

T
616.995

R77 "Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

**NO SALE A
DOMICILIO**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA
PERUANA**



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

"RAFAEL DONAYRE ROJAS"


**Características Clínico Epidemiológicas de los
Pacientes con Tuberculosis
Multidrogorresistente en la Región Loreto de
Enero del 2010 a Diciembre del 2012.**

TESIS PRESENTADA POR:


JHENY BETZABÉ ROJAS SANCHEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO CIRUJANO

Asesor : Dr. Pantaleón Soto Rojas
Co asesor : Dr. Hildedx Reyes Toribio


Hildedx J. Reyes Toribio
Med. NEUMÓLOGO
C.M.P. 22207 - R.N.E. 41866

Hospital Regional de Loreto
CONSULTORIOS EXTERIOS


Dr. Pantaleon Soto Rojas
Médico Cirujano
C.M.P. 15087

IQUITOS 2013

DONADO POR:
JHENY B. ROJAS SANCHEZ
Iquitos. 29 de 10 de 2013





UNAP

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
"Rafael Donayre Rojas"
SECRETARÍA ACADÉMICA

ACTA DE SUSTENTACIÓN

En la ciudad de Iquitos, a los **nueve** días del mes de **agosto** del **dos mil trece**, siendo las **11.00 horas**, el jurado de tesis designado según **Resolución Decanal N° 354-FMH-UNAP**, con cargo a dar cuenta al consejo de facultad, integrado por los señores docentes que a continuación se menciona:

Dr. Jorge Antonio Reyes Dávila,	Presidente
Dr. Pedro Portocarrero Nogueira	Miembro
Dr. Rafael García Dávila	Miembro

Se constituyeron en las instalaciones del Salón de Grados de la Facultad de Medicina Humana, para proceder a dar inicio al acto de sustentación pública de la tesis titulada: **"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN LA REGIÓN LORETO DE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2012"**, de la bachiller en medicina **JHENY BETZABE ROJAS SANCHEZ**, para optar el **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO** que otorga la **UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA**, de acuerdo a la ley universitaria 23733 y el estatuto general de la UNAP vigentes.

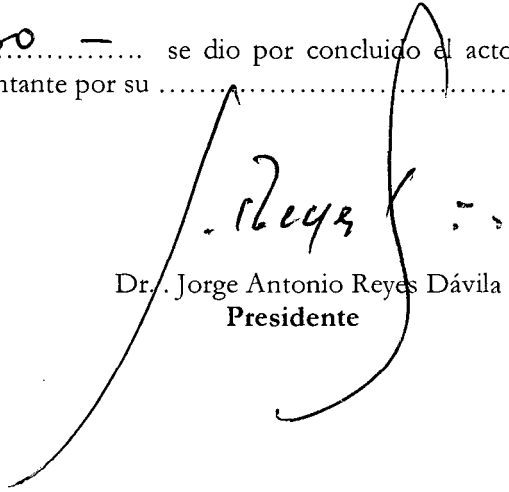
Luego de haber escuchado con atención la exposición del sustentante y habiéndose formulado las preguntas necesarias, las cuales fueron respondidas de forma **SATISFACTORIA**.....


El Jurado llegó a la siguiente conclusión:

13. La Tesis ha sido **APROBADA POR UNANIMIDAD**.....

14. Observaciones **NINGUNA**.....

Siendo las **12:30**..... se dio por concluido el acto de sustentación pública de tesis, felicitándole al sustentante por su


Dr. Jorge Antonio Reyes Dávila
Presidente


Dr. Pedro Portocarrero Nogueira
Miembro


Dr. Rafael García Dávila
Miembro

ÍNDICE

Título	1
Introducción	1
Planteamiento del Problema	2
Justificación	3
Objetivos	4
Marco Teórico	5
Patogenia de la tuberculosis multidrogorresistente	7
Mecanismos de resistencia	9
Manifestaciones clínicas	12
Detección y diagnóstico de tuberculosis multidrogorresistente	14
Tratamiento de la Tuberculosis Multidrogorresistente	18
Características clínicas de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente	23
Características epidemiológicas de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente	26
Otros factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente	29
Marco Conceptual	33
Metodología	34
Operacionalización de Variables	37
Referencias Bibliográficas	33
Resultados	40
Discusión	68
Conclusión	72

Recomendaciones	74
Anexos	75
Referencias Bibliográficas	79

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres por el apoyo en mis estudios universitarios y en el internado.

Dedico este trabajo a un amigo, que ha formado parte de mis estudios, desvelos, y ha contribuido en este proyecto de investigación. Gracias por ese trabajo en equipo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Graciela Meza Sánchez por su colaboración en la revisión de este trabajo de investigación.

RESUMEN

El último reporte mundial de Tuberculosis Multidrogorresistente y Tuberculosis Extremadamente Drogorresistente del 2010, estima que hubo 440, 000 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente en el año 2008, 85% de los cuales ocurrió en 27 países. Perú muestra una de las tasas más elevadas de Tuberculosis Multidrogorresistente, con una prevalencia nacional de 5,3% entre los pacientes con Tuberculosis nunca antes tratados, y 23,6% entre los pacientes previamente tratados.

OBJETIVOS

Determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo retrospectivo, revisando los expedientes médicos de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente y sus historias clínicas en los hospitales, centros de salud y postas correspondientes, de la región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

RESULTADOS

El presente trabajo encuentra que el 50% de pacientes tienen edades entre 15 a 54 años, con una media de edad de 44.8 años. El sexo masculino representa el 58.3%, y el sexo femenino el 41,7%. El grado de instrucción primaria fue en 41.7% de pacientes, el grado de instrucción secundaria completa con 29.2%, secundaria incompleta con 12.5%, superior con 8.3%. El distrito de Iquitos tuvo la mayor cantidad de pacientes con 45.8% de pacientes, le siguen Punchana (20.8%), San Juan (16.7%), Belén (12.5%) y Requena (4.2%). El 37.5% era independiente, seguido de ama de casa (25%), ninguna ocupación (20.8%). El 62.5% tiene Índice de masa corporal normal, un 25% desnutrición (IMC <18.5). El 66.7% presentó tos con expectoración, el 41.7% tuvo pérdida de peso, el 20.8% presentó hemoptisis; el 16.5% tuvo fiebre y el 8.3% tuvo astenia. La Diabetes Mellitus tipo 2 fue la comorbilidad mas frecuente con 20.8%, le siguen VIH con 8.3%, alcoholismo con 8.3%. El 91.7% de los pacientes tiene el antecedente de tratamiento previo antituberculosis. El 20.8% de los casos son pansensibles y el 79.2% son resistente a por lo menos dos drogas. La multidrogorresistencia representa el 75%. Un 79% de pacientes presentó resistencia a Isoniacida, el 75% a Rifampicina, el 45.8% a Estreptomina, el 8.3% a Etambutol y el 4% a Pirazinamida. El 33,3% de los pacientes ha abandonado el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente. Un 58.3% ha incumplido al tratamiento. El tipo de lesión más frecuente en la radiografía de tórax de los pacientes es el infiltrado alveolar con 54.2%, le siguen los tractos fibrosos con 12.5%, cavernas en 8.3%, bronquiectasia en 4.2%, nódulos en 4.2%, bulas en 4%. La localización de las lesiones radiográficas más frecuentes fue multilobar en un 45%. El 87.5% de los pacientes presentó baciloscopia positiva antes del inicio de tratamiento. El 58.3% de los pacientes presentó cultivo positivo antes de iniciado el tratamiento y la resistencia primaria fue 5.2% y la resistencia secundaria de 89.4%.

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: Características Clínico Epidemiológicas de los Pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de Enero del 2010 a Diciembre del 2012.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública en el mundo, particularmente en los países en vías de desarrollo. En éstos y aún en los países desarrollados, la emergencia de la infección por VIH/SIDA ha agravado el panorama para su control efectivo¹.

En el 2010 ocurrieron alrededor de 9 millones de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo, 95% de los cuales ocurrieron en países pobres en el continente asiático (4.9 millones), África (2.6 millones) y en el Medio Oriente (600 000 casos), América Latina (400 000 casos)².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1993, ha declarado que la Tuberculosis constituye una emergencia mundial. La Tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad después del sida^{3,4}.

De acuerdo al último reporte mundial de Tuberculosis Multidrogorresistente y Tuberculosis Extremadamente Drogorresistente del 2010, se estima que hubo 440, 000 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente en el año 2008, 85% de los cuales ocurrió en 27 países, la mayor carga de casos se encuentra en cinco países, como India, China, la Federación Rusa y Bangladesh⁵.

En el Perú, la tuberculosis es considerada una prioridad nacional, multisectorial e institucional, en estos últimos años han incrementado los casos de Tuberculosis Multidrogorresistente. La Tuberculosis Multidrogorresistente constituye el 3% del total de casos de tuberculosis diagnosticados y tratados en el país, y es una amenaza a la estrategia DOTS PLUS (tratamiento estandarizado acortado directamente observado)³.

En las américas, Perú muestra una de las tasas más elevadas de Tuberculosis Multidrogorresistente, con una prevalencia nacional de 5,3% entre los pacientes con Tuberculosis nunca antes tratados, y 23,6% entre los pacientes previamente tratados. Pese a que el tratamiento estandarizado acortado directamente observado fue apropiadamente implementado en el Perú desde los comienzos de la década de 1990, la Tuberculosis Multidrogorresistente continúa como uno de los mayores problemas de salud pública⁶.

La incidencia de tuberculosis en nuestro país no es uniforme, concentrándose en Lima y Callao, que representan en términos epidemiológicos el 58 % aproximadamente de la morbilidad por Tuberculosis y se produce el 80-92% de Tuberculosis Multidrogorresistente y Tuberculosis Extremadamente Drogorresistente. En la costa peruana se asienta el 90% de los casos de tuberculosis. Otros departamentos que presentan cifras altas de casos de tuberculosis son: Ica, Tacna, Madre de Dios, Loreto y Ucayali. En resumen la costa y la selva son las regiones con mayor tasa de incidencia de Tuberculosis.

En esta distribución se observa concentraciones significativas, asociadas a las características de desarrollo urbano en donde conviven los sectores de mayor concentración de pobreza cercanos a los de mayor desarrollo económico.⁷

En la región Loreto no se encontraron estudios actualizados de investigación que describan a los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente. Los casos notificados de pacientes que ingresan al esquema estandarizado de retratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, encontrados en la Dirección Regional de Salud de Loreto, corresponden desde el año 2011, contándose hasta diciembre del 2012 un total de 24 casos, aunque no todos tienen criterios de Tuberculosis Multidrogorresistente según la Organización Mundial de la Salud. Además, no se encuentran casos notificados de Tuberculosis Multidrogorresistente correspondiente al Hospital III Iquitos en la Dirección Regional de Salud de Loreto. Es decir todos los pacientes notificados pertenecen al Ministerio de Salud. El Hospital III Iquitos realiza tratamiento a sus pacientes recién diagnosticados de Tuberculosis Multidrogorresistente en la ciudad de Lima.

Ante la problemática descrita anteriormente nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las Características Clínico Epidemiológicas de los Pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto?

JUSTIFICACION

La ejecución del presente trabajo de investigación es de importancia debido a que en Loreto no se han encontrado estudios actualizados que nos proporcionen información sobre las características Clínico epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente.

Esta información será de importancia, porque permite conocer la magnitud del problema, las características que tienen los pacientes, así como su distribución demográfica, contribuyendo a entender su distribución en la zona.

Este tema es vigente, porque desde el año 2011 se han notificado en forma protocolizada los casos de Tuberculosis Multidrogorresistente en nuestra región, y se evidencia mayor concentración en la ciudad de Iquitos, por la densidad poblacional.

Por otro lado, los resultados del estudio llamará la atención de las autoridades sanitarias regionales sobre la situación y el escaso nivel de organización y análisis de la información al respecto.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

1. Determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar las características clínicas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente, según: Índice de masa corporal, signos y síntomas en el momento del diagnóstico, comorbilidad.
2. Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente, según: edad, sexo, grado de instrucción, lugar de procedencia, ocupación.
3. Determinar el número de tratamientos antituberculosos previos de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente.
4. Determinar la prueba de sensibilidad y antibiograma de los pacientes con el diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente.
5. Determinar el número de abandonos durante el tratamiento de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.
6. Determinar el incumplimiento al tratamiento de los pacientes durante el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente.
7. Determinar las características radiográficas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.
8. Determinar las características bacteriológicas que presentan los pacientes con el diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente.
9. Determinar la resistencia a drogas individualizado de los pacientes con el diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente.
10. Determinar la resistencia primaria y secundaria a drogas antituberculosas de la región.

MARCO TEÓRICO

Generalidades:

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas conocidas por los seres humanos y es la principal causa de muerte en todo el mundo. El agente causal es una bacteria perteneciente al complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, llamada *Mycobacterium tuberculosis* que afecta los pulmones y otras partes del cuerpo humano. La forma de transmisión más importante de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es la vía aérea desde un paciente con tuberculosis pulmonar contagiosa, quien a través de la tos, estornudo o fonación elimina al medio ambiente gotitas respiratorias infectados con bacilos¹⁷.

En el Perú cada hora cuatro a seis personas se enferman de tuberculosis, esto hace que al año se vean afectados entre 35 000 a 50 000 personas; de todos ellos, el 10% contrae la Tuberculosis Multidrogorresistente⁸.

Nuestro país se encuentra en el escenario de los países de alta carga de Tuberculosis junto con Republica Dominicana, Ecuador, Guatemala mostrando una prevalencia >3% de Tuberculosis Multidrogorresistente entre los casos nuevos. Los ocho países restantes muestran alta carga de tuberculosis y de Tuberculosis Multidrogorresistente, como Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Haití, Honduras, México y Venezuela. El primer grupo aporta el 94% de los casos estimados de Tuberculosis Multidrogorresistente, además del 89% y 88% de los casos estimados y notificados de Tuberculosis en todas las formas, respectivamente⁵.

En el año 2010 se diagnosticaron en el Perú 32 486 casos de tuberculosis en todas sus formas. De esta cifra 1126 fueron Tuberculosis Multidrogorresistente⁹.

Baldeviano y col, 2003, encontró resistencia a drogas en pacientes nunca y antes tratados de 45,2% y 71,1%, respectivamente. La multidrogorresistencia fue 16,1% y 36,8%, respectivamente¹⁰.

La prevalencia de resistencia primaria y adquirida a drogas anti tuberculosas ha aumentado, demostrado a través de los estudios de vigilancia en nuestro país, desde 1996 (resistencia primaria: 15.4%, resistencia adquirida: 36%), 1999 (resistencia primaria: 17.8%, resistencia adquirida: 23.5%) y en 2006 (resistencia primaria: 23.2%, resistencia adquirida: 41.7%), esto probablemente porque en el Perú se han producido cambios frecuentes en las políticas de terapia de pacientes antes tratados y el grupo de pacientes considerados crónicos, constituye un grupo muy heterogéneo de pacientes, que no son completamente diferenciados en las actuales directivas de Organización Mundial de la Salud. En tal sentido, la inclusión o no de pacientes crónicos que han recibido varios esquemas terapéuticos y que continúan con enfermedad activa, no se encuentra expresamente indicada en las guías de vigilancia; por tal motivo, en los estudios de 1996 y 1999 los casos crónicos, fueron excluidos

del análisis final; sin embargo, en el estudio de vigilancia del año 2006, estos casos fueron incluidos en el análisis. Esta decisión puede explicar la alta prevalencia de la resistencia adquirida en este reporte comparado con la vigilancia de años previos⁵⁷.

El uso inadecuado de medicamentos antituberculosos ha determinado la existencia de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes. La resistencia a Isoniacida y Rifampicina es un problema grave ya que el tratamiento es más costoso y menos exitoso que en casos de tuberculosis sensible.

El aumento de cepas resistentes está relacionado con los flujos migratorios desde zonas de alta endemia de tuberculosis, la prevalencia de la infección por el VIH, la falta de cumplimiento del tratamiento y las escasas actuaciones de terapia directamente observada, sólo disponible y eficaz en algunos programas nacionales de control de la tuberculosis¹¹.

La falta de apego al tratamiento, el descuido de la vigilancia epidemiológica y el SIDA son algunos de los factores que han favorecido el incremento de la tuberculosis en el mundo y el surgimiento de cepas resistentes a los medicamentos antituberculosos de primera y segunda línea, lo cual pone en riesgo el éxito de las campañas de control de la tuberculosis¹².

La tuberculosis como problema de salud pública, tiene gran repercusión social y económica, porque la población principalmente afectada es la económicamente activa (15-54 años)¹³.

Pese a que el Perú fue un modelo mundial de su implementación, la tuberculosis sigue en ascenso y con una situación más grave por el número creciente de casos de Tuberculosis Multidrogorresistente. Algunas razones para este incremento son las demoras en los procesos de diagnóstico y tratamiento; la falta de continuidad en los tratamientos; las limitadas facilidades para los pacientes; y el manejo inadecuado de los efectos adversos¹⁴.

Esto se debió a que una proporción de pacientes con antecedentes de tratamientos previos desarrollaron resistencia a los medicamentos y transmitieron a sus contactos la misma resistencia, no obstante recibieron esquemas que estaban indicados para pacientes enfermos por primera vez, según normas nacionales del Programa Nacional de Control de Tuberculosis, situación que contribuyó al incremento acelerado de casos de tuberculosis resistente a los antibióticos¹⁵.

Otras causas tenemos al retardo en catalogar fracasos de tratamiento en los esquemas uno, dos, estandarizado, que originan aumento de la transmisión e incremento de la tuberculosis. Se asoció el nulo o insuficiente control de la tuberculosis, Tuberculosis Multidrogorresistente y VIH en poblaciones cerradas como prisiones e inadecuado control como programa de la tuberculosis nosocomial, sumado a esto una cobertura insuficiente de la tuberculosis en la década de los 80 y alta tasa de abandonos¹⁶.

En la región Loreto se notificaron 24 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente desde el año 2011, mostrando en el siguiente cuadro:

Casos Notificados de Pacientes que Iniciaron Retratamiento Estandarizado para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto entre los años 2010 al 2012.

AÑO	2010	2011	2012
CASOS NOTIFICADOS EN RETRATAMIENTO ESTANDARIZADO	0	02	22

Fuente: DIRESA LORETO

PATOGENIA DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

El agente etiológico es *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria aerobia fina, no esporógena, cilíndrica, que mide 0.5 por 3 μ m. Suele no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ni los ácidos, una propiedad que los caracteriza como bacilos acidorresistentes¹⁷.

Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos¹⁷.

En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micólicos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es causa de la escasísima permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos¹⁷.

Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomanano, interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *Mycobacterium tuberculosis* en el interior de los macrófagos¹⁷.

La Tuberculosis Multidrogorresistente se transmite de persona a persona, al igual que la Tuberculosis sensible¹⁸. Es decir se produce casi exclusivamente por vía aérea, a través de las gotitas de Flügge (micro gotas de <5 micras) procedentes de los individuos enfermos que las expulsan al toser, hablar, cantar, estornudar, etc. Los bacilos son viables en el ambiente hasta 8 horas o más, sobre todo en lugares con poca ventilación⁶².

Una vez que los bacilos han entrado en contacto con los alveolos pulmonares la enfermedad puede presentar 5 estadios:

1.- En el primero de ellos usualmente son destruidos o inhibidos por los macrófagos alveolares residentes que los ingieren. Si los bacilos no son destruidos, éstos eventualmente se multiplican y destruyen a los macrófagos¹².

2.- En el estadio 2 aparece un estado de simbiosis, en el que el bacilo crece en forma logarítmica dentro de macrófagos inmaduro (no activados) de la lesión en desarrollo, que ya se llama tubérculo. Estos macrófagos provienen de la corriente sanguínea, estadio que se le conoce como simbiótico por dos razones: los bacilos se multiplican dentro de los macrófagos sin causar un daño aparente al hospedero y los macrófagos se acumulan y se dividen¹².

3.- En el estadio 3 ocurre por primera vez la necrosis caseosa; el número de bacilos viables se estabiliza, porque su crecimiento es inhibido por la respuesta inmune a los antígenos parecidos a tuberculina. En este estadio la respuesta inmune es principalmente del tipo de hipersensibilidad retardada. Los macrófagos cargados con bacilos son destruidos. La lesión ahora tiene un centro caseoso sólido, dentro del cual los bacilos, ahora libres (extracelulares), no se multiplican. Rodeando a este centro caseoso se encuentran macrófagos inmaduros (no activados) que permiten la multiplicación intracelular de los bacilos y macrófagos parcialmente activados¹².

4.- El estadio 4 usualmente es el que determina si la enfermedad se hará aparente desde el punto de vista clínico. En este caso la respuesta inmune celular juega un papel determinante. Si se desarrolló una respuesta celular pobre los bacilos escapan del borde del foco caseoso y de nuevo se multiplican en macrófagos no activados y en los parcialmente activados que se encuentran en la periferia del foco caseoso. De nuevo, los macrófagos conteniendo a los bacilos son destruidos por el sistema inmune, lo que causa el crecimiento del centro caseoso y la progresión de la enfermedad. Por otro lado, si se desarrolla un buen respuesta inmune celular el centro caseoso es rodeado por macrófagos activados, y esos macrófagos ingieren y destruyen o inactivan a los bacilos libres, lo cual detiene la evolución de la lesión, dejándola en un esto subclínico¹².

5.- En el estadio 5 se observa licuefacción del centro caseoso. Este estadio ocurre cuando el bacilo evade la respuesta inmune del hospedero, y cuando esto ocurre, los bacilos se multiplican en el medio extracelular y suelen alcanzar un enorme número. A tal grado que a pesar de que se desarrolle una adecuada respuesta inmune celular ésta no es suficiente para controlar la infección. Además, la alta concentración de antígenos parecidos a la tuberculina producidos por estos bacilos causa una respuesta del tipo de hipersensibilidad tardía que erosiona la pared bronquial y forma una cavidad. Entonces, las micobacterias invaden el árbol bronquial y se dispersan por otras partes del pulmón y también en el medio ambiente, principalmente expelidas por la tos del paciente¹².

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Resistencia a Isoniacida (INH)

La Isoniacida (ácido nicotínico hidrazida o INH) tiene acción bactericida al inhibe la biosíntesis de los ácidos micólicos de la pared micobacteriana, los cuales son ácidos grasos β -hidroxilados de cadena muy larga con cadenas laterales. Estas estructuras permiten que las micobacterias sean muy susceptibles a radicales de oxígeno reactivo y a otros factores ambientales.^{1, 12}

Es una pro droga que al ser captada por el bacilo. Ésta debe ser activada, convirtiéndose en un intermediario electrofílico. Para ello se requiere ser activada por el sistema catalasa- peroxidasa conformada por la enzima KatG (condificada por el gen *katG*), y peróxido de hidrógeno, que funciona como un amortiguador de electrones. KatG es la única enzima capaz de activar a Isoniacida. De manera que la ausencia de actividad catalasa, debido a mutaciones en el gen *katG*, codificante de esta enzima, es uno de los mecanismos de resistencia a Isoniacida⁶¹.

La resistencia a Isoniacida se debe a mutaciones presentes en tres genes principales de la bacteria:

1) *katG*: que codifica la enzima catalasa-peroxidasa, donde 50 a 95% de las mutaciones ocurren en el codón 315; generalmente la presencia de mutaciones en este gen es un indicador de alta resistencia a la droga. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con mutaciones en el gen *katG* exhiben poca o ninguna actividad catalasa y son altamente resistentes a Isoniacida⁶¹.

Las mutaciones se concentran en una región codificante del gen *katG*, que comprende los codones 300 al 507, siendo las más frecuentes las sustituciones de la serina 315 por treonina (S315T) y el residuo de arginina 463 por leucina (R463 L). Estas mutaciones explican aproximadamente el 50% de los casos de aislados clínicos resistentes a INH⁶¹.

2) La región promotora del gen *inhA* que codifica una NADH enoil ACP reductasa, donde la resistencia se presenta entre 20 a 35% y es un indicador de baja resistencia⁶¹.

3) La región intergénica *oxy* *RahpC* que codifica a la región regulatoria de la enzima alkylhidroperoxidasa y que está involucrada de 10 a 15% de la resistencia a la droga⁶¹.

Otros genes:

Mutaciones en el gen *kasA* (*KasA*= β -cetoacil ACP sintetasa): Produce sobre expresión de *Kas A* enzima involucrada en la síntesis de ácido micólico y ácidos graso. Produce niveles bajos de resistencia a Isoniacida¹⁹.

Mutaciones en el gen *ndh* (*Ndh* = NADH dehidrogenasa): Incrementa la razón NDAH/NAD⁺ que reduce el sitio activo de Isoniacida¹⁹.

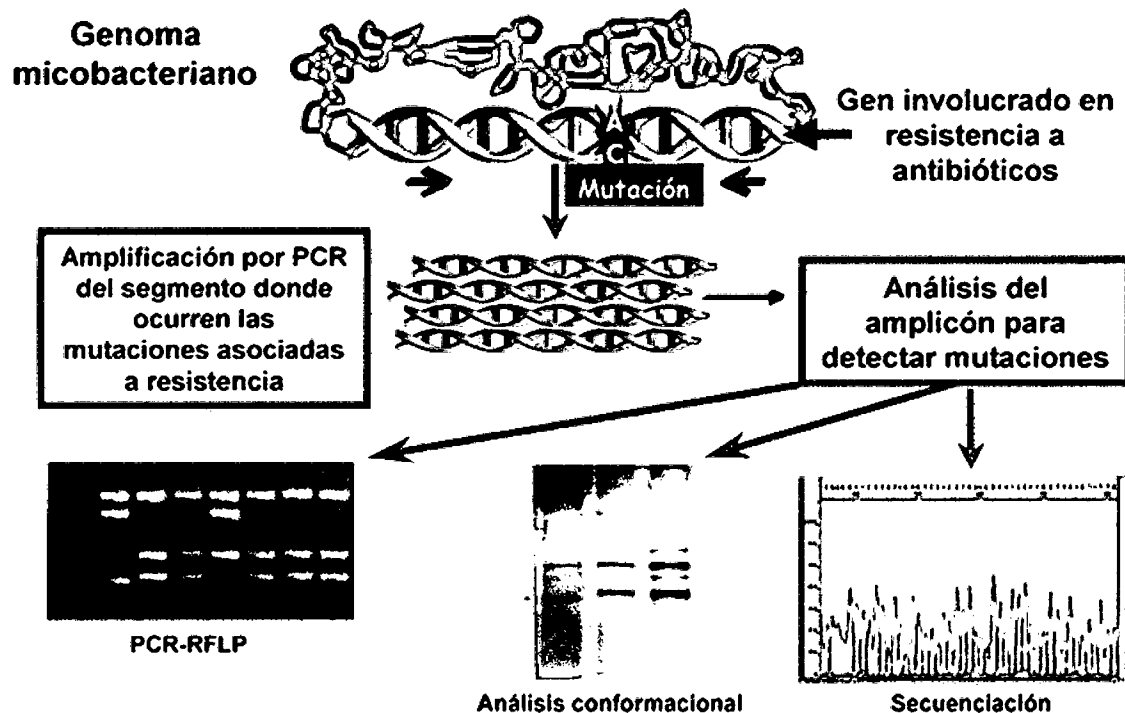
Resistencia a Rifampicina

La resistencia a Rifampicina se explica por mutaciones en el gen *rpoB*, el cual codifica la subunidad de la ARN polimerasa y las alteraciones en esta subunidad impiden que la Rifampicina interactúe adecuadamente con la ARN polimerasa e inhiba la transcripción.^{1, 61}

El gen *rpoB*, se localiza en un corto segmento de aproximadamente 81 pb que incluye los codones 507 a 533 del gen *rpoB*. Se ha determinado que más del 95% de la resistencia a Rifampicina está presente en esta región, tanto a nivel mundial como en Perú⁶¹.

Las mutaciones en esta región incluyen deleciones, inserciones, sustituciones, siendo las más frecuentes, las mutaciones en codones para asparagina 516, histidina 526 y serina 531, de manera que los métodos genotípicos para ensayar resistencia a Rifampicina se basan en la detección de estas mutaciones, aunque se han encontrado mutaciones en otras regiones del gen, pero con menor frecuencia⁶¹.

Debido a que las mutaciones se concentran en una región del gen *rpoB*, una estrategia posible para su identificación consiste en amplificar por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) la región afectada, utilizando oligonucleótidos que delimitan dicha región⁶¹.



El primer paso consiste en amplificar por PCR, el fragmento de ADN del gen donde se localizan mutaciones asociadas a resistencias a antibióticos. El análisis post-amplificación consiste en la detección de alteraciones en los sitios de corte por enzimas de restricción (RFLP) o alteraciones conformacionales de la molécula de ADN. La secuenciación es importante para confirmar e identificar la alteración de la secuencia de ADN⁶¹.

Resistencia a Pirazinamida

La Pirazinamida ejerce efecto bactericida sobre la población bacteriana semidormida o durmiente contenida dentro de los macrófagos o en el ambiente ácido de los focos caseosos⁶¹.

Su mecanismo de acción no ha sido bien dilucidado, aunque se ha señalado la importancia de la acción de la enzima Pirazinamida. Las cepas de micobacterias susceptibles a Pirazinamida sintetizan pirazinamidasa, una enzima que transforma la Pirazinamida en su metabolito activo, el ácido pirazinoico, el cual además de su actividad específica parece tener la capacidad de disminuir el pH del medio intracelular por debajo de los límites de tolerancia de la bacteria⁶¹.

En cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia adquirida y *Mycobacterium bovis* con resistencia constitutiva a Pirazinamida, se han identificado interrupciones en el gen *pncA*, codificante de la enzima pirazinamidasa/nicotinamidasa. Entonces, uno de los mecanismos de resistencia a pirazinamida propuestos hasta el presente es la deficiencia en pirazinamidasa, con la subsecuente pérdida de la capacidad de activar el antibiótico⁶¹.

Además las mutaciones de *PncA* producen una débil conversión de PZA a ácido pirazinoico⁶¹.

Resistencia a Estreptomina

La estreptomina es un antibiótico aminoglucósido bactericida que actúa sobre los ribosomas inhibiendo la síntesis de proteínas, actúa en pH neutro.²⁰ En la mayoría de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a estreptomina se han encontrado mutaciones en el gen *rpsL* que codifica la proteína ribosomal S12.

Otra mutación identificada, pero de menor frecuencia se localiza en el gen *rrs* que codifica el ARN ribosomal 16S en una región que interactúa con la proteína S12⁶¹.

Resistencia a Etambutol

El Etambutol es un compuesto sintético que actúa como bacteriostático, cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de componentes de la pared micobacteriana a las dosis habituales. Su función en el esquema de tratamiento

es proteger contra el desarrollo de resistencia a Rifampicina en donde la resistencia a Isoniacida puede estar presente²⁰.

Las alteraciones génicas identificadas hasta ahora se concentran en una región designada como embCAB, que incluye genes codificantes para arabinosiltransferasas, enzimas que participan en la síntesis de componentes únicos de la pared celular de micobacterias. Las mutaciones en la región emb se asocian a altos niveles de resistencia y se han identificado en aproximadamente el 65% de los aislados clínicos resistentes a etambutol¹⁹.

Resistencia a Amikacina y Kanamicina: Es por mutación en el gen rrs (Rss = RNA ribosomal 16S), produciéndose una disminución de la unión de la Amikacina / Kanamicina a la unidad ribosomal 16S¹⁹.

Resistencia a Quinolonas: Es por mutación en el gen gyrA (GyrA=DNA girasa bacteriana). Varias mutaciones de GyrA reducen la capacidad de las fluoroquinolonas para inactivarla¹⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tuberculosis suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar o ambas².

TUBERCULOSIS PULMONAR

La tuberculosis pulmonar puede ser primaria o pos primaria (secundaria)².

Tuberculosis primaria

La tuberculosis pulmonar primaria es la que aparece consecutivamente a la infección inicial por el bacilo tuberculoso. En áreas con altas tasas de transmisión de tuberculosis, esta forma de enfermedad a menudo se observa en niños. Como la mayor parte del aire inspirado se distribuye en las zonas media e inferior de los pulmones, estas áreas pulmonares a menudo se afectan con tuberculosis primaria. Después de la infección suele aparecer una lesión periférica que conlleva adenopatías hiliares o para traqueales que pueden pasar inadvertidas en la radiografía de tórax. En la mayor parte de los casos, la lesión cura espontáneamente y más tarde puede descubrirse por un pequeño nódulo calcificado (*lesión de Ghon*)².

En los niños y en las personas inmunodeprimidas, como en los casos de desnutrición o de infección por el VIH, la tuberculosis pulmonar primaria puede agravarse rápidamente y producir manifestaciones clínicas. La lesión inicial se agranda y puede evolucionar de distintas maneras. Una manifestación frecuente es el derrame pleural, que se debe a la penetración en el espacio pleural de los bacilos procedentes de un foco subpleural adyacente. En los casos graves, la lesión primaria aumenta pronto de tamaño, presenta necrosis en su parte central y forma pronto una cavidad².

Los ganglios afectados y agrandados pueden comprimir los bronquios, obstruyéndolos y produciendo seguidamente un colapso segmentario o lobular. Si la obstrucción es parcial puede aparecer un enfisema obstructivo posiblemente seguido de la formación de bronquiectasias. La diseminación hematógena, un acontecimiento frecuente y muchas veces asintomático, puede ser la manifestación más grave de la infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis*. Los bacilos pasan desde la lesión pulmonar o los ganglios linfáticos al torrente sanguíneo y con ello se diseminan por varios órganos, donde producen lesiones granulomatosas. Aunque la curación es frecuente, las personas inmunodeprimidas, a veces sufren una tuberculosis miliar, una meningitis tuberculosa, o lo uno y lo otro².

Tuberculosis pos primaria

Llamada también *tuberculosis secundaria, de reactivación, o de tipo adulto*, la forma pos primaria se debe a la reactivación endógena de una infección tuberculosa latente, y suele localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, donde la gran concentración de oxígeno (comparado con las zonas inferiores) favorece el crecimiento de las micobacterias. También suelen afectarse los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. El grado de afección parenquimatosa varía mucho, desde pequeños infiltrados hasta un proceso cavitario extenso. Al formarse las cavernas, su contenido necrótico y licuado acaba pasando a las vías respiratorias, dando lugar a lesiones parenquimatosas satélites que también pueden acabar cavitándose. Cuando, debido a la confluencia de varias lesiones, se afecta masivamente un segmento o lóbulo pulmonar, el resultado es una neumonía tuberculosa. Si bien se señala que hasta 33% de los pacientes con tuberculosis pulmonar grave fallece pocas semanas o meses después del comienzo, otros experimentan un proceso de remisión espontánea o siguen una evolución crónica cada vez más debilitante. En esas circunstancias, algunas lesiones pulmonares se vuelven fibrosas y más tarde pueden calcificarse, pero las cavidades persisten en otras zonas de los pulmones. Los individuos que padecen estas formas crónicas siguen expulsando bacilos tuberculosos al exterior. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con desaparición de la fiebre, disminución de la tos, aumento de peso y mejoría y bienestar general en varias semanas².

En las primeras fases evolutivas de la enfermedad las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e insidiosas, consistiendo ante todo en fiebre y sudores nocturnos, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad. Sin embargo, casi siempre acaba apareciendo tos, que al principio puede ser seca y después se acompaña de expectoración purulenta, a veces con estrías de sangre en el esputo. En ocasiones aparece una hemoptisis masiva causada por la erosión de un vaso por completo permeable situado en la pared de una caverna, o bien consecutivamente a la rotura de un vaso dilatado en una caverna (*aneurisma de Rasmussen*) o a la formación de un aspergiloma en una caverna antigua. En los pacientes con lesiones parenquimatosas subpleural a veces existe dolor precordial de tipo pleurítico. Las formas extensas de la enfermedad pueden producir disnea y, en ocasiones, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto².

Los signos físicos son poco útiles en la tuberculosis pulmonar. Muchos pacientes no tienen cambios detectables en la exploración del tórax; en otros se oyen estertores inspiratorios en las zonas afectadas, especialmente después de toser. En ocasiones pueden oírse roncus originados por la obstrucción parcial de los bronquios, y el clásico soplo anfórico en las zonas con cavernas grandes. Entre los síntomas generales están la fiebre en 80% de los casos, a menudo ligera e intermitente, y la consunción. Sin embargo, la ausencia de fiebre no excluye tuberculosis. En algunos casos se desarrollan palidez e hipocratismo digital. Los datos hematológicos más frecuentes son anemia ligera y leucocitosis. También se ha descrito hiponatremia debida al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética².

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Aproximadamente del 10 al 20% de los casos de Tuberculosis son extra pulmonares²¹.

La Tuberculosis extrapulmonar resulta de la extensión o diseminación (hematógena o por vía linfática) de una infección pulmonar. Se sospecha de un caso de Tuberculosis extrapulmonar ante la presencia de un cuadro clínico con signos y síntomas correspondientes al órgano afectado y acompañado de síntomas generales²¹.

En caso de sospechar Tuberculosis extrapulmonar, deberá indicarse estudio bacteriológico de las muestras extra pulmonares (líquidos o parte anatómica, etc.) mediante baciloscopia y cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* y otros exámenes auxiliares, a criterio médico²¹.

La presencia de granulosa de tipo "específico" (caseoso) en tejidos al microscopio óptico, ofrece el diagnóstico de tuberculosis. La determinación del Adenosina deaminasa (ADA), es útil como ayuda diagnóstica de la tuberculosis pleural, meníngea y de otras serosas, por sí sola no tiene ningún valor²¹.

En orden de frecuencia, las formas de tuberculosis extra pulmonares más comunes son: ganglionar, pleural, renal, vertebral, gastrointestinal, meníngea

DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

La sospecha clínica de drogo resistente debería darse en aquellos pacientes en quienes se identifica un inadecuado régimen de tratamiento, errores serios en la terapia, evidencia de no cumplimiento, o medicación intermitente. Falla del paciente a mostrar al menos una parcial respuesta clínica y persistente fiebre después de varias semanas al tratamiento estandarizado con 4 drogas, la falla de conversión del cultivo de esputo a negativizar en 2 meses y empeoramiento radiográfico después de varias semanas de tratamiento indican posiblemente drogo resistencia. La drogo resistencia en ausencia de terapia previa es

asociada con la residencia en un país con alta prevalencia de Tuberculosis drogo resistente³⁰.

El diagnóstico de la tuberculosis resistente es eminentemente de laboratorio²².

Bacteriología de la Tuberculosis.

La investigación bacteriológica en tuberculosis comprende la realización de baciloscopías, cultivos, pruebas de sensibilidad e identificación de micobacterias³.

• Baciloscopía.

Es la herramienta fundamental rutinaria para el diagnóstico de la tuberculosis y para el seguimiento del tratamiento de los pacientes con tuberculosis³. Permite identificar el 70 a 80% de los casos pulmonares positivos.

Informe de resultados de baciloscopía³:

Negativo (-): No se encuentra bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en 100 campos microscópicos.

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

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

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

Si se observa de 1 a 9 BAAR en 100 campos microscópicos, se adoptará la siguiente conducta:

Leer 100 campos microscópicos útiles más. Si persiste el resultado, realizar otro extendido de una porción más representativa de la misma muestra³.

• Cultivo

El cultivo es el método bacteriológico más sensible y específico para detectar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias. Aporta de 20 a 25% casos más a lo diagnosticado por baciloscopía³.

• Prueba de sensibilidad

Es un examen para determinar la sensibilidad o resistencia de una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos³.

En el país se ha implementado el método de las proporciones, que consiste en determinar la proporción de mutantes resistentes de una población a una o más drogas³. Éste método sirve para la realización de pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea.

Es uno de los métodos autorizados por la Norma Técnica como prueba de sensibilidad. Este método descrito por Canetti y Grosset compara el número de colonias desarrolladas en medios con diferentes diluciones de antibióticos, respecto a las desarrolladas en los medios sin antibióticos, interpretando el resultado a través de la proporción de colonias capaces de crecer en presencia del fármaco²³.

Es considerado el estándar de oro para sensibilidad a Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Estreptomina, y como ventajas tiene que es altamente reproducible y su bajo costo; sin embargo la gran desventaja es que toma mucho tiempo para emitir un resultado (un promedio de 60 a 90 días), ya que la muestra es primero cultivada, y si el cultivo es positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, recién se realiza la prueba de sensibilidad. Los resultados se obtienen luego de 4 a 6 semanas de incubación a 37°C²³.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD A LA PIRAZINAMIDA – MÉTODO DE WAYNE

La Pirazinamida es una amida del ácido pirazinoico, droga activa a pH ácido es bactericida contra *Mycobacterium tuberculosis*. Las cepas de *M. tuberculosis* que son sensibles a la pirazinamida poseen la enzima pirazinamidasa, que metaboliza la pirazinamida en ácido pirazinoico. Las cepas pirazinamida resistente han perdido su actividad pirazinamidasa¹.

Pruebas rápidas de sensibilidad

Existen varias técnicas que han demostrado utilidad para el diagnóstico rápido

En Perú se ha desarrollado la prueba rápida **MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility o Ensayo de Susceptibilidad a Fármacos mediante Observación Microscópica)**²⁴.

Se basa en un cultivo en medio líquido que detecta *Mycobacterium tuberculosis* y evalúa la susceptibilidad frente a los antimicrobianos de primera línea Isoniazida y Rifampicina directamente desde muestras de esputo²⁵.

Su empleo se sustenta en tres principios importantes:

1. *Mycobacterium tuberculosis* crece más rápido en medio líquido que en medio sólido²⁵.
2. La posibilidad de la visualización de los cultivos (microcolonias) en forma de cordón en medio líquido bajo un microscopio invertido en una etapa temprana. Empleando un microscopio óptico de luz invertida y una placa de 24 pozos

conteniendo muestras de esputo decontaminadas y resuspendidas en caldo Middlebrook 7H9 suplementado se puede examinar y detectar las microcolonias en un promedio de 7 días, y este es mucho más rápido que la detección del crecimiento macroscópico de las colonias en medio sólido²⁵.

3. Que la incorporación de las drogas Isoniacida y Rifampicina permite una rápida y directa detección de sensibilidad en forma concomitante con la observación del crecimiento bacteriano²⁵.

MÉTODO DE NITRATO-REDUCTASA (GRIESS), es una prueba directa a partir de muestras de esputo. Detecta resistencia a Isoniacida y Rifampicina³.

Este método utiliza la determinación de la actividad de la enzima nitrato reductasa de la bacteria que en cultivos de crecimiento activo de *Mycobacterium tuberculosis* reduce el nitrato a nitrito y que se puede evidenciar por la formación de un color rojo grosella con el reactivo de Griess. Este cambio de color permite la detección temprana del crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* al comparar los tubos controles sin fármacos con tubos que contienen fármacos antituberculosos. Los organismos sensibles crecerán y, de esta manera, desarrollarán un cambio de color en el medio sin fármaco, pero no crecerán en el medio con fármacos y, por lo tanto, no producirán un cambio de color. Las cepas resistentes crecerán y cambiarán de color en tubos "control" sin fármacos y en tubos que contienen fármacos²⁶.

BACTEC 460, detecta la producción de $^{14}\text{CO}_2$ como resultado del metabolismo del ácido palmítico marcado radiactivamente que se encuentra contenido en el medio de cultivo Middlebrook 7H12. El $^{14}\text{CO}_2$ liberado es registrado como índice de crecimiento; por tanto cuando se utilizan drogas antituberculosas capaces de inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, se afecta la producción de $^{14}\text{CO}_2$ ²⁷.

El Genotype MTBDRplus® (Hain Lifescience, GmbH, Germany),

Es una herramienta muy útil para la detección rápida de la resistencia a Isoniacida y Rifampicina simultáneamente en un máximo de 72 h a partir de esputo o de cultivo.²⁸ Requiere que la muestra de esputo sea frotis positivo para poder utilizarlo. Utiliza tiras reactivas de nitrocelulosa (tecnología DNA Strip) que contienen regiones parciales de los genes *rpoB*, *katG* e *inhA* fijadas sobre ella.

Una tira de Genotype @MTBDRplus contiene 27 bandas de reacción: 21 bandas que señalan las mutaciones (once bandas wild type (WT) es decir no presenta mutaciones y diez bandas de resistencia a antibióticos (MUT)) y seis bandas control. Las once bandas WT incluyen ocho bandas para el gen *rpoB*, una banda para el gen *katG* y dos bandas WT para el gen *inhA*, mientras que las diez bandas MUT incluyen cuatro bandas con mutaciones para el gen *rpoB*, dos bandas con mutaciones para el gen *katG* y cuatro bandas con mutaciones para el gen *inhA*²⁸.

La presencia de una o más bandas MUT, la ausencia de una o más bandas WT o la combinación de ambas en cada zona de la droga, será señal de la existencia de cepas resistentes a una droga o a ambas²⁸.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

La mejor opción de manejo para la Tuberculosis Multidrogorresistente en el Perú es el retratamiento individualizado basado en la Prueba de Sensibilidad del paciente, por lo que es muy importante garantizar el cultivo positivo; pero los pacientes no siempre cuentan con resultados de prueba de sensibilidad en el momento de la decisión terapéutica, lo cual condiciona la necesidad de esquemas de tratamientos intermedios empíricos, en el país denominado esquema estandarizado de retratamiento o esquema empírico de retratamiento²⁰; **Error! Marcador no definido..**

Los pacientes infectados con cepas resistentes a drogas, deben ser investigados en el laboratorio para ser tratados bajo el esquema DOTS-PLUS⁶¹.

Retratamiento individualizado: Esquema aprobado por el Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio (CERI) en base a los resultados de la prueba de sensibilidad. Indicado en personas con tuberculosis que cuenten con resultados de pruebas de sensibilidad para fármacos antituberculosis de primera y/o segunda línea del Instituto Nacional de Salud o de laboratorios acreditados por el INS para este fin²⁰.

La duración del tratamiento es aproximadamente 24 meses.

Fármacos para el manejo de Tuberculosis resistente - Dosis Recomendadas

Fármacos	Siglas	Dosificación diaria	Dosis máxima/día	Presentación
Acido Paramito salicílico (PAS)	PAS	150 mg / kg	Dependiente de la Presentación	PAS 60%, PAS 80%, PAS Sachet 4g
Amikacina	Amk	15 mg/Kg	1 gr	Ampollas x 500 mg Ampollas x 1000 mg
Amoxicilina/ácido clavulánico	Amx/Clv	20 – 40 mg/Kg	2000 mg	Tabletas x 500 mg Tabletas x 875 mg
Capreomicina.	Cm	15 mg / Kg	1 gr	Ampollas x 1 gr
Ciprofloxacina	Cpx	25 mg / kg	1500 mg	Comprimidos x 500 mg
Cicloserina.	Cs	15 mg/Kg	1 gr	Tabletas x 250 mg
Clantromicina	Clr	7.5 mg/Kg c/12h	1 gr	Tableta x 500 mg
Clofazimina	Cf	100-200 mg	200 mg	Cápsula de 100 mg
Etambutol	E	20 – 25 mg / kg	1600 mg	Tabletas x 400 mg
Estreptomina	S	15 mg / Kg	1 gr	Ampollas x 5 gr

Etionamida	Eto	15 mg / kg	1 gr	Tabletas x 250 mg
Imipenem/cilastina	Imp/Cln	500 a 1000 mg EV c/6Hs o 1 gramo c/12 H (30 mg/Kg/día - 2 dosis)	2000 mg	Ampollas x 500 mg
Isoniacida altas dosis	H	15 mg / kg/día	900 mg	Tabletas x 100 mg
Kanamicina	Km	15 mg / Kg	1 gr	Ampollas x 1 gr.
Levofloxacino	Lfx	10 a 15 mg/Kg	750 a 1000 mg	Tabletas x 500 mg Tabletas x 750 mg
Linezolid	Lzd	10 a 30 mg/Kg	1200 mg	Tabletas x 600 mg Ampollas x 600 mg
Meropenem	Mp	20-40 mg/Kg c/8h	2000 mg	Ampollas x 500 mg
Moxifloxacino	Mfx	10 mg/Kg	400 mg.	Tabletas x 400 mg.
Pirazinamida	Z	25 - 30 mg / kg	2000 mg	Tabletas x 500 mg.
Rifabutina	Rb	5mg/K/dosis	300 mg	Cáp. De 150 mg
Thiocetazona	Thz		150 mg	Tableta con 150 mg de Th y 300mg de INH
Thioridazina	Tio	20 mg/Kg	800 mg	Tabletas x 100 mg

Retratamiento Empírico para Tuberculosis Multidrogorresistente: Es un esquema de tratamiento transitorio, que la persona con tuberculosis recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad²⁰.

Dicho esquema deberá ser propuesto por el médico consultor y puesto a consideración del Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio y/o Comité de Evaluación de Retratamiento Nacional (CER Nacional) para su decisión final. Todo paciente con indicación de retratamiento empírico para Tuberculosis Multidrogorresistente debe ser evaluado directamente por el médico Consultor Intermedio quien remitirá el caso al Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio del ámbito de la jurisdicción correspondiente del retratamiento²⁰.

Se indica e inicia sin disponer de los resultados de la prueba de sensibilidad del paciente.

Para la elaboración de dicho esquema se tendrá en consideración lo siguiente:

- El antecedente de fármacos previamente recibidos.
- La prueba de sensibilidad del caso índice (Tuberculosis Multidrogorresistente documentado).
- El esquema de retratamiento recibido por el caso índice.
- El patrón de resistencia local (áreas de alto riesgo) o regional.

Indicado en²⁰:

- Paciente no tratados o antes tratados contacto de Tuberculosis Multidrogorresistente documentado²⁰.

- Fracaso a Retratamiento estandarizado, que no cuenta con resultados de prueba de sensibilidad. Esta es una situación excepcional, recordar que el esquema estandarizado es un esquema transitorio y debe agotarse todos los medios para contar con una prueba de sensibilidad y diseñar un esquema individualizado²⁰.
- Abandono recuperado de retratamiento estandarizado que no cuenta con resultados de prueba de sensibilidad.
- Persona con tuberculosis con antecedente de haber recibido drogas de segunda línea por enfermedad Tuberculosis y que no cuenta con resultados de Prueba de Sensibilidad²⁰.
- Persona con enfermedad activa de Tuberculosis y contacto de un caso índice que recibió o recibe retratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente (el caso índice no cuenta con Prueba de Sensibilidad)²⁰.

El esquema de retratamiento empírico debe ser reajustado de acuerdo al resultado de la Prueba de Sensibilidad con lo que se diseñará un esquema individualizado, previa presentación al Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio y Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio (CER Nacional)²⁰.

Duración: De no contar con la prueba de sensibilidad la duración del tratamiento será determinado por el Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio y Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio (CER Nacional), debiendo ser entre 18 y 24 meses²⁰.

Esquema de Retratamiento Estandarizado para Tuberculosis Multidrogorresistente

Es un esquema de tratamiento transitorio normatizado, que la persona con tuberculosis recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad. Está diseñado en base a la prevalencia de resistencia a drogas antituberculosas y en función del arsenal terapéutico habitualmente utilizado en la región. Tiene una duración de por lo menos 18 meses²⁰.

Composición

El presente esquema incluye las siguientes drogas:

EZKmCxEthCsPas/ ZECxEthCsPas: Etambutol, Pirazinamida, Kanamicina, Ciprofloxacino, Ethionamida, Cicloserina, PAS.

Los aminoglicósidos pueden aplicarse en forma diaria durante 2-4 meses y luego de manera intermitente (2-3 veces por semana), hasta tener por lo

menos el resultado de seis cultivos mensuales negativos consecutivos u ocho meses de tratamiento cronológico, a partir de la conversión²⁰.

Indicaciones²⁰:

- Persona con tuberculosis que fracasa al esquema Uno o Dos y que no cuenta con Prueba de sensibilidad al momento de decidir la terapia.
- Persona con diagnóstico de Tuberculosis activa y antecedente de dos tratamientos previos y que no cuenta con Prueba de Sensibilidad al momento de decidir la terapia.
- Recaída en tiempo menor de seis meses después de haber recibido esquema UNO o DOS y que no cuenta con Prueba de Sensibilidad al momento de decidir la terapia.
- Persona con tuberculosis en esquema UNO o DOS con sospecha de fracaso y con alto riesgo de fallecimiento, ésta es una situación excepcional que debe ser adecuadamente documentada y contar con la auditoria del caso por parte de la Unidad Técnica de Tuberculosis Multidrogorresistente, quienes autorizarán el tratamiento.

Los fármacos de segunda línea suelen tener efectos más tóxicos, y su acción terapéutica requiere de uso prolongado para alcanzar la curación. En el caso de Multidrogorresistencia se recomienda de al menos 18 meses de tratamiento²⁰.

Según RODRÍGUEZ y col. 2012. En su investigación sobre Guías para el manejo de la tuberculosis resistente. OMS 2011, nos resume lo siguiente en cuanto al tratamiento de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente: Las recomendaciones así se han cambiado desde la actualización del año 2008, que recomendó una duración del tratamiento basados en el empleo de un agente inyectable por un mínimo de 6 meses y por lo menos 4 meses más posteriormente a la negativización del cultivo y una duración mínima total de tratamiento de 18 meses después de la negativización del cultivo. Se recomienda la indicación del tratamiento de acuerdo a los patrones de resistencia a los fármacos en cada país y a los medicamentos de uso común o la historia de tratamientos previos en el paciente²⁹.

Duración del tratamiento anti tuberculoso de segunda línea en pacientes con TB-MD²⁹.

- ***Recomendación 1:*** Duración de la fase intensiva de por lo menos 8 meses. Recomendación condicional. Nivel de evidencia muy bajo.
- ***Recomendación 2:*** La duración del tratamiento total debe ser de por lo menos 20 meses, en pacientes sin tratamiento previo por Tuberculosis Multidrogorresistente. [Recomendación condicional. Nivel de evidencia muy bajo].

Uso de antirretrovirales en pacientes en tratamiento antituberculoso de segunda línea²⁹.

- **Recomendación:** Indicar tratamiento antirretroviral lo más pronto posible en todos los pacientes con VIH y Tuberculosis Multidrogorresistente, independientemente del recuento de células CD4, dentro de las 8 primeras semanas de la iniciación del tratamiento de la tuberculosis. [Recomendación fuerte. Nivel de evidencia muy bajo].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

Tuberculosis y nutrición

Respecto al índice de Masa Corporal, Herrera, 2004. Encontró 39 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente en las Fuerzas Armadas, observando que 30 pacientes, que vienen a constituir el 76.92 % de los casos con Tuberculosis Multidrogorresistente en las Fuerzas Armadas, tienen un índice de Masa Corporal dentro de los Parámetros normales; solamente cuatro pacientes que vienen a constituir el 10.26 % de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente, tienen un índice de masa corporal bajo (Índice de Masa Corporal menor de 18.5). Cuatro pacientes presentan sobrepeso y un paciente Obesidad Grado 1; que vienen a constituir el 10.26 % y el 2.56% de los pacientes³⁰.

Marroquín y col, 2009. Encuentra que de los pacientes con diagnóstico Tuberculosis Multidrogorresistente 16 pacientes (38%) tuvieron un índice de masa corporal normal, 11 pacientes (26%) presentaron bajo peso y 5 pacientes (12%) presentaron desnutrición severa, ninguno presentó sobrepeso ni obesidad, y no se encontró registro en 10 pacientes (24%)³¹.

Cevallos, 2011. Encuentra que, de 40 pacientes estudiados con Tuberculosis Multidrogorresistente, un 37.5% (15 pacientes) presentaron desnutrición severa; 55% (22 pacientes) bajo peso; y apenas un 7.5% un estado nutricional normal⁴².

Tuberculosis y Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica, caracterizada por hiperglicemia y por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Diversos aspectos de la inmunidad se encuentran alterados en los pacientes con diabetes mellitus. La inmunidad celular innata parece ser la más afectada. La función de los leucocitos polimorfonucleares está deprimida, además la adherencia, la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción intracelular están disminuidas³².

La inmunidad celular adaptativa también se ve afectada en los pacientes diabéticos, con una disminución de la respuesta proliferativa linfocítica a estímulos y a algunos patógenos. Estas alteraciones inmunes determinan que algunas infecciones como la tuberculosis tienden a ser más comunes o más severas en pacientes diabéticos y que otras ocurran casi exclusivamente en ellos, aumentando el riesgo de complicaciones y mortalidad en estos pacientes. La tuberculosis puede estar asociada a otras enfermedades; las enfermedades subyacentes más comunes en huéspedes comprometidos con tuberculosis pulmonar son la infección por VIH, diabetes mellitus y varios tipos de neoplasia⁴².

Según Rubí. 2009, encuentra que la comorbilidad más predominantes en los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente fue diabetes mellitus con 52%⁴⁵.

Según Doo Soo Jeon y col, 2011. Encuentra que la diabetes mellitus fue la comorbilidad más frecuente (n = 38, 18,8%), seguida de la enfermedad hepática crónica (n = 12, 5,9%), enfermedades cardiovasculares (n = 10, 5,0%), la dependencia del alcohol (n = 9, 4,5%), y la enfermedad psiquiátrica (n = 9, 4,5%)⁴⁷.

Coinfección Tuberculosis- VIH/SIDA

Hay varias enfermedades y condiciones que favorecen el desarrollo de una tuberculosis activa. El factor de riesgo más importante es sin duda la infección simultánea por el VIH, que suprime la inmunidad celular. El riesgo de que una infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* se convierta en un proceso activo depende directamente del grado de inmunodepresión del paciente. En un estudio de infectados por VIH con positividad a la prueba cutánea de tuberculina ese riesgo osciló entre 2.6 y 13.3 casos por 100 personas-año, y aumentó al disminuir el número de células T CD4+³³.

La dinámica de esta interacción Tuberculosis-VIH, se sustenta en la reactivación de la infección tuberculosa por la inmunosupresión o la infección aguda que puede producirse a partir de exposiciones nuevas o reinfecciones. En forma recíproca, la tuberculosis, al activar la acción de los macrófagos, potencia la expresión del virus al acelerar la progresión hacia el estadio SIDA¹.

En la infección por *Mycobacterium tuberculosis* existe una inmunidad natural y una respuesta inmunitaria específica. En una infección primaria los bacilos se multiplican lentamente en los pulmones y produce solo una inflamación leve. Los macrófagos alveolares contienen la infección. Aproximadamente el 90% de las personas son asintomáticos, pero las bacterias sobreviven en los pulmones y pueden reactivarse. Tras 6 a 8 semanas de la infección se afectan los ganglios linfáticos regionales y se activan las células T CD4. Estas células T producen interferón γ que activa a los macrófagos y aumenta su capacidad de matar a las bacterias fagocitadas. El Factor de Necrosis Tumoral producidas por las células T y macrófagos, también interviene en la inflamación local y en la activación de los macrófagos. Además *Mycobacterium tuberculosis* es capaz de vivir dentro de los macrófagos, porque los componentes de su pared celular inhiben la fusión de los lisosomas con las vacuolas fagocíticas. La activación continua de la célula T conduce a la formación de macrófagos, se cree que sirve para eliminar a los macrófagos infectados. La infección por el VIH da a lugar a un deterioro en la función de los sistemas inmunitarios específico y natural. Se reduce el número de células T CD4 en la sangre periférica desde un recuento normal de 1000/mm³ a menos de 100 en el SIDA plenamente desarrollado. Las células CD4 cooperadoras son importantes para las respuestas inmunitarias celulares y humorales frente a varios microorganismos, la pérdida de dichos linfocitos es la razón por la que los pacientes con SIDA son susceptibles a muchas infecciones³⁴.

Cabe recalcar que en los pacientes infectados por el VIH con Tuberculosis Multidrogorresistente, la combinación de la inmunodeficiencia y la pérdida de los agentes tuberculostáticos más eficaces (Isoniacida y Rifampicina) condiciona que el tratamiento sea difícil sobre todo si se ve complicado con un diagnóstico tardío y prolongado con largos períodos de ineficacia y alta mortalidad. Habitualmente, estos pacientes presentan formas clínicas que no suelen diferir de las mostradas en los sensibles al tratamiento presentadas, es decir coexisten manifestaciones pulmonares y extra pulmonares. Si bien los pacientes infectados por el VIH con Tuberculosis Multidrogorresistente cursan con un elevado grado de inmunodeficiencia y recuento de subpoblaciones linfocitarias CD4 muy bajas que evolucionan con escasa respuesta al tratamiento y con una elevada mortalidad³⁵.

Según Márquez y col, 2008. Encuentra que la comorbilidad en los pacientes con Tuberculosis más frecuente fue VIH/SIDA (2.2%).³⁶

TUBERCULOSIS Y SINTOMAS Y SIGNOS AL INGRESO DEL TRATAMIENTO

Según Herrera y col. 2005. Encuentra en 31 pacientes adultos mayores con el diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente, que la pérdida de peso (77.41%) fue el signo más frecuente, seguido de la tos (51.65%), disnea (48.38%), hiporexia (32.25%), fiebre (19.35%), dolor torácico (19.35%) y hemoptisis (8.48%)³⁷.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

Tuberculosis y Edad

En el 2009, la distribución significativa de casos de tuberculosis, según grupo de edad en el Perú, arroja que las personas de 20 a 59 años de edad representa el 67.1%, de 15 a 19 años el 13.8% y de 60 años a más el 11.8%³⁸.

En el año 2012, la OMS reporta que la tuberculosis afecta principalmente a los adultos jóvenes, es decir, en la edad más productiva. Pero todos los grupos de edad están en riesgo³⁹.

Crispín y col, 2011. Encuentra en 69 pacientes diagnosticados de Tuberculosis, que el grupo de edad más afectado fue de 15-34 años con 55 casos (79,6) observándose que se trata de población joven⁵².

Del Rio y col, 2005. En 51 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente encontró que la edad media fue de 28.7 años⁴⁰.

Laurento y col, 2010. Encuentra que de 70 pacientes estudiados, la media de la edad fue de 32.1±12.9 años⁴¹.

Cevallos y col, 2011. Encuentra en 40 pacientes, que el grupo etario que presentó más casos de Tuberculosis Multidrogorresistente fueron entre 35 a 39 años y 45 a 49 años reportando ambos grupos un 17.5% y los de menor número de casos fueron los de menos de 20 y más de 55 años, así mismo no se registró casos en menores de edad⁴².

Tuberculosis y Sexo

Entre las personas infectadas, la incidencia de la tuberculosis es máxima al final de la adolescencia y comienzos de la edad adulta; las razones de esto no se conocen bien. En las mujeres se observa una incidencia máxima entre los 25 y 34 años de edad. En este grupo de edad, la incidencia es mayor en las mujeres que en los varones, pero a edades más avanzadas ocurren lo contrario. El riesgo de enfermarse puede ser mayor en los ancianos debido posiblemente al deterioro de la inmunidad y a la coexistencia de otras enfermedades¹⁷.

Rodríguez y col, 2009. Encuentra que 794 pacientes estudiados, predominando el sexo masculino (61%)⁴³.

Crispín y col, 2011. Encuentra en 69 pacientes diagnosticados de Tuberculosis, que 38 fueron varones (55%) y 31 mujeres (45%)⁵².

Rubí, 2009. Encuentra que de 25 pacientes estudiados con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente, el 64% eran hombres y el 36% eran mujeres⁴⁵.

Tuberculosis y Escolaridad

Los países que presentan bajas tasas de escolarización y altas tasas de mortalidad muestran importantes limitaciones en el desarrollo.

Accineli y col, 2009. Encontraron que de 957 enfermos por Tuberculosis, el 16% fueron los trabajadores de salud, con una mayor incidencia en médicos residentes y estudiantes de Medicina. A demás de 20 cepas con sensibilidad realizada 11 (55%) fueron resistentes al menos a un fármaco, 5 (25%) multidrogorresistente, 8 (40%) resistentes a Isoniacida, 6 (30%) a Rifampicina, 6 (30%) a Estreptomocina y 4 (20%) a Etambutol⁴⁴.

Según Rubí. 2009. Encuentra con respecto a la escolaridad de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente predominio de la educación formal en el nivel de primaria con el 44%, no encontró pacientes analfabetas⁴⁵.

Laurente y col, 2010. Encuentra con respecto al grado de instrucción que 43 pacientes (61.4%) cursaban con estudios secundarios de forma completa o incompleta, 14 (20%) pacientes afirmaron haber cursado estudios superiores, y solo 13 (18.6%) pacientes manifestaron haber alcanzado solamente algún tipo de educación primaria básica⁴¹.

De Souza y col, 2006. Encuentra en los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente que la mayoría tenía secundaria completa e incompleta y el 12.5% eran analfabetos⁴⁶.

Tuberculosis y Ocupación

La recuperación de los enfermos con Tuberculosis demanda altos costos, sumado a esto la baja en la productividad de la persona afectada debido a la incapacidad física temporal o permanente¹³.

Laurente y col, 2010. Encuentra con respecto a la ocupación, el 48 (68.6%) se encontraban en la situación de desempleo, 12 (17.1%) en situación de empleado y 10 (14.3%) manifestaron trabajar de manera independiente en diversos oficios.⁴¹

Según Rubí. 2009. Encuentra que de 25 pacientes estudiados con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente el 28% se dedicaba a las labores del hogar, el 24% no realizaba ninguna actividad.⁴⁵

Tuberculosis y lugar de residencia

Cevallos, 2011. En 40 pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en Manabí (Ecuador), encuentra en relación al lugar de residencia de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente de la zona rural fue la que registro mayor número de casos (60%), registrándose la zona urbana con un 40% de casos⁴².

OTROS FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

Antecedente de Tratamiento Antituberculoso Previo

Doo Soo Jeon y col, 2011. Cuando los pacientes fueron clasificados sobre la base de sus historias previas de tratamiento, encuentran que: 41 (21,3%) eran nuevos pacientes, 88 (43,6%) habían sido tratados previamente con fármacos de primera línea solamente, y 73 (36,1%) habían sido tratados previamente con drogas de segunda línea⁴⁷.

Del Rio y col, 2005. Encuentran en 51 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente, que el 62,7% de los casos tuvo antecedente de tratamiento previo de tuberculosis⁴⁰.

Características Bacteriológicas

Según Bosco de Oliveira y col. 2011. Encontraron 7 pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente, cuatro mujeres tenían baciloscopías positiva al inicio⁴⁸.

Amado, 2007. Encontró en 23 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente, que todos los pacientes tuvieron baciloscopías de esputo positiva siendo promedio en los casos 1,74⁵¹.

Incumplimiento a Tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente

Según la Organización Mundial de la Salud, el incumplimiento del tratamiento a largo plazo de las enfermedades crónicas, es un problema mundial de gran magnitud y que tiende a aumentar. Los problemas relacionados con el incumplimiento del tratamiento se observan en todas las situaciones en las que éste tiene que ser administrado por el propio paciente, independientemente del tipo de enfermedad³⁹.

Varios análisis rigurosos, que se recogen, han revelado que en los países desarrollados la observancia del tratamiento por parte de los pacientes con enfermedades crónicas es de sólo el 50%. Los datos disponibles señalan que el cumplimiento es todavía mucho menor en los países en desarrollo³⁹.

El incumplimiento del tratamiento es la principal causa de que no se obtengan todos los beneficios que los medicamentos pueden proporcionar a los pacientes, está en el origen de complicaciones médicas y psicosociales de la enfermedad, reduce la calidad de vida de los pacientes, aumenta la probabilidad de aparición de resistencia a los fármacos y desperdicia recursos asistenciales³⁹.

Abandono al tratamiento

Herrera y col. 2005. Encuentran en 31 pacientes adultos mayores con Tuberculosis Multidrogorresistente, que 6 (19.3%) pacientes abandonaron tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente por reacciones adversas (4 casos) y 2 casos por falta de respuesta al tratamiento al cabo de 18 meses³⁷.

Martínez y col. 2005. De los 55 pacientes que iniciaron el retratamiento estandarizado para Tuberculosis Multidrogorresistente en México, encuentra que el 6.3% tuvo abandono al tratamiento.⁴⁹

Resistencia a Drogas Individualizado

Álvarez y col. 1995. Encuentra resistencia a drogas individualizados en pacientes con tuberculosis, en México, un 76.9% tenía resistencia a Isoniacida, un 53.8% a Estreptomina, un 69.2% a Rifampicina, un 46.2% a Etambutol, un 15.4% a Pirazinamida y un 7,2% a Tioacetazona⁵⁰.

Herrera, 2004. Encontró 39 pacientes con patrones de resistencia de drogas antituberculosas, de un total de 466 pacientes pertenecientes al programa de Tuberculosis de las Fuerzas Armadas, la prevalencia de resistencia a drogas antituberculosas de primera línea fue 8.37%. A demás 6 de los 39 pacientes, son resistente al menos a una droga antituberculosa con una prevalencia de 1.29%, y 33 de los pacientes son catalogados como Tuberculosis Multidrogorresistente constituyendo una prevalencia de 7.08%³⁰.

Rodríguez y col, 2009. En relación a la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea, encontró que la mayor resistencia se presenta a Isoniacida (H), seguido a Estreptomina (S), Rifampicina (R), Etambutol (E) y por último a Pirazinamida (Z)⁴³.

Amado, 2007. Encuentra en 23 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente, en relación a los patrones de resistencia que 03 casos presentan resistencia a 5 medicamentos, 11 presentan resistencia a 4 medicamentos, 7 presenta resistencia a 3 medicamentos y 2 son resistente a 2 medicamentos⁵¹.

Crispín y col, 2011. Encontraron hasta 32 patrones diferentes de resistencia a drogas, 13% de las cepas fueron resistentes a Rifampicina e Isoniacida y 40% lo fueron a Rifampicina, Isoniacida, y otras drogas. El 10% de los casos fueron resistentes a Rifampicina, Isoniacida y Kanamicina⁵².

Sánchez y col, 2006. Encontraron la resistencia a drogas antituberculosas fue: 85 por ciento a Isoniacida , 82 por ciento Rifampicina, 63 por ciento a Etambutol, 57 por ciento a Estreptomina, 43 por ciento a Pirazinamida, 6 por ciento a Ciprofloxacino y 2 por ciento a Cicloserina⁵³.

Según Balanova y col. 2005. Encuentran en 251 pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en la región de Samara de Rusia una resistencia microbiana a los siguientes agentes de segunda línea: rifabutina (88,2%), estreptomina (42,8%), amikacina (7,2%), doxiciclina (7,4%), ciprofloxacina (4,3%), clofazimina (2,9%), cicloserina (7,4%), y la protionamida (1,5%)⁵⁴.

Mitma, 2002. Encuentra en 14 pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en Tingo María (Perú), resistencia a Rifampicina e Isoniacida en todos los pacientes (100%), a Estreptomina en 8 (66.6%); a Etambutol en 3 (25.8 %); y Pirazinamida en 2 casos (16.6%); una paciente con resistencia a todas las drogas.

Resistencia Primaria y Secundaria a Drogas

La proporción de casos de MDR entre casos nuevos y casos previamente tratados de tuberculosis notificados a nivel mundial entre 1994 y 2009 varió de 0 a 28,3% y de 0 a 61,6%, respectivamente⁵⁵.

Asencios y col. 2006. Realizan un estudio en pacientes con Coinfección VIH-Tuberculosis el Lima y Callao. Encontrando resistencia a una o más drogas en el grupo de pacientes **nunca tratados y antes tratados** de 55,8% y 93,0%, respectivamente; en tanto que la multidrogorresistencia para estos grupos de pacientes fue 32,1% y 74,8%, respectivamente. En el caso de los pacientes antes tratados, el mayor valor de resistencia adquirida a drogas individuales correspondió a H (85,3%) y el menor a E (42,0%)⁵⁶.

Asencios y col. 2009. Encuentra que de los 2169 pacientes con Tuberculosis en el Perú, 1599 (73,7%) fueron sensibles a las 4 drogas evaluadas (Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Estreptomina) y 570 (26,3%) fueron resistentes a por lo menos una droga. La prevalencia a nivel nacional de la resistencia a una o más drogas en pacientes nunca tratados (resistencia primaria) fue 23.2% y en pacientes antes tratados (resistencia adquirida) fue 41,7%. Se detectó 180 casos de Tuberculosis Multidrogorresistente en los 2169 pacientes, haciendo una prevalencia global nacional de Tuberculosis Multidrogorresistente de 8,3%. La prevalencia de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes nunca tratados fue de 5,3%, y en pacientes antes tratados fue de 23,6%⁵⁷.

Mitma, 2002. Encuentran resistencia al ingreso del tratamiento estandarizado de 14 pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en Tingo María (Perú): resistencia adquirida o secundaria 4 (28.5%), resistencia primaria 3 (21.5%), indeterminado 7 (50%) puede ser inicial o natural⁵⁸.

Características Radiológicas

Ortega y col, 2001. En relación a las imágenes radiológicas, observaron que el tipo de lesión más frecuente en los pacientes con multifarmaco resistencia fue la multilobar, hecho que estaba presente en 20 de estos pacientes (58.8%), mientras que en los individuos del grupo con no multifarmaco resistencia sólo se demostró en 7 casos (43.8%), lo que no representó diferencia significativa ($p = 0.28$). En los pacientes del grupo con no multifarmaco resistencia el sitio afectado con mayor frecuencia se localizó en la región apical, alcanzando un 56.3%, mientras que en los enfermos con multifarmaco resistencia se observó en el 35.3%, lo que tampoco alcanzó diferencia significativa ($p = 0.27$). Las lesiones cavitadas se observaron con una frecuencia similar en ambos grupos (multifarmaco resistente 64.7% vs no multifarmaco resistente 62.5%, $p = 0.86$). No se observó diferencia en la distribución de las lesiones cuando se agruparon por lado y tipo de lesión.⁵⁹

Herrera y col. 2005. Encuentra en 31 pacientes adultos mayores con el diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente que las lesiones radiológicas fibrosas bilaterales fueron más frecuentes (44%), sin embargo se encontraron cavernas en el 33%³⁷.

MARCO CONCEPTUAL

1. Definición de Tuberculosis Multidrogorresistente: La Tuberculosis Multidrogorresistente se define como la tuberculosis resistente a la Isoniacida y la Rifampicina, con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea.⁶⁰

La resistencia a drogas en *Mycobacterium tuberculosis* se debe predominantemente a alteraciones en genes que codifican blancos de antibióticos y hasta el presente se han identificado múltiples mutaciones cromosomales asociadas al desarrollo de resistencia a antibióticos de primera línea⁶¹.

2. Resistencia Primaria: Resistencia a por lo menos una de las drogas, en personas con tuberculosis sin tratamiento previo o con una duración del mismo menor a 30 días.^{1,61} Ésta incluye infección por cepas silvestres que nunca han estado en contacto con drogas (resistencia natural) y también la resistencia que se desarrolla como consecuencia de la exposición de una cepa a determinada droga, pero en otro paciente, es decir la transmisión de una cepa con resistencia adquirida⁶².
3. Resistencia adquirida o secundaria: Es la fármacorresistencia que se presenta en todo paciente con antecedente de tratamiento previo mayor de 30 días.³¹ Debido a la selección de cepas mutantes resistentes espontáneas, en la mayoría de los casos, motivado por un tratamiento inadecuado o incumplimiento de la terapia⁶¹.
4. Monorresistencia y polirresistencia: La OMS define la monorresistencia como resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a uno de los cinco antibióticos de primera línea, mientras que polirresistencia se refiere a resistencia a dos o más antibióticos de primera línea.^{59,61}
5. Caso nuevo: Se refiere a aquellos pacientes con Tuberculosis pulmonar que nunca han recibido medicamentos antituberculosos, o que los han recibido durante no más de un mes⁶³.
6. Casos previamente tratados: Se refiere a aquellos pacientes que previamente recibieron medicamentos antituberculosos durante al menos 1 mes; en este grupo quedan incluidos pacientes con recaídas, fracasos en su tratamiento y casos crónicos⁶³.
7. Definición de caso de Tuberculosis Multidrogorresistente: Es aquella Tuberculosis ocasionada por bacilos mutidrogorresistentes. Bacilos Multidrogorresistentes: son bacilos resistentes a por lo menos Isoniacida y Rifampicina. La Multidrogorresistencia es la forma más severa de resistencia bacteriana en la actualidad³.

METODOLOGÍA

MÉTODO DE INVESTIGACIÓN: Este es un estudio descriptivo retrospectivo, revisando los expedientes médicos de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente y sus historias clínicas en los hospitales, centros de salud y postas correspondientes, de la región Loreto desde enero del 2010 hasta diciembre del 2012.

DISEÑO METODOLÓGICO: Tenemos como **criterio de inclusión** a todo paciente con Tuberculosis Multidrogorresistente que ha iniciado tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, que presente prueba de sensibilidad en el momento del estudio, cuya edad es mayor o igual a 15 años. Tenemos como **criterio de exclusión** a aquellos pacientes que iniciaron tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente que no presente resultados de su prueba de sensibilidad al momento del estudio, aquellos que han sido transferidos a otros departamentos o fallecieron en el cual no se encuentra la historia clínica ni prueba de sensibilidad.

No se harán visitas domiciliarias, sino que se revisarán los expedientes de los pacientes que se encuentran en el centro de salud que correspondan o en la Dirección Regional de Salud de Loreto y de las historias clínicas, y se tomarán los datos.

POBLACIÓN Y MUESTRA:

Nuestra población está formada por los pacientes con edad mayor o igual de 15 años que hayan iniciado tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente y tengan prueba de sensibilidad.

Nuestra unidad de análisis son las historias clínicas de los pacientes que iniciaron tratamiento para tuberculosis multidrogorresistente.

El área de estudio son todos los centros de salud, postas médicas y/o hospitales (Hospital Regional de Loreto, Hospital Apoyo Iquitos y Hospital III Iquitos) al que pertenecen los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto, que cumplan con los criterios de inclusión.

TECNICAS E INSTRUMENTOS:

El equipo de trabajo está formado por la persona que realizará la tesis, que se encargará de identificar a los pacientes que reciben tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en los expedientes de estos pacientes que se encuentran en la Dirección Regional de Salud de Loreto, para luego buscar las historia clínicas en sus centro de salud u hospital al que pertenecen.

Nuestro instrumento está formado por un cuestionario de preguntas, que deberán ser llenadas por la autora de la tesis, el cual consistirá en colocar la

identificación del paciente mediante códigos, y se colocará el número de historia clínica con la finalidad de proteger los derechos de los pacientes. Además se colocará el año de diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente, y posteriormente se responderá a las preguntas que contiene dicho instrumento.

VARIABLES DE ESTUDIO:

Variable dependiente: paciente en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, resistencia primaria y secundaria.

Variable independiente: comorbilidad, antecedente de tratamiento antituberculoso, resistencia a drogas individualizado.

Variable interviniente: Edad, sexo, prueba de sensibilidad, lugar de residencia, ocupación, signos y síntomas, Índice de masa corporal, grado de instrucción, número de abandonos al tratamiento antituberculoso, características radiográficas, incumplimiento al tratamiento antituberculoso, características bacteriológicas.

PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

La información de las variables a investigar será de los expedientes de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de las historias clínicas de dichos pacientes que se encuentran en los hospitales de referencia, como son el Hospital Regional de Loreto, Hospital Apoyo Iquitos, Hospital III Iquitos o de los Centros de Salud y postas médicas al que pertenecen los pacientes.

La información que se recopila son la edad, sexo, prueba de sensibilidad, lugar de residencia, ocupación, signos y síntomas, grado de instrucción, número de abandonos al tratamiento antituberculoso, características radiográficas, características bacteriológicas, índice de masa corporal, comorbilidad, antecedente de tratamiento antituberculoso, incumplimiento al tratamiento antituberculoso, resistencia a drogas individualizado, resistencia primaria y secundaria.

Para la búsqueda de pacientes en las provincias de Requena, Alto Amazonas, Daten del Marañón, Ramón Castilla, se ha comunicado vía telefónica con los encargados del programa de Tuberculosis de dichas jurisdicciones, proporcionados por la DIRESA LORETO, encontrándose solo un paciente que pertenece a la provincia de Requena.

En los demás distritos no se han notificados pacientes con tuberculosis Multidrogorresistente durante el periodo de nuestro estudio.

PROCESAMIENTO DE DATOS:

Los datos recolectados de nuestro instrumento serán agregados al computador y procesados mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 20 para Windows. El análisis de los datos estadísticos será mediante análisis

univariado de datos, obteniéndose la distribución de frecuencia, gráficos e interpretación de datos. A demás se utilizara una estadística descriptiva (medidas de tendencia central, de dispersión).

PROTECCIÓN DE DERECHOS HUMANOS:

Se pedirá el permiso respectivo a la Dirección Regional de Salud de Loreto solicitando información de los expedientes de todos los pacientes que se encuentran en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente.

Así mismo se solicitará tener acceso a las historias clínicas de dichos pacientes al Hospital Regional de Loreto, Hospital Apoyo Iquitos, Hospital III Iquitos y a los Centros de Salud al que corresponden.

Esta información es confidencial e importante para el desarrollo de nuestro estudio.

LIMITACIONES:

Una de las primeras limitaciones en el desarrollo de nuestro estudio es que en los expedientes de los pacientes que se encuentran en la Dirección Regional de Salud de Loreto no se encuentra sus pruebas de sensibilidad, en un gran número, faltan algunos datos personales en sus fichas. Además existe un paciente que ha fallecido al inicio del tratamiento y no tiene su historia clínica adjuntada al expediente. Al haber esto, se tendrá que buscar la historia clínica de dichos pacientes en los hospitales y centros de salud al que pertenecen.

Otra limitación que se tiene, es la dificultad para tener acceso a los expedientes de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente del Hospital III Iquitos, ya que ellos son los que llevan dicho expediente a sus controles en la ciudad de Lima. A demás se evidenció, pérdida de los libros de registro de pacientes con tuberculosis, en el Hospital regional desde el año 2010 al 2012, por lo que se tuvo que revisar aproximadamente 400 historias clínicas de los pacientes diagnosticados con tuberculosis desde el año 2010 al 2012, en búsqueda de pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.

Operacionalización de Variables

VARIABLE	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORIA	ESCALA	TIPO DE VARIABLE	PREGUNTA
Paciente en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente	Clínica Biológica	Paciente con sospecha de Tuberculosis Multidrogorresistente ⁶⁴	Paciente que ha iniciado tratamiento estandarizado para Tuberculosis Multidrogorresistente	Paciente con prueba de sensibilidad Paciente sin prueba de sensibilidad	Si No	Nominal cualitativa	Paciente en retratamiento estandarizado para Tuberculosis Multidrogorresistente, presenta prueba de sensibilidad en el momento del estudio? Si () No ()
Índice de Masa Corporal	Clínica Biológica	Índice de peso que guarda relación con la salud y es factor pronóstico de riesgo de morbimortalidad ⁶⁵	Se calcula dividiendo el peso/talla ² del paciente en el momento del diagnóstico (expresado en Kg. /m ²).	Desnutrición severa Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad	<14 < 18,5 18,5 - 24,9 25 - 29,9 >=30	Cuantitativa continua	Colocar el peso y la talla del paciente. Peso/talla: ... / Calcular su índice de masa corporal: Peso/talla ² :
Síntomas y signos	Clínico Biológico	Signos son las manifestaciones objetivas de una enfermedad. ⁶⁶ Síntoma es un fenómeno que revela la existencia de una enfermedad: la fiebre suele ser síntoma de infección. ⁶⁷	Se obtiene de las Historias Clínicas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente o de sus expedientes que se encuentran en la Dirección Regional de Loreto	Tos con expectoración Fiebre Dolor pleurítico Hemoptisis Otros	Tos con expectoración Fiebre Dolor pleurítico Hemoptisis Otros	Cualitativa nominal	Síntomas y signos del paciente al momento del diagnóstico
Comorbilidad	Clínico Biológico	Coexistencia de dos o más patologías médicas o procesos patológicos no relacionados ⁶⁸ .	Se obtiene de las de los expedientes de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente o sus Historias Clínicas.	VIH Diabetes mellitus tipo 2 Anemia Otros	Si No	Cualitativa nominal	Comorbilidades que presenta el paciente: VIH () Diabetes Mellitus tipo 2 () Anemia () Otros ()
Sexo	Biológica	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, en los animales y plantas. ⁶⁹	Se obtiene de las de los expedientes de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente o sus Historias Clínicas	Masculino Femenino	Si No	Cualitativa nominal	Cuál es el sexo del paciente?
Edad	Biológica	Tiempo en el que una persona vive desde que nació hasta la actualidad ⁶⁷ .	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del llenado del cuestionario, notificado en los expedientes o historias clínicas de los pacientes.	En años	15-30 30-45 45-60 60-75 >75	Nominal ordinal	Cuál es la edad del paciente?

Operacionalización de Variables

VARIABLE	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	ESCALA	TIPO DE VARIABLE	PREGUNTA
Escolaridad	Socio económico	Se refiere al último grado de estudios aprobado por la población ocupada y reconocido por el sistema educativo nacional ⁶⁴ .	Grado de instrucción que se encuentra en los expedientes o historias clínicas de los pacientes.	Ninguno Inicial Primaria Secundaria incompleta Secundaria completa Superior	Ninguno Inicial Primaria Secundaria incompleta Secundaria completa Superior	Nominal ordinal	Marque con un aspa el grado de instrucción del paciente: Ninguno () Inicial () Primaria () Secundaria completa () Secundaria incompleta () Superior ()
Lugar de Residencia	Socio económico	Lugar, cosa o persona del que procede alguien o algo ⁷⁰ .	Se obtiene mediante la revisión de los expedientes de cada paciente, comprenden los distritos en el que pertenecen.	Distrito de Iquitos Distrito de Punchana Distrito de Belén Otros:	Distrito de Iquitos Distrito de Punchana Distrito de Belén Otros:	Cualitativa nominal	Distrito al que pertenece el paciente: Belén () San Juan () Requena () Otros ()
Ocupación	Socio económico	Empleo, oficio o dignidad, etc. ⁶⁹	Se localiza en los expedientes de los pacientes	Ninguna Ama de casa Enfermería Profesor Otros	Ninguna Ama de casa Enfermería Profesor Otros	Cualitativa nominal	Marque con un aspa la ocupación del paciente al momento del diagnóstico: Ama de casa () Enfermería () Profesor () Otros:
Antecedente de tratamiento antituberculoso	Biológico	Se refiere si el paciente no ha recibido o recibió tratamiento antituberculoso. ⁷¹	Se localiza en el registro de Tuberculosis Multidrogorresistente e de los expedientes de cada paciente.	Nunca tratado Antes tratado	Número de tratamientos	Variable cuantitativa ordinal	Marque con un aspa si el paciente ha recibido tratamiento previo antituberculoso: Nunca tratados () Antes tratado (). Número de tratamientos: ...
Abandono a tratamiento antituberculoso	Social	Paciente que no concurre a recibir su tratamiento por más de 30 días consecutivos, o paciente transferido a un establecimiento de salud y éste no comunica la recepción del mismo. ³	Se obtiene de la tarjeta de control de asistencia de los pacientes. Se obtiene de la tarjeta de control de asistencia de los pacientes	Abandono a tratamiento	Si No	Variable cualitativa nominal	Marca con un aspa si el paciente ha abandonado el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente: No () Si (). Número de veces:
Prueba de sensibilidad	Biológica	Es el examen auxiliar que permite determinar la sensibilidad o resistencias a los fármacos antituberculosos ³	Se obtiene del reporte de prueba de sensibilidad que se encuentra en el expediente de los pacientes	Sensible Resistente	Sensible Resistente	Variable cualitativa	Coloque R si el paciente es resistente o S si el paciente es sensible a los medicamento: Isoniacida () Rifampicina () Pirazinamida () Etambutol () Estreptomina () Otros ()

Operacionalización de Variables

VARIABLE	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	ESCALA	TIPO DE VARIABLE	PREGUNTA
Características radiográficas	Clínica Biológica	Presentación radiológica en la radiografía de tórax de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente ⁵⁹ .	Se clasificaron las lesiones de acuerdo a su localización en apicales, basales o multilobares, y también se tomó en consideración la presencia de cavitaciones, tractos fibrosos, neumotórax, derrame pleura, nódulos, bulas, cambios quirúrgico	Localización Otros hallazgos	Apical Basal Multilobar Cavernas Tractos fibrosos Infiltrado alveolar Derrame pleural Nódulo Bula Cambios quirúrgicos	Variable cualitativa nominal	Marque con un aspa la localización de la lesión en la radiografía de tórax así como otros hallazgos: Localización: Apical () Basal () Multilobar () Otros hallazgos: Cavernas() Tractos fibrosos() Infiltrado alveolar() Nódulo() Bula() Cambios quirúrgicos ()
Características bacteriológicas	Biológico	Comprende la realización de baciloscopías, cultivos, pruebas de sensibilidad e identificación de micobacterias ³	Resultado de baciloscopías, cultivos, de la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos en pacientes con retratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente	Baciloscopia Cultivo	Positivo Negativo	Variable cualitativa nominal	Colocar los resultados de baciloscopia y cultivo del paciente:
Resistencia Primaria y Secundaria	Biológico	Resistencia primaria se define como la resistencia que se presenta en un paciente nuevo de tuberculosis a quien se aísla <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> resistente a uno o más fármacos antituberculosos. Resistencia secundaria se define como la resistencia que se presenta en un paciente antes tratado a quien se aísla <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> resistente a uno o más fármacos antituberculosos ⁷² .	Se obtiene de las historias clínicas de los pacientes que mencionan los antecedentes de tratamiento antituberculosos. Y antecedentes de contacto con un caso índice.	Resistencia primaria Resistencia secundaria	Si No	Variable cualitativa Nominal	Marca con un aspa si el paciente ha recibido tratamiento antituberculoso, y por cuánto tiempo: No () Si (), cuánto tiempo?.....
Incumplimiento a tratamiento	Social	Conducta de una persona o un cuidador que no coincide con un plan terapéutico o de promoción de la salud acordado entre la persona y un profesional del cuidado de la salud.	Paciente que no asiste a recibir tratamiento, identificado en la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos en pacientes con retratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente	Incumplimiento a tratamiento	Si No	Variable cualitativa nominal	Marque con un aspa si el paciente ha tenido inasistencia en la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos en pacientes con retratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente. No () Si (). Nº de veces:.....

RESULTADOS

Durante la ejecución del trabajo de investigación se ha encontrado 39 casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente y 24 expedientes desde el año 2010 al 2012. De los cuales solo 24 cumplen los criterios de inclusión.

Se encontraron 7 pacientes fallecidos (17.9%) entre el primero y quinto mes de iniciado tratamiento.

Durante la recolección de datos se han revisado las historias clínicas de los pacientes donde se encontraban sus expedientes y la tarjeta de control de asistencia de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.

El cuadro N° 01 muestra los casos de pacientes notificados que iniciaron tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de Enero del 2010 a Diciembre del 2012, según prueba de sensibilidad y la mortalidad anual.

Cuadro N° 01

Casos de pacientes que iniciaron tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según prueba de sensibilidad y mortalidad anual.

Año de Diagnóstico	2010	2011	2012	Total
Número de casos de Pacientes en Tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente	1	6	32	39
Presentan prueba de sensibilidad	1	5	18	24
Fallecidos por año	0	01	06	07

Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente

El cuadro N° 02, muestra la distribución de la enfermedad por grupos etarios, en el cual el 25% de los pacientes se encuentran en el grupo etario comprendido entre 15 a 30 años, el 25% está entre los 31 a 45 años y el 25% entre 46 a 60 años, mientras que los pacientes entre 60 a 75 años representa el grupo etario de menor cantidad con el 16.7% y los mayores de 75 años representan el 8.3%. De los 24 pacientes estudiados, cuyas edades variaron entre 15 a 92 años, el promedio de edad fue 44,8 años.

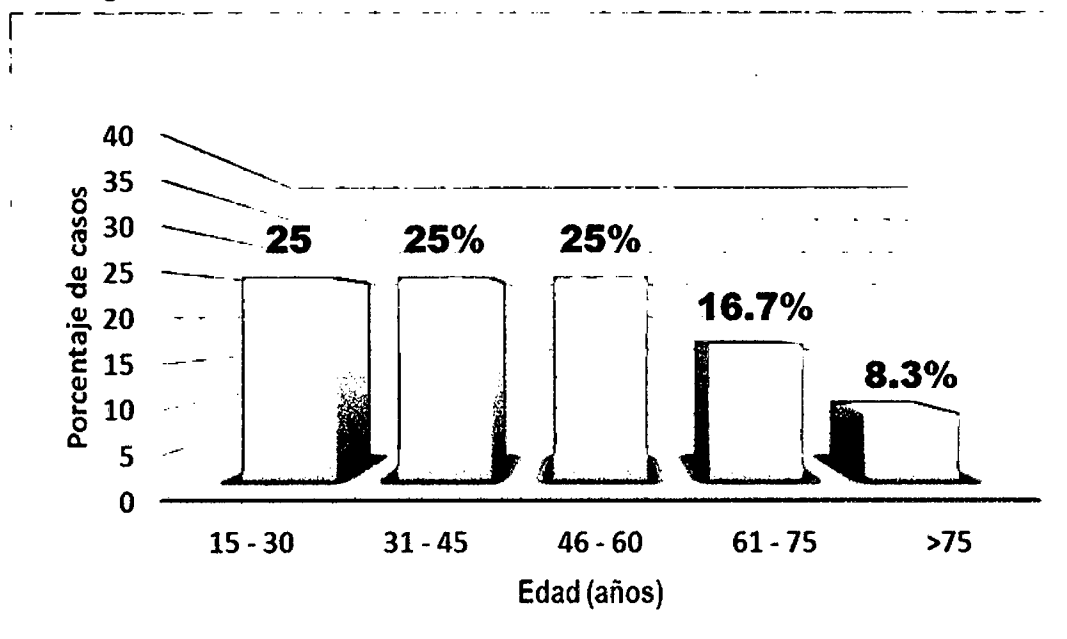
Cuadro N° 02

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según edad.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
15 – 30	6	25,0
31 – 45	6	25,0
46 – 60	6	25,0
61 – 75	4	16,7
>75	2	8,3
Total	24	100,0
	Media	44,88
	Desv. típ.	19,530
	Mínimo	15
	Máximo	92

Gráfico 01

Edad de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 03, muestra la distribución de la enfermedad según sexo, donde el sexo masculino representa el 58.3%, y en segundo lugar se encuentra el sexo femenino con 41,7%.

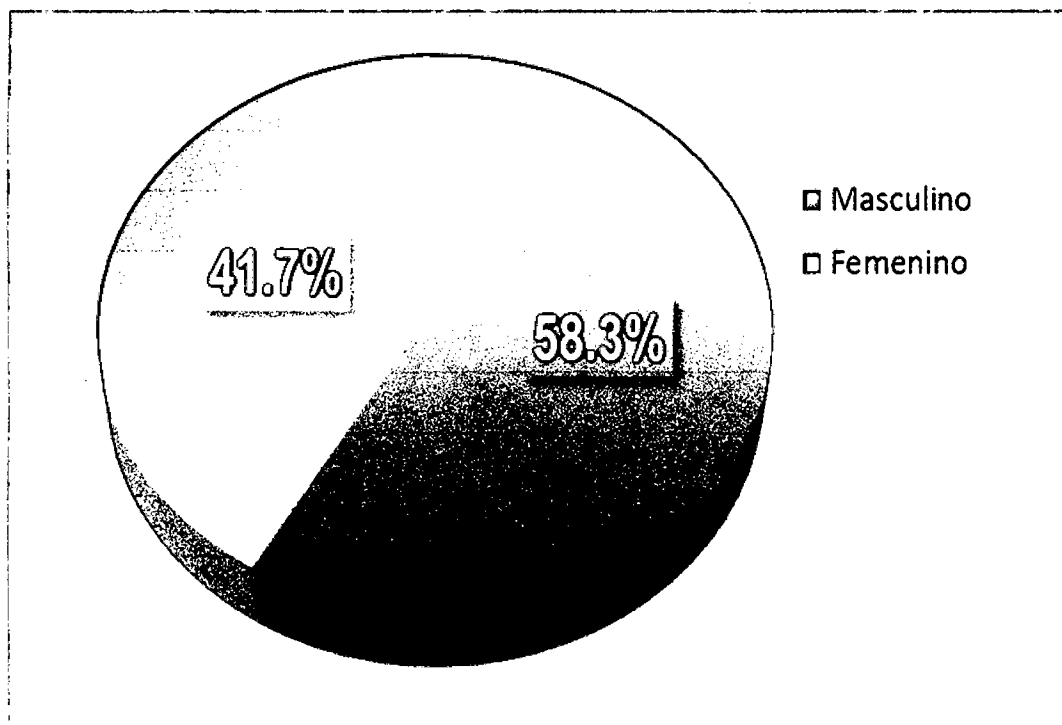
Cuadro N° 03

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según sexo.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	14	58,3
Femenino	10	41,7
Total	24	100,0

Gráfico N° 02

Sexo de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 04 muestra el grado de instrucción de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, predominando el grado de instrucción primaria con 41.7%, y en menor proporción se encuentra el grado de instrucción secundaria completa con 29.2%, secundaria incompleta con 12.5%, superior con 8.3%, analfabeto con 4.2%, y no se encontró datos en un paciente (4.2%).

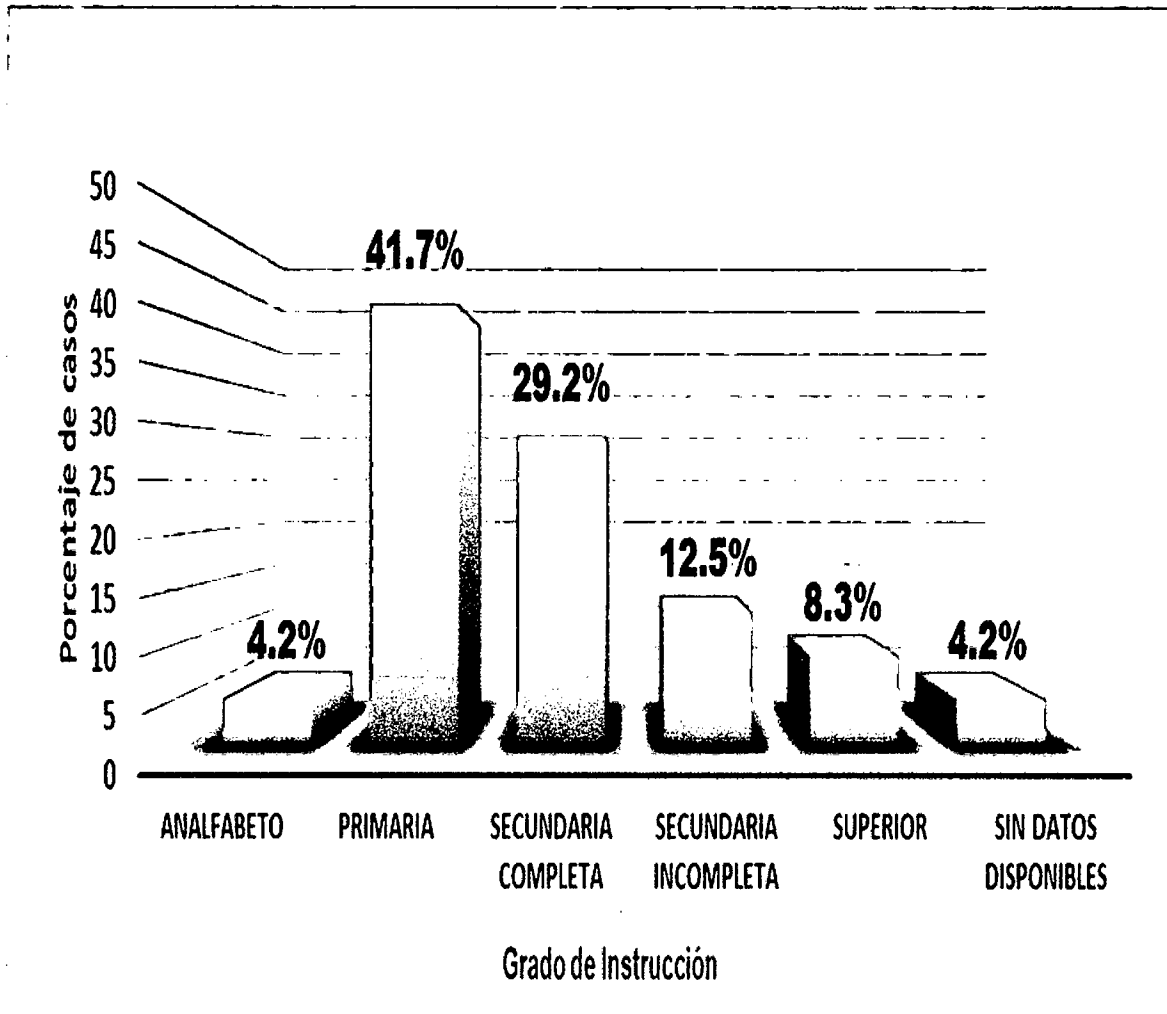
Cuadro N° 04

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según grado de instrucción.

Grado de instrucción	Frecuencia	Porcentaje
Analfabeto	1	4,2
Primaria	10	41,7
Secundaria completa	7	29,2
Secundaria incompleta	3	12,5
Superior	2	8,3
Sin datos disponibles	1	4,2
Total	24	100,0

Gráfico N° 03

Grado de instrucción de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 05 muestra el lugar de procedencia de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, siendo el distrito de Iquitos el que alberga la mayor cantidad de pacientes con 45.8%, le siguen Punchana (20.8%), San Juan (16.7%), Belén (12.5%) y Requena (4.2%).

Cuadro N° 05

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según lugar de procedencia.

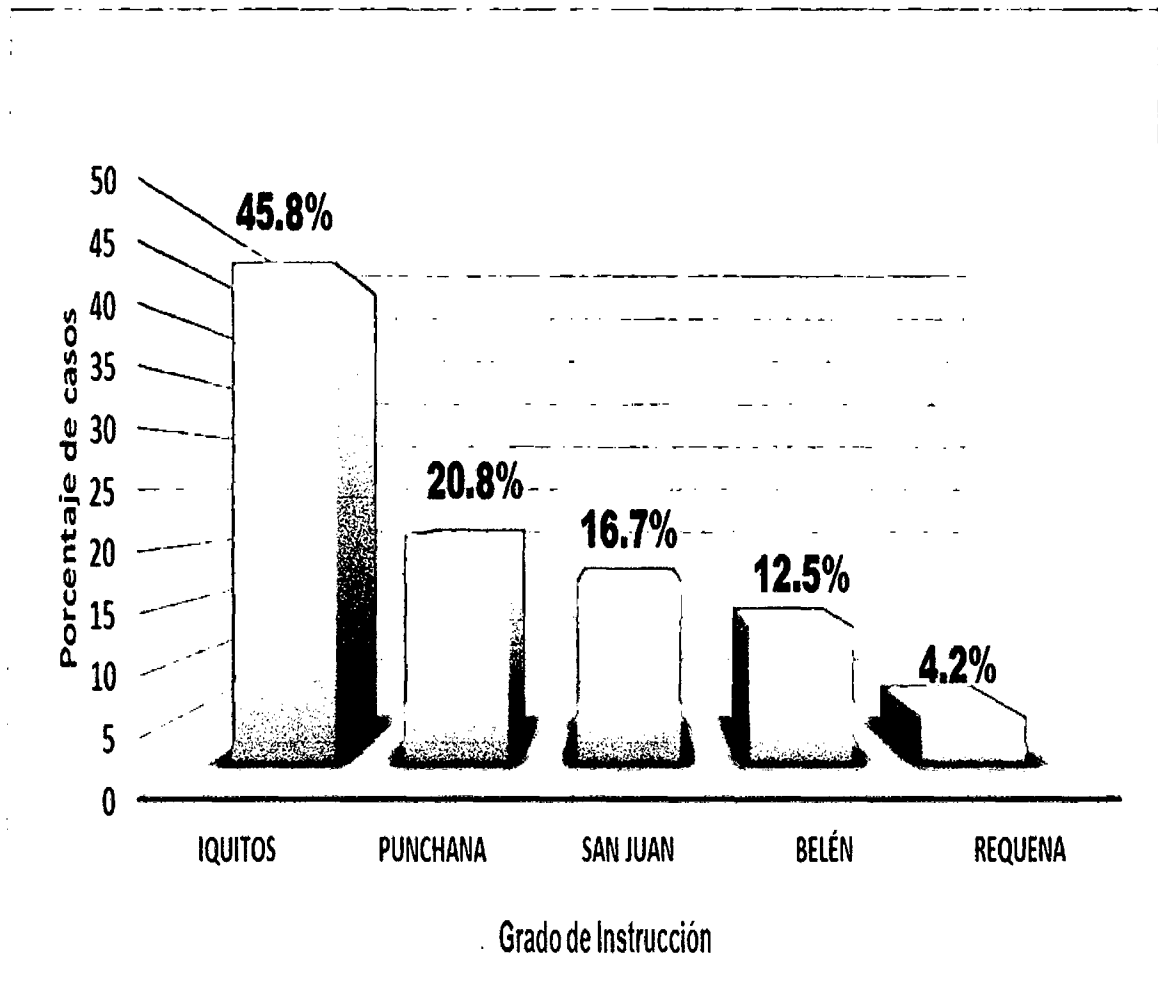
Lugar de procedencia		
	Frecuencia	Porcentaje
Iquitos	11	45,8
Punchana	5	20,8
San Juan	4	16,7
Belén	3	12,5
Requena	1	4,2
Total	24	100,0



492

Gráfico N° 04

Lugar de procedencia de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 06 muestra la ocupación de los pacientes antes de iniciar tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, donde el 37.5% era independiente, seguido de ama de casa (25%), ninguna ocupación (20.8%), cocinero (4.2%), estudiante (4.2%), técnico en electrónica (4.2%). Solo en un 4.2% no se encontró este dato.

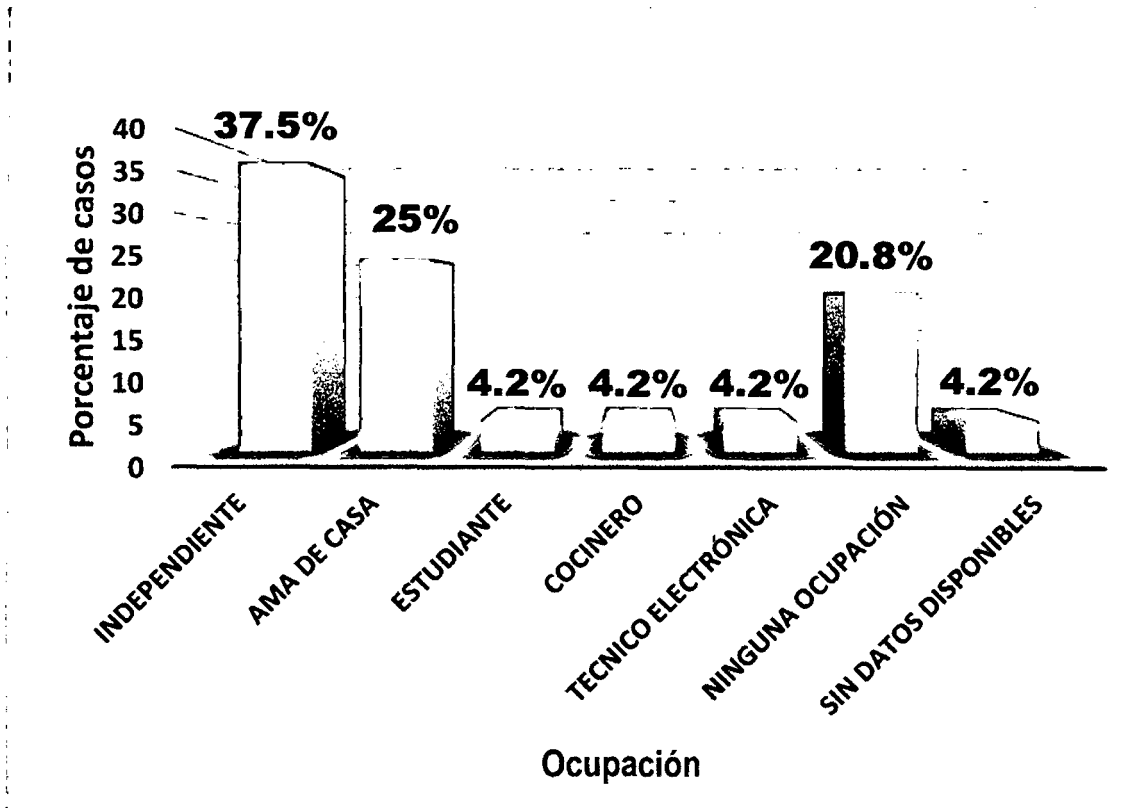
Cuadro N° 06

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según ocupación.

Ocupación		
	Frecuencia	Porcentaje
Independiente	9	37,5
Ama de casa	6	25,0
Estudiante	1	4,2
Cocinero	1	4,2
Técnico electrónica	1	4,2
Ninguna ocupación	5	20,8
Sin datos disponibles	1	4,2
Total	24	100,0

Gráfico N° 05

Ocupación de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



Características clínicas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente

En el cuadro N° 07, muestra el índice de masa corporal de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, en el cual el 62.5% de los pacientes ha presentado un Índice de masa corporal normal, mientras que un 25% ha presentado desnutrición (IMC <18.5), un paciente ha presentado sobrepeso (4.2%), un paciente presentó obesidad (4.2%). No se encontró datos en un paciente (4.2%).

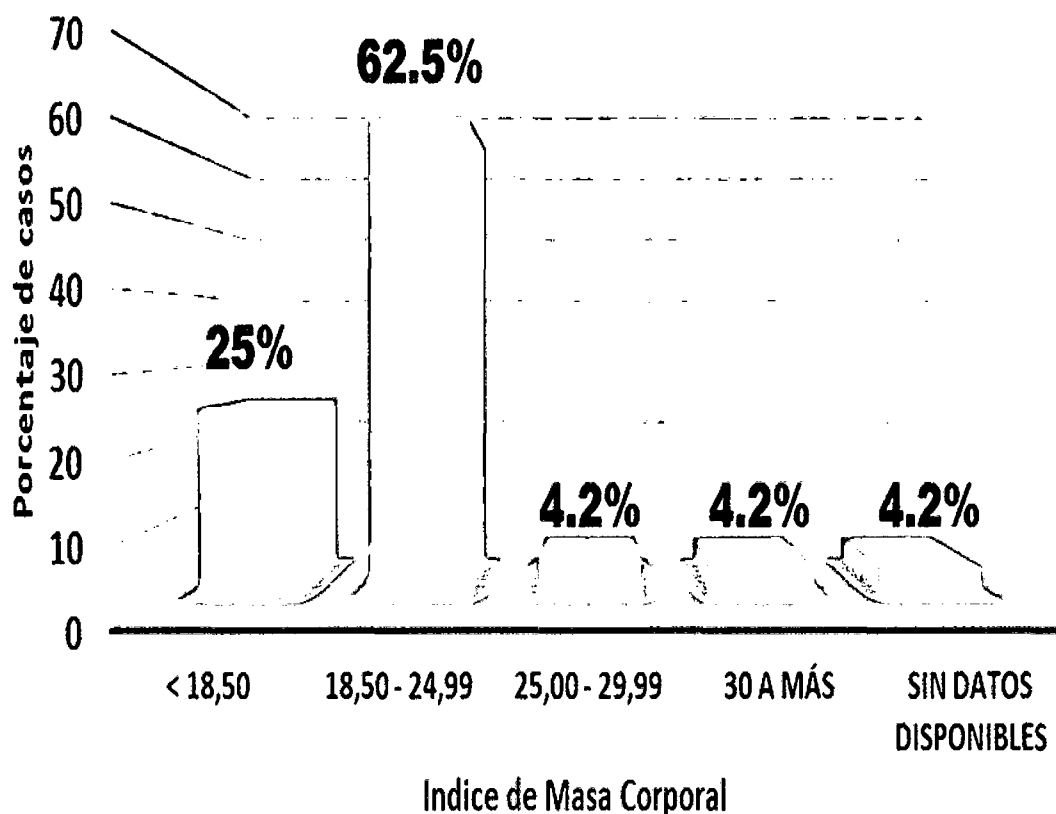
Cuadro N° 07

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según Índice de masa corporal.

Índice de Masa Corporal	Frecuencia	Porcentaje
< 18,50	6	25,0
18,50 - 24,99	15	62,5
25,00 - 29,99	1	4,2
30 a más	1	4,2
Sin datos disponibles	1	4,2
Total	24	100,0
Media		20,3930
Desv. Típica		3,78947
Mínimo		13,80
Máximo		32,80

Gráfico N° 06

Índice de masa corporal de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012



El cuadro N° 08 muestra los síntomas y signos que presentaron los pacientes en el momento del diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente, siendo el 66.7% tos con espectoración, el 41.7% tuvo pérdida de peso, el 20.8% presentó hemoptisis, el 16.5% tuvo fiebre y el 8.3% tuvo astenia. Síntomas y signos menos frecuentes fueron tos seca, dolor torácico, náuseas, diaforesis, mialgia, cefalea, dorsalgia, debilidad. No se encontró datos en el 8.3% de los casos.

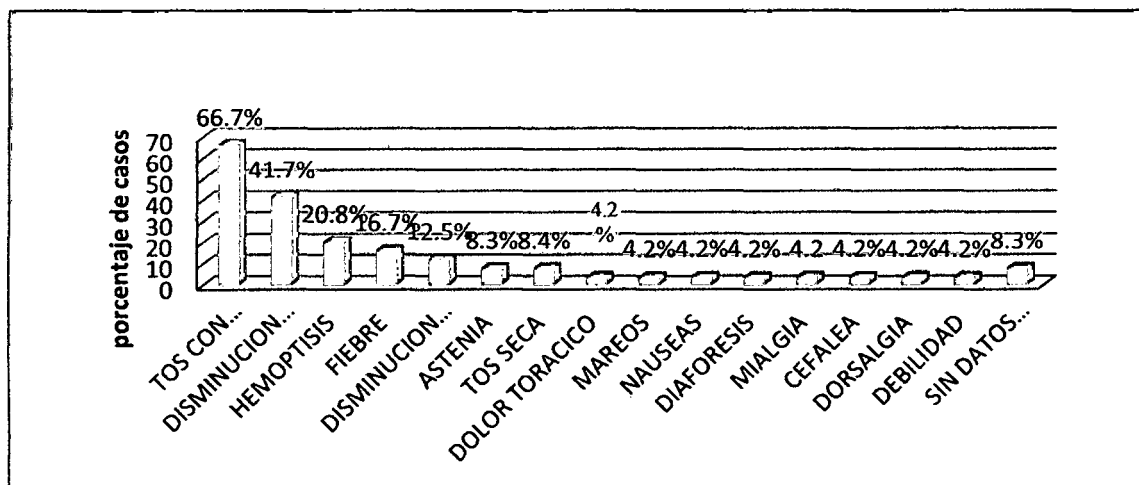
Cuadro N° 08

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según signos y síntomas al momento del diagnóstico.

Signos y síntomas	Frecuencia	Porcentaje
TOS CON ESPECTORACIÓN	16	66,7
DISMINUCION DE PESO	10	41,7
HEMOPTISIS	5	20,8
FIEBRE	4	16,7
DISMINUCION DE APETITO	3	12,5
ASTENIA	2	8,3
TOS SECA	2	8,4
DOLOR TORACICO	1	4,2
MAREOS	1	4,2
NAUSEAS	1	4,2
DIAFORESIS	1	4,2
MIALGIA	1	4,2
CEFALEA	1	4,2
DORSALGIA	1	4,2
DEBILIDAD	1	4,2
SIN DATOS DISPONIBLES	2	8,3

Gráfico N° 07

Signos y síntomas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente al momento del diagnóstico, de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 09 muestra las comorbilidades que presentan los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, donde el 37.5% de los pacientes no ha presentado ninguna comorbilidad. El 62.5% de los pacientes presentó comorbilidad, siendo los más frecuentes la Diabetes Mellitus tipo 2 con 20.8%, le siguen VIH con 8.3%, alcoholismo con 8.3%. Otras comorbilidades menos frecuentes fueron drogadicción (4.2%), gastritis (4.2%), desnutrición (4.2%), catarata (4.2%), litiasis renal (4.2%). No se han encontrado datos en 2 pacientes (8.3%).

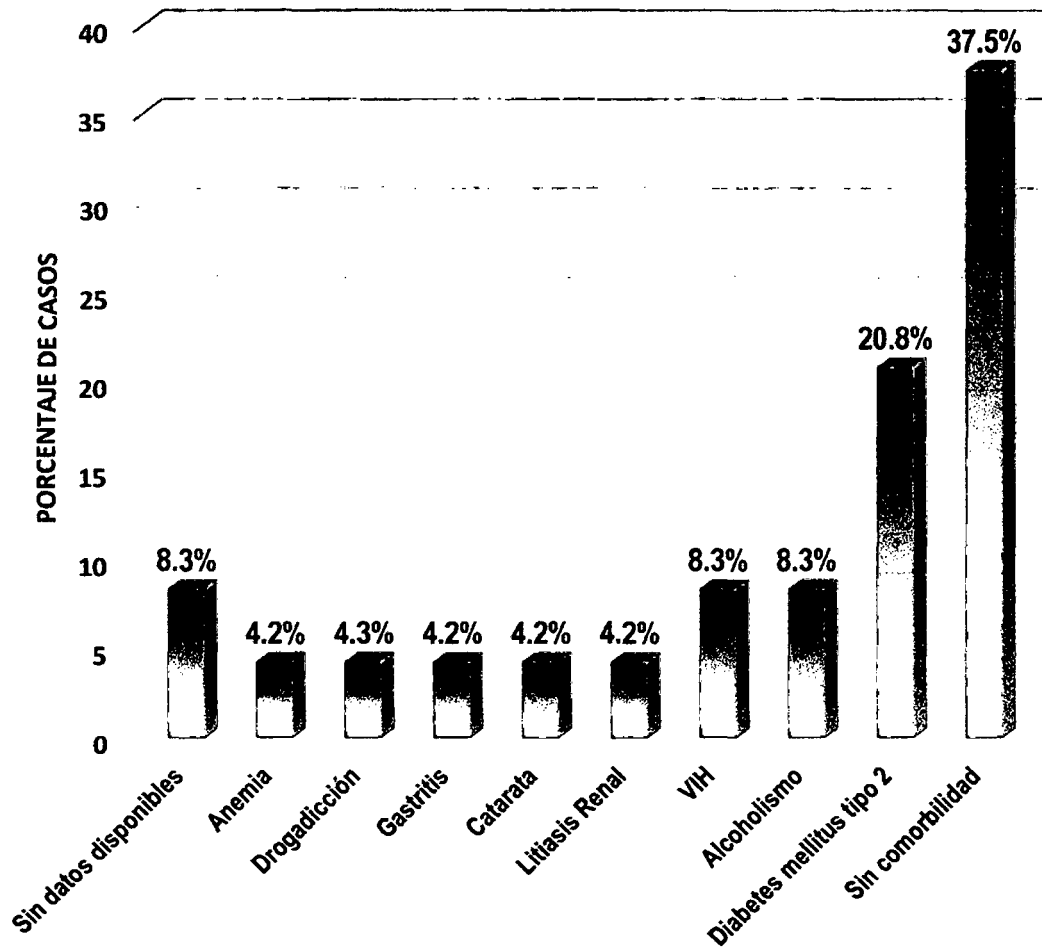
Cuadro N° 09

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012 según Comorbilidad.

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
No	9	37.5
Si	13	54.2
Diabetes mellitus tipo 2	5	20,8
Anemia	1	4,2
VIH	2	8,3
Alcoholismo	2	8,3
Drogadicción	1	4,2
Gastritis	1	4,2
Catarata	1	4,2
Litiasis Renal	1	4,2
SIN DATOS DISPONIBLES	2	8,3

Gráfico N° 08

Comorbilidades de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente al momento del diagnóstico, de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012



OTRAS VARIABLES ASOCIADAS

El cuadro N° 10 muestra el antecedente de tratamiento previo antituberculosis de los pacientes, donde el 91.7% de los pacientes tiene el antecedente de tratamiento previo antituberculosis y el 4.2% no ha tenido tratamiento antituberculoso previo. En relación a los que tuvieron el antecedente de tratamiento previo antituberculosis, el 41.7% tuvo un tratamiento previo, el 29.2% tuvo dos tratamientos previos y el 20.8% tuvo tres tratamientos previos.

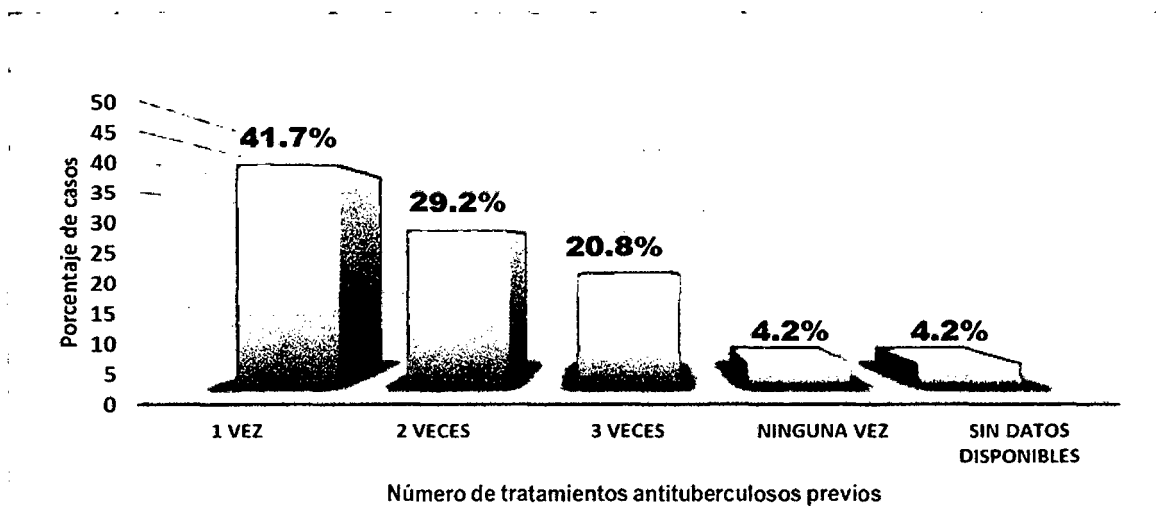
Cuadro N° 10

Antecedente de tratamiento previo antituberculosis de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente al momento del diagnóstico, de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Tratamientos antituberculosos previos		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	22	91,7
1 vez	10	41,7
2 veces	7	29,2
3 veces	5	20,8
No	1	4,2
No tiene datos	1	4,2
Total	24	100,0

Gráfico N° 09

Antecedente de tratamiento previo antituberculosis de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente al momento del diagnóstico, de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 11 muestra la prueba de sensibilidad de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, donde el 20.8% de los pacientes son pansensibles y el 79.2% son resistente a por lo menos dos drogas. De los cuales el 33.4% es resistente a dos drogas, el 20.9% es resistente a tres drogas. El 16.7% es resistente a cuatro drogas, el 4.2% es resistente a cinco drogas, el 4.2% es resistente a seis drogas. La multidrogorresistencia representa el 75% de los casos.

Cuadro N° 11

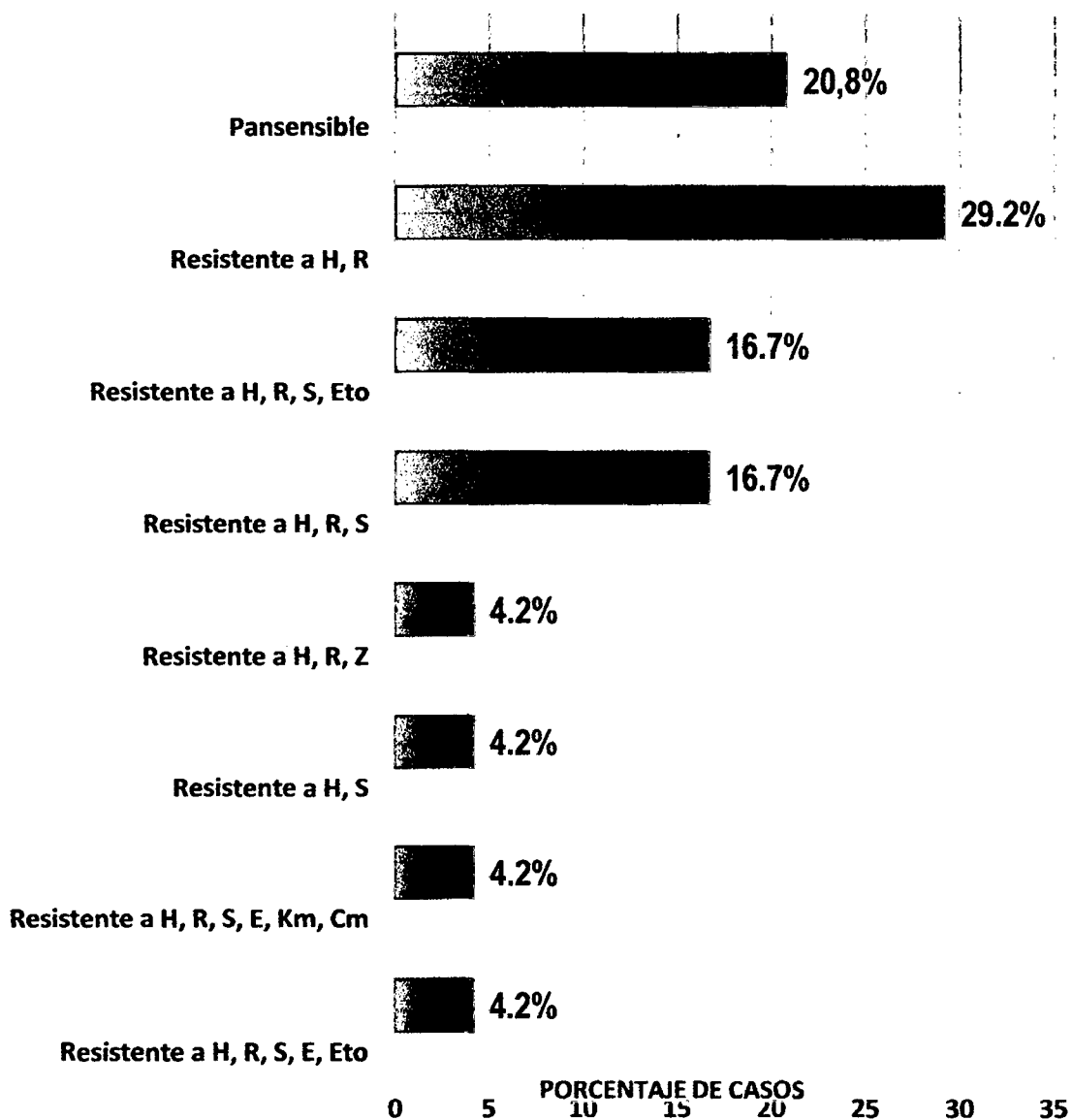
Prueba de sensibilidad de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Prueba de Sensibilidad (Resistencia o sensible)		
	Frecuencia	Porcentaje
Pansensible	5	20,8
Resistente a H, R	7	29,2
Resistente a H, S	1	4,2
Resistente a H, R, S	4	16,7
Resistente a H, R, S, Eto	4	16,7
Resistente a H, R, S, E, Eto	1	4,2
Resistente a H, R, S, E, Km, Cm	1	4,2
Resistente a H, R, Z	1	4,2
Total	24	100,0

Isoniacida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E), Estreptomina (S), Pirazinamida (Z), Kanamicina (Km), Capreomicina (Cm), Etionamida (Eto).

Gráfico N° 10

Resultados de la prueba de sensibilidad de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 12 muestra la resistencia a drogas antituberculosis individualizado de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, donde el 79% de los pacientes presentó resistencia a Isoniacida, el 75% a Rifampicina, el 45.8% a Estreptomina, el 8.3% a Etambutol y el 4.% a Pirazinamida. En relación a las drogas de segunda línea se encontró resistencia a Etionamida en un 0.8%, a Kanamicina en 4% y a Capreomicina en 4.2%.

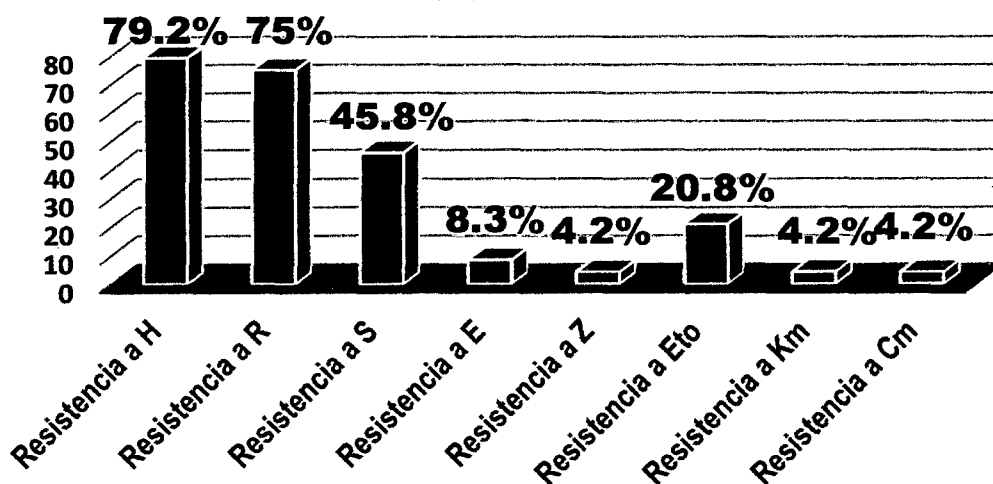
Cuadro N° 12

Resultados de la resistencia individualizada a fármacos antituberculosos de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Resistencia a fármacos antituberculosos individualizados		
	Frecuencia	Porcentaje
Resistencia a H	19	79,2
Resistencia a R	18	75,0
Resistencia a S	11	45,8
Resistencia a E	2	8,3
Resistencia a Z	1	4,2
Resistencia a Eto	5	20,8
Resistencia a Km	1	4,2
Resistencia a Cm	1	4,2
Total	24	100,0

Gráfico N° 11

Resultados de la resistencia de fármacos antituberculosos individualizados de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 13 muestra el abandono al tratamiento de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente, donde se observa que los pacientes que hicieron abandono al tratamiento fueron el 33,3%. Mientras que el 66.7% nunca abandonó el tratamiento.

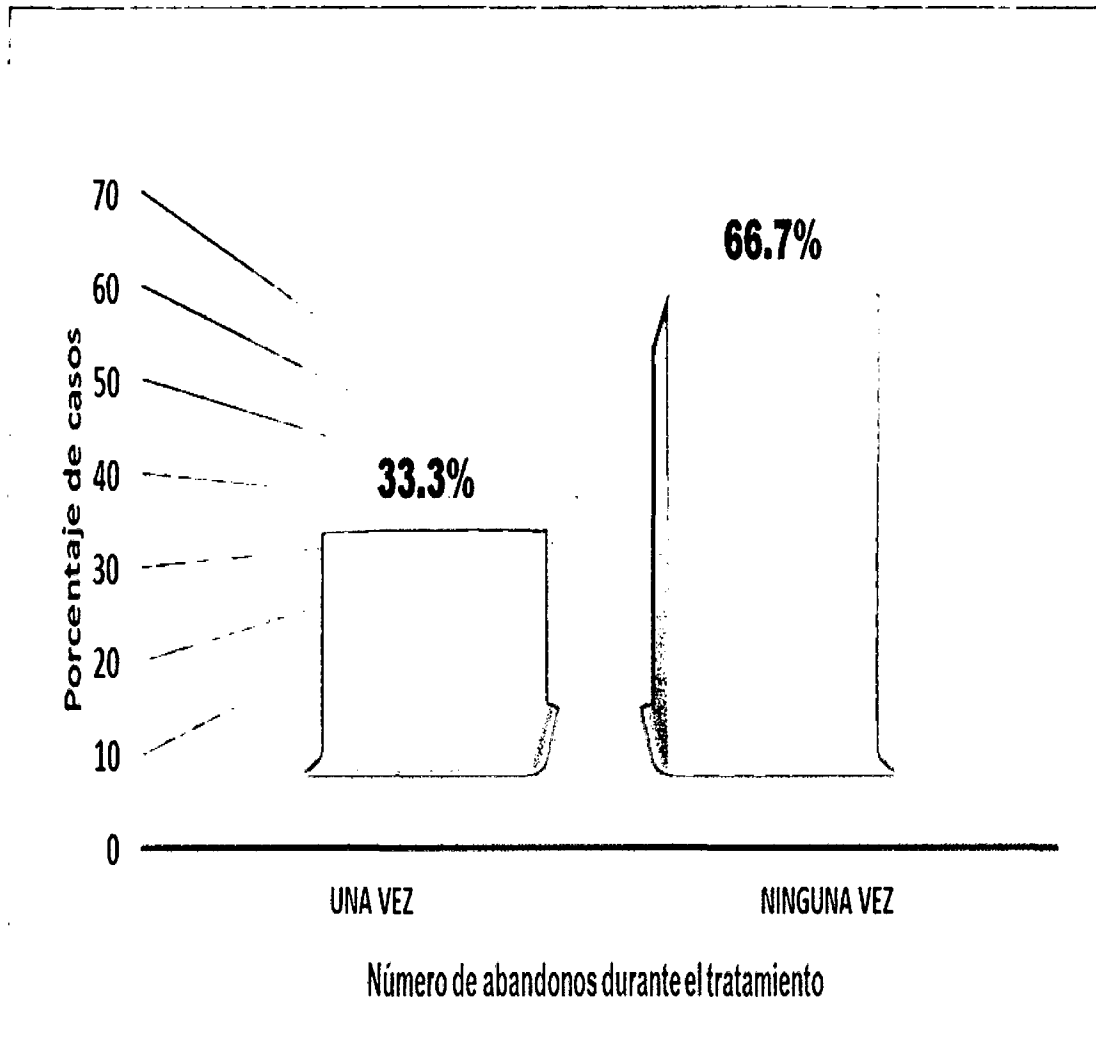
Cuadro N° 13

Casos de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente que abandonaron el tratamiento en la región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Abandono al Tratamiento		
	Frecuencia	Porcentaje
Una vez	8	33,3
Ninguna vez	16	66,7
Total	24	100,0

Gráfico N° 12

Abandono durante el tratamiento de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



En el cuadro N° 14 muestra el incumplimiento al tratamiento de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente donde el 37.5% no tuvieron inasistencias al tratamiento, mientras que los pacientes que tuvieron inasistencias por menos de 30 días son 6 (25%) y los que faltaron por más de 30 días son 8 (33.3%). No se encontraron datos en un paciente (4%).

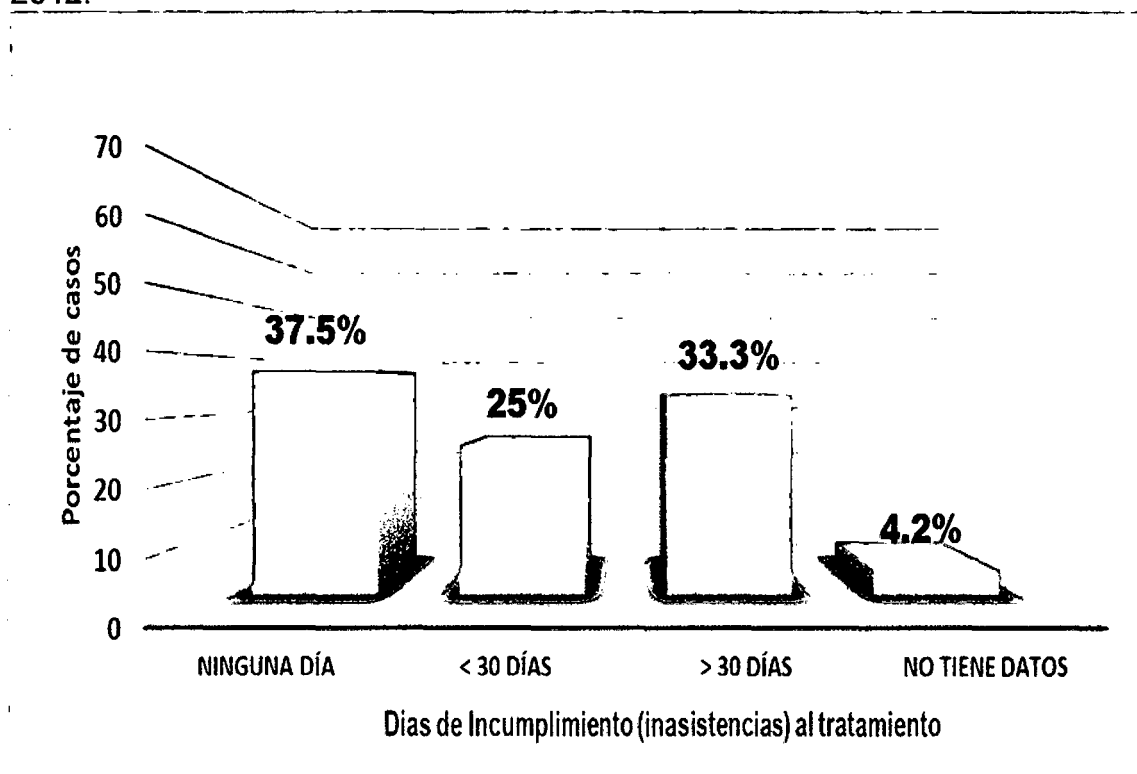
Cuadro N° 14

Incumplimiento al tratamiento de los pacientes durante el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Días de Inasistencias		
	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna día	9	37.5
≤ 30 días	6	25
> 30 días	8	33.3
No tiene datos	1	4,2
Total	24	100,0

Gráfico N° 13

Incumplimiento al tratamiento de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 15 muestra las características radiográficas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente según el tipo de lesión, donde el tipo de lesión más frecuente observado en la radiografía de tórax es el infiltrado alveolar con 54.2%, le siguen los tractos fibrosos con 12.5%, cavernas en 8.3%, bronquiectasia en 4.2%, nódulos en 4.2%, bulas en 4%. No se encontraron datos en 29.2%.

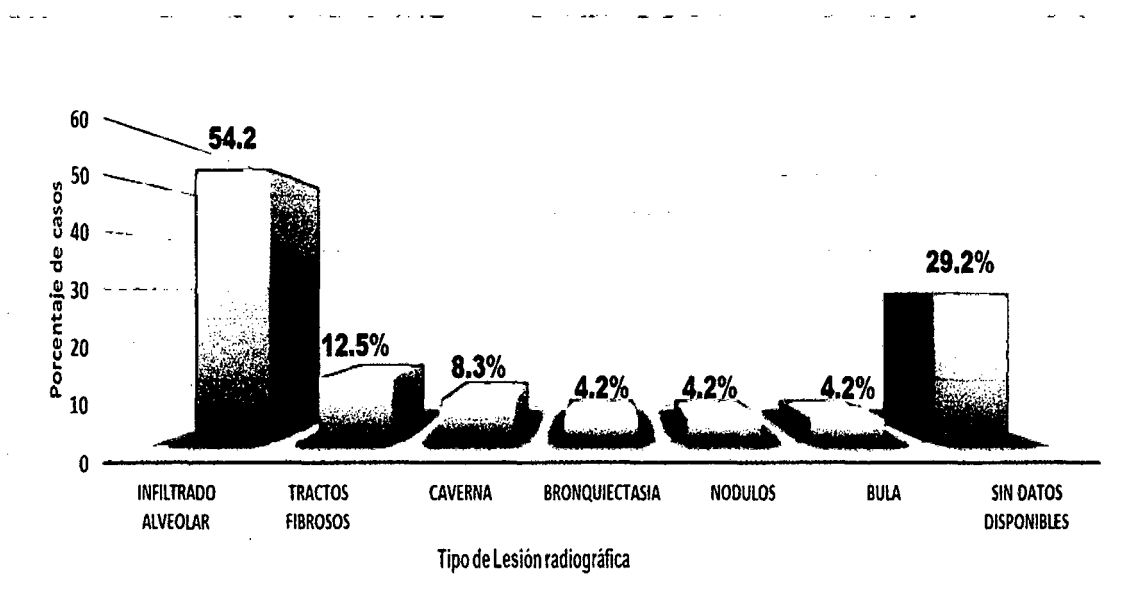
Cuadro N° 15

Características radiográficas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, según tipo de lesión de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Tipo de Lesión radiográfica		
	Frecuencia	Porcentaje
INFILTRADO ALVEOLAR	13	54,2
TRACTOS FIBROSOS	3	12,5
CAVERNA	2	8,3
BRONQUIECTASIA	1	4,2
NODULOS	1	4,2
BULA	1	4,2
NO tiene DATOS	7	29,2
Total	24	100,0

Gráfico N°14

Características radiográficas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, según tipo de lesión de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 16 muestra las características radiográficas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, según localización de lesión donde la localización más frecuente fue la multilobar con 45.8%, le siguen lesiones en el tercio medio en 8.3% y apical en 8.3%.

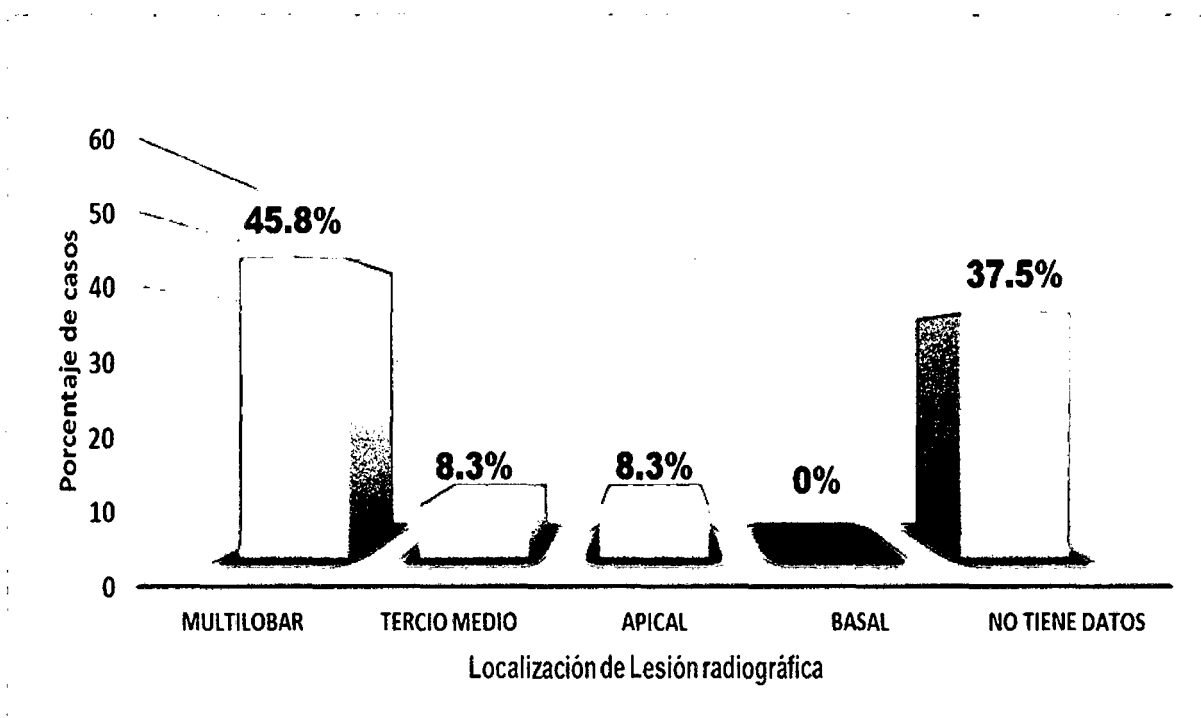
Cuadro N° 16

Características radiográficas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, según localización de la lesión de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Localización de Lesión radiográfica		
	Frecuencia	Porcentaje
MULTILOBAR	11	45,8
TERCIO MEDIO	2	8,3
APICAL	2	8,3
BASAL	0	0.0
NO TIENE DATOS	9	37,5
Total	24	100,0

Gráfico N° 15

Características radiográficas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, según localización de la lesión de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 17 muestra las características bacteriológicas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente antes del inicio del tratamiento, donde el 87.5% de los pacientes han presentado baciloscopía positiva antes del inicio de tratamiento, de las cuales el 54% ha presentado BK +, el 16.7% es BK ++, Y EL 16.7% BK +++. Sólo el 8.3% fueron BK negativo y no se encontraron datos en el 4.2%.

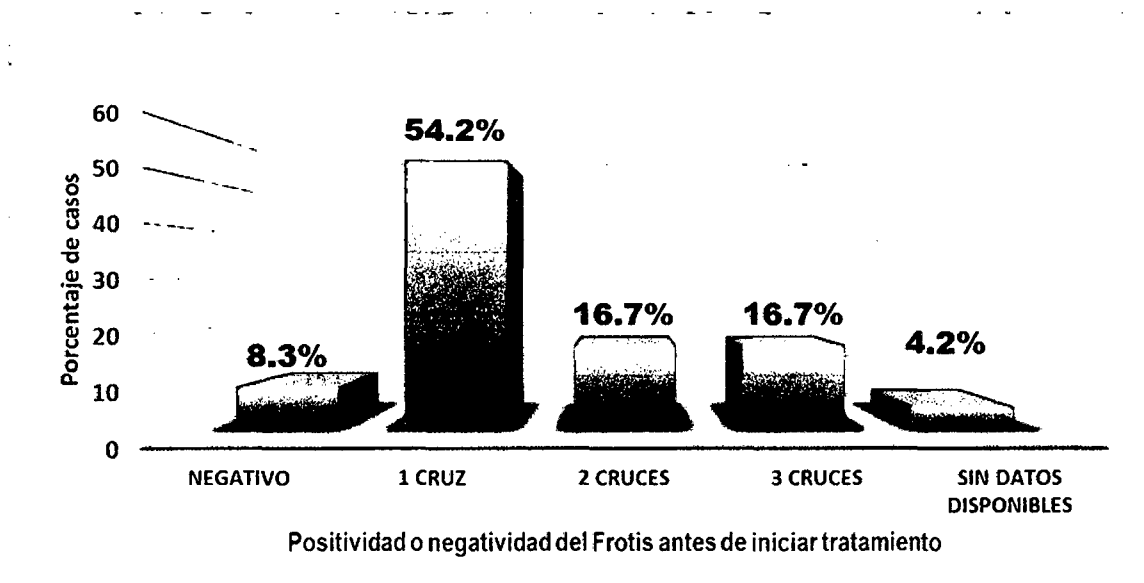
Cuadro N° 17

Positividad o negatividad del Frotis antes de iniciar tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Positividad o negatividad del Frotis antes de iniciar tratamiento		
	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	2	8,3
POSITIVO	21	87,5
1 cruz	13	54,2
2 cruces	4	16,7
3 cruces	4	16,7
NO HAY DATOS	1	4,2
Total	24	100,0

Gráfico N° 16

Positividad o negatividad del Frotis antes de iniciar tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de la región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 18 muestra las características del cultivo de esputo antes del inicio del tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente donde se observa que el 58.3% de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente han presentado cultivo positivo antes de iniciado el tratamiento, de las cuales el 20.8% fue cultivo +, el 20.8% fue cultivo ++, y el 16.7% fue cultivo +. Además el 20.8% ha sido cultivo negativo y no se encontraron datos en 5 pacientes (20.8%).

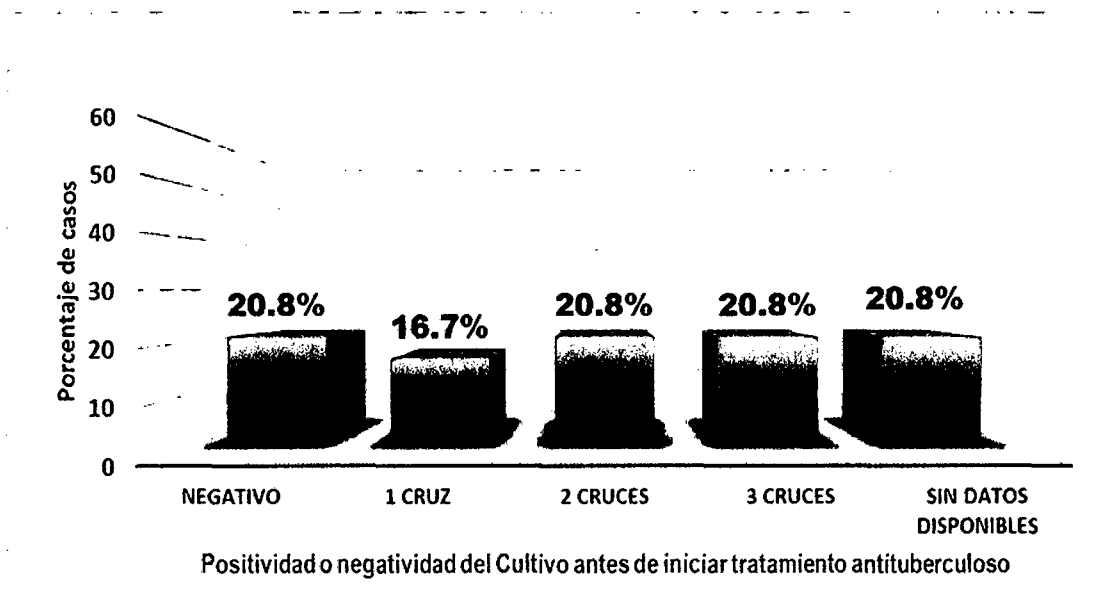
Cuadro N° 18

Características del cultivo de esputo antes de iniciar tratamiento para tuberculosis multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Positividad o negatividad del Cultivo antes de iniciar tratamiento		
	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	5	20,8
POSITIVO	14	58,3
1 cruz	4	16,7
2 cruces	5	20,8
3 cruces	5	20,8
NO HAY DATOS	5	20,8
Total	24	100,0

Gráfico N° 17

Características del cultivo de esputo antes de iniciar tratamiento para tuberculosis multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 19 muestra el tiempo de negativización de la baciloscopia de esputo después de iniciado el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, presentando el 70.8% negativización después del primer mes de iniciado el tratamiento, el 8.3% después del segundo mes y el 4.2% después del tercer mes.

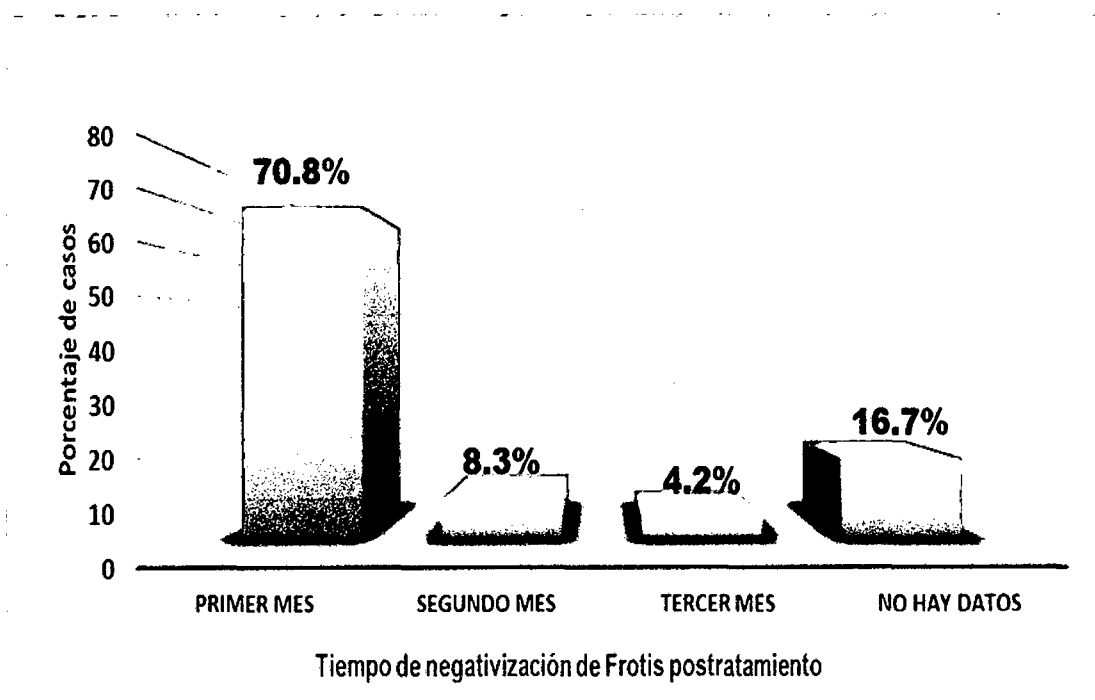
Cuadro N° 19

Tiempo de negativización de Baciloscopia de esputo después de iniciado tratamiento para tuberculosis multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Tiempo (en meses) de negativización de Frotis post-tratamiento		
	Frecuencia	Porcentaje
Primer mes	17	70,8
Segundo mes	2	8,3
Tercer mes	1	4,2
No hay datos	4	16,7
Total	24	100,0

Gráfico N° 18

Tiempo de negativización de Baciloscopia de esputo después de iniciado tratamiento para tuberculosis multidrogorresistente de la Región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 20 muestra el tiempo de negativización del cultivo de esputo después de iniciado tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, presentando negativización entre el primer a quinto mes.

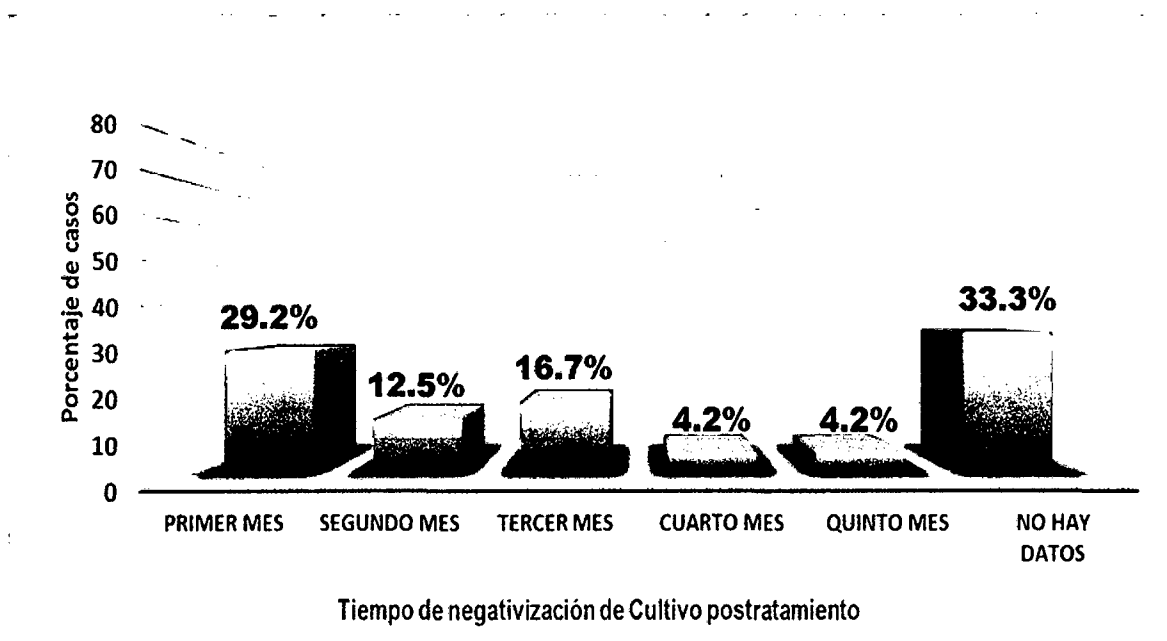
Cuadro N° 20

Tiempo de negativización de Cultivo después de iniciado tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de Enero del 2010 a diciembre del 2012.

Tiempo (en meses) de negativización de Cultivo post-tratamiento		
	Frecuencia	Porcentaje
Primer mes	7	29,2
Segundo mes	3	12,5
Tercer mes	4	16,7
Cuarto mes	1	4,2
Quinto mes	1	4,2
No hay datos	8	33,3
Total	24	100,0

Gráfico N° 19

Tiempo de negativización de Cultivo después de iniciado tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Región Loreto de Enero del 2010 a diciembre del 2012.



El cuadro N° 21 muestra la resistencia primaria y secundaria a medicamentos antituberculosis, presentando el 5.2% resistencia primaria, el 89.4% resistencia secundaria.

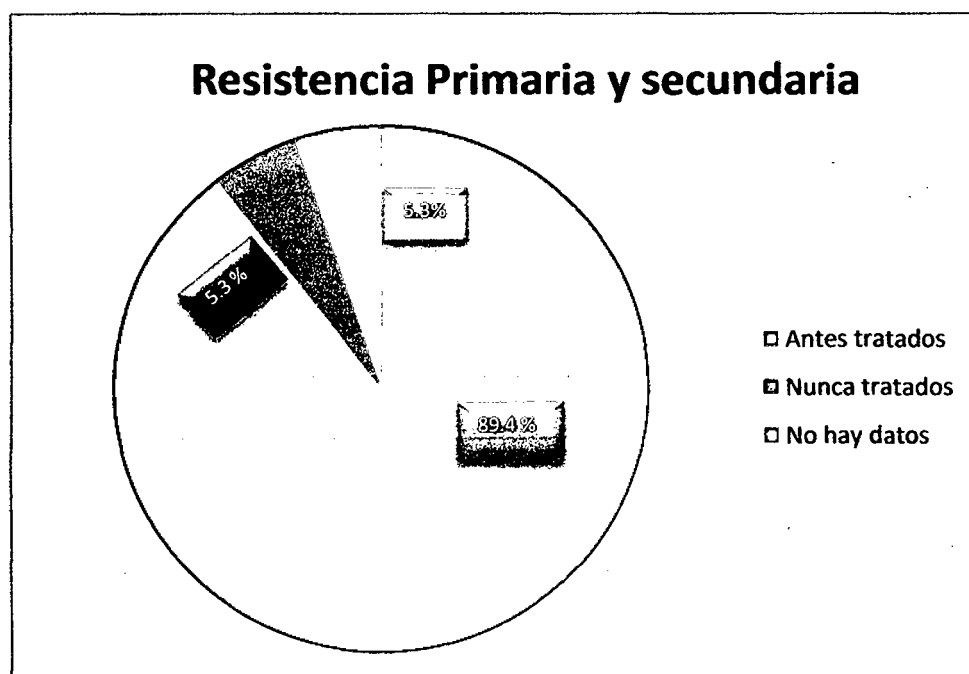
Cuadro N° 21

Resistencia primaria y secundaria a drogas antituberculosis de los pacientes en tratamiento para tuberculosis Multidrogorresistente de la región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.

Resistencia Primaria y secundaria		
	nº	% de Resistencia
Antes tratados	17	89.4
Nunca tratados	1	5.3
No hay datos	1	5.3
Total	19	100

Gráfico N° 20

Resistencia primaria y secundaria a drogas antituberculosis de los pacientes en tratamiento para tuberculosis Multidrogorresistente de la región Loreto de enero del 2010 a diciembre del 2012.



Discusión

El presente trabajo de investigación encontró que el 50% de pacientes tienen edades entre 15 a 54 años. Esto se relaciona con lo reportado por la OMS (2012) que indica que la Tuberculosis afecta a los adultos jóvenes de 20 a 40 años (en edad reproductiva). Crispín y col⁵² (2011) encuentra en un 79,6% un grupo etáreo entre 15-34 años. Sánchez y col⁵³ (2006) encuentra en un 69 por ciento un grupo etáreo entre 16-35 años. Mitma⁵⁸ (2002) encuentra en un 66.6 % de casos un grupo etáreo entre 15 - 40 años.

En el presente trabajo la media de edad fue 44.8 años. Rubí⁴⁵ (2009) encuentra una edad media de 43.8 ± 12.2 años. Doo Soo Jeon y col⁴⁷ (2011) encuentra una edad media de 44,8 años.

En el presente trabajo es el sexo masculino representa el 58.3%, y el sexo femenino el 41,7%. Esto se correlaciona con los resultados de Rodríguez y col⁴³ (2009) que encuentran predominio del sexo masculino en 61%. Rubí⁴⁵ (2009), encuentra que el 64% eran varones y 36% eran mujeres. Cevallos (2011) identifica que el 75% era de sexo masculino. Orteaga y col⁵⁹ (2001) encuentran un 58% de pacientes de sexo masculino y 42% sexo femenino. Del Rio y col⁴⁰ (2005) encuentra un 65% es de sexo masculino y 35% sexo femenino. Laurente y col⁴¹ (2010) identifican que el 55.7% eran hombres y 44.3% eran mujeres. Lo que contrasta con Mitma⁵⁸ (2002) que encuentra que el sexo masculino era 50% y el sexo femenino el 50%.

En el presente trabajo el grado de instrucción primaria fue 41.7%, el grado de instrucción secundaria completa con 29.2%, secundaria incompleta con 12.5%, superior con 8.3%. Lo que se correlaciona con Rubí⁴⁵ (2009) que identifica que el 44% de los pacientes presentaba nivel de educación primaria. Contrasta con los trabajos de Laurente y col⁴¹ (2010) que encuentra que el 61.4% de los pacientes tenía grado de instrucción secundaria completa e incompleta, el 20% cursó estudios superiores, y el 18.6% alcanzó educación primaria y con lo encontrado por De Sousa y col⁴⁶ (2006) donde la mayoría presentó secundaria completa e incompleta, y el 12.5% era analfabeta.

En relación al lugar de procedencia, los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de nuestro trabajo se encontró que el distrito de Iquitos tuvo la mayor cantidad de pacientes con 45.8% de pacientes, le siguen Punchana (20.8%), San Juan (16.7%), Belén (12.5%) y Requena (4.2%). Esto se relaciona con los resultados del Instituto Nacional de estadística: Informe Técnico sobre Pobreza (2012) que indica que en Loreto la población urbana representa el 65.4%, esto permite sostener que la población tiende a concentrarse en las ciudades capitales de las provincias y distritos. Concuerta con De Souza y col⁴⁶ (2006) que identifica que el 91,7% de los pacientes procedían de áreas urbanas. Se relaciona con Rubí⁴⁵ (2009) que encuentra que la zona más habitada por los pacientes fue la zona urbana con 68% y el 32% era zona rural. Y concuerda con Marroquín y col³¹ (2009) que identifica que el lugar de residencia con mayor cantidad de casos fue el departamento Quetzaltenango (29%), que contiene en un 60% de población rural y 40% es población urbana.

En relación a la ocupación de los pacientes antes de iniciar tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente el presente trabajo encuentra que el 37.5% era independiente, seguido de ama de casa (25%), ninguna ocupación (20.8%). Rubí (2009) que encuentra que el 28% realizaba otra actividad, el 28% se dedicaba a los labores del hogar, el 24% era desempleado. Concuera con los resultados de Amado⁵¹ (2007) donde identifica que 39.1% realizaba otras actividades, el 26% era ama de casa, el 21.7% era comerciante. Contrasta con Laurente y col⁴¹ (2010) que encuentra un 68.6% era desempleado, el 17.1% estaba en situación de empleado y el 14.3% manifestaron trabajar de manera independiente en diversos oficios.

En relación al índice de masa corporal el presente trabajo encuentra que el 62.5% tiene Índice de masa corporal normal, un 25% desnutrición (IMC <18.5). Lo que se relaciona con Herrera³⁰ (2004) que encuentra que el 76.92 % de los casos con Tuberculosis Multidrogorresistente en las Fuerzas Armadas en el Perú, tienen un índice de Masa Corporal dentro de los Parámetros normales, el 10.26 % un índice de Masa Corporal Bajo (IMC menor de 18.5). Contrasta con Cevallos⁴² (2011) que identificó en un 37.5% de los pacientes desnutrición severa, en 55% bajo peso y en 7.5% un estado nutricional normal.

En relación a los síntomas y signos de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente el presente trabajo, encuentra que el 66.7% presentó tos con espectoración, el 41.7% tuvo pérdida de peso, el 20.8% presentó hemoptisis, el 16.5% tuvo fiebre y el 8.3% tuvo astenia. Esto se relaciona con Herrera y col³⁷ (2005) que encuentra en el 77.41% pérdida de peso, en 51.65% tos, en 48.38% disnea, en 32.25% hiporexia, en 19.35% fiebre, en 19.35% dolor torácico y en 8.48% hemoptisis.

En relación a las comorbilidades de los pacientes el presente trabajo encuentra como enfermedades más frecuentes la Diabetes Mellitus tipo 2 con 20.8%, le siguen VIH con 8.3%, alcoholismo con 8.3%. Esto concuerda con los resultados de Rubí⁴⁵ (2009) donde la comorbilidad más frecuente es la Diabetes Mellitus con 52%, seguida de desnutrición en 16%, hipertensión en 4%. Marroquín y col (2009) identificó Diabetes Mellitus en 38%, desnutrición en 33%, y VIH (2%). Doo Soo Jeon y col⁴⁷ (2011) encuentra Diabetes mellitus en 18,8%, seguida de la enfermedad hepática crónica en 5,9%, enfermedades cardiovasculares en 5,0%, dependencia del alcohol en 4,5%. Contrasta con Amado⁵¹ (2007) que encuentra desnutrición en 39% de los casos, Diabetes Mellitus tipo 2 en 22%, alcoholismo en 13% y drogadicción en 22%.

En el presente trabajo el 91.7% de los pacientes tiene el antecedente de tratamiento previo antituberculosis, siendo el 41.7% el que tuvo un tratamiento previo, el 29.2% tuvo dos tratamientos previos y el 20.8% tuvo tres tratamientos previos. Se relaciona con Souza y col⁴⁶ (2006) que encuentra que el 91.7% de los pacientes tenían el antecedente de tratamiento previo siendo 33.4% con antecedentes de 2 tratamientos previos, el 25 % 1 tratamiento previo, el 16.7% 4 tratamientos previos, el 8.3% 6 tratamientos previos, y el 8.3% 3 tratamientos previos. Dalton y col⁷³. (2012) identifican que el 70,6% de pacientes habían tenido una o dos episodios previos de tuberculosis. Cevallos⁴² (2011) encuentra que el 97.5% de los pacientes habían recibido tratamiento

previo antituberculosis. Del Rio y col⁴⁰ (2005) identificó un 62.7% de los casos con antecedente de tratamiento previo de tuberculosis.

En relación a la prueba de sensibilidad el presente trabajo encuentra que el 20.8% de los casos son pansensibles y el 79.2% son resistente a por lo menos dos drogas. De los pacientes con resistencia a drogas antituberculosis el 33.4% es resistente a dos drogas, el 20.9% es resistente a tres drogas, el 16.7% es resistente a cuatro drogas, el 4.2% es resistente a cinco drogas y el 4.2% es resistente a seis drogas. La multidrogorresistencia representa el 75%. Correlacionándose con Crispín y col⁵² (2011) que encuentran un 76% de casos resistentes entre 2 y 5 drogas y 13% resistentes entre 6 a 9 drogas. Amado⁵¹ (2007) identifica un 13% con resistencia a 5 medicamentos, el 47.8% con resistencia a 4 medicamentos, el 30.4% con resistencia a 3 medicamentos y el 8.6% con resistente a 2 medicamentos.

En relación a la resistencia a drogas antituberculosis individualizado, el presente trabajo muestra un 79% de pacientes con resistencia a Isoniacida, el 75% a Rifampicina, el 45.8% a Estreptomina, el 8.3% a Etambutol y el 4% a Pirazinamida. La resistencia a drogas de segunda línea fueron a Etionamida en un 20.8%, a Kanamicina en 4% y a Capreomicina en 4.2%. Éstos resultados se correlacionan con Sánchez y col⁵³ (2006) que encuentra un 85% de resistencia a Isoniacida, 82% Rifampicina, 63% a Etambutol, 57% a Estreptomina, 43% a Pirazinamida, 6% a Ciprofloxacino y 2% a Cicloserina. Mitma⁵⁸ (2002) identifica resistencia a Rifampicina e Isoniacida en un 100%, a Estreptomina en 66.6%, Etambutol en 25.8%, y Pirazinamida en 16.6%. Rodríguez y col⁴³ (2009) encuentra resistencia a Isoniacida en 33%, Estreptomina en 26%, Rifampicina en 26%, Etambutol en 13% y a Pirazinamida en 13%, resistencia a Etionamida en 4% y Ciprofloxacino en 4%. La resistencia a drogas de segunda línea en el presente trabajo fue un 25%, lo que se relaciona con Dalton y col⁷³ (2012) que encuentran un 43.7% de resistencia a drogas de segunda línea.

En relación al abandono al tratamiento de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente 33,3% de los pacientes ha abandonado el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente. Concuera con Herrera y col¹⁶ (2005) que encuentra que el 19.3% de pacientes abandonaron tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente. Contrasta con Martínez y col⁴⁹ (2005) que encuentra un bajo porcentaje de abandono como el 6.3%.

En relación al Incumplimiento al tratamiento de los pacientes durante el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, el presente trabajo encuentra que un 58.3% ha incumplido al tratamiento, porque el 25% que tuvo inasistencias por menos de 30 días y 33.3% tuvo inasistencias mayor de 30 días. Correlacionándose con la OMS⁵⁰ (2010) que indica que el incumplimiento es mayor al 50% en los países en desarrollo.

El presente trabajo encuentra que el tipo de lesión más frecuente en la radiografía de tórax de los pacientes es el infiltrado alveolar con 54.2%, le siguen los tractos fibrosos con 12.5%, cavernas en 8.3%, bronquiectasia en 4.2%, nódulos en 4.2%, bulas en 4%. La localización de las lesiones radiográficas más frecuentes fueron multilobares en un 45%, las lesiones en el tercio medio fueron en el 8.3% y las lesiones apicales correspondieron a 8.3%. Ortega y col⁵⁹ (2001) encuentra que el 58.8% de lesiones con

localización multilobar, 35.3% con lesiones apicales y lesiones cavitadas en el 64.7%. Contrasta con Herrera y col³⁷ (2005) que encuentran en pacientes adultos mayores lesiones fibrosas bilaterales en 44% y las cavernas en el 33%.

En relación a las características bacteriológicas de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente el presente trabajo encuentra que el 87.5% de los pacientes presentó baciloscopía positiva antes del inicio de tratamiento, de las cuales el 54% ha presentado BK +, el 16.7% es BK ++, y el 16.7% BK +++. Sólo el 8.3% fueron BK negativo y no se encontraron datos en el 4.2%. Esto se relaciona con Amado⁵¹ (2007) que encuentra en el 100% de pacientes baciloscopías de esputo positiva antes del inicio de tratamiento, siendo promedio en los casos 1,74.

El 58.3% de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en nuestro trabajo de investigación han presentado cultivo positivo antes de iniciado el tratamiento, de las cuales el 20.8% fue cultivo +, el 20.8% fue cultivo ++, y el 16.7% fue cultivo. Correlacionándose con Sánchez y col⁵³ (2006) que identifican cultivo inicial positivo en el 100% de los pacientes.

En el presente trabajo encuentra un 5.2% de resistencia primaria y 89.4% de resistencia secundaria. Asencios y col⁵⁶ (2006) encuentra un 55,8% de resistencia primaria y un 93,0% un de pacientes resistencia secundaria. Asencios y col⁵⁷ (2009) encuentra un 23.2% de resistencia primaria y 41,7% resistencia adquirida. Mitma⁵⁸ (2002) encontró un 28.5% de resistencia secundaria y un 21.5% de resistencia primaria.

CONCLUSIONES

La Tuberculosis Multidrogorresistente en la región Loreto afecta de manera uniforme al grupo etario desde 15 a 60 años.

Los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente fueron en un 58.3% de sexo masculino.

El grado de instrucción primaria es el más frecuente en los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente.

El lugar de procedencia con mayor cantidad de pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente es el distrito de Iquitos.

La ocupación más frecuente de los pacientes antes del inicio del tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente es independiente.

El índice de masa corporal de los pacientes antes de iniciar tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente es normal.

Los síntomas y signos más frecuentes al momento del diagnóstico de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente son tos con expectoración, pérdida de peso, hemoptisis y fiebre

Las comorbilidades más frecuentes de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente son diabetes Mellitus tipo 2, VIH y alcoholismo.

El 91.7% de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente tuvieron tratamiento antituberculoso previo.

El 79.2% de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente son resistentes a por lo menos dos drogas antituberculosas.

El 79.2% de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente son resistentes a Isoniacida, el 75% a Rifampicina, el 45.8% a Estreptomina.

Durante el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente el 33.3% ha abandonado el tratamiento, con una frecuencia de 1 vez.

El 58.3% de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente ha presentado incumplimiento al tratamiento.

El tipo de lesión radiográfica más frecuente en la radiografía de tórax de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente fue el infiltrado alveolar, y la localización más frecuente fue multilobar.

El 87.5% de los pacientes ha presentado baciloscopia positiva antes del inicio de tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente, mientras que el 58.3% presentaron cultivo positivo.

El tiempo de negativización de la baciloscopia de esputo de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente fue mayor en el primer mes (70.8%), y la negativización de los cultivos de esputo fue entre el primero al quinto mes siendo mayor entre el primero al tercer mes con 29.2%, 12.5 y 16.7%.

La resistencia primaria a drogas antituberculosis es 5.3% y la resistencia secundaria es 89.4%.

RECOMENDACIONES

Se sugiere completar los datos de los expedientes de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente.

Se sugiere mejorar el control de las historias clínicas de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.

Se sugiere colocar correctamente la dosis de los medicamento en la historia clínica y en la tarjeta de control de asistencia de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.

Se sugiere mejorar la capacitación del personal de salud encargado del programa de Tuberculosis.

Se sugiere mejorar la descoordinación del programa de tuberculosis y centro asistencial y la DIRESA LORETO.

Se sugiere que los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente reciban tratamiento en centros especializados (Hospitales).

Se sugiere reducir la alta rotación del personal que trabaja en el programa de Tuberculosis.

Se sugiere mejorar el registro de transferencia de pacientes en los hospitales.

Se sugiere mejorar el sistema de registro de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en el nivel central.

Se sugiere completar los datos de la tarjeta de control de asistencia de asistencia y administración de medicamentos de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.

Se sugiere mejorar la falta de seguimiento de los resultados de prueba de sensibilidad y antibiograma por parte del coordinador del programa de Tuberculosis de la DIRESA LORETO y el médico tratante.

Se sugiere que el programa de tuberculosis tenga un médico tratante exclusivo.

Se sugiere mejorar el seguimiento y la visitas domiciliarias a los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente.

Se sugiere mejorar la falta de reporte de abandonos de pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.

Se sugiere llenar completamente los datos de la radiografía de tórax de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente.

Se sugiere que se adjuntar a los expedientes de los pacientes el acta de CERI.

ANEXO 01

En la figura 01, se encuentra la distribución por distritos de los pacientes en tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente de enero del 2010 a diciembre del 2012, donde los puntos rojos son los pacientes encontrados según distrito, en orden de frecuencia 17 casos pertenecían al distrito de Iquitos, 8 casos a Belén, 7 casos a Punchana, 6 casos a San Juan y 1 caso a Requena.

MAPA DE DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE DE LA REGIÓN LORETO DESDE ENERO DEL 2010 A DICIEMBRE DEL 2012



9. Marque con un aspa la ocupación del paciente en el momento del diagnóstico:
- Ninguna ()
 Ama de casa ()
 Enfermería ()
 Profesor ()
 Otros:.....
10. Marque con un aspa si el paciente ha recibido o no tratamiento antituberculoso previo:
- Nunca tratado ()
- Antes tratado ()
 Escribe el número de tratamientos previos:
11. Colocar **R** si el paciente es resistente o **S** si el paciente es sensible a los siguientes medicamentos, según su prueba de sensibilidad:
- | | |
|------------------|------------------|
| Isoniacida () | Kanamicina () |
| Rifampicina () | Amikacina () |
| Pirazinamida () | Capreomicina () |
| Etambutol () | Otros: |
| Estreptomina () | |
12. Marque con un aspa si el paciente ha abandonado el tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente:
- No ()
 Si (). Número de veces:
13. Marca con un aspa si el paciente ha tenido inasistencias en la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos en pacientes con retratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente:
- No ()
 Si (). N° de veces:.....
14. Marque con un aspa la localización de la lesiones encontradas en la radiografía de tórax de los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente, así como otros hallazgos:
- Localización:
- | | |
|------------|-----|
| Apical | () |
| Basal | () |
| Multilobar | () |
- Otros hallazgos:
- | | |
|---------------------|-----|
| Cavernas | () |
| Tractos fibrosos | () |
| Infiltrado alveolar | () |
| Derrame pleural | () |
| Nódulo | () |
| Bula | () |

Cambios quirúrgicos ()

15. Colocar los resultados de baciloscopia y cultivo de los Pacientes antes del inicio del tratamiento para Tuberculosis Multidrogorresistente:

BACTERIOLOGIA DE CONTROL									
Meses	Al momento de diagnóstico	1	2	3	4	5	6	7	8
Resultados									
Frotis									
Cultivo									

BACTERIOLOGIA DE CONTROL										
Meses	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Resultados										
Frotis										
Cultivo										

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹El Laboratorio de Salud Pública frente a la Emergencia de la Tuberculosis Resistente. Documento Técnico N° 3: Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes. Ministerio de Salud. 2001. Lima-Perú.

²Fauci Anthony S, Kasper Dennis L y colaboradores. Harrison Principios de Medicina Interna, 17^a edición. Editorial Copyright © The McGraw-Hill Companies. Parte 07. Sección 08. 2009. México.

³MINSA. Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis. 2006. Perú.

⁴ Programa nacional del control de la tuberculosis. Manual de procedimientos para la atención primaria. 2006. Chile.

⁵OMS. Plan de Expansión del Manejo Programático de la Tuberculosis Resistente a Medicamentos Antituberculosos. Hacia el Acceso Universal de la TB-D/M/XDR en las Américas 2010 -2015. 2011. EE UU.

⁶MINSA Perú. 2011.

⁷Ministerio de Salud. Plan Estratégico Multisectorial de la Respuesta Nacional a la Tuberculosis en el Perú.2010 – 2019. Perú.

⁸ Del Castillo y colaboradores. Epidemia de Tuberculosis Multidrogo resistente y Extensivamente resistente a Drogas en el Perú: Situación y Propuestas para su Control. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. Vol. 26. N° 03. 2009. Perú.

⁹MINSA. Respira Vida Juntos contra la Tuberculosis. 2011. Perú.

¹⁰Baldeviano V Christian, Quispe T Neyda y colaboradores. Perfiles genéticos (RFLP-IS6110) y resistencia a drogas en aislamientos de M. tuberculosis de pacientes internados en un hospital referencial del Callao, Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. Vol. 20. N° 2. Perú. 2003.

¹¹Piñeiro Pérez R, Mellado Peña M y colaboradores. Exposición a Tuberculosis Multirresistente: Estudio y Seguimiento de Nueve Niños. Anales de Pediatría. Vol. 68. N° 05. 2008. España.

¹²Said Fernández Salvador. Tuberculosis causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* Drogorresistente. Revista de Enfermedades Emergentes. Vol. 7. N° 1. 2005. Perú.

¹³Estrategia Sanitaria Nacional para el Control de la Tuberculosis. Actualización en la atención en pacientes con Tuberculosis Multidrogo resistente (TB MDR). Ministerio de salud. 2005. Perú.

¹⁴Llanos Zavalaga Luis F y colaboradores. Tuberculosis y Salud Pública: ¿Derechos Individuales o Derechos Colectivos? Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. Vol. 29. Nº 2. 2012. Perú.

¹⁵Ministerio de Salud. Plan Estratégico Multisectorial de la Respuesta Nacional a la Tuberculosis en el Perú.2010 – 2019. Perú.

¹⁶Herrera Vidal. Tuberculosis Multidrogorresistente en el Perú. Equipo Técnico ESNP y CTB. 2004. Perú.

¹⁷Fauci Anthony S, Kasper Dennis L y colaboradores. Harrison Principios de Medicina Interna, 17ª edición. Editorial Copyright © The McGraw-Hill Companies. Parte 07. Sección 08. 2009. México.

¹⁸Anzures Gutiérrez Azarell, Gonzales Saldaña Napoleón. Emergencia Mundial de la Tuberculosis MDR y XDR. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Vol. XXII. Nº 85. 2008. México.

¹⁹Mendoza Ticona y colaboradores. Tuberculosis extremadamente resistente, historia y situación actual. Acta Médica Peruana. Vol. 25. Nº 4. 2008. Perú.

²⁰MINSA. Actualización de Tratamiento de la Norma Técnica para el Control de la Tuberculosis. 2010. Perú.

²¹Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Guía de Procedimientos para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Casos de Tuberculosis en la República Dominicana. 2010. República Dominicana.

²²Mona Al-Dabbagh, Keswadee Lapphray colaboradores. Drug resistant Tuberculosis. The Pediatric Infectious Disease Journal. Vol. 30. Nº 6. 2011.

²³ Ugarte Gil César y col. Pruebas de Sensibilidad para Mycobacterium Tuberculosis. Acta Médica Peruana. Vol. 25. Nº 03. 2008. Perú.

²⁴Mendoza Ticona Alberto, Gotuzzo Herencia Eduardo. Tuberculosis extremadamente Resistente (TB-XDR), Historia y Situación Actual. Acta Medica Peruana. Vol. 25. Nº 4. 2008. Perú.

²⁵ Arnez-Durán Rodrigo Arturo, Ayllón-Anzaldo Luis Alberto y colaboradores. El Método MODS, una Alternativa para el Diagnóstico de la Tuberculosis y la Detección de Cepas Multidrogoresistentes. Revista Científica de Ciencias Médicas. Vol. 13. Nº 2. 2010. Cochabamba.

²⁶ Minsa. Método de Nitrato Reductasa (Griess) para la Detección Rápida de la Susceptibilidad a Isoniacida y Rifampicina. 2011. Perú.

-
- ²⁷ Lemus Molina Dihadenys. Métodos Rápidos para la Detección de Resistencia en Mycobacterium tuberculosis. Tesis Doctoral en Ciencias de la Salud. 2007. La Habana.
- ²⁸ Asencios Luis, Marco Galarza y colaboradores. Prueba molecular Genotype® MTBDRplus, una alternativa para la detección rápida de tuberculosis multidrogorresistente. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. Vol. 29. N° 1. 2012. Perú.
- ²⁹ Rodríguez D. Juan Carlos, Irazoqui G. Paula. Guías para el Manejo de la Tuberculosis Resistente. OMS 2011. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias. N° 28. 2012. Chile.
- ³⁰ Herrera Valdivia Raúl Emidgio. Tesis: Prevalencia de Tuberculosis Multidrogorresistente y Presencia de Factores de Riesgo en la Fuerzas Armadas del Perú. 2004. Lima-Perú.
- ³¹ Marroquín Mazariegos Hilda Teresa, Lepe Quevedo Antonio y colaboradores. Tesis: Caracterización Clínica y Epidemiológica de Pacientes Adultos y Niños con Diagnóstico y Sospecha de Tuberculosis Multidrogo resistente. 2009. Guatemala.
- ³² Delgado Rospigliosi Juan Luis, Seclen Santisteban Segundo Nicolás y colaboradores. Tuberculosis en Pacientes con Diabetes Mellitus: Un Estudio Epidemiológico y Clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Revista Médica Herediana. Vol. 17. N° 3. 2006. Perú.
- ³³ Delgado Rospigliosi Juan Luis, Seclen Santisteban Segundo Nicolás y colaboradores. Tuberculosis en Pacientes con Diabetes Mellitus: Un Estudio Epidemiológico y Clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Revista Médica Herediana. Vol. 17. N° 3. 2006. Perú.
- ³⁴ Abbas Abul k., Lichtman Andrew H., Pober Jordan S., Inmunología Celular y Molecular. Segunda Edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Página 366, 478. 1995. España.
- ³⁵ Lado Lado F. L., García Ramos R. y colaboradores. Tuberculosis Resistente a Fármacos. Anales de Medicina Interna. Vol. 21. N° 4. 2004. Madrid-España.
- ³⁶ Márquez García Guadalupe, Escartín Chávez Minerva y colaboradores. Comportamiento Epidemiológico de la Tuberculosis en Querétaro, México: Evaluación de 5 años. Vol. 9 No. 3. Revista de salud pública y nutrición. 2008. México.
- ³⁷ Herrera Morales Santiago y colaboradores. Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes Adultos Mayores tratados en el Hospital Sergio E. Bernales Lima-Perú. Revista de la Sociedad Peruana de Neumología. Vol. 49. N° 03. 2005. Perú.
- ³⁸ MINSA. Día Mundial de Lucha contra la Tuberculosis. Plan de Comunicación. 2010. Perú.

³⁹OMS 2012.

⁴⁰Rio Mendoza Jenny Rosana, Guillen Castillo Graciela y colaboradores. Factores de Riesgo Para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de Salud. Ica. 2000-2002. Revista de la Sociedad Peruana de Neumología. Vol. 49. N° 03. 2005. Perú.

⁴¹Laurente Jonny y colaboradores. Conocimiento y actitudes acerca de la transmisión y prevención de la tuberculosis en pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente. Revista Peruana de Epidemiología. Vol.14. N° 1. 2010. Perú.

⁴²Cevallos Bolaños, Ligia Gineth. Tesis: Caracterización Epidemiológica de Pacientes con Diagnóstico de Tuberculosis Multidrogo resistente en Manabí; Enero del 2000 a Diciembre del 2010. 2011. Ecuador.

⁴³Rodríguez Hidalgo, Luis Alejandro y colaboradores. Características Epidemiológicas de Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente en la Región La Libertad 1998 – 2007. Vol.6. N° 1. Revista Médica Vallejana. 2009. Lima-Perú.

⁴⁴Accineli Tanaca Roberto y colaboradores. Enfermedad tuberculosa entre trabajadores de salud. Acta Médica Peruana. Vol.26. N° 1. 2009. Lima-Perú.

⁴⁵Rubí García Alberto. Tesis: prevalencia de Tuberculosis en Contactos de pacientes con TBC MDR. 2009. Veracruz-México.

⁴⁶De Souza Márcia Beatriz, De Figueiredo Antunes Carlos Maurício y colaboradores. Perfil de Sensibilidade e Fatores de Risco Associados à Resistência do Mycobacterium tuberculosis, em Centro de Referência de Doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. J Bras Pneumol. Vol. 32. N° 5. 2006. Brasil.

⁴⁷Doo Soo Jeon, y colaboradores. Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis in Tuberculosis Hospitals of the Public Sector. J Korean Med Sci. Vol. 26. N° 1. 2011. Korea.

⁴⁸ Bosco de Oliveira Helenice y col. Caracterización de la Tuberculosis Multirresistente Durante el Embarazo en Campinas, Estado de São Paulo, Brasil, 1995 a 2007. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Vol. 44. N° 5. 2011. Brasil.

⁴⁹ Martínez MD y colaboradores. Resultado de retratamiento estandarizado en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MDR). Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". 2005. México.

⁵⁰ Álvarez Gordillo Guadalupe del Carmen y col. Factores de Riesgo para Resistencia a Drogas Antifímicas en Chiapas, México. Revista Salud Pública de México. Vol. 37. Pág. 408-416. 1995. México.

⁵¹Amado Tineo José Percy. Tesis: Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de mayo. 2007. Lima- Perú.

⁵²Crispín P Víctor, Roque Mirtha y colaboradores. Tuberculosis Multidrogorresistente en un Hospital Urbano Marginal de Lima. Ciencia e Investigación 2011. Vol. 14. Nº 1. 2011. Perú.

⁵³Sánchez Epifanio, Bayona García Jaime. Tuberculosis Multidrogoresistente, Tratamiento Dot-Plus en el Hospital Sergio Bernales desde 1996 – 2004, Lima-Perú. Enfermedades del tórax. Vol. 50. Nº 2. 2006. Perú.

⁵⁴ Balabanova Y, y colaboradores. La tuberculosis multirresistente en Rusia: características clínicas, análisis de resistencia a los medicamentos de segunda línea y el desarrollo de la terapia estandarizada. European Journal Clinical Microbiology Infectious Diseases. Vol. 24. Nº 02. 2005. Rusia.

⁵⁵ Nathanson Eva, Nunn Paul y colaboradores. MDR Tuberculosis — Critical Steps for Prevention and Control. N Engl J Med. 363:1050-1058. 2010. EE UU.

⁵⁶ Asencios y colaboradores. Niveles de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con infección VIH / Tuberculosis, Lima, 1998-2001. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. Vol. 23. Nº 02. 2006. Lima.

⁵⁷Asencios y colaboradores. Vigilancia nacional de la resistencia a medicamentos antituberculosos, Perú 2005-2006. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. Vol. 26. Nº 03. 2009. Perú.

⁵⁸Mitma Loayza Sergio R. Tuberculosis Multidrogoresistente: Casuística (1997-2002)- Resistencia a Drogas de Primera Línea (Hospital de Tingo María). Enfermedades del Tórax. Vol. 45. 2002. Perú.

⁵⁹Ortega Estrada Joel, Pérez Guzmán Carlos y colaboradores. La Imagen Radiológica de la Tuberculosis Pulmonar en Pacientes con Fármaco-resistencia. Estudio comparativo. Revista de Neumología y Cirugía de Tórax. Vol. 60. Nº 1.2001. México.

⁶⁰ OMS 2010.

⁶¹Arráiz N, Bermúdez V y colaboradores. Resistencia a drogas en M. Tuberculosis: Bases moleculares. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. Vol. 24. Nº 1. 2005. Venezuela.

⁶²Guías Nacionales para el Control de la Tuberculosis. Programa nacional de Control de la Tuberculosis. 2012. Paraguay.

⁶³Said Fernández Salvador. Tuberculosis causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* Drogorresistente. Revista de Enfermedades Emergentes. Vol. 7. Nº 1. 2005. Perú.

⁶⁴Rubí García Alberto. Tesis: prevalencia de Tuberculosis en Contactos de pacientes con TBC MDR. Veracruz. Octubre 2009.

⁶⁵ Custer Jason y colaboradores. Manual Harriet Lane de Pediatría. Decimoctava edición. Madrid.

⁶⁶Goic Alejandro y col. Semiología Médica. Segunda Edición. Cuarta reimpresión 2007. Chile.

⁶⁷Diccionario de la lengua española. 2005. España.

⁶⁸ Diccionario Mosby - Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud, Ediciones Hancourt. 1999. Madrid.

⁶⁹Diccionario de Lengua española. 1998. Madrid.

⁷⁰ Diccionario Manual de la Lengua Española Vox. Larousse Editorial, S.L 2007.

⁷¹MINSA. Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis. 2006. Perú.

⁷²MINSA. Actualización en la Atención de Pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente. 2005. Perú.

⁷³ Dalton Tracy, Peter Cegielski, y colaboradores. Prevalencia y factores de riesgo de resistencia a la segunda línea drogas en las personas con tuberculosis multirresistente en ocho países: un estudio de cohorte prospectivo. The Lancet, Volume 380. Pages 1406 – 1417. 2012.