

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA – LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
POSTGRADO EN EPIDEMIOLOGIA Y SALUD**



Tesis para optar al título de  
**MAGISTER EN SALUD PÚBLICA**

**TEMA:**

Factores de riesgo asociados a Tuberculosis Multidrogoresistente en pacientes diagnosticados en el Hospital Rosario Lacayo, período 1998 a Julio 2012.

**AUTORAS:**

Dra. Vera Mercedes Orozco Iglesias  
Dra. Lorgia Maricela Larios Ramos

**TUTOR:**

Dr. Néstor Castro Gutiérrez

León, julio de 2013.

## DEDICATORIA

En primer lugar a Dios, que es mi fortaleza y mi guía.

A mis padres Osman y Clarisa a quienes les debo mi formación, académica y moral.

A mi hijo Miguel Ángel, mi principal tesoro, orgullo y motivo de mi existencia.

Con mucho cariño a mis hermanos, Leana, Rene, Xiomara, Osman y Flavia, gracias por su apoyo y por estar en otro momento tan importante de mi vida.

A los pacientes afectados por la Tuberculosis, que luchan día a día contra ese flagelo del *Mycobacterium Tuberculosis*, desde hace más de 3 millones de años.

Dra. Vera Orozco I.

## DEDICATORIA

A la luz y guía de mi vida DIOS,

Con amor a mi Familia, en especial a mi Padre José Adán ya en la presencia de Dios, a mi Madre María Lourdes y a mi hija Lorgia Désirée.

Dra. Lorgia Larios R.

## **AGRADECIMIENTO**

Especialmente agradecemos a nuestro tutor Dr. Néstor Castro Gutiérrez que con su excelente capacidad técnica, su exigencia sistemática, su confianza, apoyo y la oportunidad de aprender al lado de alguien con su privilegiada visión y extraordinaria calidad intelectual.

A la Lic. Raquel Amador, buena amiga y compañera, que estuvo colaborando y acompañándonos en esta investigación.

A nuestros pacientes afectados por la tuberculosis, quienes nos motivaron a seguir adelante, para luchar juntos contra el bacilo de Koch que provoca enfermedad y muerte en nuestro país.

A los trabajadores de la salud, que con su tenacidad, disposición y amor, se entregan de corazón al control y la prevención de la tuberculosis, especialmente los trabajadores(as) del Hospital Rosario Lacayo, en especial a Lic. Karla Zamora.

## INDICE

I. INTRODUCCION .....	1
II. ANTECEDENTES .....	5
III. JUSTIFICACION .....	8
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
V. HIPOTESIS .....	10
VI. OBJETIVOS .....	11
MARCO TEORICO .....	12
VII. DISEÑO METODOLOGICO .....	67
VIII. RESULTADOS .....	71
IX. DISCUSION Y ANALISIS .....	75
X. CONCLUSIONES .....	79
XI. RECOMENDACIONES .....	80
XII. BIBLIOGRAFIA .....	82
ANEXOS .....	86

## **Siglas**

MDR	Multidrogoresistente
XDR	Extremadamente resistente
HRL	Hospital Rosario Lacayo
SILAIS	Sistemas locales de Atención Integral de Salud
PDS	Prueba de Drogo sensibilidad
UNION	Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.
GLS	Comité de Luz Verde
BAAR	Bacilos Acido Alcohol Resistente
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PPD	Derivado Proteico Purificado (prueba de Tuberculina
Rx	Radiografía
ARV	Antirretroviral
CMM-EN	Cuerpo Médico Militar del Ejército de Nicaragua
CIES	Centro de Investigaciones y Estudios en Salud
CNDR	Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia
CONAPAT	Comité Nacional de Apoyo a Personas Afectadas por Tuberculosis
IEC	Información, Educación y Comunicación
IPSS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
INIDE	Instituto Nacional de Información de Desarrollo (antes INEC)
INSS	Instituto Nicaragüense de Seguridad Social
MCP	Mecanismo Coordinador de País
MIGOB	Ministerio de Gobernación
MINED	Ministerio de Educación
MINSA	Ministerio de Salud
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio

OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCT	Programa de Control de Tuberculosis
PNCT	Programa Nacional de Control de Tuberculosis
PVVS	Personas que viven con el VIH-Sida
RAAN	Región Autónoma del Atlántico Norte
RAAS	Región Autónoma del Atlántico Sur
RP	Receptor Principal
SAT	Sistema de Alerta Temprana
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SILAIS	Sistema Local de Atención Integral de Salud
SR+14	Sintomático Respiratorio de más de 14 días
TAES (DOTS)	Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
TB	Tuberculosis
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
ALAT	Asociación Latino Americana de Tórax
DPL	Drogas de Primera Línea
DSL	Drogas de Segunda L.
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio

## I. INTRODUCCION

Desde la época de la Revolución neolítica, en la que se descubrieron los primeros casos de Zoonosis, se escuchó hablar de Tuberculosis, una enfermedad infecciosa crónica causada por el género de *Mycobacterium*, conocida también, como Consunción, Tisis, mal de Pott o Plaga Blanca. Presento una gran epidemia en el Siglo XVII Y XIX. <sup>(1)</sup>

Resistencia a agentes antimicrobianos es una característica innata de *M. tuberculosis*. Está relacionado con las mutaciones genéticas que ocurren naturalmente en población de gran carga bacilar. Estas mutaciones son pensadas para ser asociado con pérdida del buen estado físico de modo que, manifieste en estado natural, donde agentes de antimicrobianos específicos no se hayan usado nunca, esta resistencia no tiene ninguna significación clínica, si no se utilizan antimicrobianos de forma incorrecta. La resistencia de drogas tiene sus orígenes en el uso incorrecto de agentes antimicrobianos.

La OMS estimó que en 2009 hubo 9.4 millones de nuevos casos de TB; 1,3 millones de muertes por TB en VIH negativos y 0.43 millones de enfermos por TB-VIH positivos. La mayoría de los casos se registraron en Asia, pero las tasas fueron más elevadas en África sub-sahariana; 22 países concentran el 85% de todos los casos de TB en el mundo, conocido también como países de alta carga. El único país, de la Región de las Américas incluido en este grupo fue Brasil. De acuerdo al último reporte mundial de TB-MDR/XDR de 2010, se estima que hubo 400,000 casos de TB-MDR en 2008, 85% de los cuales ocurrió en 27 países; la mayor carga de casos se encuentran en cinco países: India, China, la Federación de Rusia, Sudáfrica y Bangladesh.

En las Américas, la OMS estimó en el año 2009 ocurrieron 270,000 nuevos casos de Tuberculosis, lo que representa el 3% de la carga mundial, Brasil, Perú y Haití concentraron el 53% de ellos. La incidencia de la enfermedad en la Región ha descendido en forma constante desde 1990. No obstante, es importante observar

que la TB afecta principalmente a la población en edad productiva, denotando persistencia elevada de la transmisión.

Después del uso del primer antibiótico contra la Tuberculosis (estreptomina en 1943), se reportaron casos de resistencia, luego estreptomina y PAS, las drogas más antiguas para el tratamiento de la Tuberculosis; posteriormente se agregó la resistencia a la Isoniazida y sobre todo a Isoniazida-estreptomina y PAS, los tres medicamentos que eran la base del tratamiento de aquella época. Con el descubrimiento de la Rifampicina en 1963 y la generalización de su uso después de fines de los 70, hizo que también se empezaran a seleccionar cepas resistentes a esta droga, y lo más peligroso, resistentes tanto a Rifampicina como a Isoniazida, los dos fármacos más potentes y eficaces descubiertos hasta la fecha y por su gravedad a estas formas de enfermedad se les dio el nombre de Tuberculosis Multidrogo-resistente (TB-MDR) <sup>(1, 2)</sup>

Cada año el Mycobacterium Tuberculosis infecta a más de 100 millones en el mundo, calculándose en 1,600 millones las personas infectada a nivel mundial, de ellos cada 8 millones de personas desarrollan la enfermedad, cada enfermo infecta a 10-15 personas por años, en promedio. El 95% se encuentran en países de bajos y medianos ingresos (países en vías de desarrollo), de ellos 2.5 millones fallecen cada año, eso significa una vida cada 5 segundos. <sup>(2, 3,4).</sup>

La emergencia de Mycobacterium Tuberculosis resistente a drogas ha sido asociada a una variedad de factores, dependientes de la atención en salud y a factores relacionados al paciente.

En muchos países incluyen factores del programa del control de Tuberculosis, como la ausencia de regímenes terapéuticos estandarizados o pobre implementación del programa combinado con falta prolongada de abastecimiento de drogas en países con recursos inadecuados y políticas inestables. <sup>(3,4)</sup>

Pueden ocurrir problemas en seleccionar el régimen apropiado de quimioterapia, algunas veces debido a la falta de conocimiento de tratamientos previos, ignorancia de la importancia de la supervisión de la estrategia DOTS (TAES), y errores tales como adición de una droga única a regímenes inapropiados. <sup>(5)</sup>

Por otra parte, pueden ocurrir problemas en pacientes que no se adhieren al tratamiento, ya que contribuyen de una manera importante al desarrollo de resistencia a drogas. En países donde tienen alta prevalencia de HIV, puede ser que otro factor del paciente ha sido asociado a la Multidrogoresistencia.. <sup>(6)</sup>.

Cuando el bacilo tuberculoso se vuelve resistente a este núcleo básico (Rifampicina e Isoniazida), decimos que se ha producido la Multidrogoresistencia (MDR), elevando con esto la tasa de mortalidad, sin tratamiento adecuado, dentro de los próximos 8 años. <sup>(4, 5)</sup>

En 1,993 la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró en emergencia mundial la situación de la Tuberculosis y en 1996 reconoció a la Tuberculosis como un problema de Salud Pública.

A partir de 1970, se desarrolla el tratamiento moderno acortado y combinado con las drogas más potentes en contra del Mycobacterium Tuberculosis Isoniazida y Rifampicina.

El tratamiento para la Tuberculosis Multidrogoresistente, incluye drogas menos eficaces, más costosas y con mayores reacciones adversas, obteniendo tasas de curación menos del 50%, bajas en comparación al 85% de la Tuberculosis no MDR, podemos observar que esta mala respuesta al tratamiento se da también en pacientes TB-MDR sin VIH. <sup>(5,6)</sup>

En Nicaragua la estrategia DOTS, se ha venido implementando desde 1984. En un estudio realizado en el año 2009, se encontró que la resistencia inicial a Isoniazida era del 13.1%.<sup>(7,8)</sup>

El tratamiento inadecuado es el medio más común por el cual se adquieren los organismos multirresistentes y en los pacientes que han tenido previamente un tratamiento, debemos sospechar que albergan organismos drogo-resistentes; los fracasos a un retratamiento; fracasos a esquema acortado, recaídas y abandonos recuperados.<sup>(6,7)</sup>

Nicaragua está localizada en el Centro de América Central, con Costas en el Océano Atlántico y Pacífico; tiene una extensión de 132,000 Km<sup>2</sup> y una población de 5, 962,782 (estimado para el 2012); 57% es Urbana y 43% rural. La población mayor de 15 años es de 3, 724,316 habitantes. La capital es Managua (800,000 habitantes aproximadamente); hay otras ciudades importantes.

En el pasado, en muchos países incluidos Nicaragua, la mayoría de los pacientes con bacilos multi-resistentes adquirirían éste mediante cursos múltiples e inefectivos de tratamiento con varias drogas, y los pacientes que no eran curados, se manejaban como pacientes crónicos. Consideramos, importante señalar, que recientemente ha surgido un nuevo fenómeno: la transmisión de cepas resistentes a los contactos.<sup>(6,7,8)</sup>

La prevalencia global en el estudio de vigilancia a resistencia a drogas anti-tuberculosas entre 1994 a 1997 por la OMS en 35 países fue de un 2.2% para Multidrogoresistencia (rango de 0% a 22:1%).

En este estudio sobre vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos en Nicaragua en el 1996 al 2006, se encontró que la resistencia inicial a Isoniazida fue del 13.1% y la prevalencia de Multidrogoresistencia de 1.8%

## II. ANTECEDENTES

En el año 2006 se realizó un estudio de factores de Riesgo para Tuberculosis Farmacoresistente en San Luis Potosí, México. Se observó asociación con un  $P < 0.05$  entre farmacoresistencia y tratamientos previos, tratamientos no TAES, prescripción de medicamentos en la unidad de salud, suspensión de tratamiento por el paciente y tipo de paciente (fracaso, recaída y abandono), población más afectada fue de 25 a 44 años.<sup>(18)</sup>

En el año 2007, un grupo de 38 expertos en Tuberculosis Farmacoresistente (TB-MDR), convocados por el ALAT (Asociación Latino Americana de Tórax) en consenso elaboraron un documento regional Latinoamericano, sobre diagnóstico y tratamiento de TB-MDR, coincidiendo en que la Génesis de TB- MDR en América Latina (LA), obedece a situaciones de escasa supervisión terapéutica, esquemas no estandarizados, mala adherencia, desabastecimiento de drogas, escaso control institucional de infecciones y la coinfección por VIH/SIDA. Los países más afectados (OMS) son Ecuador, Guatemala, Perú y República Dominicana.

Un estudio en ICA- Perú 2008-2010, de factores de riesgo, se observó como factor de riesgo los abandonos de tratamiento ( $OR=7.54$ ,  $P=0.0001$ ); tener antecedentes de tratamiento ( $OR=6.91$   $P=0.0000001$ ); haber tenido tratamiento inicial con drogas de segunda línea para Tuberculosis ( $OR= 10.98$ ,  $P=0.008$ ); tener tratamiento en esquemas diferentes de lo normado por el Programa de Control de Tuberculosis ( $OR= 7.07$ ,  $p0 0.001$ );; tratamiento no supervisado ( $OR= 5.19$ ,  $P=0.000008$ ); tener contacto domiciliario con un paciente TB-MDR ( $OR= 15,09$ ,  $P=0.000005$ ), tener contacto extra domiciliario con pacientes con TB-MDR ( $OR=12.49$ ,  $P= 0.000005$ ) Y TENER FAMILIAR FALLECIDO DE TUBERCULOSIS ( $OR= 8.78$ ,  $P=0.000008$ ).<sup>(19)</sup>

El tratamiento de la tuberculosis se ha acortado dramáticamente de una duración de 2 años en 1950 a 18 meses en 1970 hasta llegar a 6 meses en el año 2006 con la posibilidad de disminuir aún más a 4 meses.

Este tratamiento, aún muy prolongado en relación con otras enfermedades respiratorias agudas, hace que los pacientes con tuberculosis, tiendan a abandonarlo muy tempranamente.

Este abandono puede ser reforzado por la sensación de estar curados después de dos meses de tratamiento.

Las reacciones adversas, que aunque la mayoría de veces leves, facilitan la decisión de abandonar éste tratamiento.

En Nicaragua, las pruebas de resistencia de *M. tuberculosis* a los medicamentos anti-tuberculosos se iniciaron en el año 1987

La estrategia de la OMS del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES/DOTS) se empezó a implantar en 1984, cuando la tasa de TB todas las formas era 130/100,000 habts.

Tuberculosis todas las formas:

1984----- 130 X 100,000 habts.

2000-----76 x 100,000 habts

2010-----42 x 100,000 habts.

2011-----46 x 100,000 habts.

2012-----45 x 100,000 habts

En Nicaragua se realizó un estudio de la resistencia del *Mycobacterium Tuberculosis* a drogas de primera línea. Se efectuó una encuesta nacional, siguiendo el modelo de la OMD y la UNION (Unión mundial contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias). Se estudió un total de 320 pacientes para resistencia inicial, el 13,1% presentaron resistencia a alguna droga, la resistencia inicial global a isoniazida (INH), Rifampicina (RIF) y multidrogoresistencia fue de 6,6%, 0.9% y 0,6% respectivamente. <sup>(7,32)</sup>

En el año 2006, se realizó el segundo estudio de resistencia nacional, evidenciándose una disminución en los porcentajes de resistencias. En 2006 las resistencias totales eran del 13% para casos nuevos y una proporción de TB-MDR del 0.6%. En casos previamente tratados la prevalencia era del 7.8%. Es importante recalcar que durante los años precedentes Nicaragua trataba en

segunda fase sin Rifampicina y tenía un programa de calidad internacionalmente reconocido que ha contribuido a la baja prevalencia de casos MDR. . (7, 32)

La tuberculosis en Nicaragua está entre las diez enfermedades notificadas más prevalentes en la población general. En el año 2009 fueron diagnosticados 2,283 casos de tuberculosis (todas las formas), lo cual representó una incidencia de 39.8 casos por 100,000 habitantes. Casos nuevos BAAR (+) se diagnosticaron 1329 y 152 recaídas. Cabe señalar que en nuestro país la tuberculosis es una enfermedad endémica. El Ministerio de salud con el CTB (Componente de control de la Tuberculosis), en los últimos 24 años, registra anualmente un promedio de 2300 a 3000 casos nuevos los cuales el 65% con baciloscopia positiva. (2,3)

El régimen de tratamiento actualmente en Nicaragua es el (DOTS-TAES), con una fase inicial supervisada de 60 dosis de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (e) y Pirazinamida (pz); seguida por una fase supervisada diario de 4 meses H Y R, esta última tiene aproximadamente 18 meses de haberse implementado en nuestro país, ya que anteriormente la segunda fase era trisemanal, se realiza control de baciloscopia cada dos meses, todo esto como política de nuestro gobierno. (4,5)

### **III. JUSTIFICACION**

Aunque se han descrito factores de riesgo que se asocian a este tipo de Tuberculosis (TB-MDR), no se han demostrado a través de estudios analíticos una asociación significativa de los mismos que nos conduzca a incidir de manera oportuna para disminuir el problema y motivar futuras investigaciones de prevalencia de tuberculosis TB-MDR en nuestro país. Esto trae como consecuencia Mala respuesta al Tratamiento Estandarizado; Larga duración contagiosidad; Alto Riesgo de Morbilidad y Mortalidad y Tratamiento Individualizado más Costoso.

. Por lo que nos proponemos en este estudio conocer los principales factores que se asocia a resistencia a fármacos anti-tuberculosos y contribuir a disminuir el problema, así, mismo motivar investigaciones futuras, acerca del tema.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de los esfuerzos del gobierno por el control de la tuberculosis en Nicaragua y de una mejor comprensión en sus bases bacteriológicas, aún continúan ocurriendo en diferentes SILAIS del país fracasos terapéuticos, produciendo principalmente en Managua, Chinandega, RAAN y León un número de enfermos portadores de cepas resistentes a una o varias drogas anti-tuberculosas, existiendo un desconocimiento en la clínica habitual de qué factores de riesgo podrían asociarse a Tuberculosis Multidrogoresistente.

Todo esto representa un grave problema de Salud Pública para nuestro país, tanto desde el punto de vista epidemiológico, como económico, ya que el tratamiento con drogas de segunda línea, para estos pacientes, además de ser largo, es altamente costoso y provoca mayores reacciones adversas que los fármacos de primera línea, menor tasa de curación y mayor morbilidad y mortalidad.

#### **IV. HIPOTESIS**

**Los pacientes que presentan factores de riesgo como:** Abandono al tratamiento, Contacto de un paciente TB-MDR, Carga bacilar (paciente con extensas cavernas), Comorbilidades como Diabetes, VIH, antecedentes de Tratamiento antituberculosos etc. Tienen mayor probabilidad de ser Multidrogoresistente que los que no presentan dichos factores.

## **V. OBJETIVOS**

### **General:**

Determinar la fuerza de asociación entre determinados factores de riesgo y la Tuberculosis Multidrogoresistente en pacientes ingresados en el Hospital Rosario Lacayo en el período de 1998 a Julio 2012.

### **Específicos:**

1. Describir socio demográficamente al grupo de estudio.
2. Identificar principales factores de riesgo asociados a TB-MDR en el grupo estudiado.
3. Medir el grado de asociación entre determinados factores de riesgo y la multidrogoresistencia.

## MARCO TEORICO

La tuberculosis es una enfermedad muy antigua. Se han reportado lesiones de posible etiología tuberculosa en huesos de momias egipcias que datan 3700 años antes de nuestra era. Sin embargo no fue hasta 1882, que el Dr. Robert Koch, logró el aislamiento del *Mycobacterium tuberculosis*, agente causal de esta entidad clínica. Desde entonces, disimiles esfuerzos se han hecho por contrarrestar a este patógeno. (1,2)

Hace más de 50 años se dispone de la Quimioterapia antituberculosa con drogas altamente eficaces como Isoniazida y Rifampicina. Desde 1963, fue descrita la prueba de referencia para los estudios de susceptibilidad a las drogas antituberculosas, sin embargo, la TB no puede considerarse como una enfermedad del pasado ya que provoca cada año, la muerte de más de 3 millones de personas. (3,4)

La persistencia de la TB está asociada a varios factores entre los que se destacan problemas socioeconómicos, descuidos en el programa de control, la crisis económica mundial, aumento de la coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el creciente aumento de las resistencias a las drogas antituberculosas; en este sentido la circulación de cepas Multidrogoresistente (MDR), resistentes al menos a la Isoniazida (H) y la Rifampicina (R), las dos drogas más importantes en el tratamiento y la reciente aparición de cepas extremadamente resistentes (XDR), cepas MDR con resistencia añadida a alguna fluoroquinolona y a una de las 3 drogas inyectables de segunda línea (Amikacina, Kanamicina, Capreomicina), vuelven aún más difícil y costoso el control de la enfermedad, lo que pudiera llegar hacer incurable. (2,3,4)

En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la TB como una emergencia sanitaria mundial y a partir de 1994 el Programa mundial de la TB de la

OMS y la Unión Internacional contra la TB y enfermedades respiratorias (UICTER) inicio un Proyecto Mundial para la vigilancia de la resistencia a drogas antituberculosas que han permitido estimar la existencia de alrededor de 50 millones de personas infectadas con cepas MDR alrededor del mundo, siendo la media de prevalencia en casos nuevos el (1.1%) (Rango 0- 14.2%) y entre los casos previamente tratados 7.0% (rango 0- 58.3%).<sup>(5,6)</sup>

El tratamiento de los casos activos para lograr el control en la lucha contra la tuberculosis, el Componente Nacional de Tuberculosis en Nicaragua implementa la estrategia mundial, la cual es la expansión del DOTS-TAES que comprende cinco elementos importantes:

- A. Compromiso político del gobierno para garantizar una financiación aumentada y sostenida.
- B. Detección de casos mediante pruebas bacteriológicas de calidad garantizadas.
- C. Tratamiento normalizado, estrictamente supervisado y con apoyo del paciente.
- D. Sistema eficaz de suministro y gestión de los medicamentos.
- E. Sistema de vigilancia y evaluación y medición del impacto.

Cabe señalar que la Organización Mundial de la Salud, la Unión Mundial contra la Tuberculosis y enfermedades respiratorias (UNION) y la UICTER, continuando con su lucha contra esta enfermedad diseñan una nueva estrategia: “ALTO A LA TB”, la cual comprende 6 componentes importantes:

- 1. Proseguir la expansión de un DOTS de calidad y mejorarlo.
- 2. Hacer frente a la TB/VIH, la TB Multirresistentes y otros problemas.
- 3. Contribuir a fortalecer el sistema de salud.
- 4. Involucrar a todos los proveedores de salud.
- 5. Empoderar a los afectados por la tuberculosis y a las comunidades.
- 6. Posibilitar y promover la realización de investigaciones.<sup>(5,6)</sup>

## ORIGEN DE LA RESISTENCIA EN TUBERCULOSIS

El *M. tuberculosis* es uno de los fieles exponentes de la presión selectiva a la que han sido sometida muchas especies mostrando una capacidad de adaptación a medios adversos realmente insuperables, fenómeno que muestra dos excelentes evidencias, una puramente **microbiológica** y la otra con connotaciones **epidemiológicas**. Esta última resulta clara al comprobar como en las últimas décadas *M. Tuberculosis* ha ido desplazándose en el mundo hasta afectar fundamentalmente a las poblaciones más vulnerables del planeta o sea, se ha trasladado hacia aquellos lugares donde las condiciones de extrema pobreza (hacinamiento, desnutrición, falta de recursos sanitarios, entre otras) le aportan condiciones favorables para su perpetuación. Esto se comprueba al evidenciarse que el 95% de los casos de enfermedad y muerte por este patógeno ocurren en los países más pobres y poblados de la tierra. <sup>(4, 5,6)</sup>

La evidencia microbiológica tan solo ha podido seleccionarse en las últimas 3-4 décadas cuando la presión selectiva de las drogas antituberculosas ha permitido descubrir una de las tantas herramientas que el *M. Tuberculosis* tenía guardada para defenderse de la agresión humana. Hasta la introducción de las drogas para el tratamiento de la TB, pudo comprobarse que dentro de la enorme población de microorganismos que tiene un enfermo, muchos de ellos presentan mutaciones genéticas que los hacen comportarse como resistentes.

Estaba surgiendo la resistencia de *M. Tuberculosis* a las drogas antituberculosas, fenómeno que se ha convertido en el último decenio en uno de los mayores obstáculos que las organizaciones internacionales identifican para controlar esta descontrolada enfermedad.

La resistencia en *M. Tuberculosis* surge en primer lugar por mutación genética espontánea. En toda la población de células sensibles existe una pequeña proporción de mutantes resistentes por cada generación que varía en dependencia de la droga a la cual se manifiesta la resistencia. <sup>(4, 5, 6, 7,8)</sup>

Cuando una única droga es utilizada en el tratamiento de la TB, la mayoría de los bacilos sensibles a ésta son inhibidos o muertos, pero se favorece la población de mutantes resistentes a la droga empleada. Además, como el tratamiento es a largo plazo debido a que la población bacteriana es elevada las células mutantes resistentes continúan su multiplicación y se tornan en mayoría.

Actualmente se acepta que en un cultivo salvaje de *M. Tuberculosis* aparece por mutación espontánea un microorganismo resistente a la Isoniazida (H) por cada 10 a la 5-10 a la 7 bacilos, tasa igual encontrada para EMB, STR, KNM y el PAS. La aparición para mutantes resistentes a RIF es menos frecuente (10 a la 7- 10 a la 9 bacilos), en cambio puede ser más elevada ( $1 \times 10$  a la 3) para ETH, la CLS, la CPM, Tiacetazona y de 1 por 10 a la 2- 10 a la 4 para PZA. <sup>(8,9)</sup>

Se sabe que la mutación de los bacilos es independiente para cada uno de las drogas por lo que la posibilidad que se presenten asociados es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación. <sup>(6,10, 11,12)</sup>

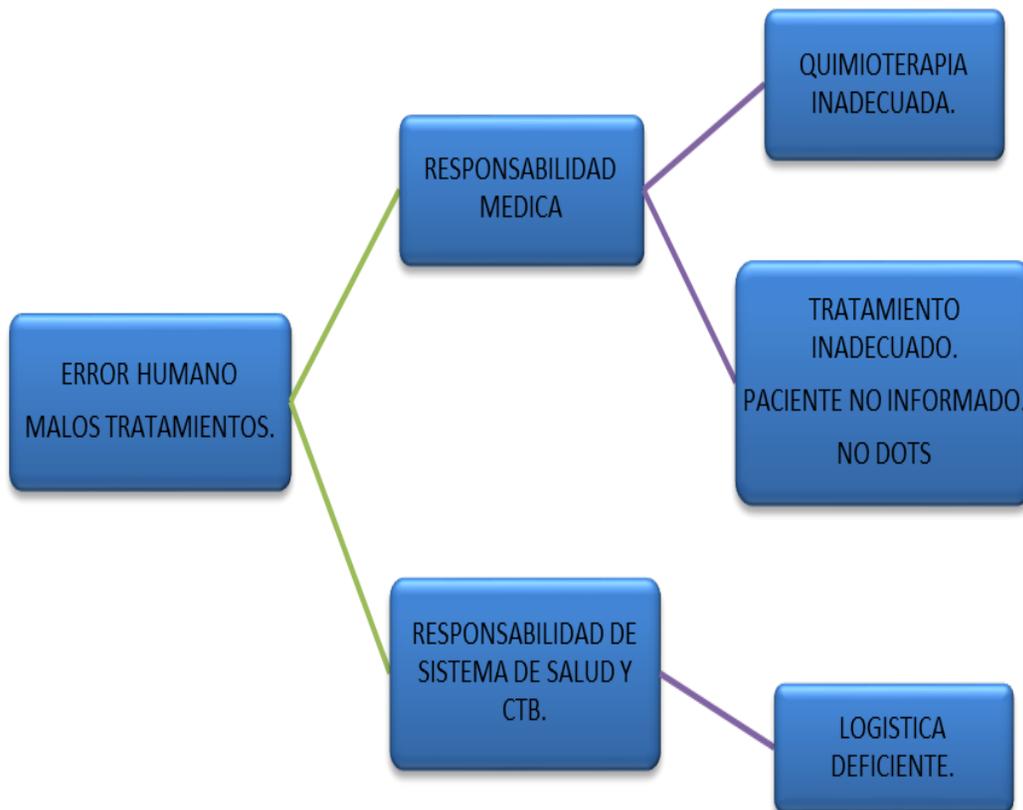
Toda monoterapia (real o encubierta por asociación con fármacos previamente resistentes o ineficaces) llevará al fracaso y a la selección de resistencia. De esta forma la asociación de fármacos nunca usados en el enfermo (o que se hayan utilizados asociados adecuadamente) debe ser la primera premisa que ha de tomarse en cuenta en el tratamiento de la TB, hecho realmente fácil de seguir si se trata de un paciente

inicial, pero que se torna a veces difícil de realizar cuando un enfermo ha recibido previamente varios esquemas terapéuticos.

Según lo expuesto previamente, podemos decir, que existen tres conceptos diferentes de resistencias. El primero de ellos sería denominada "Resistencia Natural", es aquella que presentan las cepas salvajes como fruto de su multiplicación continua y al alcanzar un determinado número de bacilos, se produce una mutación genética en un bacilo concreto, esta mutación puede afectar específicamente al lugar donde interviene alguna de las drogas. Pero esta resistencia natural debe ser seleccionada por la droga para que se exprese fenotípicamente. Cuando esto se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta) se da lugar a la resistencia en casos previamente tratados a lo que se le denomina "Resistencia Adquirida", que siempre tendrá detrás de sí, una mala actuación por parte de la especie humana, ocasionándose por una inadecuada prescripción del médico o por una mala adherencia del paciente al tratamiento. (4, 6,12)

Si un paciente con una resistencia adquirida contagia a un individuo que no había recibido con anterioridad tratamiento antituberculoso le podrá ocasionar una TB con resistencia primaria por presentarse en individuos que nunca han sido tratados. Por tanto podemos decir, que las alteraciones de los genes intrínsecos es el mecanismo primario del desarrollo de resistencia en M. Tuberculosis pues ésta ocurre independientemente del contacto previo del bacilo con la droga.

## GENESIS DE LA RESISTENCIA:



## CONCEPTOS BASICOS EN RESISTENCIA

Para crear resistencias hacen falta dos condiciones:

- a. Alta carga bacilar (ej. cavernas, lesiones extensas bilaterales) y
- b. Monoterapia.

**Tuberculosis Mono resistente:** Tuberculosis en los pacientes en quienes se ha aislado por cultivo una cepa de *M. tuberculosis* que se confirma como resistente in vitro a una droga antifimico de primera línea

**Poli resistencia a fármacos:** *M. Tuberculosis* resistente a 2 ó más fármacos, sea cual sea el fármacos (que no sea Isoniazida y Rifampicina de manera simultánea)

**TB Multidrogo Resistente (MDR):** Es la resistencia conjunta a isoniazida y Rifampicina, se estima tan grave, que como concepto, ya se le considera *resistencia a Múltiples fármacos o Multidrogoresistencia*.

**TB Extremadamente Resistente:** Es la TB que presenta bacilos resistentes por lo menos a H y R, las quinolonas, y uno o más de los inyectables (Kanamicina, Amikacina, Capreomicina)..

**Resistencia a la Rifampicina (RR):** cepas de *Mycobacterium Tuberculosis* resistentes a la Rifampicina.

**Fracaso farmacológico:** Enfermo que no consigue negativizar su esputo al final del 4to - 5to mes o cuando después de haberlo negativizado vuelve a positivizarse Se deben a bacilos en crecimiento continuo. Teóricamente conllevan resistencia a los fármacos empleados. Se deben realizar pruebas de sensibilidad.

**Recaída bacteriológica:** Enfermo que ha terminado su tratamiento y ha sido dado por curado, vuelve a presentar un cuadro de TB con bacteriología positiva. Se deben a población bacilar latente (multiplicación de crecimiento intermitente y lento). Pueden ser tempranas (<24 meses) o tardías. Suelen ser sensibles a fármacos empleados pero se deben realizar pruebas de sensibilidad.

**Abandono:** Se define así al enfermo que deja de tomar la medicación durante más de 1 mes. Si el abandono es total se comporta como recaída y tiene una probable sensibilidad a los fármacos tomados; si el abandono es parcial se comporta como fracaso y tiene una probable resistencia al fármaco tomado.

**Mala adherencia al tratamiento:** Son enfermos que antes de ser dados por curados o antes del abandono definitivo se pasan varias semanas/meses con una mala adherencia continuada.

La mala adherencia tiene un elevado riesgo de seleccionar resistencias, la situación de mayor riesgo para resistencias es la regularidad en la mala adherencia, o sea toma de una dosis cada 1 – 2 semanas. <sup>(4, 5, 6,8, 12,13)</sup>

## **OTROS PATRONES DE RESISTENCIA**

Existen otras formas de resistencia de muy escasa significación clínica. La resistencia transitoria denominada así, a la que pueden presentar enfermos inicialmente sensibles que han tomado correctamente el tratamiento cuando se les realiza un test de sensibilidad al tercero y cuarto mes de quimioterapia en un cultivo aislado con escaso número de colonias, generalmente menor de 10 a 20, se estima que es la expresión de las últimas poblaciones bacilares que se están eliminando, que serán las más resistentes y no son representativas de la población dominante.

La resistencia cruzada: es la que se presenta frente a una droga nunca antes empleada, pero de gran similitud química con otra para la cual si se ha gestado resistencia.<sup>(6)</sup>

## **DIAGNOSTICO DE RESISTENCIA BACTERIANA EN TUBERCULOSIS**

En la actualidad solo existen dos maneras de aproximarse a conocer el patrón de resistencia que puede tener un paciente con tuberculosis:

- a. Una detallada y dirigida historia de drogas tomadas en el pasado, por el enfermo que es la más fidedigna. Ante un enfermo portador de bacilos resistentes existen dos alternativas: que los haya seleccionado por una mala terapia previa (resistencia secundaria o adquirida) o que haya sido contagiado por un enfermo portador de cepas resistentes (resistencia primaria o inicial). Por lo tanto la detallada y dirigida historia de fármacos recibidos por el paciente en el pasado, buscando posibles monoterapias reales o encubiertas (como cuando el enfermo toma más de un medicamento pero sólo uno de ellos es nuevo y eficaz, mientras que los demás se hicieron resistentes previamente).
  
- b. Los test de susceptibilidad in vítreo a los fármacos antituberculosos. La resistencia bacteriana también puede demostrarse en el laboratorio, mediante los estudios de sensibilidad. Hay que tener presente que aún en los países más desarrollados los laboratorios varían ampliamente en su capacidad para efectuar estudios de sensibilidad confiables. En medios de cultivo sólidos, como el que se utiliza en nuestro país (que son los recomendados en países de escasos recursos) los informes pueden demorar de 3 a 4 meses lapso excesivo para dar inicio al tratamiento. En Nicaragua el test de sensibilidad investiga la resistencia a drogas de primera línea H,R,S, y E y por limitaciones económicas solo está indicado a grupos de riesgo:

- ❖ En todos los enfermos que han sido tratados anteriormente.
- ❖ En los pacientes en los que se sospecha fracaso bacteriológico.
- ❖ En los sospechosos de haberse contagiado con bacilos resistentes.
- ❖ En los brotes de Tuberculosis Multirresistentes.
- ❖ Para la Vigilancia Epidemiológica de resistencia primaria y adquirida.
- ❖ Coinfección VIH-TB-MDR. <sup>(6, 9,11)</sup>

## **DIAGNOSTICO**

### **Identificación de sospechosos y búsqueda de casos con MDR/XDR**

El diagnóstico del paciente con resistencias debe comenzar con la identificación de enfermos sospechosos y con la valoración del grado de sospecha de padecer TB-MDR.

(4,6, 14,16)

### **Sospechosos de padecer TB-MDR**

- Los casos crónicos y los fracasos a un retratamiento (cat. II) tienen muy alta probabilidad de resistencia. Entre ellos se presenta la mayor tasa de MDR (a veces más de 80%) Un estudio en Nicaragua revelo una tasa de 89% en 38 pacientes que fracasaron a un retratamiento categoría II. Estas tasas son tan elevadas que mientras se espera la confirmación de la MDR-TB por los test de drogossensibilidad, se justifica empezar un régimen cat. IV con drogas de segunda línea.
- La mayoría de los estudios han demostrado que los contactos de los MDR-TB que desarrollan TB tienen una alta probabilidad de tener MDR-TB con tasas elevadas (entre 62% y 84%). Lo más razonable en este grupo es administrar el mismo esquema de tratamiento que el caso Índice, con un posible ajuste posterior dependiendo del resultado del TSD. <sup>(4,6)</sup>

- Los fracasos a los tratamientos acortados tienen también una alta probabilidad de padecer resistencias. Desde un punto de vista bacteriológico todos los fracasos deberían ser resistentes, porque están causados por los bacilos en multiplicación rápida (selección de los mutantes resistentes naturales).
- Pero en la práctica, no todos los fracasos (incluso a Categoría II) son MDR-TB.

Fracasos farmacológicos son enfermos que no consiguen negativizar su esputo al final del 4to-5to mes o cuando después de haberlo negativizado vuelven a positivarse debido a bacilos en crecimiento continuo. Teóricamente conllevan resistencia a los fármacos empleados, en estos casos se debe realizar pruebas de sensibilidad.

#### CAUSAS DE FRACASO TERAPEUTICO CON POSIBLE DESARROLLO DE RESISTENCIA Y MEDIDAS PARA SU PREVENCION

- Monoterapia directa o encubierta.
- Tratamientos irregulares.
- Dosis sub-óptimas de drogas.
- Misión de uno o más medicamentos.
- Abandonos reiterados del tratamiento.
- Insuficiente números de fármacos activos.
- Toxicidad a las drogas.
- Resistencia primaria o inicial.
- Mala absorción de la medicación.

## CLASIFICACION DE ENFERMOS SEGÚN PROBABILIDAD DE TENER TB-MDR

### I. Muy Alta probabilidad

1. Pacientes que han fracasado con dos esquemas de tratamiento basados en Isoniazida- Rifampicina (Fracasos a categoría II) y Enfermos crónicos.

### II. Alta probabilidad

2. Exposición a un caso TB-MDR
3. Fracaso del esquema primario (Fracaso a categoría I)

### III. Intermedia a baja probabilidad.

4. Fracaso de un tratamiento antituberculoso en el sector primario (no se da en Nicaragua)
5. Enfermos con baciloscopía positiva al segundo mes de tratamiento inicial.
6. Recaídas y abandonos recuperados.
7. Contagio en instituciones con brotes o alta prevalencia TB-MDR.
8. Vivir en áreas con alta prevalencia de TB-MDR.
9. Historia de uso de drogas de pobre o desconocida calidad.
10. Enfermos tratados en malos Programas Nacionales de Control de la Tuberculosis. (PCT)
11. Comorbilidades asociadas, con mala absorción o diarrea.
12. Infección VIH ( en países de alta prevalencia)

Dado que el riesgo de que tengan estos pacientes es tan alto, deben ser considerados como multirresistentes y está indicado iniciar en ellos un esquema de tratamiento con drogas de segunda línea, en espera del resultado del test de susceptibilidad. <sup>(4, 6,12, 13)</sup>

## **Epidemiología de la TB y la TB resistente**

### **Comportamiento epidemiológico de la TB en el mundo y en Nicaragua:**

La tasa de incidencia en el mundo ha ido en descenso desde el año 2004.

La tasa de la prevalencia y de la mortalidad por TB ha ido en descenso en todas las regiones del mundo, gracias a la obtención global de una tasa de curación mayor al 85%, con la estrategia DOTS-TAES.

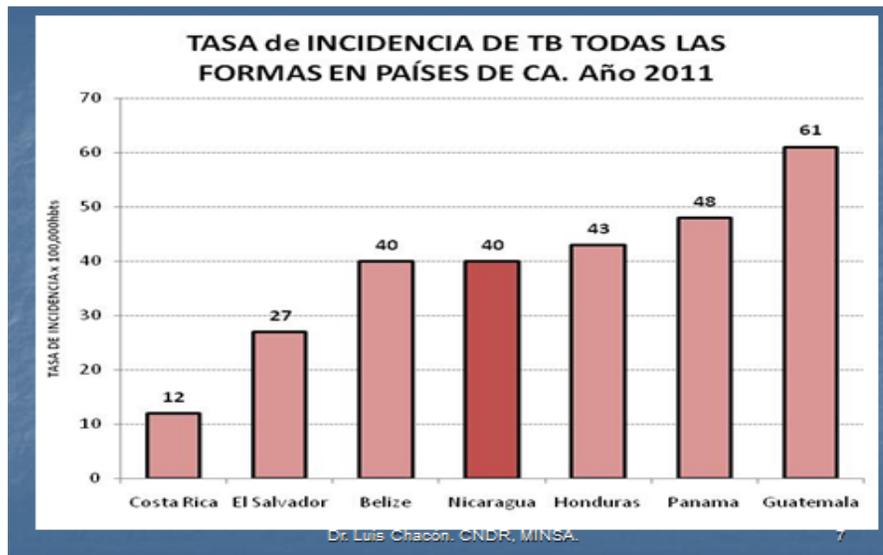
Se estima que en el 2007 la tasa de prevalencia era de 206 por cada 100.000 habitantes con un total de 13.7 millones de casos TB, la tasa de incidencia de casos nuevos en el 2007 era de 139 casos por cada 100,000 habitantes con un total de 9.27 millones, se está detectando apenas el 64% de los casos BK+ estimados en el mundo.

Se estima que el 37% de los nuevos casos TB no están tratándose en programas TAES. Reportaron 1.3 millones de muertos por TB entre los casos nuevos TB/ VIH negativo (20 por cada 100,000 habitantes). Hubo 456,000 muertos por TB entre los nuevos casos TB/VIH+; (33% de los casos VIH + adquirieron TB y el 23% de los 2 millones de muertos por VIH/SIDA en el 2007 son por TB); la mayoría de los casos TB/VIH+ no conocen su estatus de VIH y no tienen acceso a la terapia antirretroviral.

(4,5, 8, 14).

Se estima que en el 2008 la incidencia de casos nuevos TB-MDR fue entre 390,000 a 510,000 en todo el mundo. La China y la India tienen el 50% de los casos TB-MDR, en la ex Unión Soviética de cada 5 pacientes TB hay un caso TB-MDR, en las Américas se estima una incidencia de unos 8,200 nuevos casos de TB-MDR.

En Centro América, la tasa de incidencia de Tuberculosis de todas las formas, en el año 2010, se describen en el gráfico.



### Resultados del Tratamiento

El porcentaje de éxito en el tratamiento de 1,662 pacientes TB pulmonar BAAR (+) con el tratamiento acortado (2HREZ/4H3R3) fue de 85% en la cohorte del año 2008, sin embargo el porcentaje de abandono fue de 6.5%.

MDR estimada en base a datos de 114 países en 2006 = 4.8%

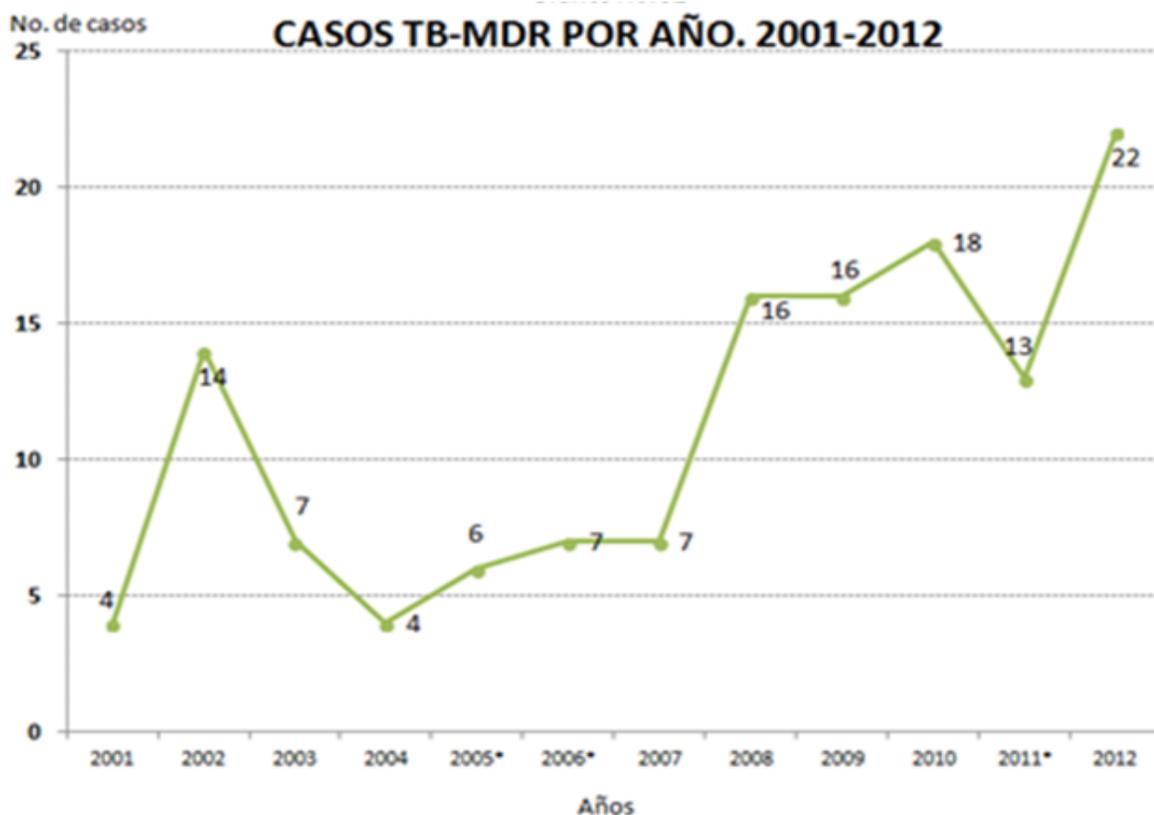
MDR en casos nuevos=22.3% en Baku, Azerbaijan. (WHO Report 2006)

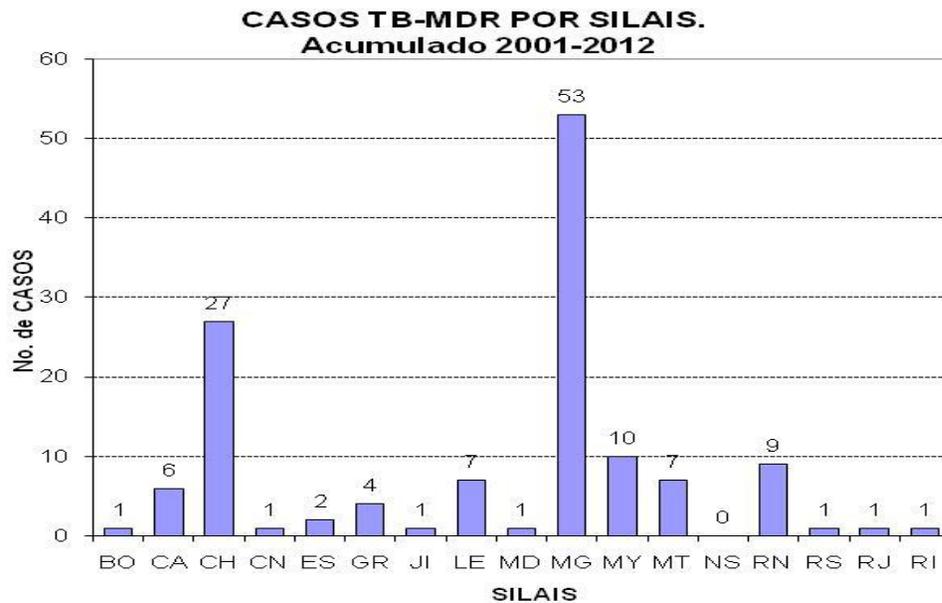
### Resultados de Estudios Nacionales de Resistencia:

<b>TB-MDR</b>	<b>1996</b>	<b>2006</b>	<b>2011</b>
<b>Casos nuevos</b>	<b>1.3</b>	<b>0.6</b>	<b>1.8</b>
<b>Casos antes tratados</b>	<b>-</b>	<b>7.8</b>	<b>19.5</b>

Nicaragua ha reportado 149 casos TB-MDR entre 1989 y 2011. En el 2008 y 2009 reportó 16 casos respectivamente TB-MDR y en el 2012, 22 casos de TB-MDR, diagnosticados por el Laboratorio de *Micobacterias* CDNR.

Entre todos los nuevos casos de TB en el mundo se estima que hay 3.6% casos de TB-MDR que en el 2008, TB-MDR causó un total de 150,000 muertos, en 58 países han reportado por lo menos un caso de TB-XDR, Nicaragua ha reportado 2 casos XDR confirmados en el 2005 y 2009 respectivamente. En nuestro país el número de casos por año ha tenido fluctuaciones, podemos observar en la gráfica que el mayor pico se obtuvo en el año 2012 con 22 casos.





Un 5.4% de los casos TB-MDR son TB-XDR.

Muchos países en el mundo tienen serias limitaciones con los recursos para el diagnóstico y el tratamiento adecuado de la TB-MDR, cuyo costo es de varios miles de dólares por paciente (costo estimado \$4000). Por eso que la mayoría de los casos TB-MDR no son diagnosticados y tratados con un régimen adecuado. La tasa de curación apenas llega a un 60% globalmente, con una alta tasa de muertos, abandonos y fracasos.<sup>(9,11)</sup>

La tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad, después del sida, causada por un agente infeccioso.

En el 2009: unos 10 millones de niños quedaron huérfanos a consecuencia de la muerte de los padres por causa de la *tuberculosis* lentamente, disminuye el número anual estimado de personas que enferman (el mundo está en camino de cumplir el ODM). La tasa de mortalidad por tuberculosis disminuyó un 40% entre 1990 y 2009. A lo largo de un año, un enfermo tuberculoso puede infectar a unas 10 a 15 personas por contacto estrecho.<sup>(18, 19)</sup>

Si no reciben el tratamiento adecuado, hasta dos terceras partes de los enfermos tuberculosos mueren, los adultos jóvenes son los más afectados, pero todos los grupos de edad están en riesgo.

En el 2010: Asia reporto, mayor número de casos (60% de los casos nuevos del mundo); África mayor tasa de incidencia (más de 270 casos por 100 000 habitantes), el 80% de los casos se presentaron en 22 países; 8,8 millones de personas enfermaron 1,4 millones murieron. <sup>(6,9,11)</sup>

En más del 95% de las muertes ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos, una de las tres causas principales de muerte en las mujeres entre los 15 y los 44 años y aproximadamente medio millón de niños (de 0 a 14 años) enfermaron de tuberculosis, y una media de 64,000 (entre 58,000 y 71,000) murió por esta causa. Unas 350,000 personas murieron a causa de la tuberculosis asociada con la infección por el VIH, había aproximadamente 1,1 millones de casos nuevos de esta infección mixta, y el 82% vivían en África.<sup>(6, 34, 35)</sup>

### **Coinfección TB/VIH/TB-MDR/VIH**

La tuberculosis es la causa principal de muerte de las personas infectadas por el VIH, pues causa una cuarta parte de las defunciones en este grupo, 1/3 de los 34 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo están infectadas también con el bacilo tuberculoso, aunque aún no padecen tuberculosis activa.

### **Factores que contribuyen a la situación actual y futura de la TB-MDR**

1. No TAES.
2. Mala adherencia/supervisión.
3. Tratamientos no estandarizados.
4. Rupturas de stocks de medicamentos.
5. Drogas de mala calidad.
6. Sector privado importante y trabajando fuera del programa TB.
7. Falta de medidas de control de infección.
8. Cepas altamente virulentas.
9. VIH en algunos lugares.

- Muchos países con altas prevalencias de MDR tienen una larga historia de uso de drogas de segundo línea que contribuye a la prevalencia de XDR.
- En un país, un mal manejo de la TB en el pasado contribuye a una alta prevalencia actual de la TB-MDR, y un mal manejo actual contribuye a una alta incidencia futura. Cada país tiene que analizar su situación epidemiológica de la TB-MDR (tasa de prevalencia e incidencia) y según esta situación tomar las medidas correspondientes.
- Nicaragua presenta una baja prevalencia e incidencia de la TB-MDR por su adecuado manejo de la TB sensible en el pasado y el presente. Por lo tanto el manejo de la TB-MDR debería ser centralizado y el diagnóstico y tratamiento deberían ser estandarizado en la mayoría de los casos. <sup>(6,9,11,34)</sup>

### **“SE TARDA MENOS EN GENERAR UN CASO DE TB-MDR QUE EN CURARLO”**

#### Estrategias básicas para prevenir la aparición de resistencias en la comunidad

- Uso de regímenes estándar (6-8 meses).
- Uso de medicamentos en combinaciones fijas.
- Asegurar drogas y diagnóstico gratuito para todos los pacientes.
- Hacer TDO estricto.
- Reducir la influencia del sector privado (afortunadamente en Nicaragua no afecta éste indicador).

## **Características básicas y las condiciones de crecimiento de M. Tuberculosis**

El concepto más básico en resistencias Tb: son la expresión de un mal manejo, individual o colectivo, de los enfermos.

Todos estos conceptos van ligados a las características del crecimiento y multiplicación de M. tuberculosis.

Tal como se ha expuesto en “Introducción y epidemiología de la TB”, M. Tuberculosis es un germen aerobio estricto, cuyo crecimiento y actividad metabólica es proporcional a las tensiones de oxígeno y al valor del pH circundante, encontrando sus condiciones ideales cuando el pH es 7.40 y la presión de oxígeno entre 110 y 140 mm Hg. En base a las distintas características del medio en el que se encuentra M. Tuberculosis se admite que existen cuatro posibilidades de crecimiento del mismo, que son las que condicionan los fundamentos de las actuales asociaciones de fármacos y la duración del tratamiento. Las denominadas poblaciones bacilares son:

### **A. Bacilos de multiplicación rápida.**

- Medio óptimo: extracelular. pH 6.5-7, máxima oxigenación (pared de caverna).
- Gran cantidad de bacilos: alta probabilidad de mutaciones espontáneas.
- Alto riesgo de fracasos

### **B. Bacilos de multiplicación lenta.**

- Localización intramacrofágica. pH ácido. Población < 100.000, (responsable de las recaídas)

### **C. Bacilos de crecimiento intermitente.**

- Condiciones desfavorables. Caseum sólido. Extracelulares.
- Población < 100,000.

- Capacidad de recidiva (recaídas)

D. Bacilos en estado latente: no susceptible a fármacos.

- Responsables de reactivaciones y recaídas. <sup>(6, 9, 36)</sup>

En el terreno hay 5 posibilidades del porqué un fracaso a categoría I puede ser susceptible:

1. Negativización tardía (después del 4to. mes), puede ocurrir en el 0.25-1% de la Cohorte especialmente asociada a determinadas circunstancias: BK++++ y extensas lesiones Cavitarias, un medio ácido en algunas lesiones que provoca una mala farmacodinamia de las drogas.
2. Mala adherencia al tratamiento: el TDO es crucial para evitar el riesgo de resistencia. Si el paciente toma solo una droga (monoterapia) o si tiene una mala adherencia continuada existe un alto riesgo de resistencia.
3. Mycobacteria Atípicas (no tuberculosas): en algunos esquemas pueden ser el 5-10% de los teóricos MDR-TB, por lo tanto una buena identificación con el cultivo es esencial.
4. Escapes bacilares: se denomina así en los enfermos en los que después de una buena evolución bacteriológica (negativización de los cultivos) aparece un cultivo positivo al 4to. – 5to. mes con aislamiento de < 10 – 20 colonias. Solo es posible detectarlos por cultivo. Se trata de la última eliminación de bacilos, no significativo si los demás cultivos son negativos. En esta situación no hay necesidad de hacer test de susceptibilidad.
5. Bacilos muertos o inviables: los tratamientos con H y R son tan bactericidas que pueden matar muchos bacilos, sobre todo en pacientes muy bacilíferos, y estos se ven en la baciloscopia, pero no crecen en el cultivo al ser bacilos muertos.

Esta situación puede darse con relativa frecuencia en los 1 – 2 meses de tratamiento, pero menos frecuente después aunque no imposible. El peligro es que un programa está aceptando fracaso solo por baciloscopia. <sup>(6, 11,18, 34)</sup>

### **La clasificación de casos MDR-TB va a condicionar estrategias terapéuticas diferentes:**

1. Casos MDR-TB iniciales: casos que nunca (o menor de 1 mes) han recibido drogas anti-TB.
2. Casos que han recibido solo drogas de primera línea,
3. Casos que han recibido drogas de primera línea y drogas de segunda línea (pacientes que han recibido solo DSL concretas (aminoglucósidos, quinolonas) o que han recibido múltiples esquemas y DSL).

Conocer las fortalezas y debilidades de los diferentes abordajes diagnósticos de las MDR/XDR-TB (valor y limitaciones de los test de susceptibilidad a drogas de primera y segunda línea). <sup>(4, 6,36)</sup>

#### **a. Clínica y radiología:**

La no mejoría o empeoramiento clínico y/o radiológico con el tratamiento son datos muy poco específicos para el diagnóstico de MDR-TB. Otras patologías frecuentemente asociadas a la TB (Bronquiectasias, Inf. Resp., etc.) Pueden justificar ésta no mejoría.

La clínica y la radiología deben ser valoradas sólo como un dato más de sospecha de MDR-TB.

Nunca aceptar MDR-TB sólo en base a criterios clínicos y/o Radiológicos.

## b. Baciloscopia

La baciloscopia es un método rápido, sencillo de bajo costo y detecta los casos más infecciosos, éste examen tiene muy pocos falsos positivos (especificidad de 96-99%) y en un país como Nicaragua de mediana endemia, más del 99% de las BK+ son TB. Es por ello que, operativamente y en condiciones de programa se puede aceptar diagnóstico de certeza ante una BK+, sin embargo la limitación más importante de la baciloscopia es su baja – media sensibilidad (un 65% promedio). Pues son necesarios 10.000 BAAR / cc para ser BK+, por eso es muy importante que debamos obtener buenas muestras y dedicar suficiente tiempo a la lectura.

Por norma, los resultados del examen microscópico se deben informar por el método semi-cuantitativo de cruces:

Negativo (-) No se encuentran BAAR en 100 campos observados.

Se encuentran menos de 3 BAAR en 300 campos observados

Positivo exacto (#) Entre 3 y 9 BAAR en 100 campos observados. Poner número dentro del paréntesis, # encontrado.

Positivo (+) Menos de 1 BAAR por campo en 100 campos observados

Positivo (++) Entre 1 y 10 BAAR por campo en 50 campos observados

Positivo (+++) Más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados

Las limitaciones de la baciloscopia en el manejo de TB resistente y sospecha de fracasos son las siguientes:

- Importancia relativa en seguimiento (bacilos inviables o muertos)
- Limitación al clasificar fracaso. (BK- 4to. mes)
- Contaminación / aparición otra Mycobacteria.
- Necesario CULTIVO para identificación y test de susceptibilidad. (6,11,18,31)

Los principios del tratamiento de la MDR/XDR-TB (número de drogas, duración del tratamiento, abordaje individualizado vs. estandarizado).

La priorización que se debe realizar en los diferentes escenarios según la disponibilidad de recursos.

Las estrategias de búsqueda de casos MDR-TB dependen de la tasa de TB-MDR en los diferentes grupos de las prácticas de tratamiento en el pasado y de los recursos disponibles en un país (técnicos, financieros y humanos). En Nicaragua, según las normas nacionales se debería hacer pruebas de susceptibilidad en los siguientes casos o situaciones: fracasos a categoría II y crónicos, exposición a un caso MDR-TB, fracaso a categoría I, recaídas y abandonos recuperados; TB con BK+ al 2-3 mes de categoría I, Co-morbilidades asociadas a mal absorción y coinfección TB-VIH.

### **Tratamiento con antituberculosos**

Dentro de los objetivos principales de la terapéutica antituberculosa encontramos: 1) La administración del tratamiento estrictamente supervisado al 100% de las personas con tuberculosis detectadas. 2) Establecer esquemas de tratamientos según categorías de TB (I, II, III) recomendadas por la OPS/OMS para obtener el 85% de conversión negativa en estos pacientes. 3) y así se reintegren a la familia y a la sociedad. <sup>(6)</sup>

Para la salud pública el único tratamiento eficaz de la tuberculosis es la “Quimioterapia adecuada” lo que quiere decir una combinación correcta de tres o más medicamentos antituberculosos, la prescripción correcta del esquema y dosis, que se administre estrictamente supervisado, regulado y con la duración suficiente y por último pero no menos importante se tiene que brindar información, educación y comunicación a la persona. <sup>(6,19)</sup>

Ahora bien, como estrategia de los PCT en muchos países y en especial los que tienen cifras alarmante de casos nuevos y los que tienen gran incidencia de resistencia a fármacos anti-TB, el acceso a los medicamentos antituberculosos debe ser sin costo alguno a todas las personas diagnosticadas con TB. <sup>(19,22)</sup>

La siguiente tabla muestra las categorías de tratamiento según esquemas utilizados en nuestro país dentro del CTB:

<b>Categorías</b>	<b>Concepto</b>	<b>%</b>
<b>Categoría I</b>	Nuevo BAAR (+)	Tratamiento acortado (DOTS-TAES)
<b>Categoría II</b>	Recaídas BAAR (+) Vueltos a tratar BAAR (+) Fracasos BAAR (+)	Retratamiento (Se agrega estreptomina)
<b>Categoría III</b>	Nuevos BAAR Negativos Extra pulmonares nuevos	Tratamiento acortado
<b>Categoría IV</b>	Pacientes Crónicos MDR Baciloscopia positiva.	Drogas de segunda línea (DOTS-PLUS)

## Manejo de Tuberculosis sensible

Esquemas de tratamiento

Tratamiento acortado (2ERHZ/6 TH)<sup>3</sup>

Peso antes del Tratamiento	Etambutol Tab. 40mg	Rifampicina Isoniazida Grageas 150/100mg	/ Pirazinamida Tab. 400mg	Tioacetazona con Isoniacida Tab 300/150 mg
51 kg o más	3	4	4	1
33 – 50 kg	2	3	3	1
Menos de 33kg	2	2	2	½

Esquema de Retratamiento<sup>3</sup> (2SRHZE/1RHZE/5R3H3E3)

	Estreptomicina IM	Rifampicina / Isoniazida 150/100	Pirazinamida Tab 400mg	Etambutol Tab400mg	Rifampicina/ isoniazida 150/100	Etambuto I Tab400mg	INH Tab300mg
51kg y más	0.75gr	4	4	3	4	4	1
33-50kg	0.75gr	3	3	2	3	3	1
33kg ó menos	0.75gr	2	2	2	2	2	1

La dosis de Etambutol es de 25mg/kg en los dos primeros meses, 15mg en el tercer mes y 30mg/kg en la segunda fase trisemanal.

Estreptomicina se omite al final del segundo mes. (22, 30, 31).

## Drogas de anti-TB de primera línea

MEDICAMENTOS	ABREVIATURA	PRESENTACION	
		FORMA	MG
Rifampicina + isoniazida + Pirazinamida + Etambutol	RHZE	Tableta combinada	R150/ H75/ Z400/ E275
Estreptomina	S	FAM	1 GR
isoniazida (H)	H	TAB	100 300
Rifampicina + Isoniazida	RH	GRG	150/150 150 / 75
Pirazinamida			500
Etambutol	E	TAB	400

### Drogas de anti-TB de segunda línea

MEDICAMENTOS	ABREVIATURA	PRESENTACION	
		FORMA	MG
Capreomicina	Cm	FAM	1 GR
Amikacina	Am	AMP	500
Kanamicina	Km	FAM / AMP	1 GR
Ciprofloxacina	Cx	TAB	500
Ofloxacina	Ofx	TAB	400
			200
			250
Levofloxacina	Lfx	TAB	500
Moxifloxacina	Mfx	TAB	400
Gatifloxacina	Gfx	TAB	400
Ethionamida	Eto	TAB	250
Prothionamida	Pto	TAB	250
Ciclocerina	Cs	CAP	250
Clofazimina	Cfz	CAP	100
Amino salicilato sódico	PAS	GRANULOS	Pote de 60 g.
Ácido para amino salicílico	PAS	Micro gránulos	Paquetes de 4 g.
	Amx-Clv	TAB	500
Claritromicina	Clr	TAB	500

La selección de los fármacos anti-TB debe basarse en la historia de las drogas tomadas en el pasado y en los resultados de las pruebas de susceptibilidad “fiabes”.

**La monoterapia real o encubierta es el mayor predictor de resistencia a una droga.**

Cuántas drogas se necesita, para tratar la TB-MDR?

Al menos cuatro medicamentos efectivos son necesarios para un tratamiento MDR. Tienen que ser drogas que nunca han sido usadas en el pasado o que existe una susceptibilidad demostrada por los test de susceptibilidad teniendo en cuenta su fiabilidad y las resistencias cruzadas. (Las drogas del grupo 5 que son las más débiles solamente cuentan por la mitad de una droga, cuando se seleccionan las cuatro drogas efectivas). (6, 9,34)

## **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE**

Es importante destacar que aún en la actualidad el tratamiento para la TB-MDR, tiene aspectos bien controvertidos, la selección de los fármacos anti-TB debe basarse en la historia de fármacos tomados en el pasado por el paciente y en los resultados del test de drogasensibilidad (fiabes). La Monoterapia durante más de un mes es el mayor predictor de resistencia a una droga.

- Método de detección de resistencias:

Historia detallada y dirigida de fármacos.

- Pruebas de susceptibilidad:
  - Aportan información tardía.
  - No existe una exacta correlación in vitro e in vivo. (si, H y R)
  - Deben realizarse siempre e interpretarse. (6, 9,11,12)

## Clasificación de las Drogas Antituberculosas

### Clasificación Racional de Fármacos anti-TB

---

#### Grupo 1: Fármacos de **Primera Línea, Vía Oral**

H,R,E,Z → Todos los Posibles

#### Grupo 2: **Quinolonas:**

Of, Lf, Mox, Gat → Sólo 1

#### Grupo 3: **Inyectables:**

Sm, Km, Ak, Cm → Sólo 1

#### Grupo 4: Otras Drogas de **Segunda Línea:**

Eth/Pth, Cs, PAS → Hasta completar 4

#### Grupo 5: Posibles Drogas de **Refuerzo (malas):**



Am/Cl, Clof, Clar., Th, >> INH, Linezolid, Imipenem → Si < 4

Siempre hay que utilizar en primera instancia todos los medicamentos de primera línea (DPL) (por vía oral) si todavía son efectivos.

- En la primera fase intensiva hay que añadir siempre un solo inyectable del grupo 3, menos la estreptomicina. La duración del inyectable aún no está bien establecida, pero tiene que ser al menos 6 meses tras la conversión del esputo (cultivo), y aún más tiempo si no hay 3 medicamentos efectivos en la fase de continuación o si los medicamentos son del grupo 5.

- Del grupo 2 de las quinolonas siempre hay que añadir una. Con la evidencia actual. No hay datos suficientes para recomendar sistemáticamente Moxifloxacin. Existe una resistencia cruzada pero incompleta entre las diferentes generaciones de las quinolonas.
- Del grupo 4 hay que usar medicamentos hasta completar las 4 drogas efectivas.
- Si es necesario, hay que usar medicamentos del grupo 5 para reforzar el esquema o cuando no se lleva al número de 4 drogas efectivas. Cada dos medicamentos del grupo 5 cuentan como 1 medicamento efectivo.

Régimen ideal en el tratamiento de la MDR (estandarizados vs individualizados)

Teóricamente el ideal es un tratamiento individualizado y muy agresivo basado en la historia de la toma de medicamentos y los resultados de los TSD “fiables”, sin embargo ésta intervención es muy costosa necesita de médicos muy especializados y puede facilitar “improvisaciones” con el riesgo de amplificar resistencia, siendo muy difícil de implementar en muchos países con escasos recursos o medios económicos.

Por otro lado un manejo estandarizado de los pacientes MDR-TB tiene varias ventajas: facilitan el manejo, necesita de un número menor de médicos especialistas, evita las improvisaciones y reduce el costo global del tratamiento hasta 5 a 10 veces. <sup>(4, 17,18)</sup>

Ambos regímenes pueden estar indicados, el problema es la adecuada selección de los pacientes. Si no hay uso de medicamentos de segunda línea (DSL) en el pasado, el tratamiento estandarizado sería lo ideal. Sin embargo si hay uso de DSL anteriormente o si se trata de un contacto con un paciente MDR, se debería usar un esquema individualizado (en caso de tratar un contacto de un paciente MDR, se debería tratar con el régimen que fue efectivo en el caso índice). Nunca hay que iniciar un esquema

de tratamiento con DSL sin asegurar el tratamiento completo con al menos 4 drogas nuevas o con sensibilidad probada. (3, 4, 5,6)

Esquema estandarizado en Nicaragua

## **6 Kn-OLVF-Z-Et-Cs- E / 18 LVF-Z-Et-Cs-E**

\*\*\* Se prescribe Etambutol si el cultivo nos revela sensibilidad al mismo.

Cabe señalar que también, prescribimos medicamentos para reacciones adversa.

### **Monitorización durante el tratamiento.**

La duración de éste esquema será de 24 meses después de la conversión del esputo (cultivo negativo). Se considera que se ha logrado conversión del cultivo cuando se reportan 2 muestras consecutivas de cultivos negativos.

La fase intensiva (al menos 6 meses) se mantendrá hasta que haya conversión del cultivo. Las dosis serán calculadas en base al peso del paciente y revisadas mensualmente atendiendo a las variaciones del mismo. Estas se administrarán de lunes a sábado. La Etionamida y ciclocerina se administrarán diariamente en dos dosis divididas. Todo paciente que esté tomando Ciclocerina debe ser valorado periódicamente por el psiquiatra. El monitoreo en la fase inicial es mensual: valoración clínica, hemograma y bioquímica, BAAR y cultivo. (6, 32,33)

Las hormonas Tiroideas y RX tórax se realiza cada tres meses.

Dicho esquema, por lo menos la primera fase, será administrado intrahospitalariamente en el Sanatorio “Rosario Lacayo” de León, previa coordinación con el Responsable del

Componente TB del SILAIS de procedencia del caso, con la Directora del HRL y con el Comité MDR-TB correspondiente para su seguimiento.

La fase de continuación puede ser ambulatoria y el monitoreo se recomienda cada 2 a 3 meses: valoración clínica, hemograma y bioquímica, BAAR y cultivo.

Las hormonas Tiroideas y RX Tórax se recomienda realizar cada seis meses. <sup>(9)</sup>

### **TB-XDR**

Todos los casos XDR-TB deben recibir un tratamiento individualizado siguiendo los principios expresados previamente. Todos los casos XDR-TB, incluso aquellos con peor patrón de resistencia tienen una posibilidad de CURA con un manejo adecuado si existe disponibilidad de drogas.

La cirugía tiene una indicación excepcional en la TB-MDR. Tan solo podría indicarse en aquellos casos para los cuales se disponen de muy pocas drogas efectivas para lesiones muy localizadas y cuando existe una suficiente reserva respiratoria tras la resección todas estas son situaciones muy raras.

Es importante señalar que debido a las reacciones que provocan los fármacos de II y III línea el paciente no tolera y en ocasiones puede ser causa de abandono. <sup>(23, 25,27)</sup>

**TRATAMIENTO DE PACIENTES MDR  
HOSPITAL ROSARIO LACAYO**

Peso en kilogramos	I FASE DE TRATAMIENTO DURACION 6 MESES					
	Levofloxacina 500 mg	Ethionamida 250 mg	Pirazinamida 400 mg	Kanamicina 1g /4cc	Cicloserina 250 mg	Etambutol 400 mg
>70 kg	-	-	-	-	750-1000	-
51- 70	1.5	4	4.5	0.9	750	4
33-50	1.5	3	3	0.6	500	3
<33	1	2	2	0.5	250	2

Peso en kilogramos	II FASE DE TRATAMIENTO DURACION 18 MESES				
	Ethionamida 250mg	Levofloxacina 500mg	Pirazinamida 400mg	Cicloserina 250mg	Etambutol 400mg
>70 kg	-	-	-	750-1000	-
51- 70	1.5	1.5	3	750	4
33-50	1	1.5	2	500	3
<33	1	1	2	250	2

Nota: todos los fármacos son de uso diario y la kanamicina es de uso diario hasta negativizar cultivo y hasta por 6 meses.

- Uso de cicloserina debe darse en dos dosis y se inicia con la dosis más baja.  
Ethionamida se inicia dosis baja con 1 tableta y cada 5 días se irá aumentando hasta alcanzar la dosis según peso.
- Todos los fármacos son de uso diario (etambutol si es sensible, se indica en ambas fases. Pirazinamida está en esquema estándar, ya que no podemos conocer la sensibilidad).

### **Dosificación según fármaco:**

Cicloserina: 15-20mg/ k/día

Levofloxacin: 500 mgr/día

Pirazinamida: 30 mg/k

Ethionamida: 20mg/kg

Kanamicina: 15mg/kg

### **OTROS FARMACOS DE USO RUTINARIO O PARA EVITAR LAS RAM**

- Piridoxina 50 mg (por cada 250 mg de Cicloserina)
- Omeprazol 20mg
- Dimehidrinato 50 mg
- Alopurinol 300 mg
- Antialérgicos

### **OTROS FARMACOS DE USO DIARIO**

- ❖ Multivitaminas y hierro con ácido fólico.
- ❖ Piridoxina 50 mgr por cada 250 mgr de Cicloserina

### **FARMACOS USADOS EN:**

**HEMOPTISIS:** Etamsilato 500mg, y ampolla de 250mg.

Fitomenadiona o vitamina K en ampollas.

## **PLANES DE INGRESO DE PACIENTES MDR**

1. Ingreso a sala de MDR.
2. Dieta según morbilidad (hiperproteica, hipercalorica, para diabético, hiposódica).
3. Exámenes de rutina (BHC, EGO, EGH, Glicemia, Creatinina, Acido úrico, VDRL, GOT, GPT, Bilirrubina total y fracción.
4. VIH.
5. HCG o prueba de embarazo.
6. BAAR semanal.
7. Cultivo de Mycobacterium mensual con sensibilidad.
8. Radiografía PA de Tórax.
9. Electrolitos séricos.
10. Pruebas tiroideas.
11. AUDIOMETRIA.
12. Valoración multidisciplinaria (Neumología, medicina interna, Psiquiatría y Oftalmología).

## **MANEJO DEL PACIETE INGRESADO**

- Dieta igual o modificada.
- Exámenes BHC, glicemia, creatinina, semanal otros según morbilidad.
- BAAR semanal hasta negativizar, luego mensual.
- Cultivo mensual durante todo el tratamiento.
- Peso mensual para ajuste de dosis.
- Manejo de otras patologías asociadas (Diabetes, H.T.A ,I.R.C y otras.
- Actualización de carpetas de MDR trimestral.

## **INDICACIONES DEL PACIENTE MDR REFERIDO (DESCENTRALIZADO)**

- Referido (epicrisis).
- Reporte 3 días antes al centro de salud o SILAIS de procedencia.
- Entrega de fármacos antifimico a personal de salud y retiro del mismo cada 3 meses.

- Manejo en la Atención primaria:
  1. BAAR mensual.
  2. cultivo mensual.
  3. Radiografía de tórax cada 6 meses.
  4. pruebas tiroideas al 9º mes
  5. BHC, creatinina, glicemia, ácido úrico y pruebas hepáticas bimensual
  6. Valoración por medicina interna.
  7. Evaluación trimestral en H.R.L. con su respectivo expediente y últimos controles.
  8. Tratamiento estrictamente supervisado (en boca)
  9. Elaboración de un Plan de Control de Infecciones a nivel del establecimiento de salud y en la vivienda del paciente TB-MDR.
  10. Valoración periódica por el psiquiatra.
  11. Valoración por el Comité TB-MDR Departamental y Municipal.
  12. Seguimiento de la alimentación del paciente.
  13. Vigilar las reacciones adversas
  14. Gestionar abastecimiento de Fármacos de Segunda Línea
  15. Garantizar Mascarillas N95 al personal de salud y mascarilla quirúrgica a los pacientes.
  16. Capacitación y sensibilización periódica al personal de salud y comunitario.
  17. Ubicación del paciente en sus vivienda en áreas de mayor ventilación y que penetre la luz solar (medidas de Control de Infecciones a nivel comunitario).
  18. Valoración psiquiátrica mensual.
  19. Evitar el abandono de los pacientes (consejería)
  20. Audiometría cada tres meses
  21. Ajustar las dosis del medicamento de acuerdo al peso.
  22. En los Fracagos al Esquema DOTS-PLUS, informar para enviar cultivo de Drogosensibilidad para Drogas de Segunda Línea en el Laboratorio Supranacional de México.
  23. Cualquier duda interconsulta con Hospital Rosario Lacayo. <sup>(9,11)</sup>

### **Monitorización durante el tratamiento**

La duración de éste esquema será hasta de 18 meses después de la conversión del esputo (cultivo negativo). Se considera que se ha logrado conversión del cultivo cuando se reportan 2 muestras consecutivas de cultivos negativos.

- La fase intensiva (al menos 6 meses), se mantendrá hasta que haya conversión del cultivo. Las dosis serán calculadas en base al peso del paciente y revisadas mensualmente atendiendo a las variaciones del peso. Estas se administrarán de lunes a sábado. La Etionamida y cicloserina se administrarán diariamente en dos dosis divididas. Todo paciente que esté tomando Cicloserina debe ser valorado periódicamente por el psiquiatra. El monitoreo en la fase inicial es mensual: valoración clínica, hemograma y bioquímica, BAAR y cultivo.
- Las hormonas Tiroideas y RX Tórax se realiza cada tres meses.
- Dicho esquema, por lo menos la primera fase, será administrado intrahospitalariamente en el Sanatorio “Rosario Lacayo” de León, previa coordinación con el Responsable del Componente TB del SILAIS de procedencia del caso y con el Comité MDR-TB correspondiente para su seguimiento.
- La Fase de Continuación puede ser ambulatoria y el monitoreo se recomienda cada 2 a 3 meses: valoración clínica, hemograma y bioquímica, BAAR y cultivo.
- Las hormonas Tiroideas y RX Tórax se recomienda realizar cada seis meses.

## **TB-XDR**

Todos los casos XDR-TB deben recibir un tratamiento individualizado, siguiendo los principios expresados previamente. Todos los casos XDR-TB, incluso aquellos con peor patrón de resistencias tienen una posibilidad de CURA con un manejo adecuado, si existe disponibilidad de drogas.

**La cirugía:** tiene una indicación excepcional en la TB-MDR. Tan solo podría indicarse en aquellos casos, para los cuales se disponen de muy pocas drogas efectivas, para lesiones muy localizadas y cuando existe una suficiente reserva respiratoria tras la resección, todas estas son situaciones muy raras.

## **MANEJO DE LA TB-MDR EN SITUACIONES ESPECIALES**

- a. Abordaje para el manejo de la TB MDR en niños.

Hay pocos datos de la incidencia de TB-MDR en niños. La tasa de transmisión de TB-MDR desde un adulto infectado a un niño es el mismo que entre adultos. Los niños tienen mucho menor riesgo de desarrollar resistencia adquirida, ya que su carga bacilar es mucho menor. La mayoría de los casos de TB-MDR en niños son resistencia primaria. Se trata de caso siempre una drogo-resistencia nueva por transmisión. Los niños con mayor riesgo son los contactos de pacientes TB-MDR y los niños que viven en “focos endémicos” de TB-MDR.

La enfermedad en niños usualmente (>90%) se desarrolla en los primeros 12 meses de infección. Es más difícil que el niño transmita el bacilo, dado la naturaleza Paucibacilar de la enfermedad primaria, pero es posible en caso de enfermedad pulmonar Cavitarias.

La confirmación Bacteriológica es más difícil en niños, tienen menor carga bacilar, la tos es menos potente, hay más casos extra pulmonares y los estudios de imágenes (RX y CT) juegan un papel importante. Incluso en los mejores escenarios los cultivos son positivos en menor de 50% (y en menor de 5% en escenarios bajos), sin embargo, hay que tratar de confirmar la TB-MDR y hacer también Test de susceptibilidad. No hay diferencia clínica ni radiológica entre la TB Drogo-sensible y la TB drogo-resistente. Hay situaciones que hagan sospechar drogo-resistencia en TB: el niño empeora durante el tratamiento, hubieron fallos en la adherencia al tratamiento, el caso Índice adulto con un patrón de susceptibilidad desconocido es un fracaso al tratamiento acortado o un caso de retratamiento o un caso TB crónico.

El manejo de un niño con TB-MDR tiene que ser en un hospital especializado para TB-MDR. Es esencial garantizar un tratamiento diario en TDO. Hay que utilizar por lo menos 3 o más drogas que hayan sido reportadas como susceptibles o que el paciente no haya utilizado previamente. Hay que utilizar el patrón de susceptibilidad del adulto Índice si está disponible.

Teóricamente un Régimen para TB-MDR en Niños lleva los mismos principios que para los adultos. Probablemente tres drogas serían suficientes por la baja carga bacilar. Hay que utilizar las DPL a las que el paciente sea sensible o según el patrón de susceptibilidad en el caso Índice. Hay que administrar una droga inyectable (amino glucósido o Cm), una quinolonas (se puede usar), y una o dos de las otras DSL (Cs, Eth, PAS). La duración del Tratamiento no está bien definida, las dosis son diario, por 6 días a la semana, y se debe continuar el tratamiento por 12-18 meses después del primer cultivo negativo.

El control de infección a nivel familiar es crucial especialmente en entornos con alto VIH. Igualmente la consejería a los padres en cada visita para apoyo, investigación de efectos adversos y reforzar la importancia de la adherencia.

b. Manejo de la TB-MDR en el embarazo.

El embarazo en si no tiene un aumento de riesgo para TB activa. Tampoco aumenta el riesgo de recaída, si la TB fue adecuadamente tratada. La presentación clínica en el embarazo no está alterada. Pero por otro lado, si una TB en una embarazada no se trata, aumenta de manera significativa la morbilidad y mortalidad materno-infantil, aún peor en casos de TB-VIH.

A todos los casos TB-MDR de mujeres en edad reproductiva que van iniciar el Tratamiento TB-MDR, hay que hacer la prueba de embarazo. Si está negativa, se recomienda planificación familiar. Si está positiva, hay que hacer control prenatal. Siempre hay que hacer la prueba de VIH.

El embarazo no es contraindicación para la terapia de la TB-MDR. En realidad, la información sobre la seguridad/uso de las DSL en el embarazo es limitada. Se debe siempre evaluar los riesgos/beneficios para el feto y la madre. Idealmente se recomienda iniciar tratamiento de TB-MDR en el segundo trimestre, a menos que existe un alto riesgo de agravarse o morir: enfermedad avanzada, VIH+, etc... Para Ciclocerina y los Fluroquinolonas y PAS, no hay evidencia de toxicidad fetal. Para los amino glucósidos (S, Km, Am) está documentada la ototoxicidad, que ocurre en las primeras 20 semanas. Con Cm hay menor ototoxicidad, y sería la mejor elección si se necesita un inyectable. Habrá que evitar la Ethionamida si se puede elaborar un régimen efectivo sin su uso. Se recomienda el uso de Piridoxina (<150 mg) en todos los pacientes con ETH / Cs y probablemente con INH en alta dosis. <sup>(6, 9,11)</sup>

c. Manejo de la TB-MDR en la lactancia.

En el periodo postparto, la transmisión de bacilos durante la lactancia es nula si la madre es BK negativa. (Ideal cultivo-negativo). Si la madre es BK-positiva, existe un riesgo real de transmisión. En esta situación hay varias alternativas para evitar o disminuir la transmisión: uso de leche artificial, separación de madre y bebe en diferentes dormitorios, uso de respiradores N95 en caso de contacto próximo, por último taparse la boca y nariz con un pañuelo. Es muy importante el seguimiento estrecho del bebe sobre todo si la madre sigue BK+ tras nacer.

#### d. Manejo de la TB-MDR en VIH.

Recuérdense que los pacientes VIH+ tienen más riesgo de infectarse, más riesgo de enfermarse, más riesgo de recaer y también más riesgo de morir tanto de la TB sensible como drogo resistente. La TB es la principal causa de muerte por VIH. Un coinfectado con TB-MDR/VIH transmite por igual los bacilos, aunque por menos tiempo, porque se muere antes, ya que tiene menos opciones terapéuticas. El infectado por VIH es un huésped perfecto para los bacilos drogoresistentes, pues se infecta y se enferma más por lo tanto aumenta la circulación de la cepa. El VIH puede ser un gran aliado en la explosión de la MDR/XDR. Por lo tanto es muy importante el control de infección para evitar una epidemia MDR.

Un diagnóstico de TB (tanto sensible como resistente) en una persona VIH+ es una indicación de iniciar cuanto antes terapia antirretroviral y quimioprofilaxis con cotrimoxazol. Las interacciones entre las drogas ARV y DSL son poco conocidas. De hecho, existe más riesgo de reacciones adversas y de toxicidad en combinar ambas terapias.

Un enfoque psicosocial adecuado en los pacientes con TB/VIH es doblemente importante ya que estos pacientes tienen doble estigma en la sociedad.

#### e. Manejo de la TB-MDR en diabetes mellitus.

Los pacientes con diabetes mellitus tienen 3 a 5 veces más riesgo de enfermarse de TB activa. A veces puede haber más dificultades en diagnosticar la TB en este tipo de pacientes por presentaciones menos típicas como una RX atípica, una TB extra pulmonar, entre otras.

Prácticamente no hay estudios sobre la incidencia de TB-MDR en pacientes diabéticos.

Pacientes diabéticos que reciben tratamiento TB-MDR, tienden a presentar más reacciones adversas y complicaciones, como insuficiencia renal, neuropatía, entre otras. Es muy importante un monitoreo clínico y de laboratorio de los efectos adversos, sobre todo para la insuficiencia renal y un control adecuado de la glucemia. Los resultados de tratamiento pueden ser peores, hasta un 25% podría fallecer, generalmente son pacientes de una mayor edad lo que dificulta aún más el manejo.

f. Tratamiento de la TB-MDR en insuficiencia hepática.

En el régimen de tratamiento de la TB sensible en pacientes con insuficiencia hepática (muchos de ellos son alcohólicos severos o pacientes con hepatitis crónica B o C, este último es frecuente en VIH+) hay que evitar las drogas hepatotóxicas, como Z y H. Se puede usar drogas con eliminación renal (E y S) o RIF si no hay colestasis. El esquema es lo siguiente: 2 RES/10 RE. Hay que considerar evitar RIF en el peor escenario. En esta situación el esquema podría ser: 4ESOf/14EOf.

Respecto a las drogas de segunda línea, Ethionamida, Protionamide y PAS pueden ser también hepatotóxicas, aunque menos que las drogas de primera línea. Es raro que las fluoroquinolonas provoquen una hepatitis.

Siempre se necesita un seguimiento muy de cerca con los test hepáticos y el paciente puede presentar más reacciones adversas o complicaciones.

#### g. Tratamiento de la TB-MDR en insuficiencia renal

En el tratamiento de la TB sensible, H y R no necesitan ajustes de dosis en insuficiencia renal. Se debe evitar las drogas que se eliminan por vía renal (E y S).

El esquema propuesto es 2HRZ/4HR.

En caso de las drogas de segunda línea: S, Am, Km, y menos Cm son nefrotóxicas. Hay que hacer ajustes en las dosificaciones y tener un monitoreo clínico y de laboratorio muy de cerca. <sup>(19, 20)</sup>

#### **Manejo de contactos de TB-MDR**

El control de foco a los contactos de un paciente TB-MDR es muy importante, es una situación de emergencia. La primera pregunta que debemos hacer es si el contacto ha sido infectado. El riesgo de infección depende, entre otros, de la transmisibilidad: contacto cercano, contacto prolongado, estado inmune del huésped, actitudes de la fuente de infección, entre otros.

Todos los contactos cercanos al paciente MDR deben ser investigados y evaluados para TB activa. Si el contacto parece tener TB activa (SR+14 es el síntoma más frecuente), hay que estudiarle al fondo: BAAR, cultivo, RX y test de susceptibilidad. Mientras que esperamos los resultados de los test de susceptibilidad, muchas veces es necesario iniciar un régimen terapéutico. Ya que es de suma importancia no retrasar el tratamiento.

En realidad tenemos varias opciones de tratamiento: proporcionar un tratamiento de caso nuevo; proporcionar un re-tratamiento; proporcionar un tratamiento TB-MDR estandarizado; proporcionar un tratamiento individualizado según el patrón de resistencias del caso Índice o del patrón de resistencias más prevalente en la

comunidad. El tipo de tratamiento que seleccionamos dependerá de la siguiente pregunta: ¿Quién es la fuente de infección?, ¿Es susceptible o MDR?, ¿El contacto fue infectado por el bacilo hace tiempo de otra fuente?, ¿El contacto fue infectado por el bacilo de otra fuente después del contacto con un paciente MDR?, ¿La infección por el bacilo del contacto ocurrió mientras la enfermedad era todavía susceptible y no MDR?, ¿El contacto fue infectado con bacilos resistentes a H y R?, ¿También existe la probabilidad de reinfección?..

La gran mayoría de los contactos pueden ser MDR, por lo tanto muchas veces tenemos que iniciar un régimen empírico basado en el patrón de resistencia del caso Índice o en el patrón más común de resistencia en la comunidad.

En niños con TB activa hay que sospechar MDR-TB en las siguientes situaciones: un niño contacto cercano a un paciente MDR; un niño contacto de un paciente TB que murió mientras estaba bajo tratamiento cuando hay razones para sospechar que tenía MDR; niños con TB bacteriológicamente confirmada que no responden a drogas de primera línea que fueron dado bajo TDO.

A todos los contactos que no tienen TB activa, hay que dar un seguimiento muy cuidadoso.

No está recomendada la aplicación de quimioprofilaxis con H ya que existe resistencia. Otros regímenes con E y Z ó con FQ y Z, están bajo estudio, pero hasta ahora no han sido recomendado ya que presentan una mala tolerancia y un alto porcentaje de abandono. <sup>(19)</sup>

## Gestión y Análisis de Información

### a. Herramienta y Evaluación y Monitoreo de TB-MDR/XDR.

Esta herramienta analítica aborda dos preguntas importantes con el control de Tuberculosis resistente a múltiples medicamentos (TB-MDR Y TB-XDR) a nivel Nacional:

1. ¿Existen deficiencias altamente prioritarias en el programa DOTS que deban ser corregidas a fin de prevenir el desarrollo de casos de TB-MDR Y TB-XDR?
2. ¿Qué áreas de prioridad alta deberían tratarse para mejorar el diagnóstico y tratamiento de TB-MDR y TB-XDR?

Esta herramienta es utilizada por el Componente Nacional de Tuberculosis, consultores, agencias donantes, cuyos propósitos:

- Elaborar planes Nacionales para la prevención y control de la TB-MDR y TB-XDR.
- Proporcionar información de Línea de Base y monitorear avances.
- Proporcionar datos y análisis para la preparación de propuesta del Comité TB-MDR Nacional.
- Proporcionar información de guía para las solicitudes de asistencia técnica externa.
- Proporcionar información de guía para las inversiones de las agencias donantes para las intervenciones de TB-MDR y TB-XDR.

La herramienta ha sido diseñada tomando en cuenta los lineamientos existentes sobre el manejo de TB-MDR y TB-XDR, incluyendo los lineamientos para el manejo programático de Tuberculosis resistente a medicamentos. Por medio de esta herramienta recolectamos datos claves que son los indicadores de riesgo mas inmediatos de nuestro país para casos de TB-MDR/XDR, como los resultados del

tratamiento para Tuberculosis (particularmente cuando los datos de vigilancia de resistencia a medicamentos no están disponibles o son de alcance limitado).

La herramienta utiliza los seis elementos de Alto a la TB, para recolectar datos sobre factores que potencialmente contribuyen a la generación de estas deficiencias de manera que estos factores puedan ser identificados, priorizados y utilizados para el desarrollo de un plan de acción a fin de mejorar el desempeño.

Este sistema de Información está compuesto de formularios que son útiles para evaluar el desempeño y control de la Tuberculosis, se trata de llenar la información estandarizada en toda la región, para que sea un sistema único de información y nos permita ir evaluando la magnitud del problema.

### **Reacciones adversas más frecuentes:**

#### **Interacciones con alimentos:**

- Fármacos que se puede administrar con alimentos: Rifabutina, Pirazinamida, Etambutol, Quinolonas (evitar lácteos, antiácidos, y Fe), Etionamida (con comida ligera)
- Fármacos que hay que administrar sin alimentos (una hora antes o dos horas después de comer): Isoniazida, Rifampicina, Tuberculostáticos de segunda línea.
- 

Aunque se recomienda la toma de H y R en ayuno, se puede administrar ambos medicamentos con un leve desayuno.

#### **2. Frecuencia de efectos adversos**

Las reacciones adversas medicamentosas son frecuentes, y con drogas de segunda línea más aún, hasta el 50% y más. Los efectos adversos más comunes en 5 proyectos DOTS PLUS fueron: náusea/vómitos 32.8%; diarrea 21.1%; artralgias 16.4%; mareo/vértigo 14.3%; pérdida de audición 12.0%. El 2% de los pacientes pararon el tratamiento y el 30% necesitaron suspender al menos 1 droga.

## Efectos adversos más frecuentes, drogas frecuentemente involucradas y manejo adecuado

Recuérdense que todas las drogas pueden dar hipersensibilidad.

Efecto adverso	Medicamentos presuntamente causales	Estrategias de manejo	Observaciones
<b>Crisis convulsivas</b>	Cs, H, fluoroquinolonas	<p>Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal en espera de que se resuelvan las convulsiones si esto no compromete el régimen.</p> <p>Inicie un tratamiento anticonvulsivo (por ejemplo, fenitoína, ácido valproico).</p> <p>Aumente la Piridoxina hasta la dosis diaria máxima (300 mg por día).</p>	<p>Los anticonvulsivos se mantienen en general hasta finalizar el tratamiento de la TB-MDR o hasta que se suprima el medicamento que se presume causal.</p> <p>Los antecedentes de trastorno convulsivo no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí si las crisis convulsivas se controlan bien o si se está administrando al paciente terapia anticonvulsiva.</p> <p>Los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos pueden correr mayor riesgo de presentar crisis convulsivas durante la terapia de la TB-MDR.</p>
<b>Neuropatía Periférica</b>	S, H, Km, Am, Cm, Mfx, Th, Cs, Eth, Ofx, Lfx, Cx, Lzd	<p>Aumentar Piridoxina a 300 mg diarios.</p> <p>Cambiar el inyectable a Cm si es posible.</p> <p>Ejercicio físico, focalizado en la región afectada.</p> <p>Valorar comenzar tratamiento con antidepresivos Tricíclicos</p>	<p>Los pacientes con co-morbilidad (por ejemplo, diabetes, VIH, alcoholismo) pueden tener mayores probabilidades de contraer neuropatía periférica, pero estas afecciones no son contraindicaciones para el uso de los medicamentos mencionados aquí.</p> <p>La neuropatía puede ser irreversible,</p>

		<p>como el amitriptilina. Los antiinflamatorios no esteroideos o el paracetamol pueden contribuir a aliviar los síntomas.</p> <p>Suspender la droga si no compromete el Régimen.</p> <p>Comenzar Tratamiento con gabapentina.</p>	<p>pese a lo cual algunos pacientes pueden sentirse mejor al interrumpir la administración de los medicamentos causales.</p>
<p><b>Hipoacusia y trastornos vestibulares</b></p>	<p>S, Km, Am, Cm, Clr</p>	<p>Si posible, cambiar Inyectable a Cm</p> <p>Suspender la Droga Sospechosa si esto no compromete el Régimen.</p> <p>Administrar 3 veces por semana si provees largo tiempo de tratamiento o factores de riesgo previo</p>	<p>Los enfermos con exposición anterior a los amino glucósidos pueden tener hipoacusia inicial. Entonces puede ser útil hacer una audiometría al comenzar el tratamiento contra la TB-MFR.</p> <p>La hipoacusia suele no ser reversible.</p> <p>El riesgo de hipoacusia adicional debe sopesarse frente a los riesgos de suspender la administración del medicamento inyectable en pleno tratamiento.</p>
<p><b>Síntomas Psicóticos</b></p>	<p>Cs, Of, Lfx, Cfx, H, Th</p>	<p>Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal durante un breve período (1-4 semanas) mientras se controlan los signos psicóticos.</p> <p>Inicie un tratamiento antipsicótico.</p> <p>Reduzca la dosis del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.</p> <p>Interrumpa la administración del</p>	<p>Aconsejable valoración psiquiátrica previo uso de estas drogas.</p> <p>Algunos pacientes tendrán que seguir tratamiento antipsicótico durante toda la terapia de la TB-MDR.</p> <p>Los antecedentes de enfermedades psiquiátricas no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí, pero pueden aumentar la probabilidad de aparición de signos psicóticos durante el tratamiento.</p>

		medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.	Los signos psicóticos son generalmente reversibles una vez finalizado el tratamiento de la TB-MDR o al dejar de administrar el medicamento causal.
<b>Depresión</b>	Cs, Ofx, Lfx, Cfx, H, Th, H, Eth /Pth	Comenzar tratamiento antidepresivo Suspender Droga Sospechosa si esto no compromete tratamiento. Plantear alternativas que ayuden a mejorar las condiciones socioeconómicas (incentivos económicos y alimenticios).	No hay que subestimar las circunstancias socioeconómicas y las enfermedades crónicas como factores contribuyentes a la depresión. Los síntomas depresivos pueden fluctuar durante la terapia y mejorar a medida que la enfermedad se va tratando con éxito. Los antecedentes de depresión no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí, pero pueden aumentar la probabilidad de que se produzca depresión durante el tratamiento.
<b>Hipotiroidismo</b>	PAS, Th, Eth, Pth	Comenzar Tratamiento con Tiroxina Cambiar la droga por otra de similar eficacia	Reversible al suspender la droga Más frecuente al asociar PAS + Th o Eth/Pth +PAS
<b>Gastritis</b>	PAS, Th, H, Eth, Pth, Cfz, Z	Bloqueantes H2, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos. Suspender la droga sospechosa durante periodos cortos de tiempo (7-10 días) y re-introducir a dosis crecientes. Suspender la droga si esto no compromete el régimen.	Son rarísimas las complicaciones severas de la gastritis como hematemesis, melena, etc. Cuidado con los anti-ácidos no interfieran con la absorción de la droga anti-TB Reversible tras suspender la Droga Sospechosa.
<b>Hepatitis</b>	Z, H, R, Th, Of, Lx,	Suspender tratamiento hasta	Analizar cuidadosamente los

	Cx, Eth, PAS	<p>normalización de las transaminasas.</p> <p>Descartar otras posibles causas de Hepatitis.</p> <p>Considere la posibilidad de suspender permanentemente el medicamento probablemente causal. Reintroduzca los demás medicamentos, uno cada vez, comenzando con los más hepatotóxicas, al tiempo que vigila la función hepática.</p> <p>La reintroducción progresiva de una droga no debe superar los 7 a 10 días.</p>	<p>antecedentes de hepatitis para determinar los medicamentos más probablemente causales, que se evitarán en tratamientos futuros.</p> <p>Generalmente reversible al interrumpir el medicamento presuntamente causal.</p>
<b>Nefrotoxicidad</b>	S, Km, Am, Cm	<p>Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal.</p> <p>Considere la posibilidad de usar capreomicina si el medicamento inyectable utilizado previamente en el tratamiento hubiera sido un amino glucósido.</p> <p>Considere 2 a 3 tomas por semana si el medicamento es esencial para el tratamiento y el paciente lo tolera (vigile estrechamente la creatinina).</p> <p>Ajuste todos los antituberculosos en función del aclaramiento de creatinina.</p>	<p>Los antecedentes de diabetes o nefropatía no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí, aunque pacientes con esta comorbilidad pueden correr mayor riesgo de presentar insuficiencia renal.</p> <p>La insuficiencia renal puede ser permanente.</p>

<b>Desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia e hipomagnesemia)</b>	Cm, Km, Am, S	<p>Controle el potasio.</p> <p>Si el potasio está bajo, controle también el magnesio (y el calcio, si se sospecha hipocalcemia).</p> <p>Reponga los electrolitos necesarios.</p>	<p>Si hay hipopotasemia grave, considere la hospitalización.</p> <p>La amilorida 5-10 mg por día o la espironolactona 25 mg por día pueden reducir las pérdidas de potasio y de magnesio y son útiles en casos refractarios.</p>
<b>Neuritis óptica</b>	E, Eth /Pth	<p>Interrumpa la administración de E.</p> <p>Envíe al paciente a un oftalmólogo.</p>	<p>Generalmente reversible al interrumpir la administración de E.</p> <p>Existe algún informe de casos de neuritis óptica atribuidos a la estreptomicina.</p>
<b>Artralgias</b>	Z, Ofx, Lfx, Cfx	<p>Iniciar ejercicios físicos</p> <p>Inicie un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.</p> <p>Reduzca la dosis del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.</p> <p>Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.</p>	<p>Los síntomas de artralgia suelen disminuir con el transcurso del tiempo, aun sin intervención.</p> <p>Los niveles de ácido úrico pueden elevarse en los pacientes que toman Pirazinamida. En esos casos, el alopurinol parece no corregir los niveles de ácido úrico.</p>
<b>Náuseas y Vómitos</b>	PAS, TH, H, Eth, Cfx, Z	<p>Re-hidratación</p> <p>Iniciar tratamiento antiemético</p> <p>Suspender la droga si esto no compromete el régimen</p>	<p>Suelen aparecer muy pronto en el Tratamiento y se suele controlar bien con buen tratamiento de soporte.</p> <p>Los electrolitos deben ser monitoreados y corregidos</p> <p>Reversible al suspender la droga</p>

**TRATAMIENTOS AUXILIARES EMPLEADOS PARA LOS EFECTOS SECUNDARIOS**

<b>Indicación</b>	<b>Medicamento</b>
<b>Náuseas, vómitos, trastornos gástricos</b>	Metoclopramida, dimenhidrinato 50mg, proclorperazina, prometazina, subsalicilato de bismuto
<b>Pirosis, hiperclorhidria, acidez de estómago, úlcera</b>	Bloqueadores H2 (ranitidina, cimetidina, famotidina, etc.), inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol, lansoprazol, etc.) Evite los antiácidos, porque pueden disminuir la absorción de fluroquinolonas
<b>Candidiasis oral (paciente no infectado por VIH)</b>	Fluconazol o clotrimazol
<b>Diarrea</b>	Loperamida
<b>Depresión</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)
<b>Ansiedad grave</b>	Lorazepam, diazepam, clonazepam
<b>Insomnio</b>	Dimenhidrinato
<b>Psicosis</b>	Haloperidol, clorpromacina, risperidona (considere la benzotropina o el biperideno para prevenir efectos extrapiramidales)
<b>Crisis convulsivas</b>	Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital
<b>Profilaxis de las complicaciones neurológicas de la cicloserina</b>	Piridoxina (vitamina B6) 50 mg (por cada 250 mg de cicloserina)
<b>Neuropatía periférica</b>	Amitriptilina
<b>Signos vestibulares</b>	Meclizina, dimenhidrinato, proclorperazina, prometazina
<b>Dolores osteomusculares, artralgias, cefaleas</b>	Ibuprofeno, paracetamol, codeína
<b>Reacciones cutáneas, prurito</b>	Crema de hidrocortisona, calamina, caladryl loción
<b>Reacciones de hipersensibilidad</b>	Antihistamínicos (difenhidramina, clorfeniramina dimenhidrinato), corticosteroides (prednisona, dexametasona)
<b>Broncoespasmo</b>	β-agonistas por inhalación (salbutamol, etc.), corticosteroides por inhalación (beclometasona, etc.), esteroides orales (prednisona), esteroides inyectables (dexametasona, metilprednisolona)
<b>Hipotiroidismo</b>	Levotiroxina
<b>Pérdida de electrolitos</b>	Reposición de potasio y magnesio

## DISEÑO METODOLÓGICO

**Área de estudio:** El presente estudio se realizó en el Sanatorio Hospital Rosario Lacayo de referencia nacional, ubicado en la ciudad de León, contiguo al antiguo Hospital San Vicente, León - Nicaragua, teniendo como población objetivo a los pacientes que recibieron algún esquema de tratamiento, normado por el Ministerio de Salud, por lo que están inscritos en el Programa DOTS-TAES y DOTS –PLUS.

**Tipo de Estudio:** Se diseñó un estudio analítico, Caso-Control, para medir la asociación entre diversos factores de riesgo definidos en la investigación y la posibilidad de desarrollar la enfermedad.

**Período de estudio:** Se llevó a cabo tomando en cuenta la fecha de enero 1,998 a julio 2012.

**Fuente:** El instrumento de recolección de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas en cada expediente. Se seleccionaron los cultivos de Mycobacterium y Drogosensibilidad, provenientes del Laboratorio de Bacteriología (realizados en el CNDR). Se incluyeron datos de Laboratorio clínico, datos del Departamentos de Estadísticas y Epidemiología, y de nuestro Laboratorio del hospital Rosario Lacayo tomamos los exámenes directos (baciloscopia), seleccionando así los casos y los controles.

**Definición de Caso:** de TB de localización anatómica pulmonar con resistencia combinada a Rifampicina e Isoniazida, confirmadas por el laboratorio e ingresados en el hospital Rosario Lacayo, en el periodo enero 1998 a julio 2012.

**Definición de Controles:** Pacientes con Tuberculosis pulmonar sensibles a los medicamentos antituberculosos de primera línea, demostrados por laboratorio (Cultivo

de Mycobacterium de Drogo sensibilidad), ingresados en el Hospital Rosario Lacayo, en el periodo de enero 1,998 a julio 2012. En base a los criterios señalados se seleccionó 140 casos y 2 controles por caso.

La selección de los controles se realizó por muestreo aleatorio estratificado por año. Para la selección de controles se elaboró una base de datos única con todos los casos de TBP de los SILAIS, en el período enero 1998 a Julio 2012 y que cumplirán la definición de control adoptada. La base de datos confeccionada con los casos de TB sensibles de los SILAIS, tenía un aproximado de 4,400 para los 15 años incluidos, de donde se tomaron por muestreo aleatorio estratificado por año de notificación, 280 controles

#### **Criterios de inclusión:**

Para investigar los Factores de riesgo asociados a Tuberculosis Multidrogoresistente, se incluyeron en el estudio todos los casos (140) con Diagnostico de Tuberculosis Multidrogoresistente, diagnosticados por cultivo de Mycobacterium y Drogosensibilidad, en grupos etareos de 15 a 65 años y más; en los 17 SILAIS, de las regiones del pacifico, central y las 3 regiones especiales durante el año de enero 1998 a julio 2012.

También incluimos en el estudio a 280 controles con Diagnostico de Tuberculosis Pan Sensible, en pacientes de 15 a 65 años y más, diagnosticados por cultivo y baciloscopía.

#### **Criterios de exclusión:**

Para investigar los Factores de riesgo asociados a Tuberculosis Multidrogoresistente, se excluyeron en el estudio todos los pacientes menores de 15 años ingresados en el Hospital Rosario Lacayo en el periodo en estudio y pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Extremadamente resistente (TB-XDR) y TB Extra-pulmonar.

## Operacionalización de las variables

1. Características de la población en estudio			
<b>Edad</b>	Años cumplidos	Numérica	Abierta
<b>Sexo</b>	Diferenciación de género dentro de la especie humana	Nominal	Femenino Masculino
<b>Procedencia</b>	Lugar de origen del paciente	Nominal	Urbano Rural
<b>Ocupación</b>	Actividad a la que se dedica el paciente antes de su ingreso	Nominal	Ama de casa Comerciante Obrero Técnico Profesional Otros.
2. Historia de la enfermedad y tratamiento			
<b>Tiempo diagnóstico de inicio de Síntomas</b>	Indicador del tiempo transcurrido entre la enfermedad y el diagnóstico	Numérica	Abierta
<b>Número de cruces en BAAR al ingreso</b>	Resultado de la baciloscopia realizada antes de iniciar el tratamiento.	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ninguna: Ausencia de bacilos por 100 campos examinados.</li> <li>- Una: Diez a noventa y nueve BK por 100.</li> <li>- Dos: Uno a diez BK por campo.</li> <li>- Tres: Más de diez BK por campo.</li> </ul>
<b>Lesiones Cavitarias</b>			Si

<b>extensas</b>			No
<b>Abandono</b>	Paciente que no acude a recibir su tratamiento por un periodo igual o mayor a un mes consecutivo (30 dosis)	Catagóricas	Si No
<b>Recaída</b>	Paciente que, habiendo sido declarado curado de TB después de un tratamiento antituberculoso completo, presenta nuevamente baciloscopía positiva.	Catagóricas	Si No
<b>Fracaso</b>	Paciente que presenta dos o más cultivos positivos separados por 30 días en los últimos meses de tratamiento o aquel paciente al que se le suspenda tratamiento por intolerancia o falta de respuesta.	Catagóricas	Si No
<b>Tratamiento supervisado no</b>	Paciente que haya recibido Fases de algunos de los esquemas de tratamiento sin supervisión del personal de salud cuando la norma lo exige.	Catagóricas	Si No
<b>Contacto</b>	Cercanía o intensidad de la exposición a un paciente TB-MDR, la cual puede evaluarse documentando las horas de exposición acumulada y sitios de exposición.		Si No
<b>Retratamiento más de una ocasión en una</b>	Paciente con historia de haber recibido el retratamiento en más de una ocasión o repetitivamente por	Catagóricas	Si No

		diversas situaciones.		
<b>Tratamiento irregular</b>		Paciente que presente inasistencias repetidas menores a 30 días y/o por falta de suministro en unidad de salud.	Categóricas	Si No
<b>Comorbilidades</b>		Alguna enfermedad que presente el paciente antes del tratamiento o que se presente durante el tratamiento no relacionada al mismo.	Nominal	-Diabetes Mellitus -IRC -HIV -Enfermedad hepática -Otras
<b>Hábitos saludables</b>	<b>no</b>	Actividades que realiza el paciente que atente contra su salud	Nominal	-Alcoholismo -Drogas -Tabaquismo -Vagancia habitual

## VI. RESULTADOS

1. De los 140 casos 92 (65.2%) fueron de sexo masculino y 48 (34.7%) de sexo femenino, teniendo similar porcentaje en los casos que en los controles ya que en este último, de los 280 controles 180 (65.2%) de sexo masculino y 96 (34.7%) de sexo femenino. El grupo etáreo más afectado es similar en los casos como en los controles, en relación a los casos, el grupo etáreo de 25 a 54 años corresponde al 65.5%, de éstos el más afectado es el de 25 a 34 con 24.2% . En los controles el grupo etáreo de 25 a 54 es el más afectado con el 62.2% y de éstos coincidentemente el grupo de 25 a 34 con el 23.9%. En relación a la procedencia tanto en casos como en controles, predomina la urbana con 60.8% y 65.9% respectivamente. Con respecto a la ocupación predominó en ambos el desempleo con un 40.5%. (ver tabla 1)
2. Como factores de riesgo asociados a TB-MDR fueron estudiadas los antecedentes de tratamiento para TB-MDR, Fracaso a categoría II, Fracaso a categoría I, los antecedentes personales y familiares de Tuberculosis (contactos), la comorbilidad por Diabetes, la infección por VIH ,falta de supervisión del tratamiento, abandonos, recaídas, tener lesiones Cavitarias extensas y el alcoholismo. (ver tabla 2).

Entre los factores de riesgo que identificamos se encuentra el 31.4 % de los casos habían fracasado al tratamiento de esquema categoría II o retratamiento; en los controles fue el 9.2%.El 55.7 % de los casos (78/140) habían tenido contacto domiciliario previo con pacientes TB-MDR, en tanto que en los controles fue de 29.2% .20% de los casos 28/140 había tenido antecedentes de contacto extra domiciliario ,OR=1.75 (p=0.05) circunstancia asociada a la TB-MDR;24.2 % (34/140) fracasaron a categoría I y en los controles fue de 4.6%.el factor de riesgo abandono lo observamos en un 47.1 %, mientras que en los controles fue de 13.9 %.

En el 20.7 % de los casos el factor de riesgo fue la Recaída, en los controles observamos un 11.07%. Pacientes presentando Diabetes tipo II como factor de riesgo se presentó en el 44.2% de los casos y en 13.7 % de los controles.

Lesiones Cavitarias extensas mostraron 70% de factor de riesgo para TB-MDR en los casos y 25.7 % en los controles.

El 33.57% de los casos tenían como factor de riesgo el alcoholismo y en los controles fue de 25.7%.

Tener un familiar fallecido por TB-MDR fue factor de riesgo en 3.7 % en los casos y 2.5% en los controles.

Ser trabajador de la salud se presentó como factor de riesgo en el 5% de los casos y en los controles fue de 2.5%

Encontramos que en 5.7% tenían como factor de riesgo el tratamiento no supervisado en los casos y de 2.5% en los controles.

En el 2.8% de los casos tenían como factor de riesgo el VIH y 7.8% en los controles.

Se estudiaron las causas de abandono, encontramos con mayor frecuencia en los casos el alcoholismo en 47 pacientes (33.5%) y 49 en los controles (17.5%); reacciones adversas en 32 casos y en 39 controles para un 32% y 13% respectivamente. Falta de consejería en el 10% de los casos y 9% de los controles, entre otras de menor relevancia. (Ver tabla 4)

3. Se midió el grado de asociación entre los factores de riesgo asociados a TB-MDR. . Se encontró una fuerza de asociación con un OR= 4.48 y (p:0.000), en los pacientes que fracasaron al esquema categoría II (retratamiento) que era el 31.4% de los casos, incrementando 4.48 veces el riesgo de ser

Multidrogoresistente; observamos una fuerza de asociación significativa (OR=3.04) y  $p < 0.000$ , en el factor de riesgo de contactos domiciliarios, que se presentó en el 55.7% de los casos, lo que aumenta el riesgo de adquirir TB-MDR en 3 veces más posibilidades en los casos, que en los controles; observamos una fuerza de asociación con OR= 1.75 ( $p:0.05$ ) en pacientes con antecedentes de contacto extra domiciliario, circunstancia asociada a TB-MDR; encontramos una fuerte asociación con OR= 6.59 ( $p:0.000$ ) en los casos que tenían como factor de riesgo, antecedente de fracaso a categoría I (esquema acortado), presentándose en un 24.2%. En relación al factor de riesgo recaída, observamos un OR=2.10 ( $p: 0.01$ ), circunstancia que nos revela una asociación significativa, lo que corresponde al 20.7% de los casos; observamos una fuerte asociación a TB-MDR, en los casos que tenía Diabetes tipo II como factor de riesgo, con OR= 5.06 ( $p: 0.00$ ) lo que representó un 44.2%. Identificamos una fuerte asociación en los casos que tenían como factor de riesgo Lesiones Cavitarias extensas dándonos un OR=6.74 ( $p: 0.000$ ) lo que correspondió a un 70%. Se demostró asociación, OR=2.38 ( $p: 0.000$ ), en los casos que presentaron como factor de riesgo el antecedente de alcoholismo que fue de un 33.5% de los casos. Los antecedentes de tener un familiar fallecido, tratamiento no supervisado y asociada comorbilidad con VIH, tuvieron frecuencias mínimas, no significativas. (ver tabla 2).

## VII. DISCUSION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

En este estudio, hemos analizado los principales Factores de Riesgo que tienen la probabilidad de crear resistencia a los Fármacos antituberculosos de Primera Línea.

Los pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente tuvieron el promedio de edad similar que los controles (25-44años, 47.14 % y controles 45%); la distribución por sexo en los casos y los controles fue también similar (34.7%); que coincide con un estudio realizado en San Luis Potosí- México (2003-2004), donde podemos observar que la tuberculosis afecta a la edad más productiva de la vida, lo que conlleva a mayor pobreza; este comportamiento es similar a los países de América Latina<sup>(18)</sup>. En este estudio observamos tanto en los casos como en los controles un predominio del área urbana (60% y 65% respectivamente), lo cual corresponde con la literatura y estudios realizados en Perú, México, República dominicana, por lo que en el área urbana hay aglomeración de personas (asentamientos, cárceles, empresas, escuelas, etc.) y por tanto mayor hacinamiento, relacionado a determinantes sociales.<sup>(18,20)</sup>.

En relación a la ocupación, predominó el desempleo en un 40.5% seguido de ama de casa y agricultor con un 26 % y 25% respectivamente, lo que significa que aún existen inequidades relacionadas con el acceso y la calidad de atención de los servicios de salud, y con la efectividad de las políticas públicas que tratan los determinantes sociales de salud, lo que coincide con la literatura nacional e internacional, ya que la erradicación de la pobreza es un reto mundial considerable para la Organización de Naciones Unidas (ONU), la OMC, EL Banco Mundial y los gobiernos nacionales, donde por supuesto está incluida Nicaragua.

En nuestro estudio observamos que dentro de los factores de riesgo estaba Fracaso a Categoría II y I (fracaso a esquema de retratamiento y esquema acortado respectivamente), con un gran poder de asociación, por lo que la resistencia antimicrobiana demostró tener impacto en estos grupos estudiados, resultando que en relación al fracaso a categoría dos existe un riesgo 4 veces mayor de presentar TB.MDR, que los no expuestos a este factor, con  $p:0.000$  y los pacientes que fracasaron a categoría I presentan un riesgo de 6.59 veces mayor de padecer TB-MDR, que los que no estuvieron expuestos a este factor  $p:0.000$ . Lo que coincide con otros estudios en que una de las principales causas de TB- MDR es el fracaso terapéutico a Categoría I y II, que debe sospecharse cuando durante el tratamiento no negativizan los exámenes bacteriológicos en los plazos esperados, lo que implica en teoría, pero no siempre realidad, la resistencia a todos los fármacos que se han estado recibiendo, podría ser causado principalmente por una monoterapia encubierta (recordemos el 13% de resistencia inicial a isoniazida que existe en nuestro país), este estudio coincide con realizado en San Luis Potosí, México, en el que observaron asociación en fracasos a tratamientos con  $p:0.05$ . (3, 6, 35,36).

En relación al contacto con pacientes TB-MDR, otro factor de riesgo encontrado, con gran poder de asociación, corresponde con la literatura que tiene una alta posibilidad de resistencia, principalmente en contactos íntimos. El 55.7% de los casos estudiados tuvieron contacto intradomiciliario previo con pacientes que padecían TB-MDR, lo cual es un factor de riesgo para adquirirla ( $p: 0.000$ ) respectivamente. Los antecedentes de tuberculosis personal, estuvieron presentes en 95 casos, que como se ha mencionado, es un factor que incrementa el riesgo de enfermar de TB-MDR. En un estudio realizado en Lima- Perú, en el 2007 acerca de Factores de riesgo, demostró que el antecedente de contacto con un paciente TB-MDR, es un factor de riesgo para adquirir una cepa con las mismas características y por lo tanto fracasar al tratamiento, en dicho estudio el contacto de alto riesgo fue de un ( $OR=18.5$ , IC: 95%,  $p: 0.03$ ), cifras que nos supera en 10 veces. (11, 15,34)

Con la modernidad se ha incrementado la ingesta de grasas saturadas y simples conllevando a obesidad, dislipidemias, cardiopatías y DM tipo 2. La DM tipo 2, puede afectar la respuesta inmune del paciente a TB-MDR. En nuestro estudio se demostró que incrementa en 5.06 veces el riesgo de sufrir TB-MDR por modificar el curso clínico de la infección o estar asociado a la presencia de cepas resistentes. A su vez la TB puede exacerbar la hiperglicemia o a favorecer su aparición, llevar a menor respuesta inmune celular, incrementando el riesgo de Tuberculosis activa, recaídas y fracasos. En nuestro estudio fueron incluidos 62 casos y 38 controles con DM tipo II, lo que significó 5.06 veces más el riesgo de padecer TB- MDR asociados a esta morbilidad, con una asociación significativa ( $p: 0.000$ ). Coincidente con un estudio realizado en Lima Perú año 2006-2008. En este estudio fueron incluidos 6 casos por un control, los pacientes con DM tuvieron 6,25 veces mayor riesgo de enfermar con TB-MDR ( $p < 0,1$ ).<sup>(38)</sup>

Según la literatura, existe alta probabilidad de TB-MDR, en los casos crónicos (fracasos a categoría I y II), con baciloscopia positiva, por lo tanto con alta carga bacilar y lesiones Cavitarias extensas. En nuestro estudio observamos que el 70% de los casos (98/140), tenían lesiones Cavitarias extensas, según estudios radiográficos, circunstancia que significó un riesgo 6.74 veces mayor, ( $p: 0.000$ ). En un estudio de resistencia a los antimicrobianos, en Orizaba, Veracruz, se observó, que los pacientes con tuberculosis Cavitarias, resultaron con una mayor probabilidad de fracasar al tratamiento, independientemente del retraso en el inicio del tratamiento, independientemente del retraso en el inicio del tratamiento o de la resistencia antimicrobiana.<sup>(19)</sup> .

En nuestro estudio observamos 33.5% (47/140) de casos con alcoholismo y 17.5% (49/280) controles con un riesgo de 2.58 ( $p: 0:000$ ), coincidente con otros estudios.

Un estudio realizado en Lima –Perú en el 2009, corroboran que el consumo de alcohol como problema de salud pública, se encuentra asociado a TB-MDR, dado que los resultados son significativos estadísticamente ( $p= 0.018$ ).<sup>(20)</sup>

No encontramos asociación entre VIH y TB-MDR, ya que de los 140 casos revisados solo observamos 4 casos con coinfección VIH –TB-MDR. Nos dio un OR=0.18, por lo que difiere de la mayoría de los estudios realizados en otros países, principalmente donde presentan alta carga de VIH, que reportan que el VIH es uno de los principales factores asociados a TB-MDR. <sup>6, 15,35)</sup>

Se investigaron las causas de abandono al tratamiento antituberculoso, por lo que observamos que en los casos, más del 70% correspondió a alcoholismo y en los controles el 64% y en segundo lugar de importancia las reacciones adversas 48.4% para los casos y 43% los controles, corresponde con la literatura internacional, ya que el alcoholismo representa a nivel mundial un serio problema de salud pública, y en Nicaragua es un problema de gran magnitud principalmente en los jóvenes, lo que aumenta el riesgo de contagiarse y propagar cepas resistentes.

## CONCLUSIONES

- 1) La Tuberculosis y Tuberculosis Multidrogoresistente, es un problema de gran magnitud en Nicaragua y tiene profundas raíces en la pobreza y marginación/exclusión social.

El sexo más afectado fue el masculino con más del 60%; el grupo etareo que predominó fue de 25 a 54 años, la edad económicamente activa, lo que conlleva a mayor pobreza. En relación a la ocupación, predominó el desempleo; La población más afectada se concentra en las zonas urbano-marginales de nuestro país, donde existe mayor hacinamiento, y malas condiciones higiénico-sanitarias, un 65% aproximadamente. La perspectiva y consideración de las particularidades socio demográficas como edad, género, interculturalidad, nivel socioeconómico y expectativas en salud deben ser considerados como grupos prioritarios y de mayor riesgo de enfermar de Tuberculosis e incluirlos en un plan estratégico para el abordaje diferenciado, ya que son grupos de mayor vulnerabilidad.

- 2) El fracaso con esquema uno y dos, el contacto previo con un paciente TB-MDR, el abandono, recaída, comorbilidad con Diabetes M tipo 2, lesiones Cavitarias extensas (demostradas por RX) y el alcoholismo fueron factores de riesgo asociados a Tuberculosis Multidrogoresistente.
- 3) El Fracaso a categoría I y II, contacto intradomiciliario, Diabetes, Lesiones Cavitarias extensas, abandonos, recaída, alcoholismo presentaron en nuestro estudio un gran poder de asociación con significancia estadística, por lo que sugerimos vigilancia estricta a estos grupos de riesgo.
- 4) El alcoholismo representa un grave problema de salud pública, factor que aumenta el riesgo de enfermarse de TB-MDR.

## RECOMENDACIONES

- 1) Establecer acciones preventivas, para evitar el contagio de TB y TB-MDR, principalmente dirigido a grupos de riesgo (ver conclusión 1); proporcionando educación a los pacientes y la comunidad, información permanente, oportuna y clara a cerca de la enfermedad y principalmente trabajar con la sensibilización al personal de salud y población en general.
- 2) Realizar una evaluación de riesgo de TB-MDR en los contactos.
- 3) Vigilancia estricta del tratamiento de primera línea supervisado y seguimiento a los fracasos a categoría I y II, abandonos y recaídas.
- 4) A todo paciente con Diabetes M tipo 2, realizar evaluación de riesgo, elaborar un Ranking.
- 5) Promover programas de prevención de adicciones principalmente alcoholismo. Articular y/o hacer alianzas con organismos que ayudan (ICAD, alcohólicos anónimos, grupos religiosos, etc.), para evitar abandonos al tratamiento que ocasionan la mala adherencia y normatizar envío de cultivo de Mycobacterium y Drogosensibilidad a todo paciente que presenta alcoholismo y Tuberculosis.
- 6) Dar especial seguimiento a todo paciente que abandona para dar consejería y comprometerlos en el cumplimiento estricto de su esquema.
- 7) Elaborar un Ranking según posible riesgo de resistencias.
- 8) Incluir en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (hoja de Notificación Obligatoria) del Ministerio de Salud, todos los casos con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogoresistente.
- 9) Realizar estudios de prevalencia de TB-MDR en todo el territorio Nacional.

10) Proporcionar capacitación continua a cerca del manejo clínico y operativo de la TB-MDR a todos los SILAIS del país donde presentan casos de TB-MDR.

11) Incluir en la Norma nacional de control de Tuberculosis el envío de cultivo de Mycobacterium y Drogosensibilidad a los siguientes grupos de riesgo:

- Diabetes M tipo II +Tuberculosis
- Pacientes alcohólicos con Tuberculosis
- Pacientes con Lesiones cavitarias extensas

## BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. Datos globales de Tuberculosis. Grupo científico de la OMS. Ginebra: OMS. 2005. Series de informes técnicos, pag. **22 a 28.**
2. Organización Mundial de la Salud. Décimo informe anual de la OMS sobre vigilancia, plan y financiación de la lucha mundial contra la Tuberculosis. Ginebra: OMS. 2010. Reporte científico, pag 18 a la 27.
3. Ministerio de Salud. Manual de Normas y procedimientos del programa de Control de la Tuberculosis. Managua, Nicaragua: Ministerio de Salud. 2007, pag 26 a la 77.
4. Ministerio de Salud, Departamento de Micobacteria, CDNR, MINSA. Managua, Nicaragua. Junio, 2010.
5. Chacón, M. Laínez, E. Rosales, M. Mercado, Caminero J: Evolución de resistencias del Mycobacterium Tuberculosis en Nicaragua, artículo científico, pag. 2 a la 6. año 2009.
6. Farga V. Caminero J. Tuberculosis, 3ª.Ed., Editorial Mediterráneo, Tuberculosis, tercera edición, mediterráneo, año 2011. Pag. 202 a 400.  
Inscripción Registro de Propiedad Intelectual N°194.704.pag.202 a 324.
7. Ministerio de Salud, Plan Estratégico de la Respuesta Nacional a la Tuberculosis, 2009-2015, Nicaragua, año 2011, pag. 5 a 27.
8. Ministerio de Salud, INFORME ANUAL, XVIII EDICION 2011. Ingresos 2010 y Cohorte 2009, Componente Nacional de Tuberculosis, Dirección General de Extensión y Calidad de la Atención. Pag. 8 a 32.
9. I. Monedero, V.Orozco, Protocolo de manejo TB-MDR, en Nicaragua, última revisión 2011.

10. Fernández R. Situación actual de la tuberculosis y su manejo terapéutico. Revisión bibliográfica. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de la Habana; 2009. Pag.32 a 36.
11. Orozco V. Hospital Rosario Lacayo: informe de Programación y presupuesto 2011.
12. Ministério de Salud, Monedero I, Orozco V, Reporte de Nicaragua, TB-MDR 2011, Ignacio Monedero- Vera Orozco.
13. Organización Mundial de la salud. La tuberculosis alcanza niveles desconocidos hasta ahora. Conferencia de prensa del grupo epidemiológico de la OMS. Washington: OMS. 2010.
14. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis, VIH y farmacoresistencia. Artículo publicado por la OMS. Se consigue en: [URL:http://www.WHO.int/./index.html](http://www.WHO.int/./index.html).
15. Hampton G. Framework for effective tuberculosis control. Geneva.WHO, 1994.
16. M. Marín, Evolución de las resistencias a Mycobacterium tuberculosis en la provincia de Castellón. Años 1992-1998. Rev. Medicina Interna: Neumología. 2002. Vol. 36 Núm. 10. 36-55.
17. Álvarez G. Halperin D. Blancarte L, Vázquez J. Factores de riesgo para resistencia a drogas antifímico en Chiapas México. Salud Pública México 1995; 37: 408-416.
18. García M. Sifuentes J. Jiménez M., Implicaciones para el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Rev.Invest. Clin.2001; 53: 315-323
19. Fragoso L. Pastor P. Magaña M. Fajardo H. Factores de riesgo para tuberculosis Farmacoresistente en San Luis Potosí, México 2003-2004. Rev. Salud Pública de México. 2006. Vol. 48. Núm. 5.
20. A.Tineo, Factores de Riesgo para Tuberculosis Multidrogoresistente en la provincia de ICA. Dirección regional de salud ICA, 2000-2002. Rev. De la Sociedad peruana de Neumología.2005 Vol.99. No. 3.
21. A Tineo, Factores de riesgos asociados a Multidrogoresistencia en pacientes con TB sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima,

- Perú. Facultad de Medicina Humana Universidad Nacional mayor de San Marcos. 2007.
22. Ministerio de salud. Normas y procedimientos para el manejo de la tuberculosis Multidrogoresistente. Managua-Nicaragua. MINSA. En imprenta. 2008.
  23. Organización Mundial de la Salud, comunicado de prensa: La tuberculosis Farmacoresistente alcanza niveles desconocidos hasta ahora, 18 de marzo 2010. Ginebra. Consultado en sitio oficial de la OMS.
  24. Roca R.. Enfermedades respiratorias: Tuberculosis Pulmonar. En: Temas de Medicina Interna. 4ª Ed. La Habana. Editorial Ciencias Médicas de Cuba. 2002: Tomo 1. Pag.32 a 37.
  25. Tardencilla A.. Informe anual 2003. Informe Anual del programa de control de la tuberculosis. 14ª ed. Managua, Nicaragua. Ministerio de Salud. (MINSA) 2004.
  26. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra, Suiza: OMS. 2001.
  27. Organización Mundial de la Salud. El control de la tuberculosis en prisiones: Manual para directores de programas. Comité internacional de la Cruz Roja. Publicaciones Permanyer. Barcelona, España: 2009.
  28. Centro Nicaragüense de farmacoepidemiología. Elección de antibióticos en el tratamiento de las infecciones bacterianas. León, Nicaragua: Editorial Universitaria. Unan-León. 2008.
  29. Castillo B. . Enfermedades Infecciosas: Bases del tratamiento de las infecciones bacterianas. En: Medicina Interna de Farreras. 13ª ed. CD-ROM. Madrid, España. 2008.
  30. Flores J. Enfermedades infecciosas; Farmacología de las infecciones por micobacteria. En Farmacología Humana. 3ª edición. Barcelona, España. MASSON S.A. 2008. Pag. 35 a 42.
  31. Organización Mundial de la Salud. Taller Regional Integrando el Manejo de la tuberculosis Multidrogoresistente a la estrategia DOTS. OPS/OMS, UICTER. 2008.

32. Orozco V Informe Anual del Hospital Rosario Lacayo, 2010.
33. Prevalencia de Tuberculosis en Contactos de pacientes con TB.MDR, Universidad Veracruzana, Xalapa, 2009. Pag.32-52,
34. Ríos J.; Guillen G. : Factores de Riesgo para Tuberculosis Multidrogoresistente en la provincia de ICA. Dirección regional de salud ICA, 2000-2002. Rev. De la Sociedad peruana de Neumología. 2005 Vol.99. No. 3, pag. 26-29
35. Organización Mundial de la Salud Un Marco Ampliado de DOTS para el Control Eficaz de la Tuberculosis, Ginebra, Organización Mundial de la Salud 2002(WHO/CDS/TB/2002.297).
36. Santos Preciado José I.; et al. Tratamiento Acortado estrictamente Supervisado (TAES) o DOTS) para tuberculosis en poblaciones con niveles moderados de farmacorresistencia: Perspectiva del impacto Internacional. Revista de investigación Clínica. Vol 57, Num 3, México mayo- junio 2005.
37. Salud Pública de México versión impresa ISSN 0036-3634, Salud pública Méx v.48 n.5 Cuernavaca sep./oct. 2006.
38. CARTAS AL EDITOR Factores de riesgo para tuberculosis Farmacoresistente en San Luis Potosí, México 2003-2004. salud pública de México / vol.48, no.5, septiembre-octubre de 2006.
39. Revista de investigación Clínica/Vol. 53, Num.4/julio-agosto 2001/ pp315-323.
40. Torres C. Tuberculosis y otras micobacteriosis respiratorias. Fundamentos de medicina interna de Neumología. 5ª ed. Medellín, Colombia: Corporación para las investigaciones Biológicas (CIB). 2005. pag. 120 a 236.

# ANEXOS

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE DE PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL ROSARIO LACAYO EN EL PERIODO DE ENERO 2004 A DICIEMBRE 2011.**

1. NUMERO DE IDENTIFICACION DE TB-MDR.

**DATOS DEMOGRÁFICOS**

2. Primer Apellido: \_\_\_\_\_ 3. Segundo Apellido \_\_\_\_\_

3. Nombres \_\_\_\_\_

4. Cédula de Identidad:

5. Fecha de Nacimiento:(dd-mm-aa): \_\_\_\_\_ 6. Edad: \_\_\_\_\_

7. Género:  Femenino  Masculino

8. Nacionalidad: Nicaragüense:  Otro:  \_\_\_\_\_

9. Dirección: \_\_\_\_\_

Municipio \_\_\_\_\_ Departamento: \_\_\_\_\_

10. Teléfonos: \_\_\_\_\_

11. Centro de Salud que notifica: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES**

**I. FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN E HISTORIA DE CONTACTOS**

Tipo de vivienda:

Vivienda con 1 dormitorio  Pieza  Asilo o albergue  Prisión

Vivienda con >1 dormitorio  Indigente  Otro \_\_\_\_\_

Número total de personas en el hogar:

Número de niños en el hogar (0-14 años):

Número de niños menores de 5 años:

Historia de encarcelamiento

¿Es el paciente contacto de otro paciente?  NO(pasar al #0)  SI

¿Cuál es su relación con el paciente?

Padre  madre  hermano(a)  abuelo(a)  Pareja

Vecino  amigo  Otro \_\_\_\_\_

¿Cuál es la condición actual del caso índice?

Curado  Abandono  Fracaso  Fallecido  En Tratamiento

Notas: H=isoniazida, R=Rifampicina, Z=Pirazinamida, E=etambutol, S=estreptomicina, K=kanamicina, A=amikacina, Ca= capreomicina, Et=Etionamida, Pr=Protionamide, Q=quinolonas, Cs=ciclocerina, Pa=PAS

Para "g" (egreso): 1. Curado, 2. Completado (sin bacteriología), 3. Fracaso, 4. Muerte, 5. Abandono  
6. Transferencia

¿Se conoce el patrón de resistencia de ese paciente?  NO (pasar al #0)  SI

¿A qué medicamentos es (era) ese paciente resistente?  (Escribir las siglas)

Abandono el paciente:

- SI
- No

Causas de Abandono:

- Accesibilidad a la Unidad de Salud
- Alcoholismo y/o Drogadicción
- Falla la supervisión
- Desabastecimiento de Medicamento
- No hay consejería
- Otra: explicar

## II. HISTORIA DE LA TUBERCULOSIS ANTERIOR

¿Ha recibido tratamiento (Tx.) anteriormente para TB?  Si  No (pasar al #1)

¿Cuántas veces ha iniciado tratamiento para TB activa?

Resumen de la Historia de Tratamientos

a. Inicio:  b. Finalización :  c. Lugar: \_\_\_\_\_

d. Régimen\*: \_\_\_\_\_ e. Resistencia\*: \_\_\_\_\_ f. egreso\*:  g. DOT :

\* Notas: Para "d" y "e": H=isoniazida, R=Rifampicina, Z=Pirazinamida, E=etambutol, S=estreptomicina, K=kanamicina, A=amikacina, Ca=capreomicina, Et=Etionamida, Pr=Protionamide, Q=quinolonas, Cs=ciclocerina, Pa=PAS

Para "f" (egreso): 1. Curado, 2. Completado (sin bacteriología), 3. Fracaso, 4. Muerte, 5. Abandono  
6. Transferencia

Para "g" S=Si, N=No

¿Durante algunos de estos tratamientos presentó alguna RAM moderada o severa?  No (pasar al #1)   
SI

¿Esta RAM fue la causa de suspensión de algún medicamento?  No (pasar al #1)  SI

¿Cuál(es) fueron estos medicamentos? (Utilizar las siglas)

### III. COMORBILIDAD

1. ¿Ha sido el paciente diagnosticado con alguna de estas patologías previo al episodio de TB?

VIH	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Silicosis	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Diabetes Mellitus II	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Malnutrición	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Aumento de enzimas Hepáticas	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Pancreatitis	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Enf. Hepática	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Enfermedad Cardiovascular	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Enfermedades Intestinales	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Bronquitis Crónica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Enf. Ulcero péptica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Enfisema	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Insuficiencia Renal	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Sordera	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Enfermedades Psiquiátricas	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Insuficiencia tiroidea	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Sarcoidosis	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Otras _____	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

¿Está usando algún **otro tipo** de medicamentos?  NO (pasar al #0)  SI

Especifique cuáles \_\_\_\_\_

¿Tiene el paciente historia de uso de sustancias adictivas?  NO (pasar al # **Ошибка! Источник**

**ссылки не найден.**) SI

PREGUNTAR CUALES

¿Ha usado sustancias inyectables?  NO  SI

### HISTORIA DE LA ENFERMEDAD ACTUAL

#### IV. Características Clínicas del Episodio Actual

Fecha del inicio de la sintomatología:     (mm-aaaa)

Fecha del inicio del tratamiento:     (dd-mm-aa)

Lugar donde se inició el tratamiento: \_\_\_\_\_

Lugar de tratamiento actual (al momento del Dx. de MDR): \_\_\_\_\_

Localización de la Enfermedad al Dx:

Pulmonar  (pasar al #0)  Extra pulmonar  Ambas

Número de localizaciones extra pulmonares: \_\_\_\_\_

**VI. Sintomatología al Momento del Diagnóstico Inicial de este Episodio de TB**

síntomas al momento del diagnóstico: \_\_\_\_\_

**VII. Datos del Examen Físico**

Peso al inicio del Tx. \_\_\_\_\_Kg.

Altura: \_\_\_\_\_ cm.

P/A : \_\_\_\_\_FC:\_\_\_\_\_FR:\_\_\_\_\_ T : \_\_\_\_\_

**VIII. Resultados de Serología De VIH al Momento del Diagnóstico Inicial de este Episodio de TB**

¿Se realizó una prueba de VIH?  No (pasar al #0)  Se hizo pero no está documentada (pasar al #0)

Si y está documentada (pasar a la siguiente)

Fecha de la prueba de VIH -- (dd-mm-aa)

Tipo de prueba realizada:\_\_\_\_\_

Resultado de la prueba de VIH  Negativa ( pasar al #0)

Positiva

Confirma

**IX. Resultados Radiográficos al Momento del Diagnóstico Inicial de este Episodio de TB**

¿Se hizo radiografía de tórax al momento del diagnóstico de la TB? No (pasar al **Ошибка!** **Источник ссылки не найден.**)

SI, pero no está disponible (pasar al **Ошибка!** **Источник ссылки не найден.**) SI

Fecha de la radiografía de tórax al momento del Dx. -- (dd-mm-aa)

Hallazgos de la Rx. De tórax:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**X. Resultados Mico bacteriológicos al Momento del Diagnóstico Inicial de este Episodio de TB**

Resultado  Negativo  +  ++  +++

Resultados de los cultivos

Pruebas de sensibilidad

Fecha de toma de la muestra: -- (dd-mm-aa)

La muestra mostró R=resistencia S=sensibilidad N=No se hizo a las siguientes drogas:

Ítem no.	35c	35d	35e	35f	35g	35h	35i	35j	35k	35l	35m	35n	35°
Droga	H	R	Z	E	S	K	A	Et	Pr	Q	Cs	P	
R, S, o N													

Código: H=isoniazida, R=Rifampicina, Z=Pirazinamida, E=etambutol, S=estreptomina, K=kanamicina, A=amikacina, Ca=capreomicina, Et=Etionamida, Pr=Protionamida, Q=quinolonas, Cs=cicloclerina, P=PAS

#### XI. Estado General del Paciente al Momento de Diagnóstico de TB-MDR

Los síntomas clínicos del paciente han mejorado, empeorado o están igual al momento del diagnóstico MDR que cuando se le diagnosticó la TB?

- Mejorado                       Están igual  
 Empeorado                     No sabe

¿El paciente tiene resultados de hemograma?  No (pasar al #0)     SI

Fecha del resultado del hemograma: -- (dd-mm-aa)

Resultado:  Normal (pasar al #0)  Alterado

Hallazgos del hemograma: \_\_\_\_\_

¿El paciente tiene resultados de Examen de orina (EGO)?: \_\_\_\_\_

¿El paciente tiene resultados de enzimas Hepáticas?  No (pasar al #0)     SI

Fecha del resultado de las enzimas Hepáticas: -- (dd-mm-aa)

Hallazgos de enzimas Hepáticas: \_\_\_\_\_

¿El paciente tiene resultados de creatinina?  No (pasar al # **Ошибка! Источник ссылки не найден.**)

SI

Fecha del resultado de creatinina: -- (dd-mm-aa)

Hallazgos: \_\_\_\_\_

Anote cualquier otra prueba y su resultado

PRUEBA	FECHA (dd-mm-aa)	RESULTADO
<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	

#### CLASIFICACIÓN FINAL DEL CASO

##### 1. LOCALIZACION DE LA ENFERMEDAD

Pulmonar

Extra-pulmonar

Ambas

##### 2. HISTORIA PREVIA DE TRATAMIENTO

Nuevo

Tratamiento anterior con drogas de primera línea

Tratamiento anterior con drogas de segunda línea

3. BACTERIOLOGIA

Baciloscopia positiva y cultivo positivo

Baciloscopia negativa y cultivo positivo

Baciloscopia positiva y cultivo negativo

**ESQUEMA DE TRATAMIENTO RECOMENDADO**

Estandarizado

Individualizado

Ninguno

**Medicamentos:**

<b>Isoniazida</b>	
<b>Rifampicina</b>	
<b>Etambutol</b>	
<b>Pirazinamida</b>	
<b>Estreptomicina</b>	
<b>Kanamicina</b>	

**Tabla N°1**  
**Frecuencia de variables socio-demográficas para casos y controles, 1998 a Julio**  
**2012, Hospital Rosario Lacayo.**

VARIABLE	VALORES	CASOS (140)		CONTROLES (280)	
		Número	%	Número	%
Edad	15-24	22	15.7	48	17.3
	25-34 años	34	24.2	66	23.9
	35-44 años	32	22.8	60	21.7
	45-54 años	26	18.5	46	16.6
	55-64años	11	7.8	24	8.7
	65+	15	10.7	32	11.5
Sexo	Femenino	48	34.7	96	34.7
	Masculino	92	64.2	180	65.2
Procedencia	Rural	54	39.1	138	50
	Urbano	84	60.8	182	65.9
Ocupación	Ama de casa	26	18.8	52	18.8
	Profesional	10	7.2	20	7.2
	Agricultor	15	10.8	30	10.8
	Obrero	9	6.52	18	6.52
	Estudiante	19	13.7	38	13.7
	Otros	3	2.17	6	2.17
	Desempleado	56	40.5	112	40.5

Tabla N° 2

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENCIA, HRL, 1998 A JULIO 2012

Factores de Riesgo	Casos TB-MDR		Controles		OR	IC 95 %	P
	Expuesto	No expuesto	Expuesto	No exp			
Fracaso a Categoría II	44	96	26	254	4.48	2.53-7.96	0.000
Contacto domiciliario con TB-MDR	78	62	82	198	3.04	1.95-4.74	0.000
Contacto extra domiciliario con TB-MDR	28	112	35	245	1.75	0.98-3.12	0.05
Tener familiar fallecido con TB-MDR	5	135	7	273	1.44	0.39-5.18	0.75
Fracaso a Categoría I	34	106	13	267	6.59	3.20-13.74	0.000
Ser trabajador de Salud	7	133	9	271	1.58	0.52-4.77	0.52
Tratamiento no fue supervisado	8	132	7	273	2.36	0.76-7.42	0.16
Abandono	66	74	39	141	3.22	1.93-6.40	0.00
Recaída	29	111	31	249	2.10	1.16-3.78	0.01
Diabetes M. tipo II	62	78	38	242	5.06	3.06-8.40	0.00
VIH	4	136	20	240	0.18	0.05-0.53	0.0005
Lesiones Cavitarias Extensas + (Carga Bacilar)	98	42	72	208	6.74	4.20-10.85	0.000
Alcoholismo	47	93	49	231	2.38	1.45-3.9	0.000

**Tabla N° 3**  
**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENCIA, HRL, 1998**  
**A JULIO 2012**

Factores de Riesgo	Casos TB-MDR		Controles	
	casos	%	CONTROLES	%
Fracaso a Categoría II	44	31.4	26	9.2
Contacto domiciliario con TB-MDR	78	55.7	82	29.2
Contacto extra domiciliario con TB-MDR	28	20	35	12.5
Tener familiar fallecido con TB-MDR	5	3.5	7	2.5
Fracaso a Categoría I	34	24.2	13	4.6
Ser trabajador de Salud	7	5	9	3.2
Tratamiento no fue supervisado	8	5.7	7	2.5
Abandono	66	47.1	39	13.9
Recaída	29	20.7	31	11.04
Diabetes M tipo II	62	44.2	38	13.5
VIH	4	2.8	20	7.14
Lesiones Cavitarias Extensas + (Carga Bacilar)	98	70	72	25.7
Alcoholismo	47	33.5	49	17.5

CUADRO N° 4

**DISTRIBUCION POR CAUSAS DE ABANDONO, HOSPITAL  
ROSARIO LACAYO, 1998-Julio2012**

Causas de Abandono	CASOS 66		CONTROLES 39	
	CASOS	%	CONTROLES	%
Alcoholismo	47/66	71.2	25	64.1
Drogadicción	7	10.6	20	51.2
Reacciones Adveras	32	48.4	17	43.5
Situación Familiar	11	16.6	24	36.3
Desabastecimiento	4	6	28	71.7
Falta de acceso a la Unidad de Salud	12	18.1	23	58.9
Maltrato por trabajador de salud	5	7.5	18	46.1
Falta de Consejería	14	21.2	26	66.6
Por no perder el trabajo	8	12.1	23	58.9

Tabla N° 5

**FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN  
NICARAGUA, HOSPITAL ROSARIO LACAYO, 1998- julio 2012.**

**PATRON DE RESISTENCIAS Medicamentos: 140 PACIENTES**

<b>TOTAL</b>	<b>%</b>	<b>H</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>E</b>
<b>43</b>	30.7	R	R	R	R
<b>40</b>	28.9	R	R	R	S
<b>15</b>	10.8	R	R	S	R
<b>44</b>	31.4	R	R	S	S
<b>140</b>	100				

## DISTRIBUCION DE CASOS TB-MDR POR SILAIS, HOSPITAL ROSARIO LACAYO, 1998-Julio2012

**Grafico N°1**

