



---

Servicio de Clínica Médica - Hospital Intendente Carrasco - Rosario - Argentina

Carrera de posgrado de especialización en Clínica Médica

Universidad Nacional de Rosario

---

**“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS  
FÁRMACO-RESISTENTE”**

Autora:

**Judith Alejandra Matzner:** Médica. Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica. UNR.  
Correspondencia: judithm2@hotmail.com

Tutoras:

**María Celia Jaimet:** Médica. Especialista en Clínica Médica. Especialista en Terapia Intensiva. Médica de staff del servicio de Clínica Médica del HIC.

**Eliana Virga:** Médica. Especialista en Clínica Médica. Médica de staff del servicio de Clínica Médica del HIC.

Estadística:

**Lic. Ariana Dávila**

**INDICE**

---

<b>Abreviaturas</b>	<b>3</b>
<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Objetivos</b>	<b>6</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>6</b>
<b>Resultados</b>	<b>9</b>
<b>Discusión</b>	<b>19</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>22</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>23</b>
<b>Anexo I – Ficha recolección de datos</b>	<b>25</b>

## ABREVIATURAS

### Abreviaturas de los fármacos

H	Isoniacida
R	Rifampicina
Z	Pirazinamida
E	Etambutol
S	Estreptomina
Km	Kanamicina
Am	Amikacina
Cm	Capreomicina
Lfx	Levofloxacina
Ofx	Ofloxacina
Mfx	Moxifloxacina
Eto	Etionamida
Cs	Cicloserina
PAS	Ácido p-aminosalicílico

### Abreviaturas generales

BAAR	Bacilo ácido-alcohol resistente
BAL	Lavado Bronquio-Alveolar
CAPS	Centros de Atención Primaria de la Salud
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DM	Diabetes Mellitus
FR	fármaco-resistente
FS	fármaco-sensible
HIC	Hospital Intendente Carrasco
MONO	Monorresistente
MR	Multirresistente
OMS	Organización Mundial de la salud
PCNTB	Programa de Control Nacional de la Tuberculosis
POLI	Polirresistente
RH	Resistente a Isoniacida
RR	Resistente a Rifampicina
RS	Resistente a Estreptomina
RZ	Resistente a Pirazinamida
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema nervioso central
TB	Tuberculosis
TDO/TAES	Estrategia de Tratamiento Directamente Observado/Tratamiento abreviado estrictamente supervisado
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
XR	Extensamente Resistente

### RESUMEN

**Introducción:** la TB es una enfermedad infectocontagiosa crónica de distribución global producida por el bacilo *Mycobacterium Tuberculosis*. La fármaco-resistencia es una condición en la que in vitro se confirma la presencia de cepas de *M. Tuberculosis* resistentes a los medicamentos. El antecedente de tratamiento previo para TB con abandono en múltiples oportunidades y el foco positivo para TB-FR se describen en la bibliografía mundial como principales factores de riesgo para el desarrollo de fármaco-resistencia.

**Objetivo:** identificar factores de riesgo para la infección por TB-FR.

**Material y Métodos:** estudio retrospectivo de *casos* y *controles*. Se incluyeron 87 pacientes con diagnóstico microbiológico de tuberculosis, mayores de 13 años internados y ambulatorios del HIC de la ciudad de Rosario, en el período comprendido entre el 01/05/2010 y el 30/04/2015. Los *casos* fueron 25 pacientes con diagnóstico de TB-FR y los *controles* 62 pacientes con diagnóstico de TB-FS.

**Resultados:** el principal factor que se halló claramente asociado al desarrollo de TB-FR fue el antecedente de tratamiento previo para TB ( $\chi^2=16,6$ ;  $p < 0,001$ ). La edad media de presentación de la TB fue de  $33,7 \pm 12,6$  años en los *casos* y  $34,1 \pm 13,3$  en los *controles*. No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo entre *casos* y *controles*. Del total de pacientes con diagnóstico de TB hubo una discreta predominancia en varones: 58% contra 42% mujeres. H y R fueron las drogas con más frecuencia global de resistencia coincidiendo con lo reportado en otros trabajos. No se presentaron los patrones XR y panrrresistente. No se asociaron a mayor riesgo de TB-FR los antecedentes de etilismo, tabaquismo y consumo de drogas ilícitas. En nuestro trabajo se observó que de los pacientes con resistencia a fármacos, 52% fueron “*resistencia entre casos previamente tratados*” y 48% “*resistencia en casos nuevos*”. Por otra parte observamos que el 44% de los *casos* y el 25,8% de los *controles* presentaron comorbilidades que implican

algún grado de inmunosupresión. Dentro de las entidades mórbidas asociadas la de mayor frecuencia de presentación tanto en *casos* como en *controles* fue el VIH/SIDA sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El promedio de linfocitos T CD4+ de los *casos* es menor al de los *controles* siendo de  $42 \pm 44$  cel/mm<sup>3</sup> y de  $165 \pm 135$  cel/mm<sup>3</sup> respectivamente ( $U=33$ ;  $p=0,03$ ). La casi totalidad de pacientes del presente trabajo tuvieron TB pulmonar. No se halló relación entre los diferentes patrones de radiografías y la presencia de TB-FR.

**Conclusiones:** El factor de riesgo más importante para el desarrollo de TB-FR fue el antecedente de tratamiento para TB en el pasado. Además entre los pacientes infectados con el VIH tuvieron más riesgo de TB-FR los que presentaron inmunodepresión más profunda expresada a través de un valor más bajo de linfocitos T CD4+. Por otro lado, observamos entre los pacientes con TB un elevado porcentaje de población joven y una discreta predominancia de varones. La isoniacida fue la droga con más frecuencia global de resistencia documentada. Por otra parte observamos que de los pacientes con diagnóstico de TB-MR la mayor parte era *resistencia en casos previamente tratados*, con abandonos en su totalidad, destacando la importancia del antecedente de tratamiento anti-TB en la génesis de la multiresistencia. La mitad de los pacientes con fármaco-resistencia se clasificaron como *resistencia en casos nuevos*, poniendo en evidencia la transmisión de cepas resistentes en la población. Si bien el diagnóstico de resistencia es microbiológico el conocimiento de los factores de riesgo nos debe poner en acción con premura ante cada caso individual y emplear métodos de prevención tanto primaria como secundaria en el colectivo de la sociedad.

### INTRODUCCIÓN

La TB es una enfermedad infectocontagiosa crónica producida por un bacilo: *Mycobacterium Tuberculosis* o bacilo de Koch. Afecta preferentemente a los pulmones (TB pulmonar) pero puede localizarse en otras áreas del organismo (TB extrapulmonar/ TB diseminada). La transmisión se da principalmente de persona a persona a través de la inhalación de aerosoles contaminados con los bacilos.

Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis.<sup>1</sup> La TB es la segunda causa de muerte por enfermedades infecciosas después del VIH.<sup>1</sup> Según la OMS durante el año 2014 se estima que enfermaron de TB 9,6 millones de personas y fallecieron 1,5 millones en el mundo.<sup>2</sup> En Argentina durante el mismo periodo se notificaron alrededor de 10 mil casos de TB (entre casos nuevos y casos previamente tratados).<sup>3, 4</sup>

A lo largo de la historia la TB se ha llevado la vida de numerosas personas. A mediados del siglo XX - precisamente en la década del '40 - comienza la quimioterapia de la TB a partir de la cual mejora sustancialmente la sobrevida de los pacientes. Poco tiempo después aparecen los primeros casos de fármaco-resistencia consecuencia de un manejo terapéutico inadecuado.<sup>5</sup>

La fármaco-resistencia es una condición en la que in vitro se confirma la presencia de cepas de *M. Tuberculosis* resistentes a los medicamentos. Esta resistencia es ocasionada fundamentalmente por el tratamiento inadecuado de la TB-FS siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de aquella el haber realizado tratamiento para TB en el pasado.<sup>3-11</sup> Otros factores de riesgo que se han identificado en diversos estudios son: el abandono del tratamiento antituberculoso,<sup>5,6,7,9,11</sup> el foco positivo para TB-FR,<sup>5,9</sup> la edad joven,<sup>7,8,12</sup> el etilismo,<sup>1,5,13</sup> el tabaquismo,<sup>8,13</sup> la diabetes mellitus,<sup>6,8,9,14</sup> la infección por VIH,<sup>5,12,15,16</sup> la presencia de cavitaciones en el parénquima

pulmonar o afección pulmonar extensa<sup>5,11</sup> y el bajo nivel socioeconómico.<sup>6</sup>

La resistencia aislada a un solo fármaco anti-TB se denomina monorresistencia; cuando el bacilo es resistente a dos o más fármacos, pero no a la combinación de H más R, se conoce como polirresistencia. La TB es multirresistente cuando existe resistencia a H más R con o sin resistencia a otros fármacos asociada. Dos situaciones que implican mayor gravedad en cuanto a la dificultad para el tratamiento las constituyen la TB extensamente resistente (resistente a H, R, a una fluoroquinolona y al menos a un aminoglucósido inyectable de segunda línea) y la panresistente (resistente a todos los medicamentos para la TB conocidos). Nuestro país no presenta registros a la fecha de este último patrón de resistencia. La monorresistencia a H y a S son las más frecuentes. Es particularmente peligrosa la monorresistencia a R dado que luego de un tratamiento estándar tiene altas posibilidades de evolucionar a multirresistencia, con el consecuente fracaso terapéutico.<sup>5</sup> La TB-MR y la TB-XR representan un importante problema de salud pública. Su existencia es un reflejo de las debilidades en el manejo de la TB que permiten la emergencia de cepas resistentes.

La OMS clasifica a la TB-FR, según antecedente o no de tratamiento previo, en *resistencia en casos nuevos*: sin tratamiento previo o tratamiento por menos de un mes y *resistencia en casos previamente tratados*: con tratamiento previo completo o incompleto (mínimo un mes).

Conociendo que el principal factor relacionado al desarrollo de farmacorresistencia es el hecho de haber realizado tratamientos antituberculosos en el pasado, la aparición de *resistencia en casos nuevos* marca una situación epidemiológica crítica ya que pone en evidencia la transmisión de cepas resistentes en la población.

La TB es una enfermedad curable. Si bien la mayoría de casos de TB son sensibles a medicamentos la aparición y propagación de micobacterias resistentes a los tratamientos

disponibles plantea un importante problema de salud pública. Su mejor prevención es la aplicación de la supervisión terapéutica mediante la estrategia TDO/TAES.<sup>5, 17</sup> No menos importante es la búsqueda y tratamiento de los casos existentes con drogas de segunda línea.

En la actualidad diversas áreas del mundo presentan casos de TB resistentes a fármacos. La OMS estima que durante el año 2014 hubo 480 mil casos incidentes de TB-MR en el mundo, aunque fueron notificados sólo 123 mil. En nuestro país se notificaron en ese año 101 casos de TB-MR representando aproximadamente un tercio de la cantidad total estimada.<sup>2, 4</sup> La provincia de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la provincia de Santa Fe concentran el 83% de todos los casos de TB-MR registrados en el sistema de notificación.<sup>4</sup> La provincia de Santa Fe notificó 22 casos de TB-MR en ese periodo: 18 casos nuevos/recaídas y 4 no nuevos. La mayor proporción de TB-MR en relación a los casos de TB nuevos y recaídas y no nuevos la presentó nuestra provincia (3,1% y 10% respectivamente).<sup>4</sup>

En razón de lo expuesto y dado que existen escasos estudios epidemiológicos similares en nuestro medio nos ha surgido la necesidad de conocer cuáles son los principales factores de riesgo para TB-FR en la población de nuestro hospital. Para esto hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles.

### OBJETIVOS

#### General

- Identificar factores de riesgo para la infección por TB-FR.

#### Específicos

- Describir características sociodemográficas y clínico-epidemiológicas de pacientes con TB.
- Comparar características sociodemográficas y clínico-

epidemiológicas de pacientes con TB resistente y sensible a fármacos.

- Determinar cuál/es son las comorbilidades más relacionadas con la TB-FR y si resultan estadísticamente significativas.
- Determinar cuál es el patrón de fármaco-resistencia más frecuente.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en el HIC de la ciudad de Rosario - Santa Fe - Argentina - en el periodo comprendido entre el 1º de mayo de 2010 y el 30 de abril de 2015.

*Criterios de inclusión:* pacientes mayores de 13 años que hayan consultado de forma ambulatoria o hayan sido internados en el servicio de Clínica Médica del HIC con diagnóstico (por cultivo positivo) de TB en todas sus formas (pulmonar, extrapulmonar o diseminada) en quienes se les hayan realizado pruebas de sensibilidad.

*Criterios de exclusión:* pacientes con historias clínicas incompletas. Pacientes con diagnóstico clínico de TB, sin cultivo que lo confirme. Pacientes con cultivo positivo sin prueba de sensibilidad realizada.

Se efectuó la búsqueda en el laboratorio del hospital de todos los cultivos para BAAR positivos y pruebas de sensibilidad correspondientes de pacientes mayores de 13 años que hayan sido internados o atendidos de forma ambulatoria (fuente secundaria de información) en el periodo descripto. Cabe destacar que a partir del año 2010 en el HIC se realizan cultivo y pruebas de sensibilidad a todas las muestras de BAAR. Los métodos de cultivo en el laboratorio del hospital son Löwenstein-Jensen y BACTEC 960®. Los fármacos considerados de primera línea en el tratamiento de la TB son: H, R, Z, E y S; los de segunda línea son: Km, Cm, Am, Lfx, Ofx, PAS, Eto y Cs. En total se encontraron 172 casos de TB microbiológicamente diagnosticados, de los cuales 9 fueron excluidos por no haberse realizado pruebas

de sensibilidad (por muestra contaminada). Se hallaron 35 pacientes con TB-FR y 128 pacientes con TB-FS en dicho periodo. Se seleccionaron, por orden de lista, 62 pacientes del último grupo considerados como *controles*. De los casos (TB-FR) sólo se tuvo acceso a 25 historias clínicas. Las diez restantes se excluyeron por falta de datos. Por lo tanto el estudio incluyó a 87 pacientes en total. Posteriormente se recabaron los datos necesarios de las historias clínicas de cada paciente y fueron volcados en una ficha que se confeccionó para tal fin (Ver ANEXO I). Los datos de las fichas fueron codificados y cargados en una planilla de datos en Microsoft Excel (versión 10.0) para su posterior procesamiento y análisis con el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences - versión 15.0).

En cuanto al análisis específico de los datos las variables cualitativas fueron evaluadas a través de frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas a través de medidas de tendencia central (promedio y mediana) y medidas de dispersión (desvío estándar y rango).

Se realizaron gráficos de sectores, box plots, barras simples y barras comparativas. En base a los objetivos planteados se aplicaron los test estadísticos correspondientes (Chi cuadrado, Fisher, T student y U de Mann Whitney) según la naturaleza de los datos obtenidos. En todos los casos, se estableció nivel de significación en 5% ( $\alpha=0,05$ ).

Las variables que se consideraron fueron:

Resistencia/Susceptibilidad: según las pruebas de sensibilidad utilizadas en el laboratorio del hospital y Centro Regional de Estudios Bioquímicos de la Tuberculosis (CREbioT): método de las proporciones, BACTEC 960®

Sexo: femenino – masculino.

Edad: en años.

Nivel de instrucción: se dividieron arbitrariamente en tres grupos según nivel de instrucción (escolaridad) alcanzado. Grupo 1: analfabeto/primaria incompleta. Grupo 2: primaria completa/secundaria

incompleta. Grupo 3: secundaria completa/terciario/universitario.

Adicción a drogas ilícitas: si o no, considerado por médico tratante.

Tabaquismo: si o no, considerado por médico tratante.

Etilismo: si o no, considerado por médico tratante.

Ocupación.

Comorbilidades/Antecedentes: VIH/SIDA (con recuento de linfocitos T CD4+); DM; neoplasias; otras enfermedades que impliquen inmunodepresión.

Nexo epidemiológico: contacto con caso confirmado de TB al momento del diagnóstico. Se considera contacto a toda persona próxima a un caso de TB (familiares, compañeros laborales, amigos), que ha compartido de manera habitual y por un espacio de tiempo prolongado el aire con el enfermo, por lo que ha estado sometida al riesgo de contagio. Se consideraron como sinónimos los términos “nexo epidemiológico” y “foco para TB”. Se tuvo en cuenta si el paciente presentaba foco para TB en general y foco para TB-FR en particular. Este último caso fue considerado positivo cuando el paciente tenía la certeza de que su contacto era un caso de TB-FR.

Antecedente de tratamientos para TB: se consideró el antecedente de haber realizado tratamientos para TB en el pasado y si fue en forma completa o incompleta. Se consideró *incompleto o abandono* al caso de pacientes que realizaron tratamiento por más de un mes y lo interrumpieron. No se evaluaron las causas del abandono. Se consideró *recaída* al caso de pacientes con TB en cualquiera de sus formas con antecedente de tratamiento completo que posteriormente presentaron nuevo cultivo positivo.

Cantidad de tratamientos previos (completos o incompletos): se estableció de manera aleatoria “Mayor o igual a 3” y “Menos de 3”.

Internado/ambulatorio: se consideró si las muestras para cultivo fueron de pacientes

## Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente

ambulatorios o internados al momento de su confirmación.

### Localización de la TB:

- Pulmonar: afección exclusiva del pulmón.
- Extrapulmonar: afección de cualquier órgano distinto al pulmón (pleura, huesos y articulaciones, genitourinaria, gastrointestinal, suprarrenales, peritoneo, pericardio, laringe, piel o partes blandas)
- Diseminada: TB miliar, TB en dos órganos a distancia o bien el hallazgo único en médula ósea, meninges/SNC, sangre o hígado.

Patrón de resistencia: se consideró:

MONO: resistente sólo a un medicamento contra la TB.

MR: resistente al menos a H y a R, ambos considerados como los medicamentos más efectivos contra la TB.

POLI: resistente a más de un medicamento contra la TB, pero no a la combinación de H con R.

XR: resistente a H y R, una fluoroquinolona y al menos a uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (Am, Km o Cm).

Panresistente: resistencia a todos los fármacos de primera y segunda línea.

Además se tuvo en cuenta la clasificación de resistencia de la OMS según antecedente o no de tratamiento previo:

*Resistencia en casos nuevos:* sin tratamiento previo o tratamiento por menos de un mes.

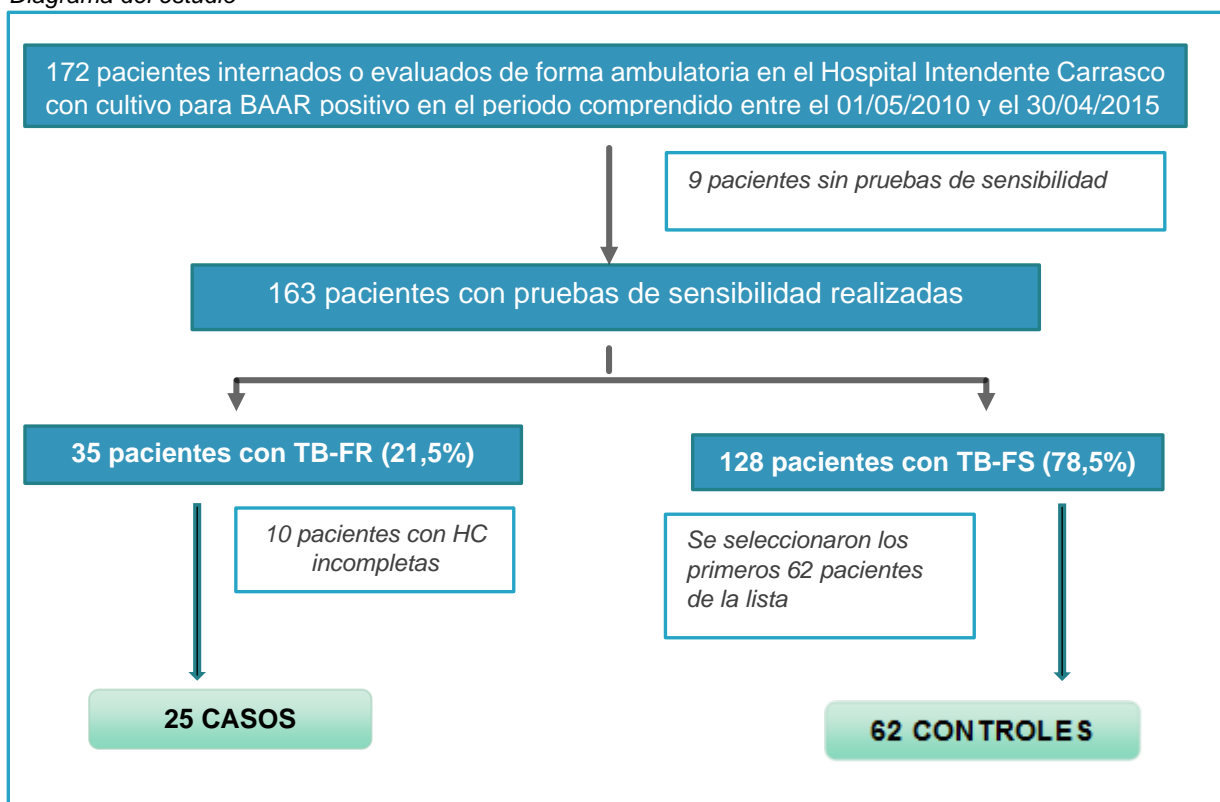
*Resistencia en casos previamente tratados:* con tratamiento previo completo o incompleto (mínimo un mes).

Síntomas asociados a la infección: tos, hemoptisis, fiebre, disnea, astenia, pérdida de peso cefalea, sudoración nocturna, alteración del sensorio, síntomas urinarios, dolor abdominal, disfonía, adenopatías, otros.

Hallazgos radiográficos: afectación unilateral o bilateral con o sin imágenes cavitarias, afectación pleural, otros hallazgos. Se tuvo en cuenta la interpretación de las imágenes que figuraba en las historias clínicas, realizada por el médico evaluador. No se tuvo acceso a las radiografías.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del HIC.

### Diagrama del estudio





## Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente

### RESULTADOS

En la *tabla 1* se puede observar un resumen de las distintas variables analizadas, frecuencia de presentación, porcentajes y los correspondientes resultados estadísticos.

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas, bacteriológicas y radiográficas.

Variable	CASOS	CONTROLES	Resultados estadísticos
Sexo			$\chi^2=2,61$ ; $p=0,11$
F	14 (56%)	23 (37,1%)	
M	9 (44%)	39 (62,9%)	
Edad (Media. DE)	33,7 ± 12,6 años [18 – 61]	34,1 ± 13,3 años [15 – 68]	T=-1,34; $p=0,89$
Nivel de instrucción			$\chi^2=0,49$ ; $p=0,78$
Grupo 1 (Analfabeto/1º incompleta)	9 (36%)	21 (33,87%)	
Grupo 2 (1º completa/2º incompleta)	<b>12 (48%)</b>	<b>34 (54,83%)</b>	
Grupo 3 (2º completa/3º/Universitario)	4 (16%)	7 (11,3%)	
Consumo de drogas			$\chi^2=0,06$ ; $p=0,80$
No	18 (72%)	43 (69,4%)	
Si	7 (28%)	19 (30,6%)	
Tabaquismo			$\chi^2=0,41$ ; $p=0,52$
No	11 (44%)	32 (51,6%)	
Si	14 (56%)	30 (48,4%)	
Etilismo			$\chi^2=0,18$ ; $p=0,67$
No	17 (68%)	45 (72,6%)	
Si	8 (32%)	17 (27,4%)	
Comorbilidades			$\chi^2=2,76$ ; $p=0,09$
No	14 (56%)	46 (74,2%)	
Si	11 (44%)	16 (25,8%)	
Comorbilidades (respuesta múltiple)			---
Diabetes Mellitus	1 (4%)	1 (1,6%)	---
VIH/SIDA	10 (40%)	14 (22,6%)	$\chi^2=3,3$ ; $p=0,07$
Enfermedad Celíaca	0	1 (1,6%)	---
Hepatopatía alcohólica crónica	0	1 (1,6%)	---
Ninguna	14 (56%)	46 (74,2%)	---
Recuento de Linfocitos T CD4 + (Media. DE)	42 ± 44 cel/mm <sup>3</sup>	165 ± 135 cel/mm <sup>3</sup>	<b>U=33; p=0,03</b>
Foco para TB			$\chi^2=2,34$ ; $p=0,13$
No	13 (52%)	43 (69,4%)	
Si	12 (48%)	19 (30,6%)	
Foco para TB-FR			$\chi^2=5,57$ ; $p=0,06$
No	14 (56%)	50 (80,6%)	
Si	1 (4%)	1 (1,6%)	
Desconoce	10 (40%)	11 (17,7%)	
Tratamiento previo			<b><math>\chi^2=16,6</math>; <math>p&lt; 0,001</math></b>
No	12 (48%)	55 (88,7%)	
Si	13 (52%)	7 (11,3%)	
Completo	1 (7,7%)	3 (42,8%)	Fisher= 0,09; $p=0,10^*$
Incompleto	12 (92,3%)	4 (57,2%)	
Cantidad de tratamientos previos	(n=13)	(n=7)	Fisher= 0,99; $p=0,07^*$
< 3	5 (38,5%)	6 (85,7%)	
≥ 3	8 (61,5%)	1 (14,3%)	
Forma de atención			$\chi^2=1,01$ ; $p=0,32$
Ambulatorio	5 (20%)	19 (30,6%)	
Internado	20 (80%)	43 (69,4%)	
Localización			$\chi^2=1,05$ ; $p=0,59$
Pulmonar (P)	24 (96%)	56 (90%)	
Extrapulmonar (EP)	0	2 (3%)	
Diseminada	1 (4%)	4 (7%)	
Patrón de fármaco-resistencia			
MONO	12 (48%)		
S	4		

## Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente

P	4		
R	2		
H	2		
MR	12 (48%)		
POLI	1 (4%)		
XR	0		
Panresistente	0		
<i>Frecuencia global de resistencia para cada fármaco (respuesta múltiple)</i>			
H	<b>60%</b>		
R	56%		
P	32%		
S	28%		
E	8%		
Ofx	4%		
<i>Signo-sintomatología más frecuente</i>			
Tos	<b>23 (92%)</b>	<b>61 (98,4%)</b>	$\chi^2=2,18; p=0,14$
Disnea	<b>11 (44%)</b>	16 (25,8%)	$\chi^2=2,76; p=0,09$
Fiebre	<b>20 (80%)</b>	<b>36 (58,1%)</b>	<b><math>\chi^2=3,74; p=0,05</math></b>
Pérdida de peso	8 (32%)	<b>43 (69,4%)</b>	<b><math>\chi^2=10,25; p=0,0013</math></b>
Sudoración nocturna	7 (28%)	21 (33,9%)	$\chi^2=0,28; p=0,59$
Astenia	9 (36%)	20 (32,3%)	$\chi^2=0,11; p=0,73$
<i>Radiografía de Tórax</i>			
Unilateral	7 (28%)	21 (34%)	
Bilateral	<b>17 (68%)</b>	<b>37 (60%)</b>	$\chi^2=0,34; p=0,54$
Cavidades			
Si	12 (50%) **	21 (36,2%) **	$\chi^2=1,34; p=0,24$
No	12 (50%) **	37 (63,8%) **	
<b>Bilateral con cavidades</b>	11 (44%)	15 (24,2%)	$\chi^2=3,33 p=0,06$

\* n pequeño

\*\* % sobre pacientes con infiltrados

Sexo. Del total de pacientes con diagnóstico de TB, un 42% fueron mujeres y un 58% varones (Fig. 1). Como se observa en la tabla 2 en los casos el mayor porcentaje se mostró en el sexo femenino con un 56%(14) y en los controles se observó en el sexo masculino con un 63%(39) sin diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2=2,61; p=0,11$ ).

Fig.1 Frecuencia de cada sexo en los pacientes con TB

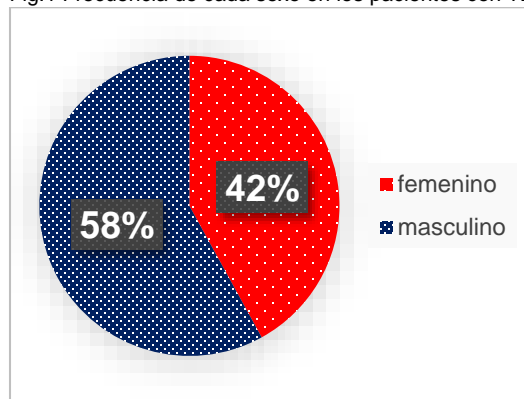


Tabla 2. Distribución por sexo en cada grupo.

Sexo		Grupo	
		Casos	Controles
Masculino	n	11	39
	%	44%	63%
Femenino	n	14	23
	%	56%	37%
Total	n	25	62
	%	100%	100%

Edad. Los promedios de edad fueron similares en ambos grupos (T=-1,34; p=0,89) *Tabla 3.*

Tabla 3. Distribución por edades

Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Promedio	Desvío estándar
casos	18	61	36	33,7	12,6
controles	15	68	34,5	34,1	13,3

Nivel de instrucción. En las *figuras 2 y 3* puede observarse que del total de pacientes con TB la mayor parte se encontró en el grupo 2 (primaria completa o secundaria incompleta). De los casos el 48%(12) perteneció a ese grupo y de los *controles* el porcentaje fue de 54,83%(34); sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al nivel de instrucción entre *casos* y *controles* ( $\chi^2=0,49$ ; p=0,78).

Fig.2 Nivel de Instrucción de todos los pacientes

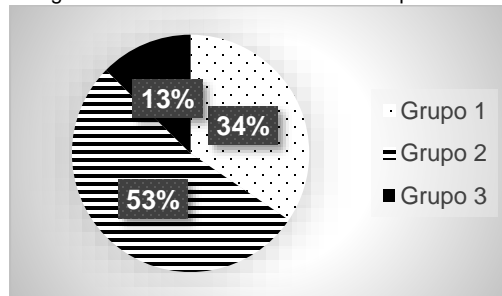
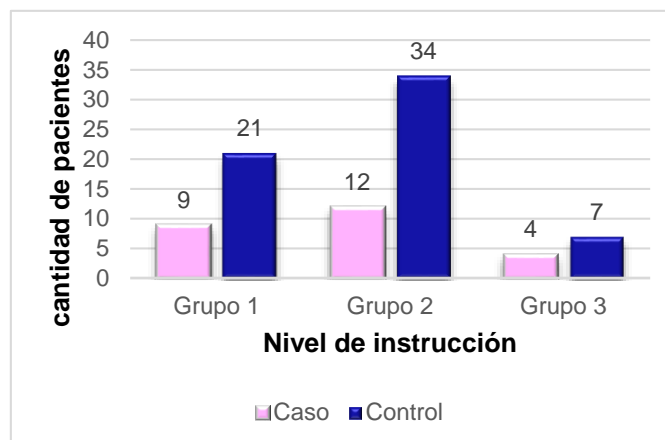


Fig.3 Nivel de instrucción en ambos grupos



Hábitos.

**Consumo de drogas ilícitas.** Del total de pacientes con TB el 30%(26) era adicto a drogas. El porcentaje fue similar en ambos grupos: en los *casos* un 28%(7) consumía algún tipo de droga ilícita y en los *controles* un 30,6%(19), ( $\chi^2=0,06$ ;  $p=0,80$ ).

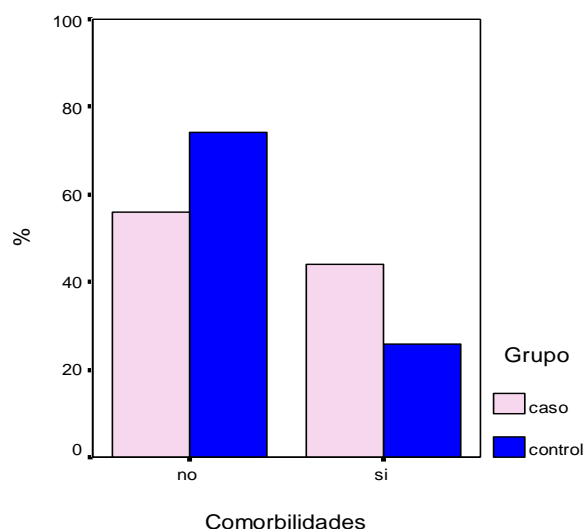
**Tabaquismo.** Del total de pacientes con TB el 50,5%(44) era tabaquista. Se observaron también resultados similares entre ambos grupos: en los *casos* el 56%(14) era tabaquista mientras que en los *controles* el porcentaje fue del 48,4%(30), ( $\chi^2=0,41$ ;  $p=0,52$ ).

**Etilismo.** Del total de pacientes con TB el 29 %(25) era etilista. También se evidenciaron porcentajes similares entre *casos* y *controles*: 32%(8) versus 27,4%(17), ( $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,67$ ).

Ocupación. Se pudo observar que la mayor parte de los pacientes se encontraban desocupados (35,6%). Un 25,3% refirió ser ama de casa, 10% obreros de la construcción mientras que otras ocupaciones aparecieron en menor porcentaje.

Comorbilidades asociadas que impliquen algún grado de inmunodepresión. Del total de pacientes con TB el 69%(60) no presentaban comorbilidades. Puede observarse en la *figura 4* que el 44%(11) de los *casos* y el 25,8%(16) de los *controles* presentaron comorbilidades que implican algún grado de inmunosupresión. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de pacientes con comorbilidades en los *casos* respecto a los *controles* ( $\chi^2=2,76$ ;  $p=0,09$ ).

Fig.4 Presencia o ausencia de comorbilidades



En la *tabla 4* se puede observar que la comorbilidad con mayor frecuencia de presentación tanto en *casos* como en *controles* fue el VIH/SIDA, observándose una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de pacientes con VIH/SIDA en los *casos* respecto a los *controles* ( $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,07$ ).

## Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente

Tabla 4. Frecuencia de comorbilidades. Nota: respuesta múltiple

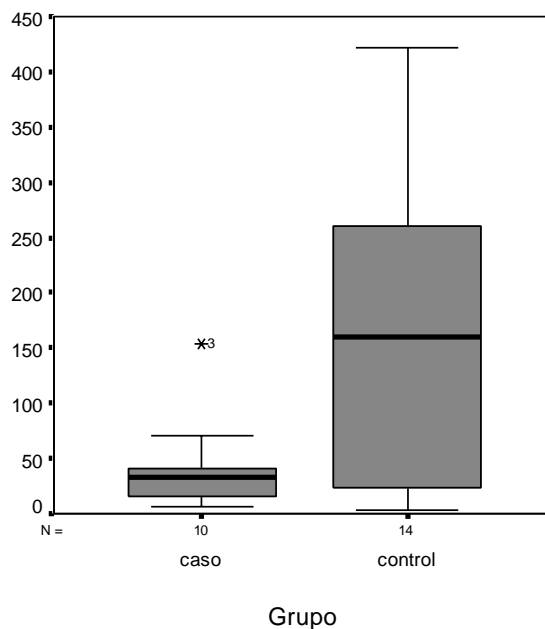
Tipo de comorbilidades	Casos (n=25)		Controles (n=62)	
	n	%	n	%
DM	1	4	1	1,6
<b>VIH/SIDA</b>	<b>10</b>	<b>40</b>	<b>14</b>	<b>22,6</b>
Celiaquía	0	0	1	1,6
Cirrosis alcohólica	0	0	1	1,6
Ninguna	14	56	46	74,2

Recuento de Linfocitos T CD4+. Se evaluó el nivel de linfocitos T CD4+ a los 24 pacientes que presentaban VIH/SIDA (10 casos y 14 controles) y se encontró que el promedio del grupo casos fue menor al de los controles: **42 cel/mm<sup>3</sup> versus 165 cel/mm<sup>3</sup> (U=33; p=0,03)**. *Tabla 5 y figura 5*

Tabla 5. Nivel de linfocitos T CD4+ (en cel/mm<sup>3</sup>)

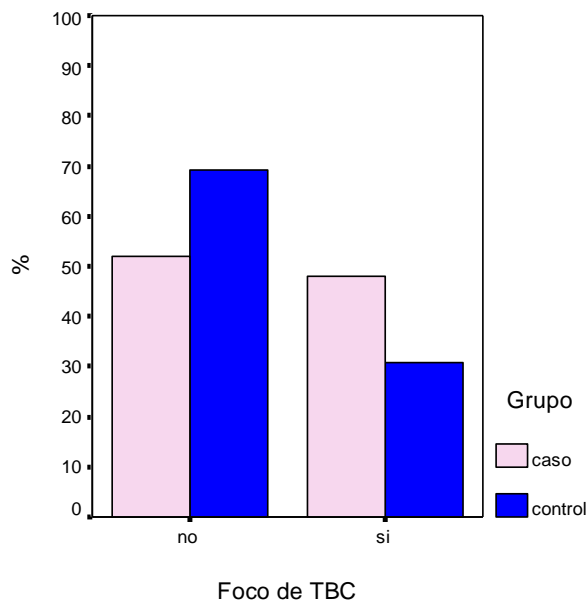
Grupo	N	Mínimo	Máximo	Mediana	Promedio	Desvío estándar
<b>Casos</b>	10	6	154	33,5	42	44
<b>Controles</b>	14	3	421	160	165	135

Fig.5 Distribución del nivel de CD4+



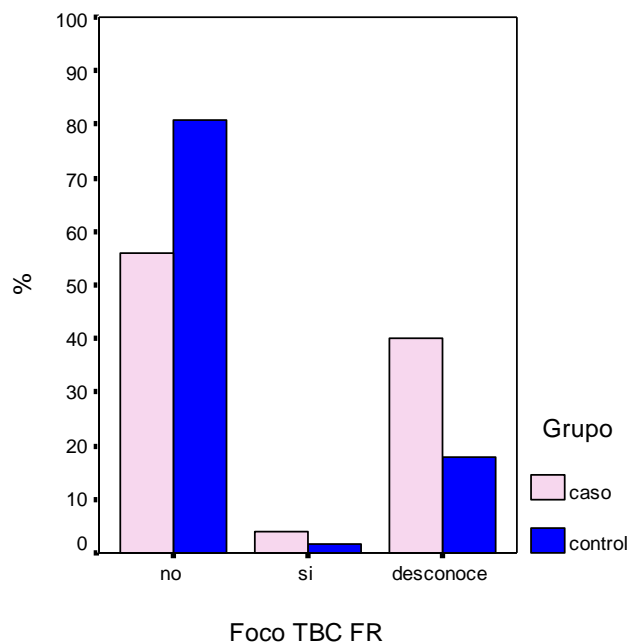
Foco para TB. En la *figura 6* puede observarse que en los casos un 52%(13) presentaba foco para TB mientras que en los controles el porcentaje fue de 30,6%(19), sin diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2=2,34$ ;  $p=0,13$ ).

Fig. 6 Frecuencia de nexo epidemiológico para tuberculosis en los dos grupos



En la *figura 7* observamos que la mayor parte de los pacientes de ambos grupos no tenían foco para TB-FR aunque se observa una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de “no foco para TB-FR” en los *controles* con respecto a los *casos* (80,6% versus 56% respectivamente,  $\chi^2=5,57$ ;  $p=0,06$ ). De los *casos* un 40%(10) desconocía si su contacto se trataba de un FR o FS mientras que en el grupo *control* ese porcentaje fue del 17,7%(11).

Fig.7 Frecuencia de foco para TB-FR en ambos grupos



Antecedente de tratamiento para TB. En la *tabla 6* puede observarse que en los *casos* el 52%(13) de los pacientes tenía este antecedente mientras que en los *controles* el porcentaje fue mucho menor: 11,3%(7), destacándose una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de tratamiento anti-TB y la presencia de TB-FR ( $\chi^2=16,6$ ;  $p< 0,001$ ). Por otra parte se observa que

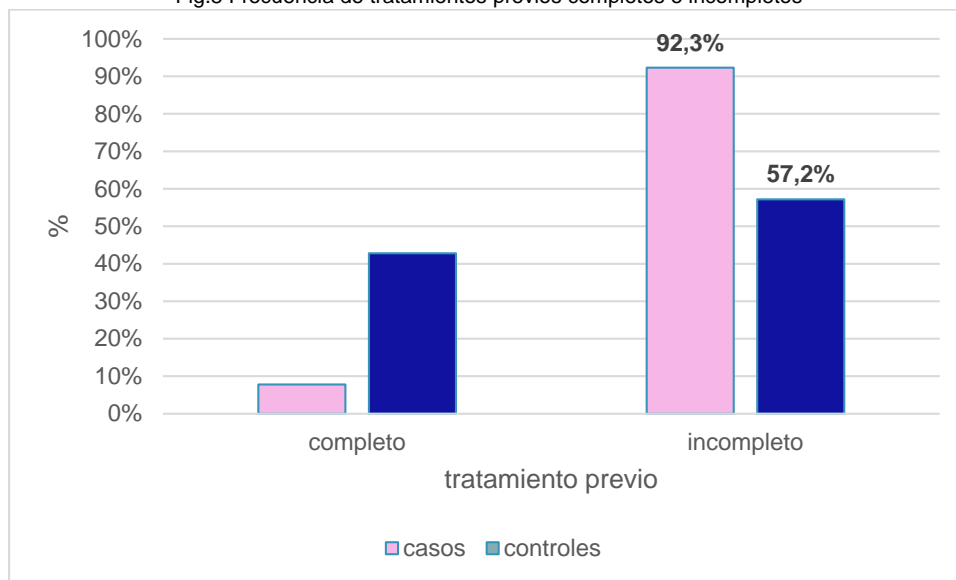
un importante porcentaje de pacientes con TB-FR se encontró en el subgrupo “resistencia en casos nuevos”: 48%(12). Mientras que el 52%(13) perteneció al subgrupo “resistencia en casos previamente tratados”.

Tabla 6. Antecedente de tratamiento para TB

Tratamiento previo de TB		Grupo	
		Casos	Controles
no	n	12	55
	%	48%	88,7%
si	n	13	7
	%	52%	11,3%
Total	n	25	62
	%	100%	100%

Tratamiento completo o incompleto. De los 13 casos con antecedente de haber realizado tratamiento para TB en el pasado, un 92,3%(12) lo hizo de forma incompleta (abandono). De los 7 *controles* que presentaban antecedente de haber realizado tratamiento para TB, el 57,2%(4) no llegó a completarlo, es decir que observamos una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de tratamientos previos incompletos en los *casos* respecto a los *controles* (Fisher= 0,09; p=0,10) Fig.8

Fig.8 Frecuencia de tratamientos previos completos e incompletos



Cantidad de tratamientos previos. En la *tabla 7* puede observarse que en los *casos* la mayoría realizó tratamiento para TB en 3 o más oportunidades; mientras que los pacientes del grupo *control* en su mayoría realizaron 1 o 2 tratamientos previos. En base a la evidencia muestral se observó una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de pacientes con “3 o más” tratamientos previos en los *casos* respecto a los *controles* (Fisher= 0,99; p=0,07).

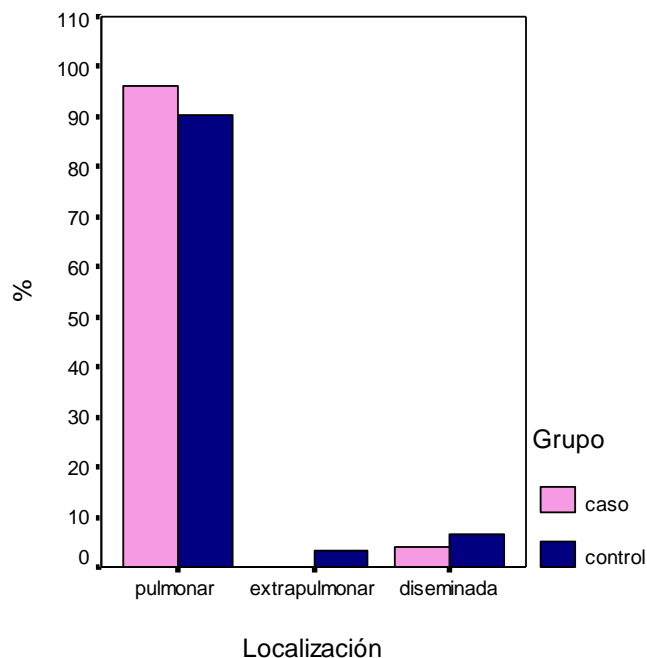
## Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente

Tabla 7. Cantidad de tratamientos previos

Cantidad de tratamientos previos para TB		Grupo	
		Casos n=13	Controles n=7
<b>&lt; 3</b>	n	5	6
	%	38,5%	85,7%
<b>≥ 3</b>	n	8	1
	%	61,5%	14,3%
<b>Total</b>	n	13	7
	%	100%	100%

**Localización.** En cuanto a la localización de la TB la *figura 9* muestra que el 96%(24) de los *casos* tuvo TB pulmonar. Un solo paciente de este grupo presentó TB diseminada (meníngea). Los pacientes *controles* presentaron TB pulmonar en un porcentaje similar a los *casos*: 90%(56) extrapulmonar (pleural) en un 3%(2) y diseminada en un 7%(4). No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a localización de la TB entre *casos* y *controles* ( $\chi^2=1,05$ ;  $p=0,59$ ).

Fig. 9 Localización de la TB



**Forma de atención.** Con respecto a la proporción de internados y ambulatorios se observó que tanto en los *casos* como en los *controles* el mayor porcentaje de pacientes estudiados fueron internados: 80%(20) de los *casos* y 69,4%(43) de los *controles* ( $\chi^2=1,01$ ;  $p=0,32$ ).

**Patrón de fármaco-resistencia.** Otra de las variables analizadas fue el patrón de fármaco-resistencia que presentaron los *casos*. Los resultados arrojaron 48%(12) MONO, 48%(12) MR y 4%(1) PR (*Fig.10*). Este último caso presentó resistencia combinada a H, E y S. Dentro de los MONO hubo cuatro pacientes con resistencia a Z, dos con resistencia a R y dos a H. Además otros cuatro pacientes presentaron resistencia aislada a S. Se observó resistencia a fármacos de segunda línea (Ofx) en un solo caso que resultó ser MR. No se presentaron los patrones XR y panresistente. En la *figura 11* se pone en evidencia la frecuencia global de resistencia a cada fármaco: **H y R fueron las drogas con más frecuencia de resistencia.**



Fig.10 Patrón de resistencia

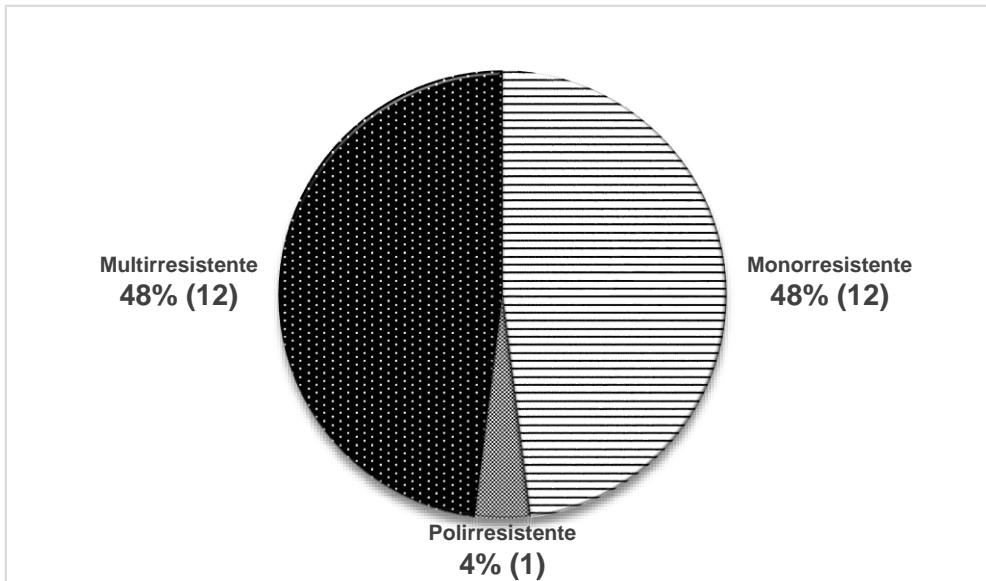
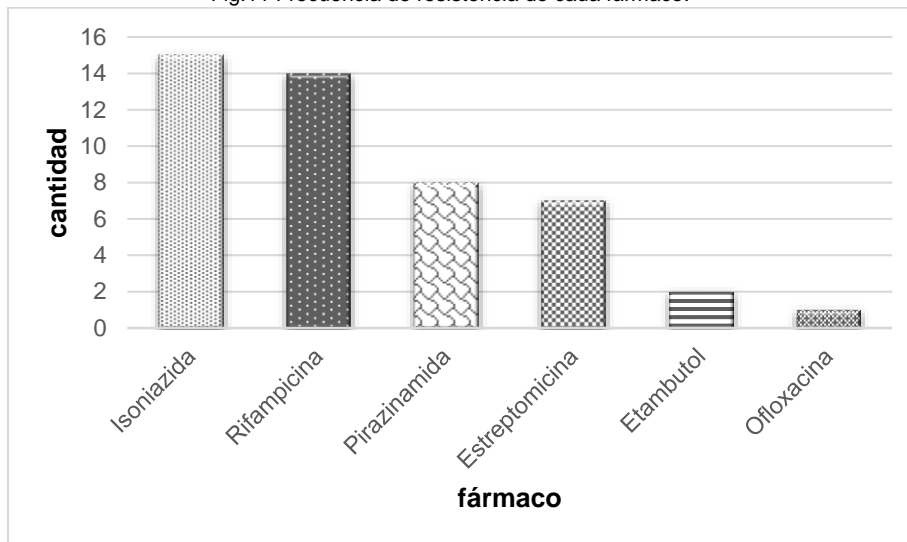


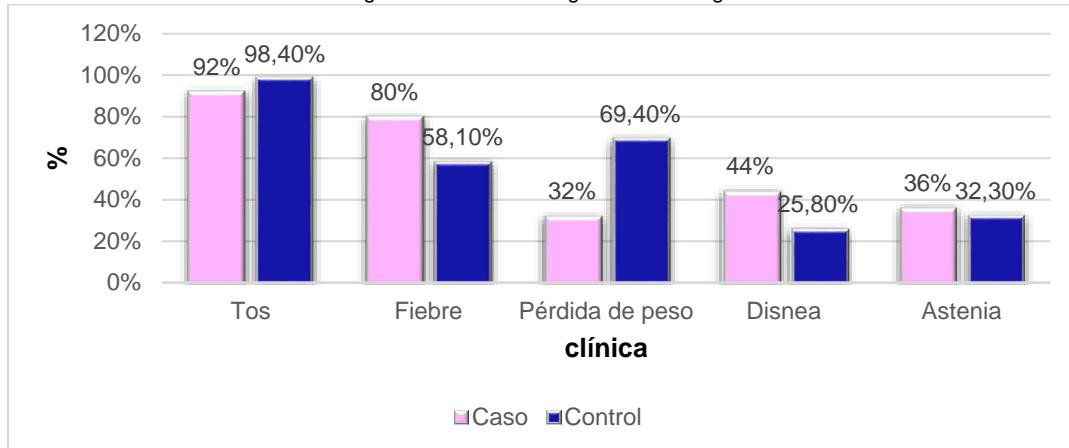
Fig.11 Frecuencia de resistencia de cada fármaco.



**Sintomatología.** En la *figura 12* se detalla la signosintomatología con mayor frecuencia de presentación en los dos grupos de pacientes. Los porcentajes de presencia de tos fueron similares en *casos* y *controles*: 92%(23) versus 98,4%(61) respectivamente ( $\chi^2=2,18$ ;  $p=0,14$ ). Lo mismo se observó con la presencia de astenia (36% versus 32,3%;  $\chi^2=0,11$ ;  $p=0,73$ ). Se objetivó una tendencia no estadísticamente significativa a mayor porcentaje de disnea en *casos* que en *controles* (44% versus 25,8%;  $p=0,09$ ). Con respecto a la fiebre, se halló una asociación estadísticamente significativa entre la TB-FR y la presencia de aquella ( $\chi^2=3,74$ ;  $p=0,05$ ). Por otra parte se observó mayor porcentaje de pacientes con pérdida de peso en el grupo *control* con respecto al grupo *casos*: 69,4% versus 32% respectivamente ( $\chi^2=10,25$ ;  $p=0,0013$ ).

## Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente

Fig.12 Frecuencia de signosintomatología

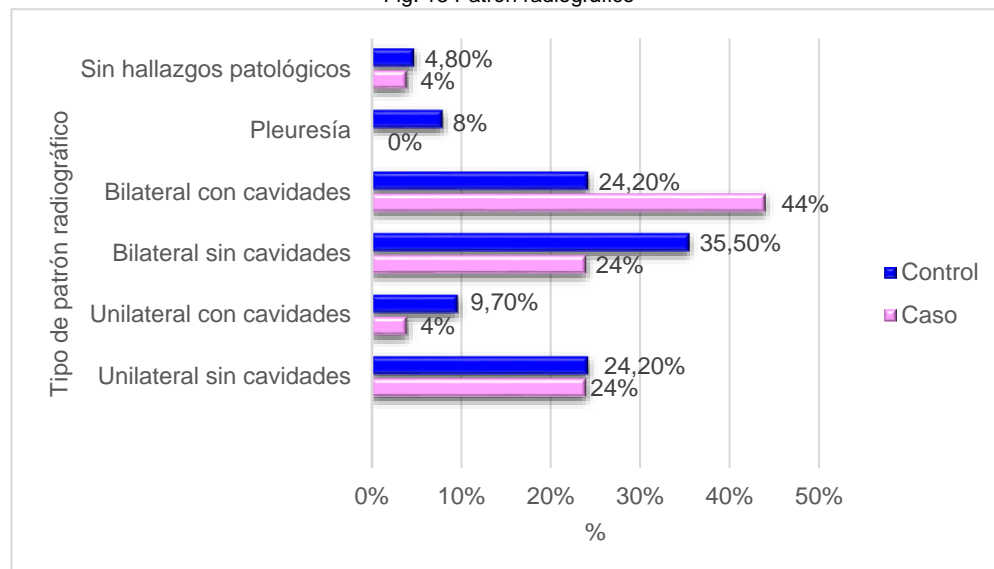


**Telerradiografía de tórax.** Del total de pacientes un 94%(82) tuvo como hallazgos radiográficos algún tipo de infiltrado. Como se puede observar en la *tabla 8* el porcentaje de afección bilateral fue similar en ambos grupos (70,8% en *casos* versus 63,8% en *controles*,  $\chi^2=0,34$ ;  $p=0,54$ ). En la *Figura 13* observamos que en los *casos* el patrón radiográfico que se presentó con mayor frecuencia fue el **bilateral con cavidades**: 44%(11); mientras que en los *controles* se presentó en el 24%(15), observándose una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de radiografías con afección bilateral con cavidades en los *casos* respecto a los *controles* ( $\chi^2=3,33$ ;  $p=0,06$ ). En los *controles* el patrón más frecuente fue el **bilateral sin cavidades**. La presencia de imágenes cavitarias fue similar en ambos grupos: 48%(12) en los *casos* y 34%(21) en los *controles* ( $\chi^2=1,34$ ;  $p=0,24$ ).

Tabla 8. Patrón radiográfico

Patrón Radiográfico	Grupo		
	Casos(n=24)	Controles(n=58)	
<b>unilateral</b>	n	7	21
	%	29,2%	36,2%
<b>bilateral</b>	n	17	37
	%	<b>70,8%</b>	<b>63,8%</b>
<b>Total</b>	%	100%	100%

Fig. 13 Patrón radiográfico



## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo se observó que la **edad promedio** de los pacientes con TB fue de  $33,7 \pm 12,6$  años en los *casos* (18 – 61) y  $34,1 \pm 13,3$  en los *controles* (15 – 68), similar a lo descrito en otros trabajos de investigación. En Argentina en el año 2014 la notificación de casos de TB por edad mostró un predominio en los grupos de adultos jóvenes, igual que en años anteriores. La tasa de notificación más alta se observó en el grupo de pacientes de 25 a 29 años siendo de 34,6 casos cada 100.000 habitantes<sup>4</sup> para casos nuevos y recaídas. Le siguieron en magnitud las tasas de los grupos de edad de 20 a 24 y 30 a 34 años<sup>4</sup>. En nuestra provincia la tasa más alta también se observó en los jóvenes del grupo etario de 20 a 24 años: 26,71 casos cada 100.000 habitantes.<sup>4</sup> Los adultos jóvenes podrían tener mayor riesgo de contagio de TB ya que, comparativamente a los mayores, al ser más móviles y activos laboral y socialmente están en contacto con un mayor número de personas y por lo tanto más expuestos a enfermedades infectocontagiosas. Es importante aclarar que en nuestro hospital es bajo el porcentaje de pacientes mayores de 70 años, en parte porque muchos cuentan con cobertura asistencial por parte del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI), por lo que la edad joven de los pacientes de nuestro estudio podría verse influenciada por esta situación.

En la bibliografía también encontramos descrito que la TB-FR es más frecuente entre los pacientes jóvenes. Los resultados de una revisión sistemática señalaron que los adultos menores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollo de TB-MR en comparación con los mayores de dicha edad<sup>7</sup>. En un estudio de casos y controles se evidenció que tener entre 18 y 45 años de edad estuvo asociado a riesgo incrementado de TB-MR<sup>8</sup>. En otro trabajo retrospectivo la frecuencia de TB-MR fue mucho mayor entre los 35 y 44 años de edad<sup>12</sup>. Esto podría explicarse por el hecho de que los jóvenes tendrían menor adherencia al tratamiento por conflictos con horarios laborales para realizar el TDO y también mayor exposición a la TB-FR por el estilo de vida. Otros estudios no

evidenciaron diferencias estadísticamente significativas<sup>9</sup>. En el presente trabajo **las edades en ambos grupos**, como ya se describió, **fueron similares**.

Se ha descrito que entre los varones se encuentra el mayor porcentaje de casos resistentes en comparación con las mujeres, pudiendo estar en relación a una mayor adherencia y cumplimiento del tratamiento por parte de estas últimas<sup>6-9</sup>. En nuestro trabajo se observó que en los casos hubo mayor porcentaje de mujeres (56%) y en los *controles* de hombres (62,9%) aunque la **diferencia no fue estadísticamente significativa** ( $p=0,11$ ). Del total de pacientes con diagnóstico de TB, un 42% fueron mujeres y un 58% varones. Esta **discreta predominancia de TB en varones** se describió en diversos reportes y coincide además con los porcentajes de casos incidentes de enfermedad tuberculosa en Argentina notificados en el año 2012 según datos del PCNTB donde se informó que un 57,2% fueron varones y un 42,8% mujeres<sup>3</sup>. También en el año 2014 la notificación de los casos de TB por sexo mostró una mayor proporción de casos en hombres (58,2%)<sup>4</sup>.

Por otra parte se reconocen como factores de riesgo para enfermedad tuberculosa al etilismo<sup>1, 5, 13</sup>, al tabaquismo<sup>8, 13</sup> y a la drogadicción<sup>1, 6, 13</sup>. Además en algunos reportes<sup>13</sup> se han descrito tanto al etilismo como al tabaquismo como factores de riesgo para TB-FR en particular. En nuestro estudio del total de pacientes con TB cerca de un tercio era adicto a drogas, un porcentaje similar era etilista y un 50% fumaba tabaco. Los porcentajes de consumo de drogas ilícitas, tabaquismo y etilismo fueron similares en ambos grupos **sin diferencias estadísticamente significativas** ( $p=0,80$ ;  $p=0,52$ ;  $p=0,67$  respectivamente).

Se describe una asociación entre el bajo nivel socioeconómico<sup>2, 6</sup> y la presencia de TB. La prevalencia de TB es mayor en los países más pobres, con menores ingresos per cápita, mayor hacinamiento y menor nivel de escolaridad en los cuales además los programas nacionales de control de la enfermedad son más deficitarios. La mayoría

de nuestros pacientes alcanzó algún nivel de escolaridad pero en general no terminó la escuela secundaria. En relación al empleo observamos que hubo un importante número de desocupados. No se evaluó situación social con respecto a vivienda, presencia o ausencia de hacinamiento u otras variables socioeconómicas debido a falta de datos.

Con respecto al análisis de las comorbilidades se observó que cerca del 70% de los pacientes no presentaba enfermedades asociadas que impliquen algún grado de inmunodepresión. Por otro lado se observó una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de pacientes con comorbilidades en los *casos* respecto a los *controles* (44% versus 25,8%;  $p=0,09$ ). Observamos que de las enfermedades concomitantes la de mayor frecuencia de presentación, tanto en *casos* como en *controles*, fue el VIH/SIDA observándose una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de pacientes con VIH/SIDA en los *casos* respecto a los *controles* (40% versus 22,6%;  $p=0,07$ ). Para personas infectadas por M. Tuberculosis la infección por VIH es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de TB activa tanto sensible como resistente y, a su vez, la TB impacta negativamente en la infección por VIH provocando elevación de la carga viral y una progresión más rápida de la enfermedad<sup>1,16</sup>. En el año 2014 se estimó que el 12% (1,15 millones) de las personas con TB (9,6 millones) estaban co-infectadas con VIH, con una elevada prevalencia (78%) en algunas regiones de África (Lesotho, Suasilandia).<sup>2</sup> En nuestro país se notificaron durante ese año 528 casos de pacientes con TB y serología positiva para VIH que representa un 30% del total de pacientes con estatus de VIH conocido.<sup>4</sup> La TB-FR podría ser más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que en los seronegativos.<sup>12, 15</sup> En un análisis multifactorial realizado por los CDC entre 1993 y 1996 ser positivo para VIH resultó ser un factor de riesgo de TB resistente a H, a R y de TB-MR<sup>15</sup> sin embargo en otros reportes el VIH no aparece como factor de riesgo para TB-FR<sup>11</sup>. La asociación VIH/TB-FR tiene una alta mortalidad requiriéndose simultáneamente

varias drogas para el tratamiento. En un importante porcentaje de pacientes que presentan esta co-infección se observa falta de adherencia a los tratamientos y en muchas ocasiones condiciones socioeconómicas desfavorables que podrían llevar a un mayor porcentaje de abandono de tratamientos y en consecuencia desarrollo de TB-FR.<sup>16</sup> Por lo general la inmunidad (medida por linfocitos T CD4+) se encuentra mucho más afectada en la asociación VIH/TB-FR probablemente como consecuencia de la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral. Como se pudo observar en nuestro trabajo el **promedio de linfocitos T CD4+** del grupo de *casos* fue menor al de los *controles* ( $p=0,03$ ).

Se ha descrito que la **DM** se encuentra asociada a mayor riesgo de TB-FR.<sup>6,8,9,14</sup> En nuestro trabajo el número de pacientes diabéticos tanto en *casos* como en *controles* fue muy bajo (uno en cada grupo) con lo cual no se aplicó ningún test estadístico.

Las **enfermedades malabsortivas** se consideran otro factor de riesgo para TB-FR. Si no son detectadas y debidamente tratadas existe posibilidad de absorción errática de los fármacos antituberculosos con el consiguiente riesgo de selección de cepas resistentes. Aunque esta situación se ha descrito como de baja a muy baja probabilidad de resistencia<sup>5</sup>. En nuestro estudio hubo un paciente con enfermedad celíaca pero ninguno de los pacientes ni *casos* ni *controles* presentaba alteración en la función absorbiva intestinal documentada.

Los pacientes con **cirrosis** presentan alteraciones del sistema inmune que predisponen a diversas infecciones, entre ellas se ha descrito la TB<sup>18</sup>. De nuestros pacientes solo uno del grupo *control* presentaba cirrosis hepática.

En los pacientes con diagnóstico de TB se describe una importante asociación con **desnutrición**<sup>19</sup>. A su vez los pacientes con desnutrición presentan cierto grado de inmunodepresión, mayor susceptibilidad a infecciones y por lo tanto mayor riesgo de desarrollo de TB en todas sus formas tanto

sensible a fármacos como resistente a los mismos. En nuestro trabajo no fue posible evaluar esta variable debido a la naturaleza retrospectiva del mismo y a la consecuente limitante de falta de datos.

Se analizó también el hecho de tener o no foco para TB en general y para TB-FR en particular. En diversos estudios<sup>6, 9</sup> se demostró que la presencia de contacto con paciente con TB-FR es un claro factor de riesgo para el desarrollo de la misma. En nuestro estudio se observó una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de “no foco para TB-FR” en los *controles* con respecto a los *casos* (80,6% versus 56% respectivamente,  $\chi^2=5,57$ ;  $p=0,06$ ), sin embargo podría estar influyendo en el resultado el hecho de que de los doce pacientes del grupo *casos* que tenían foco para TB, en diez no pudimos conocer si el contacto era o no resistente.

El antecedente de **tratamiento para TB** se describe en la bibliografía mundial como principal **factor de riesgo** para el desarrollo de **fármaco-resistencia**,<sup>5-11</sup> fundamentalmente si el tratamiento se realiza de manera incompleta. En el presente estudio se observó que el hecho de haber realizado tratamiento para TB mostró una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de TB-FR ( $p < 0,001$ ). Además cerca del 93% de los pacientes con TB-FR que presentaron antecedentes de tratamiento para TB lo hicieron de manera incompleta (Fisher=0,09;  $p=0,10$ ). Observamos una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de tratamientos previos incompletos en los *casos* respecto a los *controles* (92,3% versus 57,2%). El motivo del abandono no fue analizado debido a falta de información.

Con respecto a la proporción de internados y ambulatorios se observó que tanto en los *casos* como en los *controles* el mayor porcentaje de pacientes se encontraba **internado** ( $\chi^2=1,01$ ;  $p=0,32$ ). No fueron analizados los motivos de internación. El hecho de que predominen los pacientes internados por sobre los ambulatorios podría deberse a que muchos pacientes con signos sintomatología leve son diagnosticados

desde los CAPS sin llegar a consultar a un hospital de segundo nivel de complejidad como es el HIC o son evaluados en guardia externa y conectados con sus CAPS sin necesidad de internación en sala general.

**La casi totalidad de pacientes del presente trabajo tuvieron TB pulmonar.** Esta es la más frecuente y la más contagiosa de las formas de TB representando alrededor del 80 al 85% del total de los casos de TB<sup>1</sup>. Los síntomas que con mayor frecuencia se asocian a TB pulmonar son: tos y expectoración por más de 15 días (la casi totalidad de los enfermos pulmonares bacilíferos presentan estos síntomas), hemoptisis con o sin dolor torácico o disnea y síntomas generales como pérdida de peso o de apetito, fiebre, sudoración nocturna, astenia. En los casos de TB extrapulmonar existe un foco en el pulmón que puede ser visible o no en la radiografía de tórax. Se admite que desde ese foco se puede producir una diseminación por contigüidad (ej. TB pleural), por vía linfática (TB linfática) o por vía hematógena a cualquier localización. Las localizaciones extrapulmonares constituyen entre el 15% y el 20% de todas las formas de TB aunque en la asociación TB/SIDA la proporción es mayor. Las formas extrapulmonares más frecuentes en nuestro país son las pleurales, linfáticas y en menor medida genitourinarias y osteoarticulares<sup>20</sup>. Los síntomas generales de la TB extrapulmonar son similares a los de la pulmonar: fiebre, astenia, decaimiento, sudoración nocturna, pérdida de peso, hiporexia, entre otros. A estos síntomas y signos se agregan los específicos para cada localización. Tanto en *casos* como en *controles* los síntomas con mayor frecuencia de presentación fueron tos, fiebre, disnea, pérdida de peso y astenia. Con respecto a la presencia de fiebre fue más frecuente en *casos* que en *controles* (80% versus 58%;  $p=0,05$ ). Por otra parte, los pacientes del grupo *control* tuvieron más frecuencia de pérdida de peso que los del grupo *casos* (69% versus 32%;  $p=0,0013$ ). Si bien las diferencias son estadísticamente significativas podría influir el hecho de que los datos fueron recabados por diferentes operadores y los

pacientes podrían referir sus síntomas de manera discordante según el médico evaluador que lo entrevistó. No encontramos en la bibliografía diferencias con respecto a los síntomas entre casos de TB sensibles y resistentes a los fármacos.

En cuanto al patrón de resistencia, coincidiendo con lo reportado en otros trabajos<sup>10,21</sup>, los resultados arrojaron que **H fue la droga con más frecuencia global de resistencia**: 60%(15); seguida de resistencia a R en un 56%(14). De los 25 pacientes con TB-FR, 4 tuvieron resistencia aislada a estreptomycin, y si bien son considerados *resistentes* responden al tratamiento con las drogas de primera línea utilizadas actualmente (H, R, Z y E). Si durante el tratamiento de estos 4 pacientes tuviéramos la necesidad de reemplazo de E por S (por contraindicación o aparición de efectos adversos) no podríamos hacerlo por ser resistentes a esta última. Deberíamos utilizar drogas de segunda línea o continuar con 3 fármacos si fuera posible (se puede prescindir del E si la baciloscopia es negativa, si no presenta enfermedad pulmonar extensa ni diseminada y no presenta infección por VIH<sup>22</sup>). En nuestro trabajo no se evaluó el tipo de tratamiento aplicado - en cuanto a drogas, dosis y tiempo se refiere - la respuesta al mismo ni la aparición de efectos adversos y necesidad de cambio de fármacos. No se presentaron los patrones XR y panresistente

Por otra parte observamos un importante porcentaje de “**resistencia en casos nuevos**” (48%), poniendo en evidencia la transmisión de bacilos resistentes en la comunidad. Sin embargo la mayoría de éstos fueron monoresistentes: 36% (9), de los cuales 12% (3) RS; 12% (3) RZ; 8% (2) RH y 4% (1) RR. El 8% (2) fue MR y el 4% (1) POLI. En cambio en el caso de “**resistencia en casos previamente tratados**” (52%) la mayoría fueron MR: 40% (10). Expresado de otro modo: de los pacientes con TB-MR (12) el 83% (10) presentó antecedente de tratamiento para TB en el pasado, la totalidad de los cuales lo realizaron de manera incompleta. Se destaca la importancia del antecedente de tratamiento anti-TB en la génesis de la multiresistencia.

La mayor parte de los pacientes con TB presentaron algún tipo de infiltrado en la radiografía de tórax. La presencia de **cavitaciones** en el parénquima pulmonar y la **afectación bilateral** extensa se han descrito como factores de riesgo para TB-FR debido a la elevada carga bacilar presente y por ello a la mayor probabilidad de seleccionar cepas resistentes en menor tiempo cuando el tratamiento no se realiza de manera adecuada<sup>17</sup>. Nuestro trabajo no halló relación entre los diferentes patrones de radiografías y el desarrollo de TB-FR. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa a mayor proporción de radiografías con afectación bilateral con cavidades en los casos respecto a los *controles* ( $p=0,06$ ).

Nuestro estudio presenta como principales limitantes la naturaleza retrospectiva del mismo y el número pequeño de pacientes incluidos. La recolección de datos se realizó de fuentes secundarias, historias clínicas, en muchos casos con faltante de datos que obligó a descartar a algunos pacientes del trabajo. Además los datos fueron recopilados por diferentes operadores. Tampoco pudo ser evaluada la duración del tratamiento previo en los pacientes con dicho antecedente ni la causa del abandono. Otra limitante importante fue la imposibilidad de evaluación directa de las radiografías de tórax. El análisis de las mismas se basó en descripciones realizadas por el médico evaluador al momento del diagnóstico.

### CONCLUSIONES

En nuestro trabajo observamos que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de TB-FR fue el antecedente de tratamiento para TB en el pasado.

Además entre los pacientes infectados con el VIH tuvieron más riesgo de TB-FR los que presentaron inmunodepresión más profunda expresada a través de un valor más bajo de linfocitos T CD4+.

Por otro lado, observamos entre los pacientes con TB un elevado porcentaje de población joven y una discreta predominancia de varones. La mayoría de nuestros pacientes

alcanzó algún nivel de escolaridad pero en general no terminó la escuela secundaria.

La isoniacida fue la droga con más frecuencia global de resistencia documentada. Por otra parte observamos que de los pacientes con diagnóstico de TB-MR la mayor parte era *resistencia en casos previamente tratados*, con abandonos en su totalidad, destacando la importancia del antecedente de tratamiento anti-TB en la génesis de la multirresistencia. Por otra parte la mitad de los pacientes con fármaco-resistencia se clasificaron como *resistencia en casos nuevos*, poniendo en evidencia la transmisión de cepas resistentes en la población.

Como profesionales de la salud nos vemos en la obligación de sospechar tuberculosis ante cada paciente sintomático

respiratorio (tos y expectoración por más de 15 días), realizar diagnósticos, evaluar entorno familiar, buscar posibles casos resistentes y comenzar tratamientos adecuados y debidamente supervisados con el objetivo de disminuir la incidencia de tuberculosis en general y de fármaco-resistencia en particular.

Si bien el diagnóstico de resistencia es microbiológico, el conocimiento de los factores de riesgo nos debe poner en acción con premura ante cada caso individual y emplear métodos de prevención tanto primaria como secundaria en el colectivo de la sociedad.

Por todo lo expuesto creemos que es de fundamental importancia insistir en el cumplimiento del TDO.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud de la República Argentina. Enfermedades infecciosas-Tuberculosis. Guía para el equipo de salud N°3. 2da ed. (2015). Disponible en [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia\\_de\\_diagnostico\\_tratamiento\\_y\\_prevencion\\_de\\_la\\_tuberculosis\\_2015.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia_de_diagnostico_tratamiento_y_prevencion_de_la_tuberculosis_2015.pdf)
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report (2015) Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1)
3. Fernández H y col. Situación de la Tuberculosis en Argentina 2011-2012 I.N.E.R. "Dr. Emilio Coni" PRO.TB.Doc.Téc.01/14 (2014) Disponible en [http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2014/05/Situaci%C3%83%C2%B3nTb\\_2012\\_Web.pdf](http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2014/05/Situaci%C3%83%C2%B3nTb_2012_Web.pdf)
4. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. Período 1985 – 2014. (Marzo 2016) PRO.TB.DOC.TEC.01/16 - INER-ANLIS-MSAL. Disponible en <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/04/Notificaci%C3%B3n-de-Casos-de-TB-en-la-Rep%C3%ABlica-Argentina-2014.pdf>
5. Zerbini E. (2015) Tuberculosis epidemiología y control Cap. 8 TB multirresistente. INER "Dr. Emilio Coni"
6. Noorsuzana Mohd S et al. (2016) Previous treatment, sputum smear non-conversion and sub-urban living: The risk factors of multidrug resistant tuberculosis among Malaysians. Int J Myco 5, 51 – 58. disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212553115001624>
7. Faustini A. et al. (2006) Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review Thorax 61, 158–163. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2104570/>
8. Rifat M, Milton AH, Hall J, Oldmeadow C, Islam MA. (2014) Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. PLoS ONE 9(8): e105214. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138182/>
9. Rodríguez Hidalgo, L. (2012) Factores de riesgo para tuberculosis pulmonar

- multidrogoresistente en la región La Libertad, Perú. *Sciéndo* Vol. 15, núm. 2. Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/SCIEENDO/article/view/492>
10. Fescina, P. (2013) Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su asociación a comorbilidades en pacientes tratados en un hospital universitario. *Rev Am Med Resp*; 2: 64-70.
  11. Chuchottaworn, C. et al. (2015) Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. *PLOS ONE* Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0139986>
  12. Z. Mor, D. Goldblatt, H. Kaidar-Shwartz, N. Cedar, E. Rorman, D. Chemtob. (2014) Drug-resistant tuberculosis in Israel: risk factors and treatment outcome. *INT J TUBERC LUNG DIS* 18(10):1195–1201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0192>
  13. World Health Organization. A WHO/ The Union TB and Tobacco Control. (2007) Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43812/1/9789241596220\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43812/1/9789241596220_eng.pdf).
  14. Mona Bashar MD et al. (2001) Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 120(5):1514-9
  15. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas*. 7 Ed. Cap. 118 [1647-1648]
  16. Wells C, Cegielski J, Nelson L, Laserson K, Holtz T, Finlay A, Castro K and Weyer K. (2007). HIV infection and Multidrug-Resistant tuberculosis – The perfect storm. *JID* 2007:196 (Suppl 1). Disponible en: [http://jid.oxfordjournals.org/content/196/Supplement\\_1/S86.long](http://jid.oxfordjournals.org/content/196/Supplement_1/S86.long)
  17. Zerbini E. y col. (2013) Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 4ta ed. INER “Dr. Emilio Coni”
  18. Radha K. Dhiman and col. (2012) A Guide to the Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* Vol. 2 - No. 3 - 260–270. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940527/>
  19. World Health Organization. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. (2013) Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94836/1/9789241506410\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94836/1/9789241506410_eng.pdf)
  20. Zerbini E. (2013) Tuberculosis epidemiología y control Cap 3 Localización y diagnóstico de los casos de tuberculosis. INER “Dr. Emilio Coni”
  21. Blanquer R y col. (2015) Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol*. 51(1); 24-30 Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.001>
  22. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d’Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya (2009). Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/26. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_473\\_Tuberculosis\\_AIAQS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf)



