



# Tuberculosis Multirresistente: Situación Epidemiológica en un Hospital de tercer nivel de la Ciudad de Rosario

---

Carrera de Postgrado de Clínica Médica

**Alumno: María Cecilia Argento**  
**Tutor: María Soledad Rodriguez**

HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO

AÑO 2016

**INDICE**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>Pág. 2</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>Pág. 4</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>Pág. 5</b>
I.DISEÑO DEL ESTUDIO	Pág. 5
II.CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Pág. 5
III.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Pág. 5
IV.INTERVENCIONES	Pág. 5
V.VARIABLES	Pág. 6
VI.DEFINICIONES	Pág. 6
VII.ANÁLISIS ESTADÍSTICO	Pág. 9
<b>RESULTADOS</b>	<b>Pág. 10</b>
I.ANÁLISIS DESCRIPTIVO	<b>Pág. 10</b>
II.ANÁLISIS COMPARATIVO	<b>Pág. 17</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>Pág. 25</b>
I.Características demográficas y clínicas de la población en estudio	Pág. 25
II.Coinfección con HIV	Pág. 26
III.Tuberculosis Multirresistente	Pág. 27
IV.Tratamiento y evolución	Pág. 29
V.Mortalidad	Pág. 29
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>Pág. 30</b>
<b>ANEXO</b>	<b>Pág. 31</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>Pág. 33</b>

## **INTRODUCCIÓN**

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad granulomatosa crónica producida por *Mycobacterium Tuberculosis*, bacteria intracelular de crecimiento lento, bacilar, que tiene la capacidad de multiplicarse en el interior del fagosoma de los macrófagos, ambiente hostil para la mayoría de las bacterias; y un alto contenido de lípidos en su pared celular que impide que penetren los colorantes habituales, y una vez teñidas no se decoloran con una mezcla de alcohol y ácido (ácido-alcohol resistentes) por lo que son necesarios colorantes especiales.<sup>1,2,3,4,5</sup>

En más del 90% de las personas infectadas, el patógeno está contenido como infección latente asintomática. Este período representa el mayor riesgo de reactivación en caso de inmunosupresión.<sup>1</sup> La localización más frecuente en individuos inmunocompetentes es la pulmonar, mientras que la TB extrapulmonar se desarrolla principalmente en pacientes inmunodeprimidos, en quienes además es más frecuente la diseminación de la infección.<sup>6,7</sup> Los pacientes con TB pulmonar activa son la fuente de transmisión de la infección y el contagio suele ocurrir por vía aérea, a través de gotitas de flugge.<sup>3,4,5,8,9</sup>

Con la aparición de fármacos efectivos para tratar la tuberculosis, hace más de cincuenta años, dicha entidad se convirtió en una enfermedad curable.<sup>10</sup> Transcurrido un tiempo comenzó a hacerse evidente una de las grandes limitaciones del tratamiento: el desarrollo de resistencia a las drogas antituberculosas. Hoy sabemos que la demora en el diagnóstico, la monoterapia y el tratamiento irregular son los principales responsables de este fenómeno que se ha ido agravando progresivamente.<sup>11,12,13,14</sup>

En pacientes con diagnóstico confirmado de TB, debe estudiarse la sensibilidad al menos en determinados grupos de riesgo: pacientes con antecedentes de tratamiento para la TB (recaídas, fracasos, abandonos), contacto con casos de TB (domiciliarios, residencias, trabajadores de instituciones de salud o provenientes de prisiones), adictos al alcohol y/o a drogas por vía parenteral, inmunocomprometidos. Además, cuando se detectan resistencia a las drogas de primera línea, es indispensable realizar pruebas de susceptibilidad ampliada para antituberculosos de segunda línea.<sup>8,15,16,17,18</sup>

La TB es un importante problema de salud. La tercera parte de la población mundial está infectada.<sup>4,8,15</sup> Sigue siendo, junto con el VIH, una de las principales causas de muerte.<sup>19</sup> Factores demográficos, socioeconómicos y la epidemia causada por el VIH, han complicado el control de la enfermedad.<sup>8</sup> Es una enfermedad marcadora de pobreza: el 95% de los casos se registra en países en vías de desarrollo y un 98% de las muertes se observa en esos países.<sup>15</sup>

En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la TB una emergencia mundial en salud pública.<sup>8</sup>

A pesar de que el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado lograría la curación en la mayoría de los pacientes con TB, con la consiguiente disminución de las fuentes de infección y el riesgo de contraer la enfermedad en la población, la falta de detección de casos, el abandono del tratamiento, la aparición de la infección por el HIV y, más recientemente, la aparición de resistencia a los fármacos antituberculosos tradicionales, generan que la tuberculosis en la actualidad siga siendo un importante problema de salud pública, por el daño que provoca, principalmente como causa de enfermedad y también como causa de muerte.<sup>22</sup> Sin embargo, estas condiciones no alcanzan por sí solas para explicar la continua ocurrencia de casos y muertes por TB a nivel mundial. Estas situaciones han contribuido más bien a agravar la

situación existente. Las deficientes condiciones de vida de la población (condición nutricional e inmunitaria, condiciones de hacinamiento, escasa ventilación e higiene), que repercuten en la probabilidad de infectarse y en la capacidad del organismo de responder a la infección, se suman a los factores biológicos que incrementan la vulnerabilidad del organismo a la infección y la enfermedad.<sup>11</sup>

Las metas de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) que establecían reducir para el 2015 la prevalencia y la mortalidad por TB un 50% en relación con el año 1990, según los últimos reportes de la OMS, se han cumplido logrando una reducción a nivel mundial del 42% de la prevalencia y del 47% de la mortalidad.<sup>19,20</sup>

La estrategia “Alto a la Tuberculosis”, establece qué intervenciones son necesarias en la lucha contra esta enfermedad. Uno de sus componentes, la promoción y la expansión del DOTS (Estrategia de tratamiento abreviado estrictamente supervisado), es la base de la estrategia y responsable de los principales progresos alcanzados en la última década.<sup>21</sup>

En lo que respecta a nivel mundial, en el último reporte de la OMS se registró un aumento en el número de los casos nuevos de TB con respecto a años anteriores, de los cuales un 12% son HIV positivos. Este aumento refleja una mejora en la vigilancia más que un aumento en la incidencia de la enfermedad, ya que la misma ha disminuido un 1,5% anual desde el 2000. Se estima que el 3,3% del total de casos nuevos presentaron TB MR, cifra que se ha mantenido sin cambios en los últimos años.<sup>19</sup>

En Argentina si bien se ha registrado una disminución en el número de casos notificados por año, el ritmo de reducción de la tuberculosis pulmonar confirmada por examen directo de la expectoración (que constituye la forma de la enfermedad que disemina el bacilo de la tuberculosis poniendo en riesgo de infectarse a la población sana), ha sido menor al que ha registrado el total de casos de la enfermedad. Y a pesar de contar con una reducción global de 2,5% anual promedio en Argentina, algunos países de nuestro continente presentan reducciones de la incidencia mucho más importantes como Chile, Cuba, EE.UU. o Brasil.<sup>11</sup>

El mayor número de pacientes se distribuye en las provincias de Salta y Jujuy y la mortalidad es 4,5 veces más alta en Jujuy que el promedio del país. De todas maneras, a nivel nacional también hubo un descenso en la mortalidad de un 55% respecto de 1990.<sup>22</sup>

A diferencia de lo que sucede con la notificación de todos los casos de TB, la incidencia de TB MR en Argentina se encuentra en aumento. La mayor cantidad de casos notificados corresponden a las provincias de Buenos Aires y Santa Fe; y dentro de esta última, en la ciudad de Rosario.<sup>23,24</sup>

A través de las epidemias institucionales (hospitales, cárceles, asilos) de TB MR asociada al SIDA se ha demostrado la amplia diseminación de cepas multirresistentes no sólo entre inmunodeprimidos sino también entre el personal asistencial y convivientes inmunocompetentes.<sup>25</sup>

Teniendo en cuenta la situación de la TB a nivel mundial y en nuestro país, conocer la situación epidemiológica de esta enfermedad en nuestro hospital resulta de interés para valorar la importancia de esta problemática en nuestro medio y tomar las medidas necesarias en el manejo de estos pacientes. Conocer los factores que predisponen al desarrollo de resistencia, nos permite concientizar acerca de la importancia del diagnóstico oportuno y del seguimiento de los pacientes, realizando controles periódicos durante el tratamiento para la detección de mala adherencia al tratamiento, recaídas o resistencia al mismo.

### **OBJETIVOS**

- Describir las características demográficas y clínicas de la población en estudio.
- Conocer la frecuencia, en nuestro medio hospitalario, de la resistencia al tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico de tuberculosis.
- Identificar la presencia de factores de riesgo y comorbilidades en los pacientes con diagnóstico de TB y TB MR.
- Evaluar evolución de los pacientes y variables asociadas con mortalidad durante la internación.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **I. DISEÑO**

Estudio prospectivo observacional de corte transversal, en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, internados consecutivamente en la sala de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario, con diagnóstico de tuberculosis, durante el período comprendido entre enero de 2013 y mayo de 2015. Este estudio fue realizado tras la aprobación de los Comités de Bioética y Docencia e investigación de dicho nosocomio.

### **II. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, confirmado por algún método de estudio bacteriológico o histológico.

### **III. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con diagnóstico de tuberculosis que hayan ingresado al servicio con tratamiento antibacilar ya iniciado.

### **IV. INTERVENCIONES**

Cada paciente ingresado y que cumpliera con los criterios de inclusión firmó un consentimiento informado.

Se realizó a cada paciente interrogatorio y examen físico por el médico tratante.

Para la recolección de datos, se utilizaron las Historias Clínicas y se tomaron datos del interrogatorio y examen físico a fin de recabar información correspondiente a las características de la enfermedad.

A cada paciente se le realizó extracción de sangre con las siguientes determinaciones: hemograma, velocidad de eritrosedimentación (VES), glicemia, uremia, creatininemia, ionograma, función renal y hepática, estado ácido-base arterial, Lactato deshidrogenasa (LDH), serología para HIV.

A cada paciente se le practicó: Radiografía o Tomografía de Tórax; bacilosκόpio, cultivo y/o eventual biopsia de tejido según cada caso, para la confirmación del diagnóstico.

Las muestras de secreciones o tejidos de todos los pacientes con diagnóstico confirmado, fueron derivadas al Hospital Intendente Carrasco de Rosario y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", de la Ciudad de Santa Fe, para la determinación del antibiograma correspondiente.

Los pacientes fueron categorizados, según la localización de la tuberculosis, en base a la definición detallada posteriormente.

Los pacientes dados de alta, fueron contactados con el Centro de Salud de referencia, a través del Servicio de Asistencia Social, para continuar con el tratamiento supervisado.

La elección del tratamiento y la duración se estableció según las normas de protocolo de tratamiento para TB del hospital (ver anexo).

V. VARIABLES:

1. Edad (años)
2. Sexo (femenino, masculino)
3. Domicilio: Ciudad de Rosario (distrito sur, sudoeste, centro, noroeste, oeste), Localidad de Piñero, Villa Gobernador Gálvez, Arroyo Seco, situación de calle y desconocido.
4. Tiempo de evolución del cuadro clínico (días).
5. Motivo de consulta (si/no): fiebre, tos, expectoración, hemoptisis, sudoración nocturna, pérdida de peso, disnea, dolor pleurítico, dolor abdominal, dolor lumbar, poliartralgias, adenopatías, disfonía, diarrea, infección de piel y partes blandas, depresión del sensorio.
6. Imágenes radiológicas pulmonares compatibles (si/no): cavernas, patrón miliar, infiltrados en lóbulos superiores, derrame pleural.
7. Noción de foco (si/no)
8. Comorbilidades (si/no): hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, hipotiroidismo, Cáncer.
9. Hábitos (si/no): tabaquismo, etilismo, adicción a drogas por vía parenteral.
10. Causa de inmunosupresión no HIV (si/no): pacientes oncológicos, tratamiento con corticoides, tratamiento quimioterápico.
11. Pacientes portadores de HIV (si/no). Tratamiento antirretroviral (si/no), nivel de CD4 (menos de 200/mm<sup>3</sup>, mayor 200/mm<sup>3</sup>).
12. Localización (si/no): pulmonar, ganglionar, gastrointestinal, osteoarticular, laríngea.
13. Método de diagnóstico (si/no): baciloscopía, cultivo, histología.
14. Muestra remitida (si/no): esputo, lavado broncoalveolar (BAL); líquido pleural, ascítico; biopsia de pulmón, intestinal, ganglionar, pleural, ósea, laríngea, de médula ósea; hemocultivos.
15. Sensibilidad a Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomina según antibiograma de muestra remitida (si/no).
16. Tratamiento antibacilar previo: no (caso nuevo), completo, abandono.
17. Esquema terapéutico utilizado: tratamiento de primera línea (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol), tratamiento de segunda línea (levofloxacina, estreptomina, etionamida, cicloserina, etambutol).
18. Requerimiento de derivación a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) durante la internación (si/no).
19. Evolución: alta, derivación a otra institución, defunción.

VI. DEFINICIONES:

**Noción de foco:** Se entiende por contactos a las personas que comparten temporalmente un espacio común con un paciente con TB, cualquiera sea la localización de la enfermedad (pulmonar o extrapulmonar) y categoría diagnóstica (confirmada o no bacteriológicamente). Se considerarán contactos a las personas próximas al enfermo durante el período sintomático de éste o durante los 3 meses precedentes al diagnóstico (familiares, compañeros de trabajo, residentes de geriátricos o presidiarios).

### Categoría de Contactos

- Contactos íntimos: son las personas que pernoctan bajo el mismo techo de un enfermo con diagnóstico de TB o aquellas que tienen un contacto diario con el enfermo igual o mayor de 6 horas. Este grupo tiene mayor riesgo de infectarse y de desarrollar una TB activa.

- Contactos frecuentes: son las personas que tienen un contacto diario menor de 6 horas con un enfermo con diagnóstico de TB. Generalmente son aquellos que no conviven pero tienen una relación con el paciente de tipo personal, laboral o de otra índole que favorece la transmisión de la infección tuberculosa.

- Contactos esporádicos u ocasionales: son aquellos que tienen contacto con un enfermo con diagnóstico de TB pero no en forma diaria.<sup>26</sup>

### **Diagnóstico de Tuberculosis:**

*Un caso de TB bacteriológicamente confirmado*, es quien tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia o cultivo.

*Un caso de TB clínicamente diagnosticado* es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por el médico tratante, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de TB. Incluye los casos diagnosticados por alteraciones en los estudios radiológicos o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio.<sup>27</sup>

**TUBERCULOSIS PULMONAR (TBP):** cualquier caso con compromiso del parénquima pulmonar o el árbol traqueo bronquial. La TB miliar se clasifica como TBP porque hay lesiones en los pulmones. Un paciente con TB pulmonar y extrapulmonar debe clasificarse como un caso de TBP.<sup>27</sup> Se sospechó en pacientes con clínica compatible: tos persistente más de 2 semanas, hemoptisis, pérdida de peso, fiebre prolongada, sudoración nocturna; epidemiología para TB (contacto con paciente tuberculoso, residentes de geriátricos, presidiarios) e imágenes radiológicas sugestivas: infiltrados o cavernas localizadas en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores. Se confirmó por baciloscópico y/o cultivo positivo de esputo o lavado bronquioalveolar (BAL), de biopsia transbronquial o biopsia pulmonar por toracoscopia.

- ✓ **Tuberculosis miliar:** pacientes con un cuadro subagudo o crónico de fiebre de origen desconocido, sudoración nocturna, pérdida de peso, anorexia, malestar general. Algunos presentan tos y otros síntomas respiratorios originados por la participación pulmonar, y también molestias abdominales. Al examen físico se constata hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. Luego de la infección pulmonar, los órganos más frecuentemente comprometidos son el hígado, bazo, médula ósea y sistema nervioso central. También puede haber afectación gastrointestinal, cutánea, suprarrenal, ocular, cardiovascular, ósea.

La sospecha diagnóstica se basa en los síntomas clínicos y se confirma por estudio baciloscópico y cultivo de esputo, lavado bronquioalveolar, aspirado gástrico, orina, LCR, sangre. El examen histológico puede ser útil demostrando la presencia de granulomas caseificantes en la biopsia hepática, de médula ósea o transbronquial.<sup>1,2,3,4,5,9</sup>



**TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR:** se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones, por ejemplo: pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges.<sup>27</sup>

- ✓ **Tuberculosis ganglionar:** adenomegalia asintomática, acompañada en ocasiones de síntomas sistémicos como fiebre, sudoración y pérdida de peso. El diagnóstico se establece por biopsia escisional del ganglio afectado y estudio histológico.
- ✓ **Tuberculosis pleural:** fiebre, tos, dolor torácico pleurítico, sudoración nocturna, pérdida de peso y disnea. En la Radiografía de tórax se observa derrame pleural unilateral. El estudio citofísicoquímico del líquido revela por lo general predominio linfocitario, con características de exudado, glucosa normal o baja y aumento de la LDH por encima de 500 IU/l. El ADA está elevada por encima de 45-60 U/l. La biopsia de la pleura a menudo es necesaria para el diagnóstico y revela granulomas o cultivos positivos hasta en 80% de los casos.
- ✓ **Tuberculosis gastrointestinal:** dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso de varias semanas de evolución, con períodos de diarreas que alternan con constipación y obstrucción intestinal. La peritonitis tuberculosa se caracteriza por ascitis. La paracentesis revela un líquido con predominio linfocitario, gradiente albúmina sérica-líquido ascítico bajo (<1,1) y ADA elevada (>40 U/L). El diagnóstico por directo y cultivo de líquido ascítico o biopsia peritoneal por laparoscopia.
- ✓ **Tuberculosis laríngea:** disfonía u odinofagia. El diagnóstico se establece por laringoscopia y biopsia.
- ✓ **Tuberculosis osteoarticular:** dolor, impotencia funcional y contractura muscular o síntomas tardíos como abscesos fríos, fístulas, deformaciones, rigideces, acortamientos o parálisis (Mal de Pott). Para confirmar el diagnóstico es necesario el cultivo positivo o el examen histológico de una muestra ósea.<sup>1,2,3,4,5,9</sup>

#### **Método diagnóstico:**

La técnica utilizada para el diagnóstico bacilosκόpicó fue la tinción de Ziehl Neelsen. Para la recolección de la muestra, se le indicó al paciente que junte tres muestras de esputo (esputo seriado) en días consecutivos y de preferencia, por la mañana. Se consideró positiva la bacilosκόpia con 1 o más bacilos por 100 campos, en al menos una de las muestras.

Para el cultivo, se utilizó el medio sólido de Lowenstein Jensen. Se consideró positivo un cultivo con 1 o más colonias.

Se consideró positivo el estudio anatomopatológico que reveló la presencia granulomas caseificantes o bacilos ácido alcohol resistentes con la tinción específica en el tejido estudiado.

#### **Tratamiento previo:**

Se detallan las siguientes categorías:

-*Casos nuevos:* son aquellos pacientes que no han recibido previamente tratamiento para TB o lo han recibido por menos de un mes.

-*Abandono del tratamiento:* paciente que realizó tratamiento por más de un mes y lo retoma luego de haberlo interrumpido por dos meses consecutivos o más, con bacilosκόpia de esputo positiva o negativa; y que clínica y radiológicamente tiene evidencia de TB activa.

-*Tratamiento Completo*: paciente con TB que completó el tratamiento indicado por el médico tratante con o sin confirmación bacilosκόpico o cultivo.<sup>27</sup>

**Sensibilidad al tratamiento de primera línea**: se consideran sensibles a todos aquellos pacientes con sensibilidad a los fármacos de primera línea (estreptomina, pirazinamida, etambutol, rifampicina e isoniazida). Se considera Tuberculosis multirresistente a aquellos resistentes a isoniazida y rifampicina simultáneamente, con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea.<sup>27</sup>

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento previamente, la resistencia se produce cuando el individuo es infectado por otro que tiene microorganismos resistentes (**resistencia primaria**). En los pacientes previamente tratados, la resistencia se desarrolla durante el tratamiento debido a un régimen incorrecto (**resistencia adquirida**).<sup>4,11,14</sup>

## VII. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se expresaron como medias con sus desvíos estándar.

La normalidad de las variables numéricas se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las medias de 2 grupos se compararon con la prueba de la t de Student de medidas independientes o U de Mann Whitney según correspondiese.

Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de la  $\chi^2$  de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

La asociación entre variables se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson y con el coeficiente de Spearman en función del carácter continuo o categórico de las mismas.

Se realizó regresión logística binaria multivariante para controlar variables de confusión o interacción. El ajuste del modelo construido se evaluó a través del test de Hosmer Lemeshow.

En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fue  $\leq$  a 0,05.

## RESULTADOS

### I. ANALISIS DESCRIPTIVO

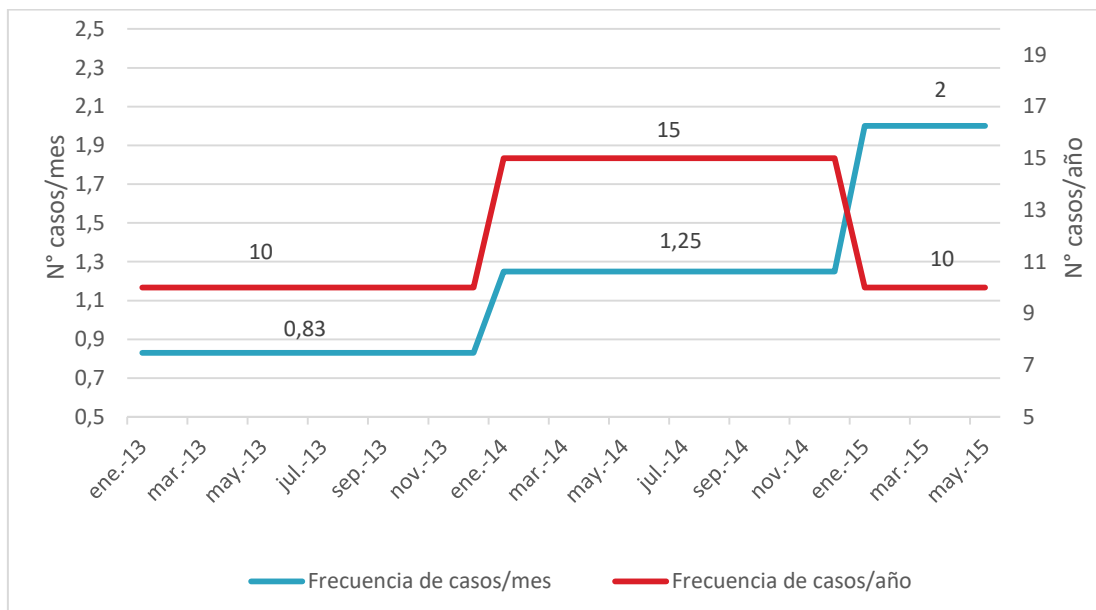
#### I. a. Características generales de la enfermedad

Se incluyeron un total de 35 pacientes en el estudio, el 57,1% (n=20) eran hombres. La edad media de la población fue de  $31,7 \pm 12$  años (mín. 18, máx. 62).

Con respecto al año de ingreso al hospital, en 2013 se diagnosticaron 10 casos de TB (28,5%). En 2014 se notificaron 15 casos (42,9%) y en 2015, 10 (28,6%).

Si consideramos el número de casos en relación a los meses de cada año en que se recolectaron datos, la frecuencia de casos aumentó gradualmente de 2013 a 2015: 0.83 casos/mes en 2013, 1.25 casos por mes en 2014 y 2 casos por mes en 2015. Gráfico 1.

Gráfico 1. Frecuencia de casos de TB entre 2013 y 2015

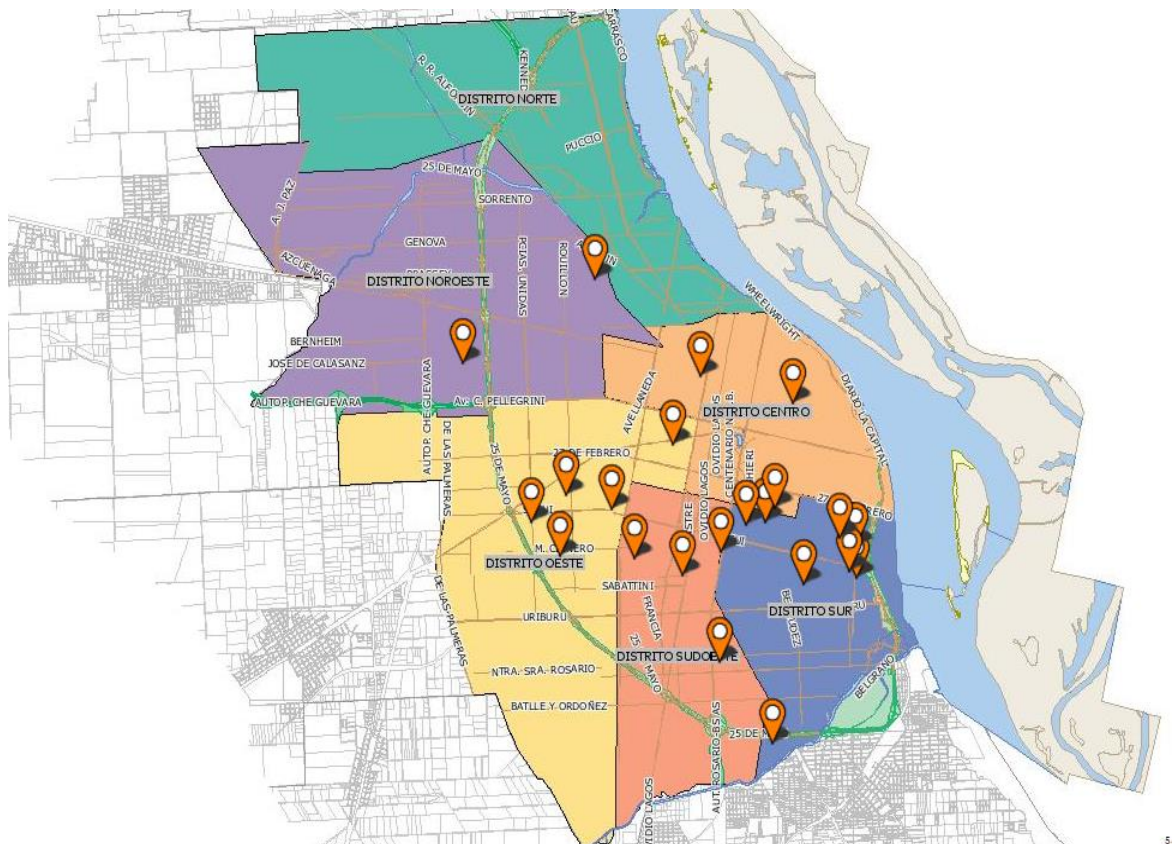


Se analizó la distribución de los casos por zonas según el domicilio registrado en las historias clínicas, detectándose la mayor cantidad de casos en el Distrito Sur de Rosario (8 casos) seguido del Distrito Oeste de la ciudad (5 casos). Los 3 casos de la localidad de Piñero y 2 casos registrados en el Distrito Centro de la ciudad de Rosario, correspondían a pacientes presos. Tabla 1. Gráfico 2.

Tabla 1. Distribución de casos de TB de nuestro hospital en el Departamento de Rosario

Localidad	Frecuencia
<b>ROSARIO</b>	
Distrito Sur	8
Distrito Oeste	5
Distrito Sudoeste	4
Distrito Centro	3
Distrito Noroeste	2
<b>PIÑERO</b>	3
<b>VILLA GOBERNADOR GALVEZ</b>	2
<b>ARROYO SECO</b>	1
<b>SITUACIÓN DE CALLE</b>	1
<b>DESCONOCIDO</b>	6
<b>TOTAL</b>	35

Gráfico 2. Distribución de casos de TB en la Ciudad de Rosario



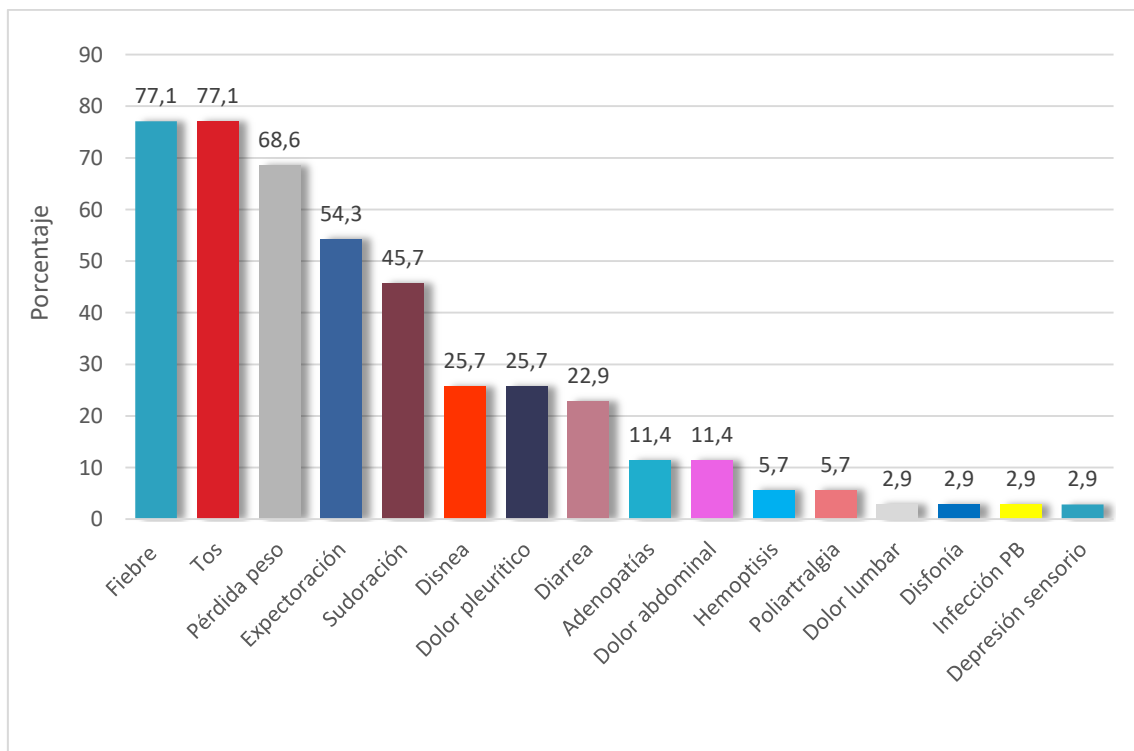
El tiempo de evolución del cuadro clínico fue mayor a 30 días en más de la mitad de los casos. Tabla 2.

Tabla 2. Tiempo de evolución del cuadro clínico

Tiempo de evolución	Frecuencia	Porcentaje
< 15 días	6	17,1%
15-30 Días	5	14,3%
>30 días	24	68,6%

Los motivos de consulta más frecuentes fueron fiebre, tos, pérdida de peso, expectoración y sudoración nocturna. Gráfico 3.

Gráfico 3. Motivos de consulta



De los 35 pacientes, el 45,7% (n=16) mostraban al ingreso imágenes radiológicas patológicas sospechosas de tuberculosis.

Las comorbilidades y hábitos de los pacientes se detallan en la tabla 3. Los más frecuentes fueron tabaquismo y adicción a drogas. Del total de pacientes, el 25,7% (n=9) no presentaba ninguna comorbilidad conocida.

Tabla 3. Comorbilidades y hábitos de los pacientes con TB

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
<b>Tabaquismo</b>	21	60%
<b>Adicción a drogas</b>	10	28,6%
<b>Etilismo crónico</b>	8	22,9%
<b>Diabetes</b>	5	14,3%
<b>Hipotiroidismo</b>	2	5,7%
<b>Hipertensión arterial</b>	1	2,9%
<b>Cáncer</b>	1	2,9%

En relación a la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, se encontró que el contacto con pacientes infectados, la coinfección con HIV, la adicción a drogas vía parenteral, el alcoholismo crónico y la residencia en instituciones eran los más frecuentes en estos pacientes. Se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de TB

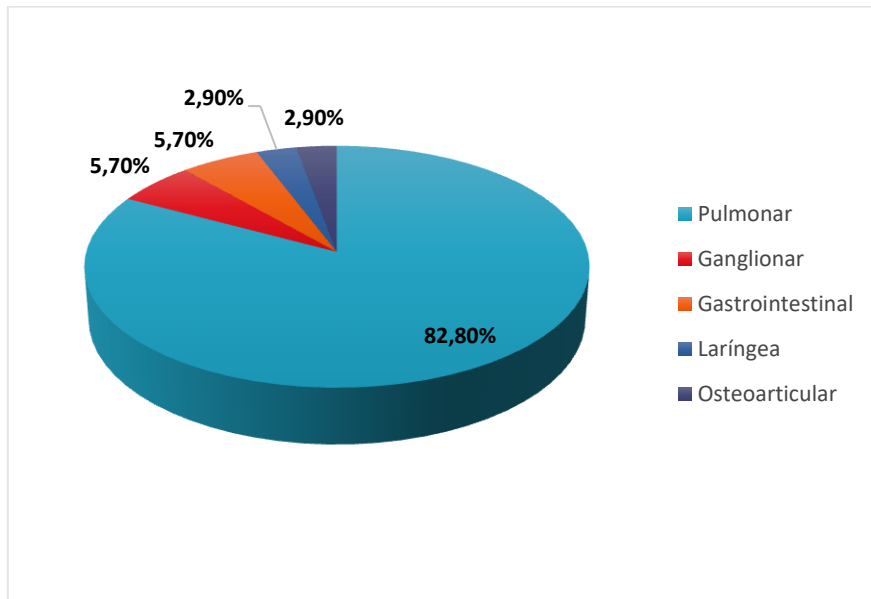
Factores de riesgo	Frecuencia	Porcentaje
<b>Contacto con TB</b>	13	37,1%%
<b>HIV</b>	11	31,4%
<b>Adicción a drogas</b>	10	28,6%
<b>Etilismo</b>	8	22,9%
<b>Institucionalizados</b>	8	22,9%
<b>Diabetes</b>	5	14,3%
<b>Tratamiento previo</b>	4	11,5%
<b>Cáncer</b>	1	2,9%
<b>Quimioterapia</b>	1	2,9%

En el 94,2% (n=33) se realizó la serología para HIV. Un 30% de ellos (n=11) era HIV positivo, de los cuales la mayoría (81,8%; n=9) se encontraba sin tratamiento. Asimismo, en sólo el 18% de los pacientes (n=2) se conocía el recuento de CD4, siendo éste <200/mm<sup>3</sup>.

Con respecto a los pacientes que habían realizado tratamiento previo para TB (n=4), el 75% (n=3) lo habían completado y el resto lo había abandonado.

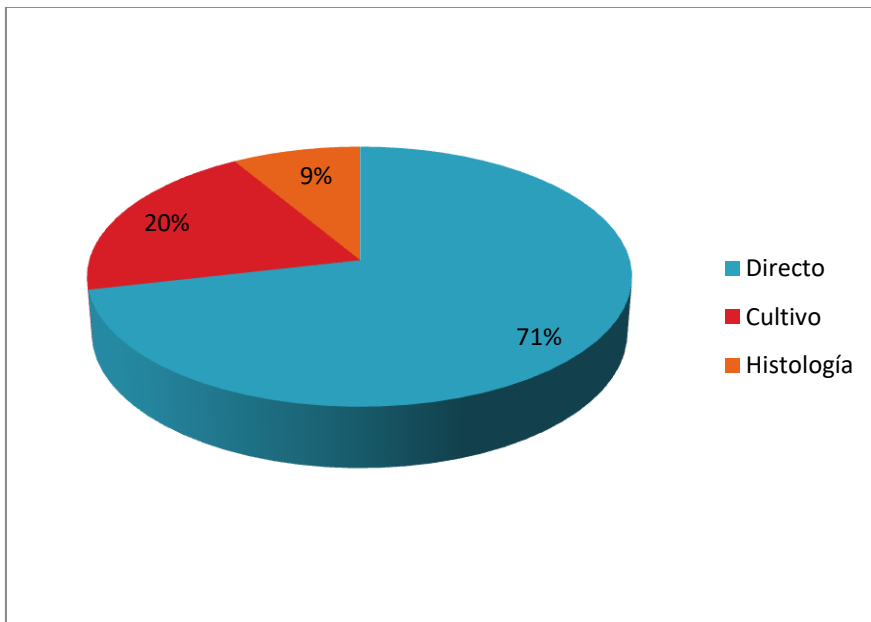
En cuanto a la localización de la tuberculosis, la más frecuente fue la pulmonar seguida de la ganglionar y gastrointestinal. Gráfico 4.

Gráfico 4. Localización de la TB



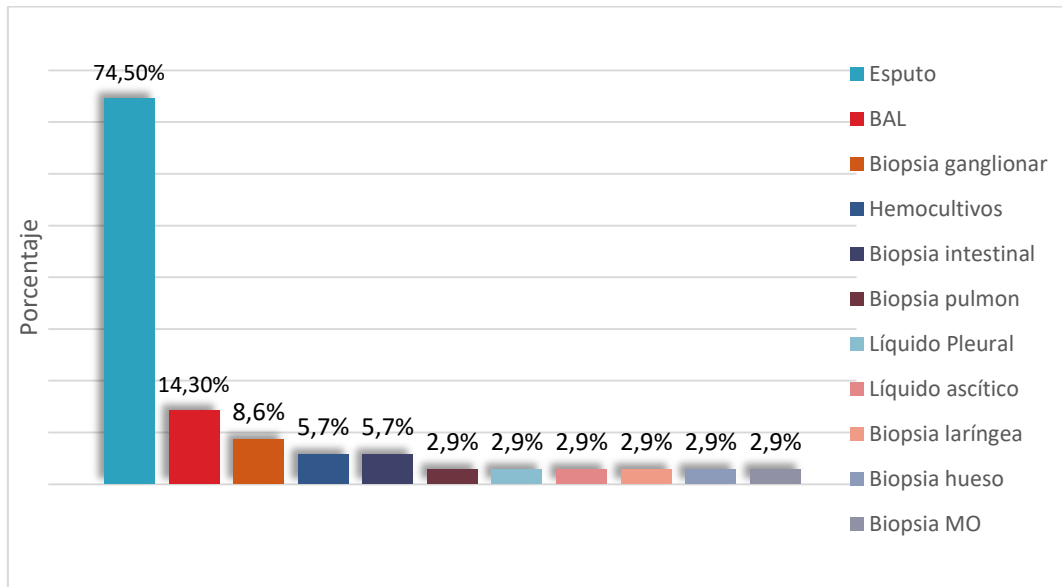
El diagnóstico se estableció por medio de baciloscopía en la mayoría de los casos y en el resto por cultivo e histología. Gráfico 5.

Gráfico 5. Métodos utilizados para el diagnóstico de TB



La mayoría de las muestras utilizadas para el diagnóstico fueron esputos y BAL. Gráfico 6.

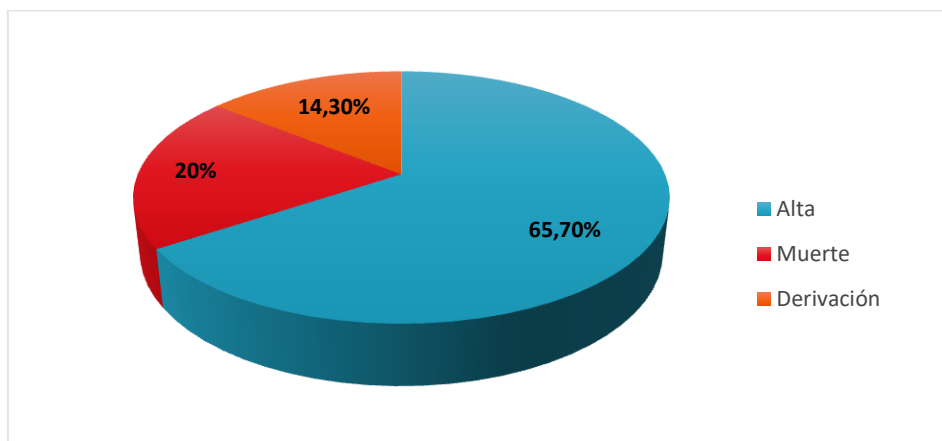
Gráfico 6. Muestras utilizadas para el diagnóstico de TB



Del total de pacientes, el 22,9% (n=8) requirieron internación en Unidad de Cuidados Intensivos.

En cuanto a la evolución, el 65,7% de los pacientes (n=23) fueron dados de alta; el 20% (n=7) falleció durante la internación y el 14,3% (n=5) de los pacientes fueron derivados a otra institución para continuar internación. Gráfico 7

Gráfico 7. Evolución de los pacientes con diagnóstico de TB



Las causas de muerte fueron: shock séptico (n=6) e insuficiencia respiratoria (n=1). Todos ellos requirieron internación en Terapia Intensiva (UTI).

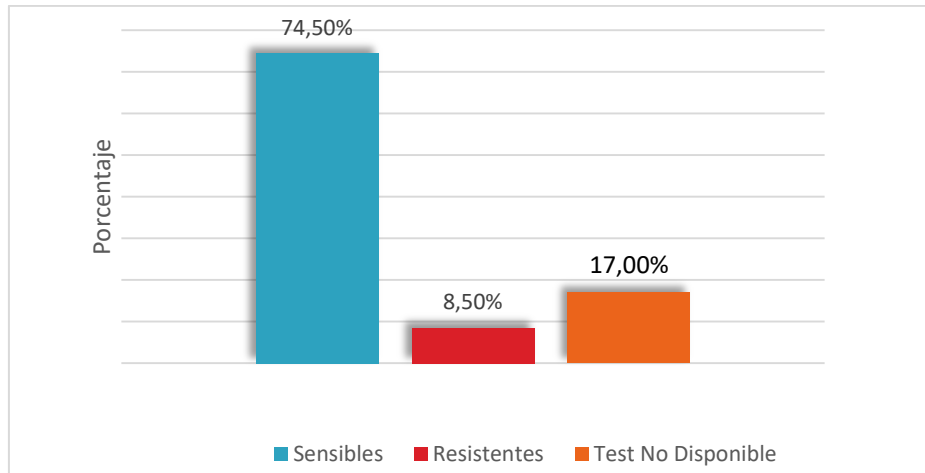
### I. b. Sensibilidad al tratamiento

Con respecto a la sensibilidad a los fármacos antituberculosos, el 74,5% pacientes (n=26) fueron sensibles al tratamiento de primera línea. El 8,5% (n=3) resultaron resistentes a isoniazida, rifampicina y pirazinamida, comportándose como TB MR según la definición. En un



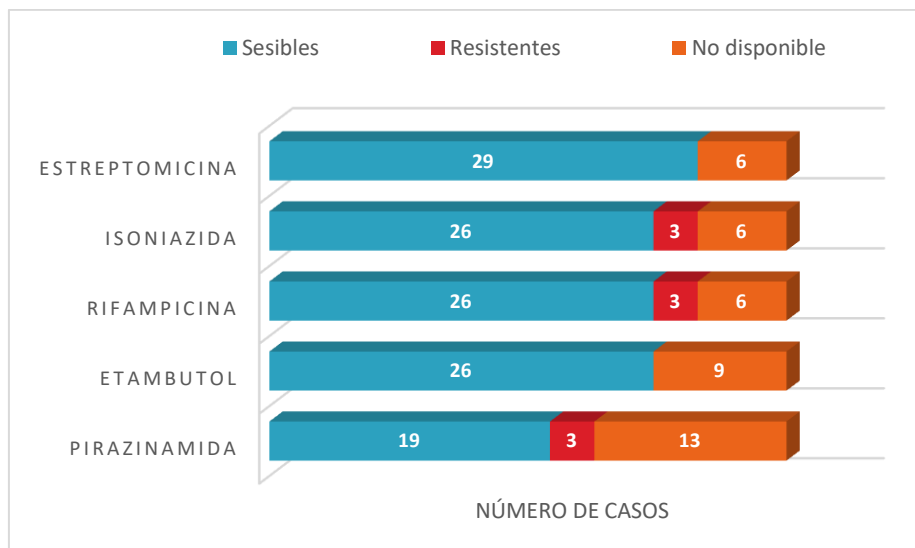
17% de los pacientes el test de sensibilidad no estaba disponible (porque no se realizó o porque la muestra resultó contaminada). Gráfico 8.

Gráfico 8. Sensibilidad al tratamiento de primera línea



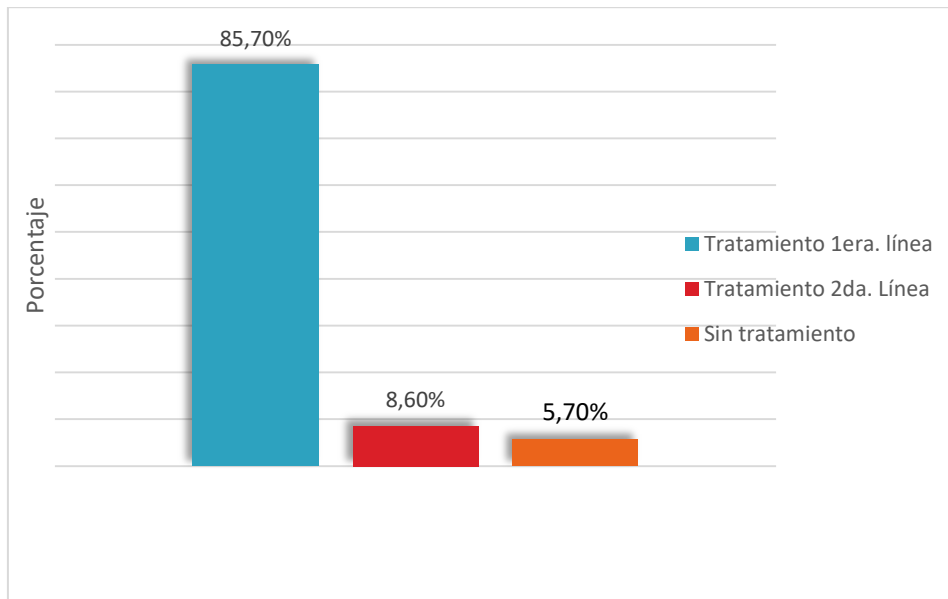
La mayor sensibilidad se demostró para estreptomicina (S) (n=29; 82,9%) y se registró la misma sensibilidad para isoniazida (H), rifampicina (R) y etambutol (E) (n=26; 74,3%). Sólo un poco más de la mitad de los pacientes mostró sensibilidad para pirazinamida (Z) (n=19; 54,3%). No se documentó resistencia a estreptomicina y etambutol. Gráfico 9.

Gráfico 9. Sensibilidad y resistencia de cada droga



En relación al tratamiento, 30 pacientes (85,7%) comenzaron tratamiento de primera línea con H, R, Z y E; y 2 pacientes (5,7%) no alcanzaron a iniciarlo debido a que fallecieron antes de confirmar el diagnóstico. Los restantes 3 pacientes (8,6%) realizaron tratamiento dirigido de segunda línea según sensibilidad, por cumplir con los criterios de TB MR; comprendido por levofloxacina, estreptomicina, cicloserina, etionamida y etambutol. Gráfico 10.

Gráfico 10. Tratamiento realizado



## II. ANALISIS COMPARATIVO

### II. a Según la presencia de coinfección por HIV

Se analizaron las diferencias en los hallazgos considerando dos grupos: infectados por TB con y sin coinfección por HIV.

Se hallaron diferencias en la presencia de tos que fue más frecuente en no coinfectados con HIV (87% vs 54,5%;  $p=0,05$ ; OR 2,7; IC 1,1-6,5) y en la aparición de diarrea que fue más frecuente en coinfectados ( $p=0,05$ ; OR 5.5; IC 1.01-30) como se observa en la tabla 6 y 7. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los síntomas en ambos grupos.

Tabla 6. Tos como síntoma de TB en pacientes HIV y no HIV

			HIV		Total
			no	si	
Tos	no	Recuento	3	5	8
		% dentro de HIV	13,0%	45,5%	23,5%
	Si	Recuento	20	6	26
		% dentro de HIV	87,0%	54,5%	76,5%
Total		Recuento	23	11	34
		% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7. Diarrea como síntoma de TB en HIV y no HIV

			HIV		Total
			no	si	
Diarrea	no	Recuento	20	6	26
		% dentro de HIV	87,0%	54,5%	76,5%
	si	Recuento	3	5	8
		% dentro de HIV	13,0%	45,5%	23,5%
<b>Total</b>		Recuento	23	11	34
		% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%

El esputo tuvo mayor rédito diagnóstico en pacientes sin infección por HIV ( $p=0,01$ ). Tabla 8.

Tabla 8. Esputo como método diagnóstico para TB en pacientes con y sin infección por HIV

			HIV		Total
			no	si	
Esputo	no	Recuento	3	6	9
		% dentro de HIV	13,0%	54,5%	26,5%
	si	Recuento	20	5	25
		% dentro de HIV	87,0%	45,5%	73,5%
<b>Total</b>		Recuento	23	11	34
		% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%

El diagnóstico por biopsia ganglionar se utilizó como método diagnóstico sólo en pacientes HIV ( $p=0,02$ ). Tabla 9.

Tabla 9. Biopsia ganglionar como método diagnóstico de TB en pacientes con y sin infección por HIV

			HIV		Total
			no	Si	
Ganglio	no	Recuento	23	8	31
		% dentro de HIV	100,0%	72,7%	91,2%
	si	Recuento	0	3	3
		% dentro de HIV	,0%	27,3%	8,8%
<b>Total</b>		Recuento	23	11	34
		% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%

El requerimiento de UTI fue más frecuente en pacientes con infección por HIV ( $p=0,05$ ; OR 5.5; IC 1.01-30), como se observa en la tabla 10.

Tabla 10. Requerimiento de UTI en pacientes con TB, con y sin coinfección con HIV

			HIV		Total
			no	si	
UTI	no	Recuento	20	6	26
		% dentro de HIV	87,0%	54,5%	76,5%
	si	Recuento	3	5	8
		% dentro de HIV	13,0%	45,5%	23,5%
Total		Recuento	23	11	34
		% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%

La mortalidad fue mayor en pacientes con diagnóstico de HIV ( $p=0,028$ ; OR 8.7; IC 1.3-57) como lo muestra la tabla 11.

Tabla 11. Mortalidad según coinfección o no con HIV

			muerte		Total
			,00	1,00	
HIV	no	Recuento	21	2	23
		% dentro de muerte	77,8%	28,6%	67,6%
	si	Recuento	6	5	11
		% dentro de muerte	22,2%	71,4%	32,4%
Total		Recuento	27	7	34
		% dentro de muerte	100,0%	100,0%	100,0%

En lo que respecta a la localización de la TB, hubo franco predominio de la localización pulmonar en pacientes HIV positivos aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,2$ ). Tabla12.

Tabla 12. Diferencias en la localización de la TB en pacientes HIV positivos y negativos

LOCALIZACIÓN	HIV		TOTAL
	NO	SI	
Pulmonar	19	8	29
Ganglionar	0	2	2
Gastrointestinal	1	1	2
Laríngea	1	0	1
Osteoarticular	1	0	1
TOTAL	22	11	35

## II.b. Según mortalidad

Al realizar el análisis comparativo entre los pacientes que murieron y aquellos que no, la presencia de diarrea se presentó como factor con asociación significativa ( $p=0,033$ /OR 8 IC 1.2-50). La presencia de esputo negativo ( $p=0,05$ ; OR 3.8; IC 1.05-14) así como la presencia de BAL positivo se asociaron a mayor mortalidad ( $P=0,044$ ; OR 9.7; IC 1.2-77). La derivación a UTI se asoció a un 100% de mortalidad ( $p < 0,001$ ; OR 8; IC 1.2-50). Quienes no realizaron tratamiento antibacilar durante la internación ( $p=0,011$ ) y los pacientes HIV positivos también tuvieron mayor mortalidad ( $p=0,02$ , OR 8.7, IC 1.3-57). No hallamos diferencias en el resto de las variables comparadas. Tablas 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19.

Tabla 13. Análisis comparativo entre subgrupos según Mortalidad (Sobrevivientes – No Sobrevivientes) y Diarrea, Esputo negativo, BAL positivo, Requerimiento de UTI, Falta de tratamiento y coinfección con HIV

Total N=35	Sobrevivientes n=28	No sobrevivientes n=7	Valor P
Diarrea	4 (14,3%)	4 (57,1%)	0,033
Esputo negativo	5 (17,9%)	4 (57,1%)	0,05
BAL positivo	2 (7,1%)	3 (42,9%)	0,044
Derivación a UTI	0 (0%)	7 (100%)	<0,001
Falta de tto antiTBC	0 (0%)	2 (28,6%)	0,011
Coinfección con HIV	8,7%	5 (45,4%)	0,02

Tabla 14. Asociación de diarrea y mortalidad

			muerte		Total
			no	si	
Diarrea	no	Recuento	24	3	27
		% dentro de muerte	85,7%	42,9%	77,1%
	si	Recuento	4	4	8
		% dentro de muerte	14,3%	57,1%	22,9%
Total		Recuento	28	7	35
		% dentro de muerte	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 15. Asociación de esputo negativo con mortalidad

			muerte		Total
			no	si	
Esputo	no	Recuento	5	4	9
		% dentro de muerte	17,9%	57,1%	25,7%
	si	Recuento	23	3	26
		% dentro de muerte	82,1%	42,9%	74,3%
Total		Recuento	28	7	35
		% dentro de muerte	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 16. Asociación entre BAL positivo y mortalidad

			muerte		Total
			no	si	
BAL	no	Recuento	26	4	30
		% dentro de muerte	92,9%	57,1%	85,7%
	si	Recuento	2	3	5
		% dentro de muerte	7,1%	42,9%	14,3%
Total		Recuento	28	7	35
		% dentro de muerte	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 17. Asociación entre requerimiento de UTI y mortalidad

			muerte		Total
			no	si	
UTI	No	Recuento	27	0	27
		% dentro de muerte	96,4%	,0%	77,1%
	si	Recuento	1	7	8
		% dentro de muerte	3,6%	100,0%	22,9%
Total		Recuento	28	7	35
		% dentro de muerte	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 18. Asociación entre la falta de tratamiento y mortalidad

			muerte		Total
			no	si	
tratamiento	1era. línea	Recuento	25	5	30
		% dentro de muerte	89,3%	71,4%	85,7%
	No tratamiento	Recuento	0	2	2
		% dentro de muerte	,0%	28,6%	5,7%
	2da. línea	Recuento	3	0	3
		% dentro de muerte	10,7%	,0%	8,6%
Total		Recuento	28	7	35
		% dentro de muerte	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 19. Asociación entre coinfección con HIV y mortalidad

			HIV		Total
			no	si	
evolución	alta	Recuento	17	5	22
		% dentro de HIV	73,9%	45,5%	64,7%
	defunción	Recuento	2	5	7
		% dentro de HIV	8,7%	45,5%	20,6%
	derivación	Recuento	4	1	5
		% dentro de HIV	17,4%	9,1%	14,7%
Total		Recuento	23	11	34
		% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%

### II. c. Según la presencia de resistencia al tratamiento

Al comparar al grupo de pacientes que mostraron resistencia a alguno de los fármacos con aquellos que no, los primeros recibieron en su totalidad el esquema con estreptomina, levofloxacina, etambutol, cicloserina y etionamida ( $p < 0,001$ ) y fueron más jóvenes con una media de edad de  $21,3 \pm 5,7$  años ( $p=0,02$ ). Tabla 20.

Tabla 20. Tratamiento de los pacientes con TB MR

			Resistencia		Total
			no	si	
tratamiento	1era. línea	Recuento	16	0	16
		% dentro de resistencia	94,1%	,0%	80,0%
	no	Recuento	1	0	1
		% dentro de resistencia	5,9%	,0%	5,0%
	2da. línea	Recuento	0	3	3
		% dentro de resistencia	,0%	100,0%	15,0%
<b>Total</b>		Recuento	17	3	20
		% dentro de resistencia	100,0%	100,0%	100,0%

No se pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables entre ambos grupos. Tabla 21.

Tabla 21. Características demográficas y clínicas de los pacientes con TBS Y TB MR

Características	Sensibles (n=26)	Resistentes (n=3)	P	Total (n=29)
SEXO				
Masculino	16	0		16
Femenino	10	3	0,7	13
EDAD	31,7	21,3	<b>0,02</b>	
HIV				
Negativo	17	3		20
Positivo	9	0	0,28	9
INSTITUCIONALIZADO				
No	19	2		21
Si	7	1	0,55	8
ALCOHOLISMO				
No	18	3		21
Si	8	0	0,44	8
TABAQUISMO				
No	10	2		12
Si	16	1	0,55	17
ADVI				
No	18	3		21
Si	8	0	0,54	8
DBT				
No	22	2		24
Si	4	1	0,38	5



CONTACTO CON PTE TB				
No	15	2		17
Si	11	1	0,65	12
TRATAMIENTO PREVIO				
No	24	2		26
Si	2	1	0,9	3
LOCALIZACIÓN				
Pulmonar	22	3		25
Extrapulmonar	4	0	1	4
TRATAMIENTO				
Primera Línea	26	0		26
Segunda Línea	0	3	<0,001	3
EVOLUCIÓN				
Alta	17	3		20
Derivación	5	0		5
Muerte	4	0	0,5	4

Si bien no se pudo demostrar diferencias significativas, los pacientes con TB MR comparten algunas características en común, como se observa en la Tabla 22.

Tabla 22. Características clínicas y demográficas de los pacientes con TB MR

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad</b>	18	28	18
<b>Año ingreso</b>	2015	2015	2014
<b>Serología HIV</b>	Negativa	Negativa	Negativa
<b>Comorbilidades/Hábitos</b>	DBT tipo 1	Ex tabaquista	-
<b>Factores de riesgo</b>	Institucionalizada DBT	Tratamiento previo completo	Contacto familiar con diagnóstico de TB
<b>Localización TB</b>	Pulmonar	Pulmonar	Pulmonar
<b>RX/TAC compatible</b>	Caverna LSD	No	Caverna LSD
<b>Muestra</b>	BAL	Espuito	Espuito
<b>Método diagnóstico</b>	Cultivo	Bacilosκόpico	Bacilosκόpico
<b>Resistencia tratamiento</b>	H, R, P	H, R, P	H, R, P
<b>Tratamiento 2da línea</b>	Levofloxacina, estreptomina, etambutol, cicloserina, etionamida	Levofloxacina, estreptomina, etambutol, cicloserina, etionamida	Levofloxacina, estreptomina, etambutol, cicloserina, etionamida
<b>Evolución</b>	Alta	Alta	Alta

## **DISCUSIÓN**

### **I. Características demográficas y clínicas de la población en estudio**

En nuestro estudio hallamos un total de 35 casos de tuberculosis en el Hospital Provincial de Rosario en el período comprendido entre enero de 2013 a mayo de 2015, con un promedio de 11.2 casos por año. Al analizar la frecuencia de casos mes a mes, la tendencia fue un aumento del número de casos anuales durante dicho período, contrariamente a lo que sucede a nivel provincial y nacional, donde el número de casos notificados de TB en los últimos años se encuentra en descenso.<sup>22,24</sup>

Un poco más de la mitad de los pacientes eran hombres y la edad media de la población fue de 31,7±12 años, coincidiendo con los datos estadísticos nacionales y mundiales.<sup>19,22,24,25,26</sup> También en la mayoría de los trabajos realizados sobre tuberculosis, se observa un claro predominio del sexo masculino, aunque existe disparidad en la edad media de la población estudiada.<sup>28,29,30,31</sup> Sin embargo, en la mayoría de los trabajos, existe como común denominador, la prevalencia de esta enfermedad en adultos jóvenes (20-40 años). Esto indica que la población más afectada es la adulta, especialmente los hombres en sus años económicamente productivos, lo que aumenta aún más los costos sociales de tuberculosis, especialmente en los países más pobres.

El Hospital Provincial de Rosario (HPR) es un hospital público general dependiente del Ministerio de Salud de la provincia de Santa Fe. Tiene a cargo la población que corresponde al Distrito Sur y Sudoeste de la ciudad, incluyendo más de 10 Centro de Atención Primaria provinciales de esos distritos; y es además, el hospital de referencia de más de 40 localidades del Nodo Rosario comprendido por: Subregión Departamento Rosario, Subregión Departamento Constitución; Subregión Casilda, Chabás y Arteaga.

Teniendo en cuenta el área de referencia de nuestro hospital, la mayor cantidad de casos notificados en la ciudad de Rosario, provenían del Distrito Sur; y fuera de la ciudad, el mayor registro fue en la Localidad de Piñero debido a que los pacientes que son derivados de dicha zona se encuentran privados de la libertad en un penal ubicado allí.

Con respecto al tiempo de evolución del cuadro y coincidiendo con la definición de TB, la mayoría de los pacientes referían más de 30 días del comienzo de los síntomas. Los motivos de consulta más frecuentes fueron: pérdida de peso, fiebre, tos, expectoración y sudoración nocturna, síntomas asociados principalmente al compromiso pulmonar, lo cual se ve reflejado en el predominio de dicha localización. En otro estudio realizado en Colombia, también se demostró que la mayoría de los pacientes manifestaban síntomas con más de 2 meses de evolución y los síntomas más frecuentes descriptos fueron similares a los hallados en nuestro estudio.<sup>32</sup>

Del total de pacientes con diagnóstico de TB, el 88,5% se trataba de casos nuevos y el resto tenía el antecedente de tratamiento previo. De estos últimos, el 75% lo había completado y el resto lo había abandonado. Otros estudios, a diferencia de lo hallado en el nuestro, reportan menor porcentaje de casos nuevos.<sup>28,30</sup> En un trabajo realizado en Brasil, con mayor número de pacientes y durante un período de tiempo más prolongado, se reportó un 41% de pacientes con tratamiento previo, algo superior comparado con nuestro estudio.<sup>30</sup>

Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad más frecuentes fueron: antecedente de contacto con casos de TB, inmunodeficiencia por HIV, la adicción a drogas parenterales y etilismo, residencia en geriátricos o cárceles, diabetes mellitus y tratamiento previo para TB. En el estudio de Caliri y cols.<sup>30</sup> hallaron como factor de riesgo significativo, el alcoholismo y en menor medida la diabetes y el SIDA. Existe una creciente evidencia de que la diabetes mellitus es un factor de riesgo importante para la tuberculosis<sup>33,34</sup> y podría afectar tanto la presentación de la enfermedad como la respuesta al tratamiento.<sup>35,36</sup>

En este estudio se pudo comprobar que en el 82% de los pacientes, la forma más frecuente de TB fue la pulmonar, coincidiendo con otros trabajos sobre tuberculosis encontrados en la literatura.<sup>28,29,30</sup>

Lo mismo se puede observar en los datos analizados por el Ministerio de Salud de la Nación en base a la notificación de casos de TB en Argentina<sup>22,24</sup> donde también la incidencia de casos de TBP es mayor tanto a nivel nacional como en la Provincia de Santa Fe, y en la ciudad de Rosario, con porcentajes similares a lo hallado en nuestro estudio. La mayoría de los casos pulmonares fueron diagnosticados a través del examen directo de esputo, lo cual también coincide con los datos oficiales provinciales y nacionales.<sup>22,24</sup>

El predominio de la forma pulmonar, confirmada por examen directo de la expectoración, pone en evidencia la falta de control de la propagación de la enfermedad, ya que constituye la forma que disemina el bacilo de la tuberculosis poniendo en riesgo de infectarse a la población sana.

En cuanto a los casos extrapulmonares, en nuestro estudio se encontró que la mayoría de los casos se trataba de TB ganglionar y gastrointestinal lo cual concuerda con la literatura donde se describe que la afectación ganglionar es la más frecuente<sup>4,5,6,9,26</sup>, mientras que en algunos estudios realizados, no hay coincidencias con respecto a nuestros resultados.<sup>28,30,32</sup> Algunos de estos trabajos no comparten las mismas definiciones, ya que consideran a la TB miliar y pleural como extrapulmonar, independientemente del compromiso pulmonar, lo cual puede explicar las discrepancias con nuestros hallazgos.

El método diagnóstico más redituable fue la baciloscopía, seguida por el cultivo y la histología. De las muestras utilizadas, el esputo y el lavado broncoalveolar (BAL) fueron los más significativos coincidiendo con el predominio de TB pulmonar. En otros estudios también se encontró que el método diagnóstico más utilizado fue el esputo, siendo éste el principal examen diagnóstico de TBP, y el BAL.<sup>30,32,37</sup>

## **II. Coinfección con HIV**

Existe clara evidencia de la asociación entre la TB y la infección por el HIV. El 60-75% de los pacientes con sida desarrollan tuberculosis y la prevalencia de infección por HIV es mayor en pacientes con tuberculosis que en la población general. Sabemos que los pacientes HIV con inmunodepresión severa tienen mayor riesgo de enfermedades oportunistas y mayor mortalidad, especialmente si no han comenzado el tratamiento antirretroviral.

En nuestro estudio, el 30% de los pacientes eran HIV positivos. En los que se conocía el nivel de CD4, estaba por debajo de 200/mm<sup>3</sup>, reflejando el estadio avanzado de la enfermedad. De ellos, la mayoría se encontraba sin tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico de TB. En otros estudios, la coexistencia de HIV y TB se reportó en un porcentaje parecido al

hallado en el nuestro.<sup>28,32,38</sup> En un solo trabajo se describe el nivel de CD4 de los pacientes con HIV, los cuales presentaban un estado de inmunosupresión similar al de nuestros pacientes.<sup>38</sup>

Tal y como lo describe la literatura, la TB subclínica o asintomática, con hallazgos negativos en el directo de esputo y en la radiografía de tórax y cultivos positivos, son características comunes de la asociación con HIV.<sup>13</sup> En los países donde la prevalencia de HIV es alta, el aumento de casos con esputo negativo contribuye sustancialmente en el retraso del diagnóstico.

Pudimos observar en nuestro estudio, que los pacientes inmunocompetentes con sospecha de TB presentaban un cuadro más florido, siendo la tos el motivo de consulta más frecuente y el directo de esputo positivo en mayor proporción comparado con los pacientes HIV, con diferencias estadísticamente significativas. En el estudio de Cruz Campos y cols., si bien no se pudo demostrar una asociación estadísticamente significativa entre HIV y esputo negativo, se encontró que la tos se asociaba con esputo positivo, de manera significativa.<sup>39</sup> Mientras que en el estudio de Manosuthi y cols., en coincidencia con nuestros resultados, existe una clara relación de esputo negativo y coinfección con HIV.<sup>38</sup>

Por otro lado, observamos que la diarrea como síntoma de presentación de la enfermedad, fue más frecuente en pacientes HIV positivos en comparación con el resto de los pacientes, también con diferencias significativas. Esto refleja el compromiso sistémico de estos pacientes, así como lo inespecífico de la presentación clínica, tal como lo explica la literatura.<sup>13</sup>

Si bien la TB extrapulmonar es más frecuente en los pacientes HIV positivos, no hubo diferencias significativas con el resto de los pacientes. Sin embargo, se halló que la biopsia ganglionar se realizó exclusivamente en los pacientes HIV, ya que la localización ganglionar fue más frecuente en estos pacientes, con diferencias estadísticamente significativas.

Encontramos que la condición de ser portador del virus HIV se asoció con mala evolución durante la internación, con mayor requerimiento de terapia intensiva y mayor mortalidad, con resultados estadísticamente significativos. Esto también se correlaciona con lo hallado en la bibliografía.<sup>1,6</sup>

### **III. Tuberculosis Multirresistente**

La OMS, declaró en el último reporte sobre tuberculosis un total de 480.000 casos de TB MR a nivel mundial. De éstos, la mayoría (20,5% de los casos de TB) correspondía a casos previamente tratados.<sup>19</sup>

Estudios internacionales han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de TB MR: tratamiento previo para TB, pobre adherencia al esquema terapéutico, regímenes inadecuados y esputo positivo al final del segundo y tercer mes de tratamiento. Además, ciertas características de los pacientes como la coinfección con HIV, el abuso de alcohol y otras drogas, y la edad más joven se cree que también podrían influir en la resistencia a los medicamentos.<sup>40</sup>

Con respecto a nuestro trabajo, el test de sensibilidad se realizó en el 83% de los pacientes, lo cual es una cifra representativa dado el pequeño número de la muestra de este estudio. Comparado con otros trabajos<sup>30,37</sup> el porcentaje de test de sensibilidad que estuvo disponible fue mucho menor.

Se notificaron 3 casos de TB MR, lo que corresponde al 10,3% de los pacientes en quienes estuvo la sensibilidad disponible. Si comparamos nuestros resultados, encontramos que en estudios realizados en Brasil (Rio de Janeiro)<sup>37</sup> y Portugal<sup>40</sup> el porcentaje de pacientes resistentes fue similar, mientras que en otro estudio realizado en San Pablo<sup>30</sup> y en China<sup>41</sup> la proporción de pacientes con TB MR fue mucho mayor.

De los pacientes resistentes en nuestro estudio, un tercio corresponden a pacientes que fueron previamente tratados con fármacos de primera línea y el resto a casos nuevos. En un estudio realizado en el Hospital Muñiz de Buenos Aires, se observó una situación inversa, ya que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de TB MR correspondían a casos con resistencia adquirida.<sup>42</sup>

Cabe destacar que los pacientes con TB MR eran más jóvenes en comparación con los TB sensibles coincidiendo con lo mencionado anteriormente, e iniciaron la primera fase de tratamiento con levofloxacina, estreptomina, cicloserina, etionamida y etambutol como sugiere la bibliografía<sup>1,3,4,6,12,13,14,15,16,17,18</sup>, con diferencias significativas. De acuerdo con el estudio de Palmero y cols.<sup>25</sup> en donde tanto los casos de TB MR como de TB sensible (TBS) también afecta a adultos jóvenes, los resultados arrojan que el promedio de edad es menor entre los pacientes con TBS, contrariamente a lo hallado en nuestro estudio y a lo mencionado por la bibliografía.

Si bien en el resto de las variables, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en este grupo de pacientes se pudo observar que, a diferencia de lo que se podría esperar, todos tenían serología negativa para HIV y predominaba el sexo femenino. Esto contrasta con lo hallado tanto en la literatura como en otros estudios en los cuales, si bien no se demostró diferencias estadísticamente significativas, la mayoría de los pacientes con TB MR son hombres y portadores de HIV.<sup>21,38,40</sup>

También, en todos los casos la localización fue pulmonar, como hemos encontrado en otras publicaciones<sup>42</sup>, y compartían el mismo patrón de resistencia. Más de la mitad de los pacientes con TB MR tenían baciloscopios positivos de esputo, hecho que contribuye a la transmisión de la enfermedad y de las cepas resistentes.

Como otros factores de riesgo para desarrollar resistencia a los fármacos de primera línea, presentaban Diabetes tipo I, contacto con portador de TB, tratamiento previo (completo) para TB y residencia en institución. En algunos estudios, se pudo demostrar que la Diabetes Mellitus y el tratamiento previo son factores independientes que se asocian a TB MR.<sup>38,40,43</sup> Asimismo, en otro trabajo realizado en Brasil, se demostró que la resistencia al tratamiento se asocia con infección por HIV y con el antecedente de tratamiento previo para TB de manera significativa<sup>37</sup>, hallazgo que no se pudo demostrar en nuestro estudio.

Si comparamos nuestros resultados con los datos locales y provinciales, según el Programa Provincial de Control de Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis<sup>23</sup>, en el período comprendido entre 2013 y 2015 se notificaron un total de 51 casos de TB MR en toda la Provincia de Santa Fe, de los cuales el 80% correspondían a casos nuevos, y el resto a casos tratados previamente, lo cual refleja una situación similar a lo observado en este estudio. Del total de pacientes notificados como TB MR, más de la mitad eran provenientes de la ciudad de Rosario.

#### **IV. Tratamiento y evolución**

El 94% de los pacientes iniciaron tratamiento durante la internación, siendo una proporción mayor a la observada en otros estudios.<sup>28</sup> Más de la mitad realizó tratamiento de primera línea y en los casos confirmados de TB MR, se realizó tratamiento de segunda línea dirigido según sensibilidad.

La falta de inicio de tratamiento durante la internación se asoció con peor pronóstico, ya que estos pacientes tuvieron mayor mortalidad con diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a la evolución de los pacientes, la mayoría fue dado de alta luego de comenzado el tratamiento antibacilar. Muchos de ellos fueron contactados por Asistencia Social con su Centro de Salud de referencia para continuar el tratamiento supervisado, mientras que otros pacientes fueron derivados a otras instituciones luego del diagnóstico, motivo por el cual se perdió el seguimiento de esos pacientes.

#### **V. Mortalidad**

El 20% de los pacientes fallecieron durante la internación. Se ha observado un porcentaje similar en otro estudio.<sup>28</sup> Las causas de muerte fueron shock séptico e insuficiencia respiratoria. En el estudio de Souza Rocha también se observó como principales causas de muerte aquellas relacionadas con el aparato respiratorio (insuficiencia respiratoria, neumonía) y con infecciones (asociadas al sida o sepsis).<sup>44</sup>

En este estudio se encontró que la diarrea, el esputo negativo, BAL positivo, el requerimiento de internación en terapia intensiva, la falta de inicio de tratamiento antibacilar y la coinfección con HIV se asociaron con mayor mortalidad, con resultados estadísticamente significativos. Un estudio realizado en Tailandia, también coincidió que los pacientes HIV tenían mayor mortalidad, no sucedió lo mismo con el resto de las variables.<sup>38</sup> Por otro lado, Cruz Campos y cols. no pudieron demostrar que el esputo negativo se asocie con mayor mortalidad.<sup>39</sup>

Un estudio realizado en China, uno de los países con mayor incidencia de TB MR, describe que la mortalidad en pacientes con TB MR fue aproximadamente cinco veces mayor que los pacientes no TB MR, y que el nivel educativo bajo y haber recibido tratamiento previo para TB también fueron predictores de mortalidad, no coincidiendo con lo hallado en nuestro estudio.<sup>41</sup>

## **CONCLUSIÓN**

En este trabajo se encontró que en pacientes inmunocompetentes, la tos fue el síntoma más frecuente de presentación de la TB, mientras que en los pacientes HIV positivos el síntoma más representativo fue la diarrea.

La TBP fue la localización más predominante, mientras que la TB ganglionar y gastrointestinal fueron más frecuentes a nivel extrapulmonar, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos comparados. Sin embargo, la biopsia ganglionar fue el método más utilizado en los pacientes HIV positivos, con resultados estadísticamente significativos.

Con respecto a la frecuencia de casos de TB MR en nuestro medio hospitalario, la décima parte de los pacientes resultaron TB MR. Como únicas diferencias estadísticamente significativas se encontró que estos pacientes eran más jóvenes y todos realizaron tratamiento de segunda línea en comparación con los pacientes sensibles. Por otro lado, si bien no fue significativo, nos parece interesante destacar el predominio en el sexo femenino, la localización pulmonar y la presentación en pacientes inmunocompetentes contrariamente a lo que se describe en la literatura y en otros trabajos sobre TB. La mayoría de ellos presentaron esputos positivos, lo cual es un factor de alto riesgo para la transmisión de la enfermedad.

Los principales factores de riesgo asociados con TB en general fueron: contacto con pacientes con TB, la coinfección con HIV, la adicción a drogas vía parenteral, el alcoholismo crónico y la residencia en instituciones. Mientras que en los pacientes con TBMR fueron: antecedente de tratamiento previo, contacto con TB, diabetes mellitus y vivir en institución.

El esputo negativo, el BAL positivo, el requerimiento de UTI, la coinfección con HIV y la falta de inicio del tratamiento antibacilar se asoció a mayor mortalidad. El porcentaje de mortalidad en nuestro estudio, fue similar al hallado en otros trabajos y muchas de las variables asociadas coinciden con lo descrito en la literatura.

Esperamos que el presente estudio contribuya a ampliar los conocimientos sobre la epidemiología de la tuberculosis en los hospitales generales, principalmente en nuestro país en donde la carga de la enfermedad aún se considera significativa. Consideramos que es necesario continuar realizando este tipo de investigaciones en cada uno de los hospitales de la ciudad, como así también a nivel provincial, para conocer la epidemiología local y tomar consciencia sobre la magnitud del problema, ya que lejos de ser una enfermedad erradicable, estamos frente a un grave problema de Salud Pública que viene tomando cada vez más relevancia como es la TB MR.

En base a lo descrito, surge la continua necesidad de mejora en la organización administrativa de la contrarreferencia de pacientes de tal modo que se establezca el seguimiento adecuado de los pacientes a quienes se les diagnostica y se les inicia un esquema antituberculoso, con el fin de evitar favorecer la multirresistencia.

Sería interesante realizar un trabajo con el mismo seguimiento por un período mayor de tiempo para ampliar la muestra y poder sacar otras conclusiones.

## **ANEXO**

### **I. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA TB**

#### **I.a. TRATAMIENTO DE TB PULMONAR Y PLEURAL:**

-*Fase intensiva*: dos meses de tratamiento con H R Z E en forma diaria que incluye 60 tomas

-*Fase de consolidación*: cuatro meses de H R en forma diaria que corresponde a 120 tomas, o en forma intermitente (3 veces por semana), sólo si es supervisado y que corresponde a 48 tomas.

Este esquema se aplica a los casos de TB que no han recibido tratamientos previos o que lo hayan recibido por un período inferior a un mes.<sup>1,4,6,15</sup>

La fase intensiva suele extenderse hasta 3 meses si la baciloscopía persiste positiva al segundo mes.<sup>6</sup>

Dosis:

Isoniazida: 5 mg/kg/día o 300 mg/día vía oral (VO).

Rifampicina: 10 mg/kg/día o 600 mg/día VO.

Pirazinamida: 25 mg/kg/día VO.

Etambutol: 20 mg/kg/día VO.

Cuádruple asociación (comprimidos a dosis fijas): H 75 mg/día, R 300 mg/día, Z 400 mg/día, E 275 mg/día.

#### **I.b. TRATAMIENTO DE LA TB PULMONAR GRAVE, EXTRAPULMONAR Y DISEMINADA:**

Se recomienda una fase de consolidación más prolongada, entre 7-10 meses con H R diaria.<sup>1,4,6</sup>

#### **I.c. TRATAMIENTO DE LA TB EN PACIENTES HIV POSITIVOS:**

La duración del tratamiento se extiende a 9 meses a expensas de la segunda fase.<sup>15,30</sup>

No deben emplearse regímenes intermitentes en pacientes con niveles de CD4 menores de 200/ml.

Indicar tratamiento antirretroviral en todos los pacientes con HIV dentro de las primeras 8 semanas de la iniciación del tratamiento de la tuberculosis.<sup>12,30</sup>

#### **I.d. TRATAMIENTO DE LA TB MR:**

-*Fase intensiva*: de por lo menos 6 meses que incluye al menos cuatro drogas: un agente parenteral (amikacina, capreomicina, kanamicina, estreptomycin), una fluoroquinolona (levofloxacin o moxifloxacin), algún fármaco de primera línea si fuera sensible (pirazinamida o etambutol); y etionamida, cicloserina o ácido paraaminosalicílico (PAS).

-*Fase de continuación* con los mismos fármacos orales, suspendiendo el inyectable.



La duración total del tratamiento debe ser, como mínimo, de 20 meses a partir de obtener el primer cultivo negativo, para los pacientes que no han recibido tratamiento previo de TB MR.<sup>1,3,4,6,12,13,14,15,16,17,18</sup>

Cuando se inicia o se modifica un tratamiento, siempre hay que tratar de emplear al menos 3 drogas no utilizadas anteriormente a las cuales haya sensibilidad demostrada in vitro. Una de esas drogas debe ser un agente inyectable.

No debe utilizarse tratamiento intermitente en pacientes con TB MR a excepción de los inyectables después de un período inicial (usualmente a los 2 o 3 meses) de tratamiento diario.

No utilizar fármacos a los que el aislado de M. Tuberculosis sea resistente.

No es conveniente utilizar estreptomina como inyectable si existe disponibilidad de otro agente.<sup>1,6</sup>

Dosis:

Kanamicina, Estreptomina, Amikacina o Capreomicina 15mg/kg/día vía endovenosa (EV) o intramuscular (IM), 3-5 veces por semana.

Levofloxacina 750 mg/día VO, Moxifloxacina 400 mg/día VO.

Cicloserina 10-15 mg/kg/día VO (5 veces por semana).

Etionamida 15 mg/kg/día VO (5 veces por semana).

PAS 200 mg/kg/día VO.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Ellner JJ. Tuberculosis. En: Goldman L, Schafer AI, editores. Cecil y Goldman Tratado de Medicina Interna. 24<sup>a</sup>ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1943-52.
- 2- Ministerio de Salud de la Nación. Situación de la Tuberculosis. Edición especial 2009. Boletín Epidemiológico Periódico N°46. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/saladesituacion/boletines\\_epidemiologia/pdfs/BEP46\\_TBC\\_in tb.pdf](http://www.msal.gov.ar/saladesituacion/boletines_epidemiologia/pdfs/BEP46_TBC_in tb.pdf)
- 3- Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. Mycobacterium Tuberculosis. En: Mandell GL, Bennett ME, Dolin, R editores. Enfermedades Infecciosas, principios y práctica. 7<sup>ma</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 3126-61.
- 4- Raviglioni CM, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 18<sup>a</sup> ed. México DF: Mc Graw Hill Interamericana; 2012. p. 1340-59.
- 5- Ruis Manzano J, Cardona Iglesias PJ, Cayla Buqueras J, Ausina Ruiz V. Tuberculosis. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editores. Medicina Interna. 15<sup>a</sup>ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2321-31.
- 6- Aidar O, Ambroggi M, Arévalo Jave J, Brian MC, Canedo E, Cufre M et al. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la Tuberculosis. Buenos Aires: Hospital Francisco Javier Muñiz e Instituto Vaccarezza; 2010.
- 7- Martinez Alfaro E, Mateos Rodriguez F, Blanch Sancho JJ, Salinas Botrán A, García Sanchez M. Tuberculosis extrapulmonar. Formas clínicas. Medicine. 2010; 10(56):3820-9.
- 8- Álvarez R, Calabrese C, Zerbini E, Bossio JC, Darnaud RM, Fernández H et al. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni". Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. 2013.
- 9- Fortún J, Dávila PM, Rodríguez JM, Navas E, Moreno S. Infección por Mycobacterium Tuberculosis. Medicine. 2010; 10(56):3808-19.
- 10- Muñoz L, Casal M. Protocolo terapéutico de la tuberculosis pulmonar. Medicine. 2006; 9(56): 3661-64.
- 11- Bossio JC, Arias SJ, Fernández HR. Tuberculosis en Argentina: desigualdad social y de género. Salud colectiva. 2012; 8 (Supl 1):S77-S91.
- 12- Rodríguez JC, Irazoqui P. Guías para el manejo de la tuberculosis resistente. OMS 2011. Rev Chil Enf Respir 2012; 28: 153-158.
- 13- Alimuddin MD, Raviglione MD, Hafner MD, Von Reyn, MD. Tuberculosis. N Engl J Med. 2013; 368: 745-755.
- 14- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
- 15- Abbate E, Ballester D, Barrera L, Brian MC, Echazarreta A, Gaitán C et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. Rev Arg Med Resp 2009; 9: 61-99.
- 16- Casal M, Gutierrez J, Ruiz P. Protocolo de tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Medicine. 2006; 9(56): 3668-70.
- 17- Horsburgh CR, Barry CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. N Engl J Med 2015; 373: 2149-60.

- 18- Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, Floyd K, Jaramillo E, Lönnroth K et al. MDR Tuberculosis – Critical Step for Prevention and Control. *N Engl J Med* 2010; 363: 1050-8.
- 19- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/es](http://www.who.int/tb/publications/global_report/es)
- 20- World Health Organization. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2006. The Stop TB Strategy. WHO/htm/stb/2006.37. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/2006/stoptb\\_strateby\\_sp.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2006/stoptb_strateby_sp.pdf)
- 21- Alianza Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud. Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2006-2015 (WHO/HTM/STB/2006,35). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006.
- 22- Ministerio de la Salud de la Nación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Emilio Coni”, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS). Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Situación epidemiológica de la Tuberculosis en Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015.
- 23- Dirección de Promoción y Prevención de la Salud, Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. Programa Provincial de Control de Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis.
- 24- Ministerio de la Salud de la Nación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Emilio Coni”, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS). Notificación de casos de Tuberculosis en la República Argentina, período 1980-2012. Buenos Aires: Ministerio de la Salud de la Nación; 2013.
- 25- Domingo Palmero L, Cusmano Z, Bucci M, Romano S, Ruano J, Waisman. Infecciosidad y virulencia de la tuberculosis multirresistente o sensible a drogas antituberculosas en contactos adultos. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2002; 62: 221-225.
- 26- Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación. Enfermedades infecciosas, Tuberculosis. Guía para el equipo de salud Nro. 3 (2da edición); 2015. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia\\_de\\_diagnostico\\_tratamiento\\_y\\_preencion\\_de\\_la\\_tuberculosis\\_2015.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia_de_diagnostico_tratamiento_y_preencion_de_la_tuberculosis_2015.pdf)
- 27- Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis – Revisión 2013. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/definitions/es>.
- 28- Goncalves BD, Cavallini LT, Valente JG. Epidemiological monitoring of tuberculosis in a general teaching hospital. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(3): 347-355.
- 29- Chirico C, Sanjurjo M, Iribarren S, Appendino A, Zerbini E y Etchevarria M. Tendencia de la Tuberculosis en la Región Sanitaria V d la Provincia de Buenos Aires, años 2000-2011. *Medicina (B Aires).* 2015; 75(3): 147-154.
- 30- Caliarí JS, Figueiredo RM. Perfil de pacientes com tuberculose internados em hospital especializado no Brasil. *Rev Panam Infectol.* 2007; 9(4): 30-35.
- 31- Soler Rangel L, García Viejo MA, Jaras Hernández MJ, Vidal Pérez JL, López Mesonero O, Noguerado Asensio A. Analysis of population attended in a tuberculosis unit in Madrid. Evolution and impact of immigration from 1997 to 2006. *Rev Clin Esp.* 2009; 209(10):467-477.
- 32- Díaz ML, Muñoz S, García LB. Tuberculosis en el Hospital Universitario San José, Popayán, 1998-2000. *Biomédica* 2004; 24(supl.): 94-101.

- 33- Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 428-435.
- 34- Baker M, Harris A, Jeon C, Hart J, Kapur A, Lonroth K, et al. The Impact Of Diabetes on Tuberculosis Treatment Outcomes: A systematic Review. *BMC Medicine* 2011; 9: 81.
- 35- Dooley K, Chaisson R. Tuberculosis and Diabetes Mellitus: Convergence of Two Epidemics. *The Lancet Infectious Diseases* 2009; 9: 737-746.
- 36- Mi F, Tan S, Liang L, Harries A, Hinderaker S, Lin Y, et al. Diabetes Mellitus and Tuberculosis: Patterns of Tuberculosis, Two-Month Smear Conversion and Treatment Outcomes in Guangzhou, China. *Tropical Medicine and International Health* 2013; 18: 1379-1385.
- 37- Paro Pedro HS, Tonelli Nardi SM, Ferreira Pereira MI, Siqueira Oliveira R, Suffys PN, Magdinier Gomes H, et al. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; vol. 110(2): 235-241.
- 38- Manosuthi W, Kawkitinarong K, Suwanpimolkul G, Chokbumrungsuk C, Jirawattanapaisal T, Ruxrungtham K et al. Clinical characteristics and treatment outcomes among patients with tuberculosis in Bangkok and Nonthaburi, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012; 43(5): 1426-36.
- 39- Cruz Campos L, Vieira Rocha M, Cunha Willers DM, Silva DR. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808299>.
- 40- Gomes M, Correia A, Mendonça D, Duarte R. Risk factors for drug-resistant tuberculosis. *Journal of Tuberculosis Research* 2014; 2: 111-118.
- 41- Sun Y, Harley D, Vally H, Sleight A. Comparison of characteristics and mortality in multidrug resistant (MDR) and non-MDR tuberculosis patients in China. *BMC Public Health* 2015; 15: 1027.
- 42- Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Natiello M, Barrera L, Capone L, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis in HIV-Negative Patients, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (8): 965-969.
- 43- Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Arbanil Huaman H, Calderon Ticona J et al. Clinical Characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis* 2013;17(6): 404-12.
- 44- Souza Rocha M, Pinto de Oliveira G, Pinheiro Aguiar F, Saraceni V, Pinheiro RS. Cuáles son las causas de muerte de pacientes con tuberculosis: múltiples causas en una cohorte de casos notificados y una propuesta de investigación. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2015, vol.31, n.4 [cited 2016-11-03], pp.709-721. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php>.