metálico. Pueden ocurrir vómitos y aumento de la salivación. No son raras las reacciones psicóticas incluyendo alucinaciones, también depresión. La hipoglicemia es rara pero peligrosa, no se debe administrar durante el embarazo.

OFLOXACINA Y CIPROFLOXACINA

Son agentes bactericidas débiles de la familia de las fluoroquinolonas. Las evidencias sugieren que su eficacia es equivalente cuando una de ellas es utilizada sólo con otras drogas efectivas. No tienen reacción cruzada con otros agentes antituberculosos, pero sí entre ellas.

Se presentan en forma de tabletas, 200 mg de ofloxacin y 250 mg de ciprofloxacina. La dosis usada es de 600-800 mg (3 ó 4 tabletas) de ofloxacin o 1 000-1 500 mg (4-6 tab) de ciprofloxacina durante la fase inicial. Si la dosis de 800 mg no es tolerada se puede reducir a 400 mg de ofloxacin durante la segunda fase. (11)

Reacciones secundarias

Trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) o síntomas del SNC (mareos, cefalea, cambios de carácter y raramente convulsiones). No se deben utilizar en el embarazo y en niños en crecimiento pues pueden empeorar el mismo por su acción sobre los cartílagos.

CICLOSERINA O TERIZIDONA

Es bacteriostática en la dosis usual. Terizidona es una combinación de 2 moléculas de cicloserina. Este antibiótico no tiene resistencia cruzada con otras drogas.

La dosis es administrada en tabletas de 250 mg de cicloserina y 300 mg de terizidona. La dosis máxima es de 15 a 20 mg/kg, la usual es 500 a 750 mg de cicloserina y 600 mg de terizidona. Pocos pacientes toleran más de 750 mg diarios y en la segunda fase más de 500 mg/día, se divide en 2 dosis diarias.

Reacciones secundarias

Mareos, convulsiones, cefaleas, temblor, insomnio, confusión, depresión. El mayor riesgo es el intento suicida, se deben monitorear las reacciones del sistema

nervioso central. La piridoxina puede disminuir estas manifestaciones. Se debe evitar su uso en pacientes con historia de epilepsia, enfermedad mental o alcoholismo, debe usarse con precaución en pacientes con IRC. (11)

ÁCIDO PARAAMINOSALICÍLICO. (PAS)

Es un agente bacteriostático, su principal valor fue como efectiva compañía de la isoniacida para prevenir la resistencia a esta última, fue usado mucho hace 30 años, pero raramente hoy. Su presentación puede ser en tabletas de 0,5 g o granúlos en paquetes de 4g.

La dosis diaria es de 150 mg/kg ó 10 a 12 g diarios en 2 dosis. Hay evidencias de que 4 g cada 12 horas de la preparación granular se asocia con un buen nivel en sangre y buena tolerancia.

Reacciones secundarias

Trastornos gastrointestinales y dermatológicos, disfunción hepática, hipokaliemia. La administración prolongada en grandes dosis puede producir hipotiroidismo que es reversible al suspender la droga. Debe evitarse en los pacientes con falla renal. (11)

Visión del MINSA sobre la tuberculosis en el país y estudios asociados.

Estudio de resistencia inicial a los medicamentos antifímicos (datos finales).

De febrero de 1997 a septiembre del 1998 se llevo a cabo el estudio de resistencia primaria a los medicamentos anti-tuberculosos de primera línea usados en NICARAGUA . Fueron estudiados 564 pacientes , nunca antes tratados y diagnosticados en forma consecutiva , 31 conglomerados correspondientes a 50 centros de salud , seleccionados al azar de la región del PACIFICO y región CENTRAL del país.

Se realizaron pruebas de sensibilidad a ISONIAZIDA , ESTREPTOMICINA RIFAMPICINA Y ETAMBUTOL, de los 564 pacientes estudiados , 88 resultaron

con cepas resistentes a algunos de los medicamentos anti-tuberculosos , para el 15.6% DE RESISTENCIA TOTAL.

De 261 pacientes del sexo femenino el 17% y de 303 pacientes del sexo masculino 14% resultaron con cepas resistentes. El grupo de edad comprendido entre 35 a 44 años fue el mas afectad , con 18 pacientes que representaron una resistencia de 19% del total de los pacientes con resistencia (88).

Del total de pacientes estudiados (564) el 12% resultaron con resistencia a un medicamento, el 2.1 % presento resistencia a dos medicamentos, y el 0.2 % a tres medicamentos . Con cepas multidrogoresistentes resultó el 1.3% (INH MAS RIF con resistencia o no a otros medicamentos)

De los 564 pacientes, el 5.8 % presentó resistencia a Isoniazida, 5.5 % a Estreptomycin , 0.5 % a Rifampicina , el 0.2 % a Etambutol . De los que presentaron resistencia a dos medicamentos 2.1% mostraron resistencia a Isoniazida y Estreptomycin y en relación a la resistencia a tres medicamentos 0.2 % presentó resistencia a Isoniazida , Estreptomycin y Etambutol. (4)

Estudios acerca de la evaluacion del retratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscopía +.

En el año de 1999 se realizó un estudio acerca del fracaso del tratamiento de segunda línea (Retratamiento) en pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscopía + con el apoyo de la UICTER , Laboratorio Nacional de Referencia de Nicaragua , Ministerio de Salud de Nicaragua , Instituto de investigación de Tuberculosis Tokio Japon , y el Servicio Nacional de Salud de Oslo Noruega. (11)

El objetivo principal era identificar factores de riesgo para el fracaso al retratamiento , el estudio fue de casos y controles , retrospectivo .

Se estudiaron los casos que habían fracasado al retratamiento en el periodo de 1988 a 1995.

Un grupo de control había completado exitosamente el retratamiento (2 SRHZE/1RHZE/5RHE) y otro grupo de control había completado exitosamente el tratamiento de primera línea (2SRHZ/6TH) en el mismo período.

Los resultados obtenidos revelaron que el número y proporción de fracasos al retratamiento disminuyó durante el período de estudio . En pacientes que iniciaron retratamiento antes de 1992, los factores de riesgo para el fracaso fueron:

- 1-Pacientes que recibieron más de dos tratamientos.
- 2-otro régimen de retratamiento en el segundo tratamiento.
- 3-No supervisión de la fase intensiva en el segundo tratamiento con Rifampicina.
- 4-Edad menor de 35 años.
- 5-Abandono del segundo tratamiento.
- 6-No hospitalización durante el segundo tratamiento (no significativo si se limitaba al segundo régimen).

Después de 1992 solamente fueron encontrados como factores de riesgo el abandono al primer tratamiento y el contacto con un paciente crónico [paciente que ha recibido esquema de retratamiento y que continúa con baciloscopia positiva al finalizarlo. (11)

El estudio concluyó que antes de 1992, la mayoría de los factores de riesgo estuvieron asociados con debilidad en el manejo del programa. Mejoras posteriores en el programa redujeron el número y proporción de fracasos al retratamiento, los fracasos encontrados en 1992 estuvieron principalmente asociados con resistencia primaria a drogas de primera línea . Difícilmente la administración de drogas del programa nacional haya probablemente contribuido.

El fracaso al primer tratamiento es un fuerte predictor de fracaso al retratamiento y debería ser focalizado especialmente para el seguimiento. La proporción de

fracasos que reingresaron al retratamiento, debería ser un indicador útil para medir la mejoría del programa. (12)

En el Perú en 458 pacientes antes tratados, en un estudio la resistencia adquirida fue del 36 % y la MDR se presentó en el 15.7 %. (12)

En otro estudio en el Perú encontraron 9 pacientes VIH positivos de los cuales 3 habían sido antes tratados y de estos 2 pacientes resistencia y 1 de ellos presentó MDR. (12)

DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO:

Analítico: caso – control no pareado.

ÁREA DE ESTUDIO:

El Hospital Sanatorio Rosario Lacayo queda ubicado en la avenida Debayle, contiguo al centro de salud Mántica Berio de León cuenta con 2 recursos médicos y el director del hospital, que cubren las Salas de Varones y Mujeres, además del personal de enfermería; también cuenta con su propia farmacia , laboratorio, rayos X, y consulta externa; Alberga a pacientes tuberculosos de todo el país, que tengan las siguientes condiciones: personas graves con complicaciones como hemoptisis, neumotórax espontáneo, reacciones adversas graves a los medicamentos y en el retratamiento ya que requiere de supervisión estricta del personal capacitado y otras enfermedades que requieren hospitalización.

En la fase inicial de dos meses de tratamiento acortado a las personas nuevas bacilíferas que por vivir lejos no pueden acudir diariamente a la unidad de salud. Si el personal de salud evalúa que la persona BAAR positivo no cumplirá con la fase inicial del esquema acortado deberá ser remitida al hospital.

El retratamiento requiere de supervisión estricta, ya que es la última oportunidad de la persona afectada por tuberculosis para curarse.

POBLACION DE ESTUDIO:

Fueron todos los expedientes de los pacientes tuberculosos del Hospital Sanatorio Rosario Lacayo que reunían los criterios de inclusión para casos y para control de marzo de 1996 a marzo del 2006.

DEFINICION DE CASOS:

Fueron los expedientes de aquellos pacientes que recibieron retratamiento y a los cuales se les realizó antibiograma, resultando con resistencia, al menos a un fármaco antifímico.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Fueron aquellos expedientes de los pacientes:

1. Que cumplieron con la definición de casos.
2. Los expedientes que reunían la información completa.

CONTROLES:

Fueron los expedientes de aquellos pacientes tuberculosos que recibieron retratamiento y a los cuales se les realizó antibiograma y resultaron sensibles a todos los fármacos antifímicos.

CRITERIO DE INCLUSION DE CONTROLES:

Fueron los expedientes de pacientes que cumplieron con la definición de controles y que se obtuvo la información completa.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se elaboró una ficha de recolección de datos conteniendo preguntas cerradas.

FUENTE DE RECOLECCION DE DATOS:

La fuente de recolección fue secundaria ya que se utilizaron los expedientes de los pacientes tuberculosos que fueron seleccionados como casos y controles.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Se visitó la oficina de estadística del Hospital para obtener los números de expedientes y así corroborar que cumplan con los criterios de inclusión de casos y controles a través de la revisión exhaustiva y minuciosa de cada expediente, posteriormente obtuvimos la información y seleccionamos un caso por cada control.

ASPECTOS ÉTICOS:

Se solicitó autorización al director del Hospital Rosario Lacayo, previa explicación de los objetivos del estudio, asegurándole que la información será utilizada por los autores y que será únicamente para estudios; conservándose de forma confidencial los hallazgos en cada uno de los expedientes, limitándonos a obtener únicamente la numeración de estos para identificarlos.

PLAN DE ANÁLISIS:

Los datos obtenidos fueron procesados de manera automatizada utilizando el programa SPSS 12.0 para Windows; se calculó porcentaje, OR e intervalo de confianza del 95%, los resultados se presentan en tablas.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLE	OPERACIONALIZACION
EDAD	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	<41 años ≥41 años
SEXO	Condición fenotípica y genotípica que distingue al macho de la hembra.	Masculino Femenino
NUM. DE HABITANTES EN EL HOGAR	Llámesese a la cantidad de personas que habitan y conviven en una misma casa.	2-5 ; 6-9 ; ≥ 10 personas
IMC	Medida que relaciona el peso (Kg.) entre la talla en metro al cuadrado.	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad
BAJO PESO	Estado nutricional según el IMC, menor o igual a 18.5 kg/m ² .	Si NO
UBICACIÓN DE LA VIVIENDA	Refugio habitacional temporal o permanente del paciente.	Urbano. Rural.
DEPARTAMENTOS DE NICARAGUA	Partes en que se divide el territorio Nacional	Matagalpa León Otros:
ANTECEDENTES FAMILIARES DE TUBERCULOSIS	Definida por haber tenido al menos un familiar con Tb. Anteriormente.	Si No
RECAÍDA	PX que anteriormente ha sido curado de tuberculosis, pero que de nuevo presenta la enfermedad BAAR +	Si No
FRACASO	PX que a pesar de haber recibido el tratamiento (acortado) Continúa con baciloscopia positiva al quinto mes o que Se negativizan en los primeros meses y se reactivan antes de Finalizar el tratamiento	Si No

VUELTOS A TRATAR	PX que han abandonado el acortado y se presentan De nuevo con baciloscopia +	Si NO
ANTECEDENTE DE ALCOHOLISMO	Antecedente de ingesta etílica de forma consuetudinaria	Si No
PRUEBA DE VIH	Se refiere al test de Elisa, que cuantifica los anticuerpos en sangre antirretrovirales.	Realizada : si no Positiva negativa
DIABETES	Hiperglicemia mayor de 126mg/dl, en ayuna; con poliuria, polidipsia polifagia, perdida de peso, ya sea DM tipo I o II.	Si No
ENFERMEDADES HEPÁTICAS	Enfermedades que afectan el metabolismo, ya sea por la disminución de la función enzimática o por necrosis.	Si No
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	Disminución de la tasa de filtración glomerular menor de 90 ml/min, con creatinina sérica mayor de 1.2 mg/dl, con disminución del parénquima renal y con las características propias de una IRC.	Si No
RESISTENCIA FARMACOLÓGICA A LOS ANTIFIMICOS	Resistencia natural, primaria o adquirida del bacilo a los antifimicos	Sensible Resistente
RIFAMPICINA	Antifímico	Sensible Resistente
ISONIAZIDA	Antifímico	Sensible Resistente
ETAMBUTOL	Antifímico	Sensible Resistente
ESTREPTOMICINA	Antifímico	Sensible Resistente
MULTIDROGORESIS TENCIA	Resistencia como mínimo a dos fármacos Antifímicos (isoniazida y rifampicina) con resistencia o no a otros antifimicos.	Sensible Resistente

RESULTADOS

Tablas de las características generales de los pacientes reingresados al programa de tuberculosis en el hospital sanatorio Rosario Lacayo incluidos en el estudio, León 1996-2006 .

VARIABLES	CASOS (N=62)		CONTROLES (N=62)	
EDADES				
<10años	00	00	1	1.61%
10-20años	6	9.6%	4	6.45%
21-30años	14	22.58%	20	32.25%
31-40años	10	16.12%	14	22.58%
>41años	32	51.61%	23	37.09%

La edad que más predominio tuvo, en lo que corresponde a los casos fue la de mayor de 41 años con un 51.61%.

SEXO	CASOS (N = 62)		CONTROLES (N=62)	
Masculino	44	70.96%	47	75.81%
Femenino	18	29.03%	15	24.19%

El sexo masculino fue el que predominó con un 70.96% de todos los casos.

ESCOLARIDAD	CASOS (N = 62)		CONTROLES (N = 62)	
Analfabeta	30	48.38%	18	29.03%
Primaria	18	29.03%	30	48.38%
Secundaria	12	19.35%	14	22.58%
Universidad	2	3.22%	0	00

El analfabetismo fue predominante con un 48.38% de los casos.

CONTINUACIÓN DE TABLAS DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES.

VIVIENDA	CASOS (N = 62)		CONTROLES (N = 62)	
Urbana	32	51.61%	38	61.29%
Rural	30	48.38%	24	38.71%

La vivienda urbana tuvo un predominio del total de los casos con un 51.61%.

NUM. DE HAB. EN EL HOGAR	CASOS (N = 62)		CONTROLES (N= 62)	
2-5	8	12.90%	24	
6-9	30	48.38%	24	38.70%
> 10	24	38.70%	14	22.58%

Los pacientes que conviven en su hogar con un número de habitantes que oscilan entre 6 -9 , fueron el 48.38% de los casos.

ESTADO NUTRICIONAL	CASOS (N = 62)		CONTROLES (N = 62)	
Bajo peso	16	25.80%	21	33.87%
Normal	42	67.74%	38	61.29%
Sobrepeso	3	4.83%	2	3.22%
Obesidad	1	1.61%	1	1.61%

El estado nutricional normal fue el que tuvo predominio tanto en los casos como en los controles.

TABLA . Diferentes condiciones sospechosas de ser factores de riesgo de resistencia a los fármacos antifímicos, en los pacientes reingresados al programa de tuberculosis en el hospital sanatorio Rosario Lacayo; OR, Intervalo de confianza y valor de P, León 1996- 2006.

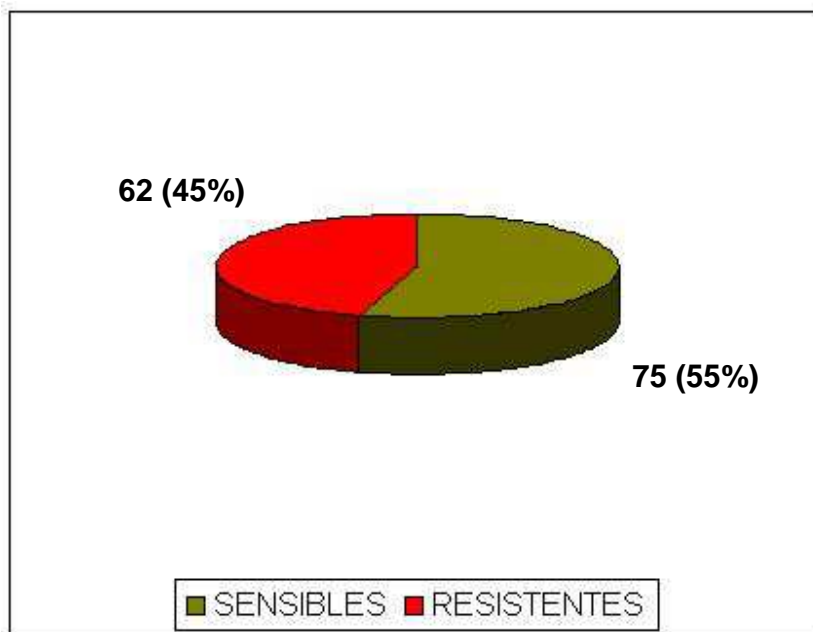
<u>VARIABLE</u>	<u>OR₁</u>	<u>IC DEL 95%₂</u>	<u>VALOR DE P₃</u>
Analfabetismo	2.01	0.95 -4.22	0.06
Vivienda rural	0.67	0.33-1.37	0.27
Alcoholismo	5.76	2.57-12.93	0.000
Hepatopatías	4.02	1.56-10.36	0.03
Diabetes	2.47	1.04-5.85	0.03
IRC	13.28	3.74-47.13	0.000
Antecedente familiar de tb	5.76	2.57-12.9	0.000
Bajo peso	1.36	0.6-2.9	0.42
Abandono al tratamiento	7.75	3.47-17.3	0.000
Recaída	5.86	2.5-13.2	0.000
Fracaso	2.24	0.67-7.49	0.179
Edad ≥ 41 años	1.8	0.883-3.703	0.104

Fuente Secundaria. 1. OR: Odds Ratio. 2. IC: Intervalo de confianza del 95 %. 3. Valor de probabilidad.

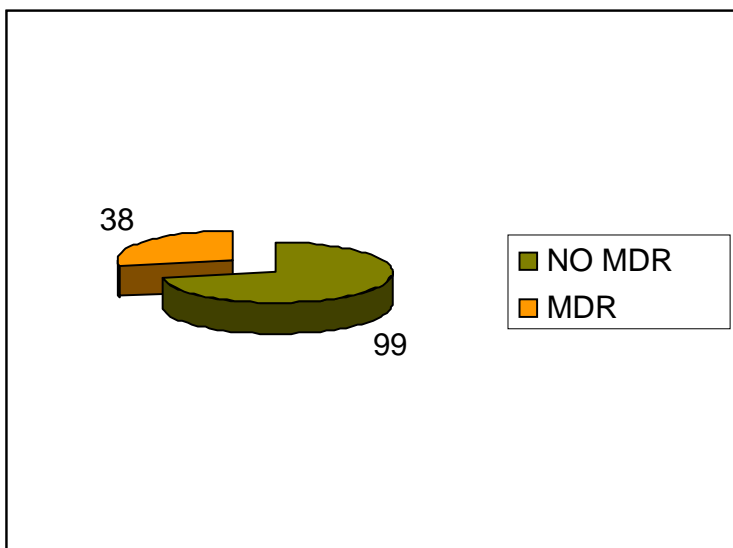
FRECUENCIA DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA EN LOS PACIENTES REINGRESADOS AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS EN EL PERIODO DE NUESTRO ESTUDIO.

De un total de 137 pacientes que reingresaron al programa de Tuberculosis en el periodo de nuestro estudio, (se descartaron a los ingresados por complicaciones y por otras causas que no eran la de reingreso al programa y que no se le realizó drogosensibilidad en el antibiograma), se encontró que el 45.25% presentó resistencia, de al menos un fármaco. De este total se seleccionaron los casos y controles de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión y se realizó una relación 1:1. Un 27.73 % se encontró que presentaron MDR del total.

FRECUENCIA DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA EN PACIENTES REINGRESADOS AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL ROSARIO LACAYO 1996-2006.

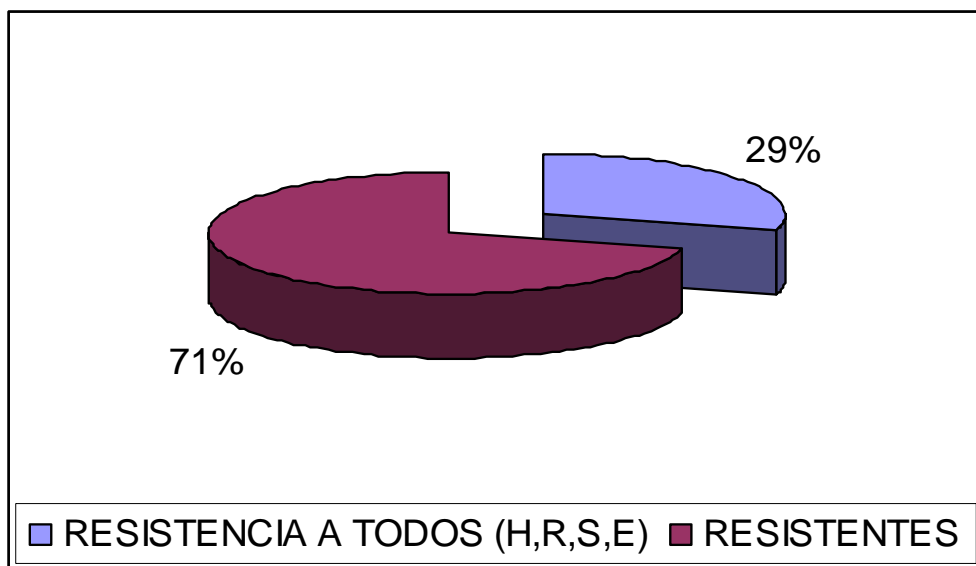


FRECUENCIA DE MDR EN PACIENTES REINGRESADOS AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL ROSARIO LACAYO 1996-2006.



EL 27.73% (38) del total de los pacientes reingresados al programa presentaron MDR (multidrogorresistencia).

FRECUENCIA DE RESISTENCIA A TODOS LOS ANTIFÍMICOS DEL ANTIBIOGRAMA (H, R, S, E) EN LOS CASOS.



De los 62 casos, 18 resultaron con resistencia a todos los antifimicos estudiados en el antibiograma H (isoniazida), R (rifampicina), S (estreptomicina), E (etambutol).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En un estudio retrospectivo del MINSA (1988-1995) la edad más frecuente encontrada dentro de sus resistentes fue menor de 35 años, en comparación con nuestro estudio la edad de más de 41 años, que fue el 51.6 % de los resistentes.(11)

En 1998 un estudio de Minsa encontró una frecuencia de resistencia natural en pacientes nunca antes tratados de 15.6 %, en tanto que en este estudio de pacientes reingresados al programa se encontró una resistencia total de al menos a un fármaco antifímico de 45.25 %.En ese mismo estudio del Minsa de resistencia natural, la isoniazida tuvo un 37.5 % de resistencia , en comparación con nuestro estudio la isoniazida tuvo un 75.8 % de resistencia. Por lo tanto consideramos que diferimos, ya que en el estudio del Minsa esa resistencia fue en pacientes nunca antes tratados y en nuestro estudio fue en pacientes tratados anteriormente con esquemas antifímicos.(4)

Esta resistencia a la isoniazida de 75.8% en los casos es todavía inferior al estudio peruano del 2002 de MDR en donde la resistencia a la isoniazida fue del 100%. También en relación a la resistencia antifímica individual de los casos, la rifampicina presentó una resistencia de 61.29%, en tanto que en el estudio peruano fue del 100%. El etambutol presentó una resistencia de 51.6%, en tanto que el estudio peruano fue de 25.8%.La estreptomocina presentó una resistencia de 50%, en tanto que en el estudio peruano fue de 66.6%. Por lo tanto consideramos que, coincidimos con el estudio peruano en que los dos fármacos con más resistencia fueron la isoniazida y la rifampicina, sin embargo diferimos en que el etambutol y la estreptomocina en nuestro estudio, presentaron casi la misma resistencia mientras que los peruanos, en su estudio la estreptomocina duplica al etambutol en resistencia. (4)

En otro estudio en el Perú, en relación a la multidrogorresistencia; de 458 pacientes, antes tratados; fue de 15.7 %, en tanto en este estudio los pacientes reingresados al programa la multidrogorresistencia fue de 27.73 %. Consideramos que la diferencia se debe a la mayor población de estudio de los peruanos(tres veces nuestra población) además de que en el estudio peruano solo habían recibido el esquema acortado, y en nuestro estudio algunos de nuestros pacientes también habían recibido el esquema de retratamiento.(12)

También en el Perú en ese mismo estudio encontraron 9 pacientes VIH positivos, de los cuales 3 fueron antes tratados, y de estos 2 presentaron resistencia, y 1 de ellos multidrogorresistencia, en tanto que en nuestro estudio también tuvimos 9 pacientes VIH positivos de los cuales 8 presentaron multidrogorresistencia. Por lo tanto coincidimos en el número de pacientes VIH positivos, sin embargo solo uno presentó MDR del estudio peruano, y en nuestro estudio fueron 8, consideramos que la diferencia es porque de sus 9 pacientes solo 3 fueron los antes tratados. (12)

El analfabetismo obtuvo un OR de 2, sin embargo no tiene significancia estadística ya que el valor de P es mayor de 0.05. El alcoholismo constituyó un riesgo 5 veces mayor para desarrollar resistencia antifúngica, con significancia estadística ya que el valor de P fue de 0.000.

Las hepatopatías constituyeron un riesgo de 4 veces más de desarrollar resistencia a los antifúngicos, también con significancia estadística con un valor de P, menor de 0.05.

Los antecedentes familiares de tuberculosis son un factor de riesgo de 5 veces mayor para presentar resistencia al tratamiento antifúngico, de manera similar en el estudio retrospectivo del MINSA (1988-1995) encontraron que el contacto con un paciente tuberculoso crónico fue un factor de riesgo. (11)

El abandono al tratamiento (vuelto a tratar) constituyó un factor de riesgo, de 7 veces más de desarrollar resistencia a los antifímicos, de manera similar el estudio retrospectivo del MINSA también encontró como factor de riesgo el abandono al tratamiento acortado. (4). La recaída constituyó un factor de riesgo de 5 veces más de desarrollar resistencia a los antifímicos. El fracaso al tratamiento obtuvo un OR de 2, sin embargo no presentó significancia estadística (valor de P: 0.179).

La diabetes constituyó un factor de riesgo 2 veces mayor, de desarrollar resistencia a los antifímicos, siendo significativo estadísticamente (P :0.03). Por lo tanto este resultado coincide con el estudio peruano de MDR del Hospital Tingo María en el 2002 en el que también encontraron como factor de riesgo asociado.(13)

La IRC constituyó un factor de riesgo de 13 veces mayor de desarrollar resistencia a los antifímicos , teniendo significancia estadística (P : 0.000); de igual forma el estudio peruano del 2002 también consideró la IRC como factor de riesgo para la resistencia a los antifímicos.(13)

En relación al estado nutricional, el bajo peso no constituyó un factor de riesgo para presentar resistencia, si bien es cierto la desnutrición constituye un factor de riesgo para presentar tuberculosis por causar inmunodepresión, no significa que el bajo peso por ende sea un factor de riesgo para resistencia.

CONCLUSIONES

El 73.4 % de nuestros pacientes fueron del sexo masculino y el 26.6 % del sexo femenino. En relación al grupo etáreo que predominó en los casos, el 51.6 % eran mayor de 41 años, el 48.4 % se encontraban en el rango de edad < 41 años. En lo que respecta a la ubicación de la vivienda, el 56.45% eran del área urbana y el 43.55 % eran del área rural. En relación al grado de escolaridad, el 77 % de los pacientes de nuestro estudio tienen un bajo nivel académico o son analfabetas. En lo referente a la ubicación por departamentos, el departamento de Managua ocupa el primer lugar de pacientes con MDR con un total de 21 casos, seguido del departamento de León con 13 casos. Según el estado nutricional de quetelet, el 64 % de los pacientes se encontraban con un índice de masa corporal normal, y el 30 % tenían bajo peso.

En relación a los factores de riesgo:

El alcoholismo constituyó 5 veces más riesgo para presentar resistencia a los antifímicos.

Las enfermedades hepáticas constituyeron un riesgo 4 veces mayor de presentar resistencia a los antifímicos.

La diabetes fue un riesgo 2 veces mayor para presentar resistencia a los antifímicos.

Los pacientes que tenían insuficiencia renal crónica resultaron con un riesgo de 13 veces más para presentar resistencia a los antifímicos.

Los pacientes que tienen antecedentes familiares de tuberculosis tienen riesgo, 5 veces más de presentar resistencia a los antifímicos.

En cuanto al estado nutricional de los pacientes, el bajo peso no resultó como factor de riesgo para presentar resistencia a los antifímicos.

Los pacientes que abandonaron el tratamiento acortado o el retratamiento, (pacientes vueltos a tratar) tienen 7 veces mayor riesgo de presentar resistencia a los antifímicos.

Los pacientes con recaída tienen 5 veces más riesgo de presentar resistencia a los antifímicos. Los pacientes con fracaso al tratamiento acortado tienen 2 veces más riesgo de presentar MDR.

En relación a la ubicación rural de la vivienda no constituyó un factor de riesgo para presentar resistencia a los antifímicos.

Se encontró que el 45.25 % de todos los pacientes que reingresaron al programa presentaron resistencia de al menos un fármaco antifímico.

En relación a los pacientes resistentes (62) , respecto a la resistencia individual de cada fármaco fue la isoniazida la que resultó en primer lugar con un total de 47 pacientes resistentes, que equivale a un 75 %, seguida de la rifampicina con 38 pacientes resistentes para un 61.29%.

El 27.73% de todos los pacientes que reingresaron al programa, presentaron MDR a los antifímicos, es decir el 61.29 % de los casos (38), presentó MDR.

En lo que respecta al VIH, de los 18 pacientes que se realizaron la prueba de Elisa para VIH, 9 pacientes resultaron positivos, y de estos 8 presentaron MDR.

El 29 % de todos nuestros casos, presentaron resistencia a todos los antifímicos del antibiograma (H, R, S, E.).

RECOMENDACIONES.

- Se recomienda realizar la drogosensibilidad antifímica, en todo paciente, que tenga antecedente familiar de tuberculosis.
- Los pacientes que abandonen el tratamiento acortado, se les debe realizar la drogosensibilidad a los antifímicos, el Hospital Rosario Lacayo debe notificar al SILAIS del departamento correspondiente para su seguimiento. De igual manera a todo paciente VIH positivo se le deberá realizar la drogosensibilidad desde que se le diagnostique tuberculosis.
- El Minsa deberá consientizar a los familiares de los pacientes que resulten con MDR para que ellos también colaboren, con que su paciente no abandone el esquema antifímico especial.
- Si un paciente con MDR abandona el esquema especial el Hospital Rosario Lacayo debe notificar al SILAIS del departamento correspondiente, para su seguimiento, y medidas de protección a la población en general. De la misma manera el Centro de Salud más cercano y su correspondiente Hospital deben estar informados del paciente, con el fin de que el personal medico tome las medidas necesarias.
- Se recomienda que el MINSA realice 2 nuevos estudios a nivel nacional, uno para conocer la resistencia natural y primaria en pacientes tuberculosos (recién diagnosticados) nunca antes tratado y otro para conocer la resistencia adquirida en pacientes antes tratados ya sea con el esquema acortado o con el esquema de retratamiento.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Organización Panamericana de la Salud. *Prevención y control de las enfermedades, 24 de marzo, día mundial de la tuberculosis*. Nicaragua. OPS, 2000. Serie diseminación selectiva de la información, boletín No. 9. 62p.
2. Ministerio de salud. Informe Nacional de Tuberculosis. Nicaragua. MINSA Equipo del PCT Nivel Central. 2003.
3. Ministerio de salud. Normas de control del programa de Tuberculosis de Nicaragua. MINSA. 2005.
4. Nicaragua, Ministerio de Salud. *Resistencia antimicrobiana: un problema en expansión*. Nicaragua, 1998. pp. 8 y 9. Serie farmacoterapéutica número 5.
5. Pablos-Méndez, Ariel. Laszlo, Adalbert. Rieder, Hans L. Binkin, Nancy, Cohn, David L. Lambregts-van Weezenbeek, Catherina S. B. y Jae Kim, Sang. *La resistencia antituberculosa se convierte en un problema global*. N Engl J Med 1998; 338: 1.651-1.659.
6. Steward, S. M. y Crofton, J. W.. *The clinical significance of low degrees of drugresistence in pulmonary tuberculosis*. American Review of Respiratory Disease. 89: 811-29 (1964).
7. SMALL, P. M.; HOPEWELL, P. H.; SAMIR, P., et al.: « The epidemiology of Tuberculosis in San Francisco a population based study using conventional and molecular methods», *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 24: 1703-1710.

8. VILARINO, M. E.; DOOLEY, S. W.; GEITER, L. J.; CASTRO, G. C., y S N I D E R, D. E.: «Management of persons exposed to Multidrug Resistant Tuberculosis», *M M W R*, 1992 (RR 11): 59-71.
9. Agustí Vidal A. *Neumología básica*. Madrid: Ed. Idepsa, 1986
10. Crofton J, Horne N, Miller, F. *Clinical Tuberculosis*. Londres: TALCO-IUATLD, 1992.
11. Minsa .Protocolo propuesto para el manejo de pacientes con multidrogorresistencia al tratamiento antifímico .Programa Nacional de Control de Tuberculosis.2005.
12. Ministerio de Salud del Perú. Tuberculosis en el Perú: Nuevos Paradigmas ante el nuevo Milenio. Lima, Perú. 1999.
13. Mitma Loayza, Sergio R. Tuberculosis: Resistencia a drogas de primera línea. *Enfermedades del tórax*. 45; 5-9 (2002).

ANEXOS

ENCUESTA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MULTIDROGORESISTENCIA EN
PACIENTES TUBERCULOSOS REINGRESADOS AL PROGRAMA,
HOSPITALIZADOS EN EL SANATORIO ROSARIO LACAYO.**

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Numero de expediente _____

edad _____ sexo _____ talla _____ peso _____

número de habitantes en el hogar _____

Escolaridad:

analfabeta _____

primaria _____

secundaria _____

universidad _____

Vivienda: rural _____ urbana _____

Departamento _____

Índice de quetelet (imc) _____ Clasificación _____

Antecedente de alcoholismo: si _____

no _____

¿Cuántos años? _____

Se realizó prueba de VIH:

si _____

no _____

Resultado: **positivo** _____

negativo _____

Enfermedades hepáticas: **si** _____

no _____

¿Cuál? _____

Diabetes:

si _____

no _____

Valor de creatinina: _____

Insuficiencia renal crónica: **si** _____

no _____

Tiempo del diagnostico de tb: _____

Antecedente familiar de tb: **si** _____

no _____

La causa de reingreso al programa de tb al Hospital Rosario Lacayo fue:

1) recaída _____

2) fracaso _____

3) vuelto a tratar _____

En el momento de su reingreso al hospital, el antibiograma mostró resistencia a algún fármaco antifímico?

si _____ no _____

En los antibiogramas los fármacos que presentaron resistencia y sensibilidad son:

- a) rifampicina _____
- b) isoniazida _____
- c) etambutol _____
- d) estreptomina _____

En los antibiogramas se presentó multidrogoresistencia?

si _____ no _____

¿A cuales?

- a) rifampicina e isoniazida _____
- b) rifampicina, isoniazida y estreptomina _____
- c) etambutol con _____
- d) a todos los antifímicos _____

Clasificación: caso _____
control _____

