

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**CARACTERISTICAS CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS EN
PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON
TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE
MAYO DURANTE EL PERIODO 2008-2014**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

GALO EDUARDO SÁNCHEZ BORRERO

Dr. Jhony de la Cruz Vargas
DIRECTOR DE LA TESIS

Mg. Cecilia Salinas Salas
ASESOR DE LA TESIS

LIMA – PERÚ
2016

DEDICATORIA

A Dios, que a pesar de mi lejanía, me muestra los mejores caminos día tras día, para hacer de mí, una mejor persona.

A mis padres, Martha por ser un ejemplo de madre, luchadora, emprendedora y la mejor amiga que puedo tener; Eduardo por enseñarme que cuando uno desea firmemente algo, la perseverancia es nuestro mejor aliado. Su sacrificio los llevo siempre presente, y son mi principal motivación.

A todos mis amigos y seres queridos por todas aquellas fechas importantes que no pude estar presente.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Cecilia Salinas Salas
Al Dr. Gino Patrón Ordoñez
A Rafael Pichardo

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública en el mundo, la TBC causa más de 1,4 millones de muertes al año y es la segunda causa principal de muerte debido a una enfermedad infecciosa. El envejecimiento poblacional es una realidad. La inmunidad en la vejez va disminuyendo, y conociendo las altas tasas de infección de *M. tuberculosis* a temprana edad, los adultos mayores tendrían un alto riesgo de desarrollar la enfermedad debido principalmente a la reactivación, es así que la tuberculosis en ancianos cuenta con una serie de características diferenciales que hacen necesario su estudio como entidad aparte.

Objetivo: Determinar las características clínico-epidemiológicas de pacientes mayores de 60 años con tuberculosis en el hospital nacional Dos de Mayo durante el periodo 2008 a 2014.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Resultados: Entre enero del 2008 y diciembre del 2014 se registraron 4397 pacientes diagnosticados de tuberculosis, 436 tenían 60 años o más representando el 10,1%. La forma pulmonar tuvo una frecuencia de 47,7% (n=208) y la extrapulmonar de 52,3% (n=228); dentro de la forma extrapulmonar, la afección pleural fue la más frecuente con 9,4% (n=41). El método más usado para inicio de tratamiento fue el BK positivo con 55,7% (n=243). La patología más prevalente encontrada fue la diabetes mellitus en un 10,3% (n=45).

Conclusiones: La tuberculosis en el anciano demuestra gran diferencia que la observada en jóvenes, en donde la forma pulmonar no es necesariamente la más predominante. La frecuencia de la tuberculosis en el anciano es similar al de otros estudios pero dentro de las formas extrapulmonares hay grandes diferencias con respecto a otros estudios.

Palabras clave: Tuberculosis, anciano.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis remains a public health problem in the world; TB causes more than 1.4 million deaths a year and is the second leading cause of death from infectious disease. Population aging is a reality. Immunity decreases in old age, and knowing the high rates of M. tuberculosis infection at an early age, older adults have a higher risk of developing the disease mainly due to the recovery, so that tuberculosis in the elderly has a number of distinctive features that make it necessary to study as a separate entity.

Objective: To determine the clinical and epidemiological patients over 60 with TB features in the Dos de Mayo National Hospital during the period 2008-2014.

Methodology: observational, descriptive, retrospective study.

Results: Between January 2008 and December 2014; 4397 patients diagnosed with tuberculosis were reported, 436 were 60 and older accounting for 10.1%. The pulmonary form frequency was 47.7% (n = 208) and extrapulmonary 52.3% (n = 228); within the extrapulmonary form, pleural disease was the most frequent with 9.4% (n = 41). The most common method of treatment initiation was BK positive with 55.7% (n = 243). The most prevalent pathology was found diabetes mellitus in 10.3% (n = 45).

Conclusions: Tuberculosis in the elderly shows that the observed difference in young, where the pulmonary form is not necessarily the most prevalent. The incidence of tuberculosis in the elderly is similar to other studies but within extrapulmonary there are large differences from other studies.

Keywords: Tuberculosis, elderly.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN Y LUGAR DE EJECUCIÓN.....	8
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	11
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	14
2.1 BASES TEÓRICAS.....	14
2.2 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	50
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	56
3.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO.....	56
3.2 DEFINICIONES OPERACIONALES	56
3.3 UNIVERSO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO, UNIDAD DE ANÁLISIS	56
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	57
3.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	58
3.6 ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN	59
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS	59
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	60
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	70
CONCLUSIONES.....	74
RECOMENDACIONES.....	76
BIBLIOGRAFÍA.....	77
ANEXOS	84

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Línea de investigación y lugar de ejecución

Línea de Investigación: Infectología-Geriatría

Se eligió uno de los hospitales de referencia más importante del Ministerio de Salud (MINSa).

- **Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSa. Lima, Perú.**

Es el primer centro hospitalario público peruano administrado por el Ministerio de Salud del Perú, considerado como el Primer Hospital del Perú y de América. El Hospital Nacional "Dos de Mayo" es un órgano desconcentrado de la Dirección de Salud V Lima Ciudad, perteneciente al Ministerio de Salud. Ubicado en la zona de los Barrios Altos, sus orígenes se remontan al Hospital Nuestra Señora de la Concepción, que luego pasa a ser el Hospital Real de San Andrés, para posteriormente en 1875 erigirse como Hospital Dos de Mayo, institución de salud, partícipe del desarrollo de la Medicina Moderna Nacional.

1.2 Planteamiento del problema

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública en el mundo, si bien la morbilidad ha disminuido significativamente desde 1990 hasta la actualidad; algunos continentes y sobretodo países subdesarrollados

donde la desnutrición, las condiciones de hacinamiento y la falta de medidas de control de la TBC hace de la enfermedad una grave carga para la salud pública, manteniendo altas tasas de prevalencia y mortalidad por esta enfermedad. La TBC causa más de 1,4 millones de muertes al año y es la segunda causa principal de muerte debido a una enfermedad infecciosa después de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Según la organización mundial de la salud (OMS) 8,6 millones de personas desarrollaron TBC y 1,3 millones murieron durante el año 2012, y dentro de estas muertes se incluyen 320.000 personas con infección por VIH, así mismo, se reporta una tasa de incidencia mundial de 128 casos por 100,000 habitantes en el año 2010. La incidencia de la TBC varía con respecto a la zona en la cual se desarrolla, pudiendo ser tan bajas como 10 por 100,000 habitantes en regiones como América, Europa, Japón, Australia y Nueva Zelanda, y tan altas como 1000 por cada 100,000 habitantes en Sudáfrica. ^{1, 2, 3, 4} También es de conocer que en las naciones industrializadas, la epidemiología de la tuberculosis ha cambiado, con los inmigrantes procedentes de países endémicos, ya que constituyen una proporción importante de nuevos casos de tuberculosis³

En el 2003, a nivel de Latinoamérica, Brasil reportó el 35% de casos, seguido de Perú con 15%, reportando entre los dos la mitad de los casos nuevos de toda la región; Bolivia, República Dominicana, Ecuador, Haití, Honduras, México y Nicaragua registraron el 25% de casos nuevos⁴. Para el año 2010 en el Perú se diagnosticaron 31 000 casos nuevos, para una tasa de incidencia de 106 casos por 100 000 habitantes, observándose las mayores tasas de incidencia y prevalencia en la periferia de las ciudades capitales de la costa, lugar donde se asienta el 52% de la población peruana². Lo cual genera que el Perú tenga la tasa más alta de tuberculosis en Latinoamérica según la OMS, por lo tanto, este hecho posiciona a la tuberculosis como una prioridad sanitaria nacional en nuestro país⁵.

Se conoce bien la relación que posee la coinfección VIH-TBC y como esta enfermedad infecciosa compromete severamente la inmunidad en el huésped favoreciendo el desarrollo de la tuberculosis, siendo así un factor de riesgo importante en la patogenia de esta enfermedad. Otro factor importante a considerar, sería la inmadurez de la inmunidad relacionado con la edad, en personas jóvenes (niños infectados antes de los 2 años de edad) lo cual está asociado a un gran incremento en el riesgo de desarrollar una enfermedad activa; yendo al otro extremo de la vida, y sabiendo que la esperanza de vida sigue aumentando en el mundo desarrollado, hace probable que, la tuberculosis en el anciano se mantenga de manera continua, inclusive, que la tuberculosis en los ancianos pueda convertirse en un problema creciente. Si bien la infección del VIH es poco frecuente en el anciano y, por tanto, no es un factor de riesgo importante para este grupo etario, la inmunidad en este grupo va disminuyendo, y conociendo las altas tasas de infección de *M. tuberculosis* a temprana edad, incluso en países desarrollados, los adultos mayores tendrían un alto riesgo de desarrollar la enfermedad debido principalmente a la reactivación.^{5, 6}

Siendo así, la importancia de la tuberculosis en el paciente adulto mayor no solo se debería por el mismo proceso de envejecimiento, sino también, por la reactivación frecuente de focos endógenos antiguos en este grupo y por el aumento de las infecciones adquiridas en instituciones cerradas en la población geriátrica.⁷

El envejecimiento poblacional es una realidad. En el mundo cada año aumenta el porcentaje de la población de 60 años o más y el Perú no es ajeno a este fenómeno social. Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), en el 2014 las personas adultas mayores representan el 9,4% de la población total y se proyecta que en el año 2021, este porcentaje se incrementará a 11,2%. Ubicándose el mayor porcentaje de la población adulta mayor en la zona urbana de nuestro país. Advirtiéndose que el Perú ingresará en los próximos años en una etapa de envejecimiento

poblacional acelerado, lo que exigirá que el país asuma desafíos que tomen en cuenta las nuevas demandas y necesidades que surgirán a lo largo de este proceso.⁸

Es vital que todos los involucrados en el cuidado de pacientes muy jóvenes y ancianos consideren la TB como un diagnóstico diferencial y ser conscientes de las dificultades en el diagnóstico y el tratamiento, especialmente conociendo que es una enfermedad potencialmente curable, a diferencia de muchas de las condiciones que presenta, ya sea un bebé o pacientes de edad avanzada.⁵

1.3 Formulación del problema

Por todo lo expuesto, la tuberculosis en ancianos cuenta con una serie de características diferenciales que hacen necesario su estudio como entidad aparte, así mismo, debido a la escasa información a nivel mundial, que se tiene sobre el impacto de la tuberculosis en el adulto mayor, y sabiendo la predisposición a enfermedades que tiene este grupo, que podrían facilitar el desarrollo de esta enfermedad, nos formulamos la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas en pacientes mayores de 60 años con tuberculosis, en el hospital Nacional Dos de Mayo, en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2014?

1.4 Justificación de la investigación

La finalidad de la investigación es brindar información actualizada sobre las características clínico epidemiológicas de la tuberculosis en un grupo etario específico, en este estudio, la población adulta mayor, población que está en aumento, en vista de las pocas investigaciones que se tienen de esta

patología en este grupo tanto a nivel mundial como nacional, sabiendo de la alta prevalencia de esta enfermedad que existe en nuestro medio y teniendo una gran diferencia en los resultados de estudios previos sobre la tuberculosis en el adulto mayor, es necesario realizar un estudio de prevalencia para tener una idea más clara sobre la realidad en nuestro medio.

Se ha visto que la tuberculosis en el adulto mayor cuenta con una serie de características diferenciales que hacen necesario su estudio como una entidad aparte, esto se puede ver reflejado en muchos de los casos no diagnosticados que se ha reportado en la literatura. Este grupo poblacional tiene una tendencia creciente por lo tanto, se ve como una enfermedad de alto impacto social en un futuro cercano.

Además todo el estudio puede ejercer una base importante para que se planteen estrategias de promoción y prevención de salud en la tuberculosis del adulto mayor, así como una reflexión sobre futuros criterios diagnósticos específicos para este grupo poblacional y poder ofrecer un tratamiento oportuno, reduciendo de esta manera la morbilidad de esta patología.

1.5 Objetivos de la investigación

1.5.1 Objetivo general

- Determinar las principales características clínico epidemiológicas en pacientes mayores de 60 años con tuberculosis en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2008-2014.

1.5.2 Objetivos específicos

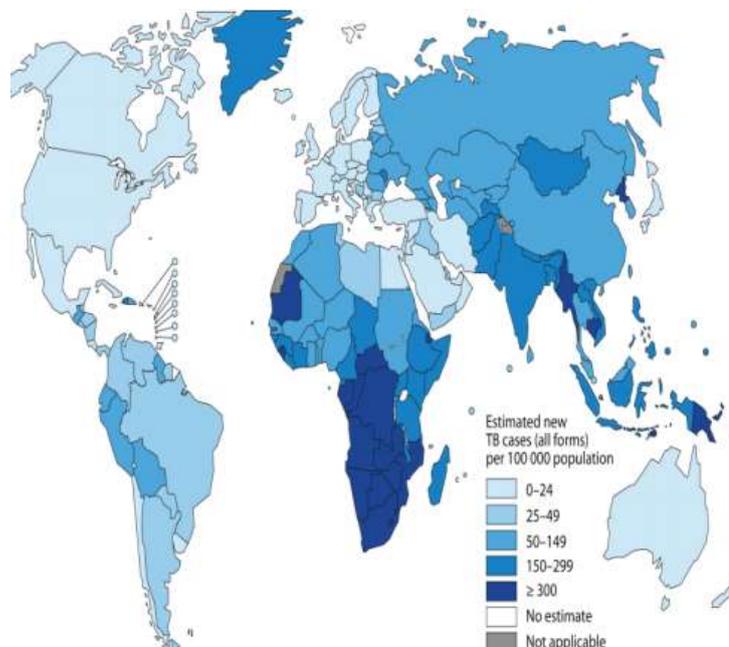
- Determinar la frecuencia por sexo así como la edad media de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2008-2014.
- Determinar la frecuencia de tuberculosis de foco pulmonar en pacientes mayores de 60 años en el Hospital Nacional Dos de Mayo, en el periodo 2008-2014.
- Determinar la frecuencia de tuberculosis de foco extra-pulmonar así como las formas de presentación más frecuentes en pacientes mayores de 60 años en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2008-2014.
- Determinar el método diagnóstico más frecuentemente empleado para el inicio de terapia antituberculosa en pacientes mayores de 60 años en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2008-2014.
- Determinar las comorbilidades más importantes asociadas a la tuberculosis en pacientes mayores de 60 años en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2008-2014.
- Determinar el porcentaje de pacientes mayores de 60 años fallecidos durante el tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2008-2014.
- Determinar la frecuencia de distritos de procedencia de pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2008-2014.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas

2.1.1 Definición

La tuberculosis es una de las enfermedades más importantes en el mundo. Según la organización mundial de la salud (WHO), un tercio de la población mundial está infectada con la tuberculosis⁶ y del total de casos de TBC ocurridos a nivel mundial, un 59% son de Asia, 26% de África y 7.7% en la Región de Mediterráneo Oriental, 4.3% de Europa y 3% América Latina. Ver figura N°1. Perú es el cuarto país de América con mayor incidencia de TB (102 x 100,000 habitantes) y el primero en severidad de las TB resistentes.⁶¹ Ver figura 2. Hay más de nueve millones de casos de tuberculosis y casi 1,8 millones de muertes relacionadas con la tuberculosis en todo el mundo.⁶



Las naciones unidas definen a la tuberculosis como una enfermedad contagiosa que se transmite a través del aire¹⁹. El ministerio de salud (MINSA) define a la tuberculosis como una enfermedad infecto-contagiosa producida por el bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) que ataca con frecuencia a los pulmones, pero que puede comprometer cualquier otra parte del cuerpo.²⁰ Para la organización mundial de la salud la tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* y que por lo general afecta a los pulmones (tuberculosis pulmonar), pero puede afectar a otros sitios (TB extrapulmonar).²¹

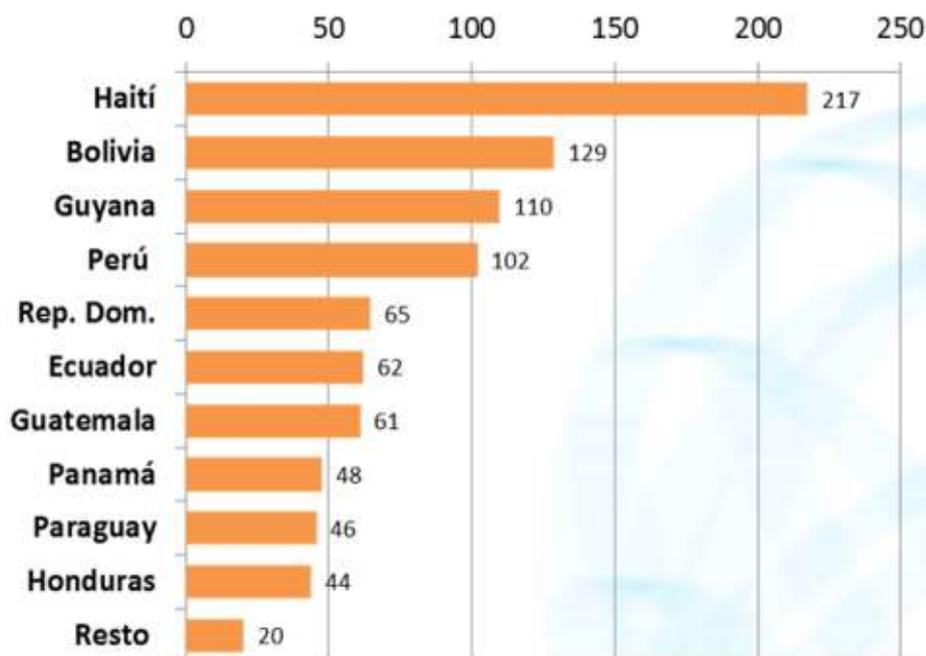


Figura N°2: Tasa de incidencia de la tuberculosis a nivel mundial 2011 (OMS)

El principal reservorio de la tuberculosis es el ser humano y el mecanismo de transmisión es la vía aérea. El sujeto infectado se convierte en bacilífero, produce núcleos gúticulares de Wells, estos se expulsan al exterior cuando el individuo habla, tose, estornuda y permanecen suspendidos en el aire, pudiendo ser respirados por otros individuos, quienes podrían desarrollar la enfermedad.

La tuberculosis es, por ende, una enfermedad infecto contagiosa, de curso crónico, cien por ciento prevenible y curable, de distribución mundial, que casi siempre afecta a los pulmones, pero que puede afectar también a cualquier otro órgano.

2.1.2 Situación de la tuberculosis a nivel de Lima-ciudad

En la Vigilancia desarrollada por la Red de Salud Lima Ciudad se ha determinado que los Distritos como: Cercado de Lima (11), La Victoria (18) y Surquillo (17) son los que han registrado mayor número de casos de TBC (Cuartil 4), seguido de otro grupo (Cuartil 3) como: Breña (07) y San Luis (04). Ver figura 3. Del total de notificaciones recibidas por la Red de Salud Lima Ciudad se ha identificado que un 70.5% corresponde a TBC Pulmonar con confirmación bacteriológica, 18% corresponde a Tuberculosis Extra pulmonar, 6.6% TBC Pulmonar sin confirmación bacteriológica, 16% TBC mono resistente, otro 1.6% TBC multidrogorresistente, y 1.6% de TBC Recaída.⁶¹

2.1.3 Etiopatogenia

Etiología. La tuberculosis es causada por una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, bacilo aerobio, inmóvil, intracelular. Pertenece a la familia de las micobacterias, pero es la única que

tiene importancia epidemiológica, las otras muy raramente producen enfermedad en el humano.¹⁸

El germen del bacilo de Koch (BK), que fuera descubierto en 1882, es una micobacteria ácido-alcohol-resistente gram positiva que tiene apariencia de un palillo de 1 – 7 μ de longitud, de manera aislada o en montones, homogéneos o granulosos, y que tienen una enorme vitalidad y aero-contaminante.²³

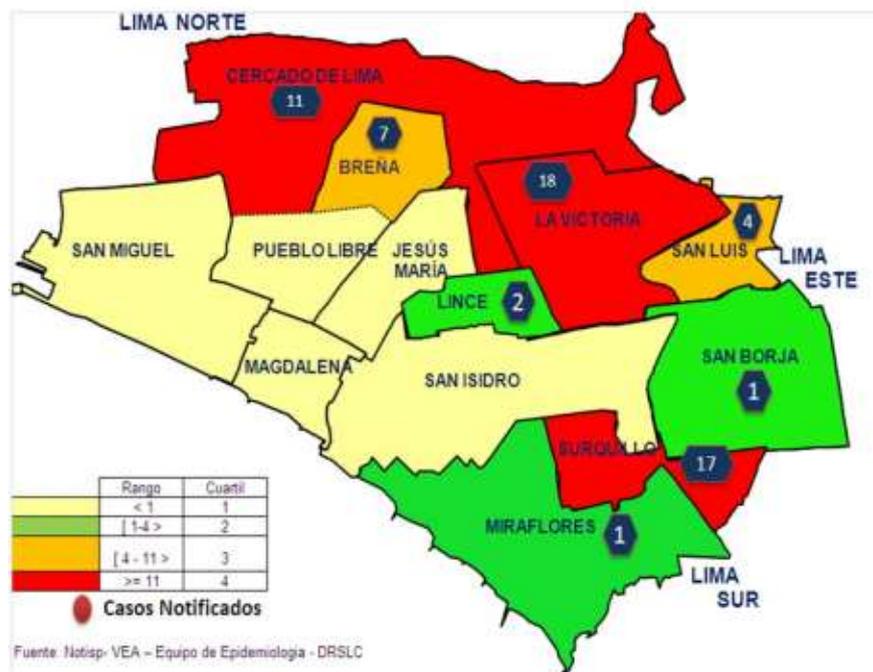


Figura N°3: Tasa de incidencia de la tuberculosis según distrito (DRED LC 2013)

Según Zinobia Khanet *al.* el complejo mycobacterium avium (MAC); el cual también es un microorganismo perteneciente a las micobacterias y que se puede encontrar en el agua, el suelo e incluso en componentes de cigarrillos incluyendo el tabaco, filtro y papel ; esta aumentado en incidencia, aunque no se tiene claro que sea debido a un aumento real de infecciones o un mayor reconocimiento y técnicas más sensibles de laboratorio.²²

Reservorio. Se denomina reservorio principal al ser humano sano, sin ningún síntoma de infección, en quien resulta difícil identificar algún signo anormal.²⁴

2.1.4 Patogénesis

La historia natural de la tuberculosis comienza con la inhalación de organismos *Mycobacterium tuberculosis*; un período de replicación y difusión bacteriana sobreviene, seguido de una contención inmunológica de bacilos viables. El resultado de este proceso es la infección de tuberculosis latente asintomática, que se define como un estado de viabilidad bacteriana persistente, control inmunitario, sin tuberculosis activa manifestada clínicamente. Actualmente, no es posible diagnosticar directamente infección por *M. tuberculosis* en los seres humanos; Por lo tanto, la infección por tuberculosis latente se diagnostica mediante respuesta in vivo o in vitro por estimulación de antígenos de la *M. tuberculosis* con el uso de los ensayos de prueba de la piel o interferón- γ , prueba de tuberculina (IGRA). Los estudios sugieren que la tuberculosis activa se desarrollará en 5 a 15% de las personas con infección latente durante su vida (y un porcentaje mayor si las personas están inmunodeprimidos); por lo tanto, las personas con infección latente sirven, según Osler, como los "semilleros" de la tuberculosis en la comunidad.²⁵

Después de la inhalación de *M. tuberculosis*, la respuesta inmune innata, que involucran macrófagos alveolares y granulocitos, comienza a combatir la infección; en algunas personas, los bacilos desaparecen, mientras que en otros, se establece la infección.²⁶ La contención de bacilos dentro de los macrófagos y extracelularmente dentro de granulomas limita aún más la replicación y controla la destrucción del tejido, resultando en un equilibrio dinámico entre patógeno y anfitrión. La interpretación clásica de este como

un proceso binario, ya sea con la infección por *M. tuberculosis* latente o la enfermedad de la tuberculosis activa, ha sido recientemente cuestionada como una excesiva simplificación. En su lugar, se ha sugerido un espectro de respuestas inmunológicas que son tanto protectores como patogénicos y que se correlacionan con una gama de la activación bacteriana.²⁶ Este hecho, abarca una variedad de interacciones huésped-microbio, que se caracterizan por la latencia clínica cuando predominan las respuestas del huésped y por la enfermedad cuando la replicación bacteriana excede el umbral requerido para causar síntomas.²⁷ La evidencia reciente sugiere que las respuestas inflamatorias del huésped, particularmente con la interleucina-1 β , puede mejorar la replicación de micobacterias, mostrando la espada de doble filo que posee la respuesta inmune observada en la tuberculosis, pudiendo estar presente en la infección latente.²⁸ Además, la persistencia de bacilos extracelulares pueden permanecer activos en un tipo de bio-películas del medio ambiente y así evadir las defensas del huésped; en tales casos, el término infección persistente (en lugar de latente) ha sido sugerido para explicar la complejidad de este fenómeno.²⁹

Inmunidad frente a la infección por tuberculosis en la vejez

Una buena comprensión de la función de los macrófagos en la vejez es aun deficiente y la literatura es a menudo contradictoria, muy probablemente debido a que la fuente de tejido para los macrófagos puede tener un impacto significativo en el fenotipo celular y su función.³⁰ En general, los macrófagos de las personas de edad avanzada o ratones viejos (en estudios) responden a una variedad de estímulos, de manera menos eficiente que los macrófagos de sujetos jóvenes y esto se ha relacionado con la reducción de expresión y función de los receptores tipo Toll (TLR). En la infección por *mycobacterium tuberculosis*, los macrófagos pulmonares son considerados como la primera célula que tendrá contacto con este patógeno, y por lo tanto, cualquier alteración en función de los macrófagos

relacionado con la vejez podría tener repercusiones significativas en cómo un sujeto de edad avanzada controla y establece la infección.

Según estudios de Shu-Hua Wang *et al.* la inmunidad innata, en respuesta a la infección primaria por micobacterium tuberculosis (MT), parece ser funcional en la vejez, al menos con respecto a la función de los macrófagos. Los macrófagos de los ratones viejos pueden secretar citoquinas pro-inflamatorias en respuesta a la infección y parecen controlar la infección por (MT) de manera similar a los macrófagos de ratones jóvenes. Lo que es diferente en la vejez es el uso de TLRs para reconocer la infección por micobacterium tuberculosis y generar la producción de citoquinas, siendo los macrófagos de ratones viejos plenamente capaces de responder a la infección por MT en ausencia de TLR2. Las consecuencias de este reconocimiento alterado de patógenos durante la infección inicial aún no se han aclarado. Además, en contraste con los estudios de la función de los macrófagos en respuesta a la infección primaria por MT en la vejez, aun no se han realizado estudios para determinar cómo los macrófagos mantienen el control de la MT durante una infección crónica o latente.³¹

Función innata de los linfocitos frente a infección primaria por My. Tuberculosis

Se ha identificado un mecanismo de resistencia temprana frente a la infección por M. tb dentro de los pulmones de los ratones de edad, que está mediada por células T CD8 y ocurre de manera independiente de antígeno. El término "resistencia temprana" fue acuñado para reflejar el control transitoria del crecimiento de M. tb dentro de los pulmones de los ratones de edad en relación con ratones jóvenes, que fue evidente durante aproximadamente 2-3 semanas de la infección, después de lo cual el crecimiento aumentó hasta niveles que excedían a menudo la observada en

ratones jóvenes³⁷. Por lo tanto, células pulmonares CD8 T de ratones de edad son capaces de responder a la infección por My. Tb a través de un mecanismo inmune innato.

Inmunidad adaptativa frente a la vejez

Varios estudios han demostrado que el aumento de la edad se asocia con alteraciones en el sistema inmunitario adaptativo, que conduce a funciones subóptimas de las células T y B que puede afectar la respuesta a la vacunación o infección ^{32, 33,34}. La inmunidad protectora para la infección con MT es altamente dependiente de la generación de la inmunidad mediada por células T específicas de antígeno³⁵ aunque las células B también juegan un papel importante³⁶. Con respecto a los estudios de la infección por MT en la vejez, el papel de las células B y de anticuerpos aún no se ha abordado con amplitud. Los estudios de la infección por MT primario de los ratones de edad han demostrado que en la vejez, la función de células T se puede dividir en dos grupos diferentes; las células que expresan propiedades del sistema inmune innato y células que expresan propiedades del sistema inmune adaptativo.

Función adaptativa de los linfocitos frente a infección primaria por My. Tuberculosis

Los estudios de la inmunidad adaptativa han utilizado el modelo de infección primaria por M. tb de ratones viejos. También ha habido un pequeño número de estudios de la función de las células T durante la infección crónica por M.tb, que ha tomado el modelo de infección a un período de tiempo, que puede ser afectada por la edad asociada a cambios inmunológicos. En la infección primaria, los ratones viejos son considerados a ser más

susceptibles a la infección por *M. tb* que los ratones jóvenes. La generación y el mantenimiento de las células T CD4 específicas de antígeno es fundamental para el control de la infección por *M. tb* sin embargo, el conocimiento de cómo las funciones inmunitarias adaptativas del sistema in vivo durante la infección por *M. tb* en la edad, es deficiente. Los estudios parecen ser contradictorios, con modelos de infección por vía intravenosa que indican que la acumulación de células T específicas de antígeno se retrasan en la vejez, quizás como consecuencia de la mala migración celular facilitada por la expresión alterada de la molécula de adhesión. Por el contrario, los estudios que utilizan la vía respiratoria de la infección indican que la función de las células T está intacta, y que los ratones viejos no quedan más susceptibles a la infección por *M. tb* que los ratones jóvenes.³¹ La tuberculosis por reactivación se considera que es la forma más común de la tuberculosis en las personas mayores y sin embargo, hay muy pocos datos experimentales disponibles para discernir cómo el aumento de la edad puede afectar el control de la infección por *M. tb*. Los estudios de la infección crónica por *M. tb* en el ratón indican que la falta de control de la infección puede estar vinculado a respuestas de memoria pobres o senescencia de las células T, sin embargo, cómo éstas impactan directamente y contribuyen a la pérdida de la formación de granulomas y la integridad es todavía poco clara.

2.1.5 Vacunación contra infección por *M. Tb*

La vacuna actual contra la protección de la infección por *M. Tb* es un bacilo Calmette Guerin (BCG), una cepa de micobacterias *M. Bovis* atenuada. BCG se ha entregado mucho por todo el mundo, y proporciona protección contra la tuberculosis infantil, en particular para la meningitis tuberculosa. Hay poca evidencia de que la vacuna BCG puede proporcionar inmunidad de por vida y los estudios en modelos animales indican que la eficacia protectora de la vacuna BCG se desvanece con bastante rapidez en el tiempo.³⁸ Hay, sin embargo, datos experimentales prometedores para indicar que la

vacunación de refuerzo para los ancianos puede proporcionar alguna protección contra la infección con M.tb. Los estudios han demostrado que el aumento de los ratones vacunados con BCG (vacunados cuando son jóvenes) con una proteína M. tb dominante y inmunogénica adyuvante en mitad de la vida (9-12 meses de edad) puede proporcionar una protección significativa contra el M. tb infección virulenta en 20 meses de edad.³⁹ La protección también puede ser otorgada a los conejillos de indias de edad con una vacuna de refuerzo de la vacuna BCG³⁸, que se asoció con la generación de una respuesta de IFN- γ específicas de antígeno. Todo esto indica que la vacunación de refuerzo en la vejez, puede ser una estrategia exitosa para proteger a los ancianos contra la infección por M .tb. Teniendo en cuenta que una gran parte del mundo ha sido previamente vacunado con BCG en la infancia, es reconfortante observar que una estrategia de impulso puede tener éxito en la vejez.

2.1.6 Comorbilidades asociadas a la tuberculosis

Las dificultades de diagnóstico en los ancianos son comunes en muchas enfermedades, no sólo en la Tuberculosis. Pero las comorbilidades suelen complicar aún más las cosas, sobre todo procesos malignos que a menudo pueden coexistir. Por lo que una presentación clásica de tuberculosis en este grupo etario es difícil de definir. Los síntomas no específicos con la falta de signos focales son más comunes en los pacientes con reducida capacidad inmune. Los pacientes pueden presentar una falta de síntomas respiratorios y pueden ser incapaces de expectorar esputo debido a la debilidad. En una comparación entre las características clínicas de los jóvenes y adultos mayores los síntomas clásicos de la tos productiva, sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso y hemoptisis fueron mucho menos frecuentes en el grupo de mayor edad. La confusión era común en los ancianos. Un estudio demostró que las anormalidades bioquímicas y hematológicas fueron más comunes en pacientes de edad avanzada, como la anemia, pruebas de

función hepática alterados, déficit en sodio, potasio y albúmina. Esto puede favorecer el desarrollo de enfermedad extrapulmonar silenciosa secundaria a estas comorbilidades.⁶

▪ **Tuberculosis y VIH**

En los últimos años es frecuente hablar de la confección TBC-VIH, ya que se ha comprobado la susceptibilidad a la infección de TBC en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, sobretodo esta confección crece en poblaciones pobres y extremadamente pobres. Esta situación socioeconómica es la que hace difícil que el tratamiento resulte eficaz, lo que genera, que en este grupo se les haga complicado acceder a los servicios de salud, no completando así, satisfactoriamente algún tratamiento. Por tanto, las dos enfermedades se han convertido en una combinación letal, ya que juntas son más mortales. En países en desarrollo como el Perú, las personas infectadas por VIH manifiestan la tuberculosis como primer signo de SIDA. En el continente africano, la tuberculosis es la causa principal de morbilidad y mortalidad en infectados por virus de la inmunodeficiencia.⁴⁸

▪ **Tuberculosis y Diabetes Mellitus**

Diversos aspectos de la inmunidad se encuentran alterados en los pacientes con DM. La inmunidad celular innata parece ser la más afectada. La función de los leucocitos PMN está deprimida, además la adherencia, la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción intracelular están disminuidas. La inmunidad celular adaptativa también se ve afectada en los pacientes diabéticos, con una disminución de la respuesta proliferativa linfocítica a estímulos y a algunos patógenos.

Estas alteraciones inmunes determinan que algunas infecciones como la TBC tiendan a ser más comunes o más severas en pacientes diabéticos y que otras ocurran casi exclusivamente en ellos, aumentando el riesgo de complicaciones y mortalidad en estos pacientes.⁴⁹

Numerosos estudios han publicado la alta prevalencia de la TBC entre diabéticos, con una mayor prevalencia de TBC en diabéticos que en no diabéticos. Las alteraciones inmunes presentes en los pacientes diabéticos, sobre todo en los mal controlados, predisponen a una susceptibilidad mayor y a una forma más severa de TBC.^{50, 51, 52}

- **Tuberculosis y desnutrición**

La desnutrición continua siendo un problema de salud en varias regiones del mundo y la pobreza su causa subyacente principal y determinante. En los niños crea un terreno favorable para el establecimiento y desarrollo de enfermedades infecciosas, entre las que se pueden mencionar: la malaria, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la tuberculosis, que a su vez contribuyen a mantener la desnutrición y constituyen una significativa causa de mortalidad.⁵³

- **Tuberculosis y enfermedad renal crónica**

Los pacientes con Insuficiencia renal Crónica en diálisis tienen incrementado el riesgo de desarrollar tuberculosis debido al deterioro de su inmunidad celular en relación a la población en general. El primer reporte de aumento de prevalencia fue descrito por Pradham RP, et al, observándose en la actualidad en todo el mundo valores aproximados del 5 al 25%. La escasez de síntomas, su posible confusión con sintomatología propia de su Insuficiencia renal y la circunstancia de tratarse en muchos casos de reactivaciones de enfermedad antigua con alta incidencia de formas extrapulmonares (38-80%), dificultan el diagnóstico retrasando la adopción de medidas terapéuticas.⁵⁴

- **Tuberculosis y Neoplasias**

La tuberculosis y el cáncer son dos procesos que están clínicamente muy relacionados. Hay situaciones en las que se sospecha una tuberculosis y

finalmente se confirma una neoplasia y en otros casos ocurre a la inversa. Pero además puede existir una asociación íntima entre la tuberculosis y el cáncer; así, la tuberculosis puede preceder a un cáncer, puede aparecer sincrónicamente o acontecer tras el diagnóstico y tratamiento de la neoplasia. La asociación de tuberculosis y cáncer de pulmón es bien conocida desde hace años. La aparición sincrónica es poco frecuente y representa el 1-3% de las neoplasias pulmonares. También se conoce, aunque con menos frecuencia, la asociación de cáncer de otra localización con tuberculosis. La asociación de neoplasia y cáncer es más frecuente en las áreas donde la prevalencia de tuberculosis es más elevada, como sucede en los países en vías de desarrollo.⁵⁵

▪ **Tuberculosis y Cirrosis Hepática**

Los pacientes cirróticos están particularmente predispuestos al desarrollo de enfermedad por diversas bacterias y por *Mycobacterium tuberculosis*, con un elevado riesgo de mortalidad. Un trabajo reciente sobre características clínicas de la tuberculosis en la cirrosis hepática demuestra una mayor frecuencia de tuberculosis extrapulmonar en esta población.⁵

2.1.7 Diagnóstico

Cualquier médico general debe valorar a una persona con sospecha de tuberculosis y, en caso de confirmación diagnóstica, diligenciará la tarjeta individual y prescribirá el tratamiento. El resto del personal de la salud debe orientar a la consulta médica todos los casos que se consideren sospechosos (para ello debe conocer los criterios mínimos). Un apropiado diagnóstico de la enfermedad tuberculosa debe incluir una completa historia clínica, un exhaustivo examen físico, una prueba cutánea a la tuberculina, una radiografía del tórax y un apropiado examen bacteriológico o histológico. La tuberculosis es una enfermedad diseminada proteiforme que remeda

muchas otras condiciones en cualquier parte del cuerpo. Hasta que la afección está suficientemente avanzada, los síntomas y signos son mínimos o son atribuidos a otras causas. Por lo anterior, para evaluar en su validez diagnóstica las diferentes manifestaciones y pruebas paraclínicas que inclinen las probabilidades de tener o no la enfermedad, debemos recordar algunos principios de epidemiología clínica.

Aquel síntoma, signo, imagen radiológica, examen de laboratorio, etc., que se aproxime más a la verdadera patología, se llama patrón de oro o gold standard. Es necesario establecer la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de cualquier manifestación o prueba aplicada al diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, tal como se hizo para la tuberculina.

Sensibilidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente enfermos, y cuando ella es altamente sensible, $\geq 90\%$, un resultado negativo descarta prácticamente la patología bajo sospecha, incrementando su valor predictivo negativo (VPN). En resumen, un test muy sensible es muy útil al clínico cuando el resultado del test es negativo.

Especificidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente no enfermos, y cuando ella es altamente específica, $\geq 90\%$, un resultado positivo prácticamente confirma la enfermedad bajo sospecha, incrementando su valor predictivo positivo (VPP). En resumen, un test muy específico es muy útil al clínico cuando el resultado del test es positivo.

En conclusión, el VPP de una prueba es la probabilidad de presentar la enfermedad cuando el examen es positivo, y el VPN es la probabilidad de no padecerla, cuando el examen es negativo.

Recordar que la sensibilidad está en función de la especificidad y viceversa; a mayor sensibilidad menor especificidad. No existe prueba diagnóstica que al mismo tiempo tenga 100% en estos dos indicadores. Cualquiera sea su

localización, la Tuberculosis con frecuencia presenta manifestaciones sistémicas independiente del órgano comprometido. La fiebre es baja al comienzo pero más alta a medida que la enfermedad progresa, casi siempre vespertina con defervescencia durante el sueño y, por tanto, acompañada de sudores nocturnos y su frecuencia varía del 37 a 80%. Además, hay malestar general, astenia, anorexia y pérdida de peso. Otras manifestaciones pueden incluir anemia, leucocitosis y de manera ocasional, hiponatremia producida por una sustancia parecida a la hormona antidiurética. Si coexisten estados patológicos que aumenten el riesgo de enfermedad tuberculosa como VIH, diabetes, alteraciones hematológicas, silicosis, cáncer, terapia inmunosupresora crónica, especialmente esteroidea, la importancia de la historia clínica y el examen físico adquieren relevancia.

El diagnóstico de la tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar es eminentemente bacteriológico. La demostración bacteriológica del bacilo tuberculoso es criterio suficiente para confirmar el diagnóstico.⁵⁷

Diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar

El diagnóstico de la localización pulmonar de la TB es de importancia capital, no solo por ser la forma más frecuente de la enfermedad, 80 a 85%, sino porque además de comprometer la vida de un paciente individual, por su alto poder de contagio representa un problema de salud pública, siendo imperativo cortar la cadena de transmisión con un diagnóstico y tratamiento precoz. Además de las manifestaciones sistémicas ya comentadas, poco sensibles y nada específicas, la manifestación pulmonar más frecuente es la tos, seca al comienzo y luego con expectoración mucopurulenta, algunas veces teñida de sangre y en raras ocasiones franca expulsión de sangre o hemoptisis. La tos, aunque poca específica para el diagnóstico, tiene suma importancia si se aplica el concepto del sintomático respiratorio, que se define como: cualquier persona con tos por más de quince días y a quien

hay que hacer la búsqueda del bacilo tuberculoso en tres muestras de esputo; sin duda, su hallazgo en cualquier paciente que consulte por éste o cualquier motivo, es el hecho más importante para detectar prontamente la tuberculosis pulmonar. La disnea es infrecuente, a no ser cuando está asociada a una forma aguda de insuficiencia respiratoria (SDRA). El examen físico pulmonar, con ocasionales signos auscultatorios inespecíficos, no aporta mayor ayuda al diagnóstico. El estudio bacteriológico es el pilar fundamental del diagnóstico de la enfermedad, y el cultivo es el patrón de oro o gold standard. El laboratorio en el diagnóstico de la TB, abarca no solo el aislamiento de los bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) a través de la baciloscopia, la identificación con certeza de *M. tuberculosis* a través del cultivo, sino que puede, además, determinar la susceptibilidad de ese germen a los medicamentos antituberculosos a través de las pruebas de sensibilidad.

Cualesquiera que sean los especímenes enviados al laboratorio para estudio (esputos, lavados broncoalveolares, líquidos de cavidades, orina, biopsias, etc.), deben ser conservados dentro de los más estrictos niveles de seguridad y esterilidad recomendados internacionalmente. Como ya se comentó, para el sintomático respiratorio deben coleccionarse por lo menos tres muestras de esputo: la primera el primer día de asistencia al laboratorio, la segunda al llevar la muestra al día siguiente y, en ese mismo momento, recoger la tercera muestra, con cultivo de la segunda muestra en todos los casos desde que sea posible. A las personas en áreas de difícil acceso se debe recoger las tres muestras el mismo día. Si el paciente tiene dificultad en producir esputos, se puede hacer inducción con inhalaciones de solución salina hipertónica. En niños que no puedan producir esputo, la aspiración gástrica matutina a través del lavado gástrico está bien documentada. En enfermos seleccionados, con imposibilidad de expectorar, es necesario practicar lavado broncoalvelar (BAL) por medio de la broncoscopia, procedimiento que además serviría para tomar muestras de biopsias bronquiales y parenquimatosas. Todas las muestras que sean tomadas

mediante estos procedimientos invasivos deberán de ser cultivadas en los medios recomendados.⁵⁷

Baciloscopia

La baciloscopia debe ser el primer método a emplear dado su sencillez, rapidez y bajo costo para detectar una micobacteria y, además, al ofrecer una estimación cuantitativa del grado de contagiosidad del paciente, aporta un valioso elemento clínico y epidemiológico. En lo posible, no se debe iniciar un tratamiento sin una comprobación bacteriológica. Dos procedimientos son los más usados para la tinción de un extendido para la baciloscopia, el Ziehl-Neelsen con carbofuscina (ZN) y el Auramina-Rodamina. Más usado el ZN que, además de mostrar los BAAR como pequeños bastoncillos curvos teñidos de rojo sobre un fondo azul, informa también su grado de infecciosidad por el sistema de cruces recomendado por la OMS⁵⁸, así:

- (-) Ausencia de BAAR en 100 campos observados
- (+) Menos de un BAAR por campo, en 100 campos observados
- (++) 1-10 BAAR por campo, en 50 campos observados
- (+++)+ 10 BAAR por campo, en 20 campos observados

La sensibilidad de la baciloscopia en términos estrictos es baja (50 a 60%), señalando que un resultado negativo no descarta la enfermedad (falsos negativos), pero ello está en relación con diferentes factores que oscilan desde la calidad de la muestra, pericia del tecnólogo, la prevalencia de la TB en la zona donde se practique y el tipo morfológico de la afectación pulmonar, ya que si existen cavernas la sensibilidad alcanza 80%, con infiltrados alveolares 50 a 60% y con nódulos o masas es menos de 50% . Se ha demostrado que debe haber 5.000 a 10.000 BAAR por milímetro de espécimen para dar una baciloscopia positiva, en contraste, solo es necesario 10 a 100 organismos para dar un cultivo positivo. A pesar de ello,

una baciloscopia positiva, debido a su alto poder infeccioso debe ser informada inmediatamente y el paciente colocado en aislamiento. Dado que los otros BAAR (micobacterias atípicas y la nocardia) son infrecuentes en nuestro medio, y a una alta prevalencia de TB entre nosotros, una baciloscopia positiva 99% corresponde a M. tuberculosis, y autoriza a cualquier miembro del equipo de salud a iniciar un tratamiento contra la tuberculosis.

Cultivo de micobacterias

El cultivo al identificar con certeza M. tuberculosis, se convierte en el gold standard del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa y, como ya se anotó, sirve para los estudios de sensibilidad. Además, es herramienta valiosa para detectar agrupación de pacientes con la misma cepa de bacilo (cluster), y en la contaminación cruzada en laboratorios. Entre nosotros, el medio de cultivo más usado es el Ogawa Kudoh; en otros países es el Lowenstein – Jensen basado en medios sólidos, pero ambos tardan de 3 a 6 semanas en detectar crecimiento bacteriano. Otros medios más rápidos, de 1 a 3 semanas, como el radiométrico BACTEC, por su elevado costo en equipo, reactivos y mantenimiento, están fuera de uso rutinario. El cultivo tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 98%, por tanto, un resultado positivo asegura el diagnóstico de TB, con un alto VPP. Además, su negativización después de un tratamiento asegura la curación. Sin embargo, es necesario recordar que el cultivo tiene sus desventajas pues, además del lento crecimiento, necesita medios más sofisticados que la baciloscopia y es más costoso. Por tanto, la indicación del cultivo dependerá del nivel de endemia de la zona y de los recursos e infraestructura sanitaria, es decir, a mayor endemia y menores recursos económicos y sanitarios, menor necesidad del cultivo. Idealmente, la baciloscopia y el cultivo son procedimientos complementarios, pero el cultivo es perentorio practicarlo en dos situaciones:

- a) En pacientes con alta sospecha clínico-radiológica y con baciloscopias negativas

- b) Para investigar sensibilidad del bacilo a los medicamentos antituberculosos, en pacientes que no presentan mejoría, con persistencia de extendidos positivos a pesar de una quimioterapia aceptable.

Radiología

La radiografía del tórax es muy sensible (>90%) en mostrar anomalías variables en el parénquima pulmonar, desde opacidades alveolares hasta nódulos y atelectasias con pérdida de volumen pulmonar, generalmente localizadas hacia la parte superior y posterior de los pulmones. A medida que la enfermedad progresa, aparecen otras alteraciones radiológicas. La expulsión de material caseoso a través de un bronquio deja una cavidad dentro de los pulmones, la caverna tuberculosa. Con la siembra hematogénea se presentan micronódulos diseminados en ambos pulmones. Es necesario resaltar que ninguna de las imágenes mencionadas anteriormente es específica de TB (50%), y enfermedades como las micosis, carcinoma broncogénico, sarcoidosis, neumonías bacterianas, etc., pueden presentar signos radiológicos semejantes. Por lo anterior, debido a su alta sensibilidad, una RX del tórax normal descarta prácticamente una TB pulmonar (alto VPN).

Diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar

Cuatro circunstancias diferencian la localización extrapulmonar, de la tuberculosis pulmonar:

- a) Su etiopatogenia y epidemiología es diferente a la forma pulmonar.
- b) Es mucho menos frecuente que la forma pulmonar.
- c) Es más difícil diagnosticarla que la forma pulmonar.
- d) No tiene contagiosidad como la forma pulmonar.

Los órganos extrapulmonares se infectan inmediatamente después de la primoinfección, cuando los bacilos al pasar a los ganglios linfáticos y a la corriente sanguínea pueden localizarse en la parte superior de los pulmones, pleura, meninges, diáfisis de huesos largos y ganglios, pero, en general, ningún órgano es indemne a esta siembra precoz. Luego, muchos años después, esos bacilos contenidos por las defensas intrínsecas del huésped, por razones no completamente aclaradas, presentan un proceso de reactivación en uno o en varios de esos órganos. Las formas extrapulmonares son menos frecuentes que la tuberculosis pulmonar. Representan entre 15 y 20% de todas las formas de TB, y en los pacientes VIH positivos parece que su frecuencia es mayor que en los inmunocompetentes. Al ser menos común y afectar órganos de difícil acceso es menos conocida por los médicos generales, y por contener menos bacilos su diagnóstico es mucho más difícil. En estos casos, los métodos de diagnóstico en relación a la sensibilidad y especificidad, serán diferentes en su aplicación y en su validez. Al estar localizada la TB extrapulmonar en órganos no comunicados con la vía aérea y, por tanto, imposible de aerosolizar bacilos, no conlleva el peligro de contagio a otras personas y, a pesar de producir graves cuadros clínicos al huésped, no representan un problema de salud pública. En el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se debe resaltar que se requerirá de la toma de muestras de secreciones, líquidos corporales o biopsia de los tejidos, por lo cual se recomienda practicar siempre los estudios histopatológicos y los cultivos de las biopsias tomadas para asegurar un diagnóstico correcto.

Adenosin Desaminasa (ADA) como parámetro en el diagnóstico de TBC extrapulmonar

La determinación de ADA es útil en las formas de tuberculosis extrapulmonar con examen microscópico negativo principalmente en la pleural, peritoneal y SNC mostrando ser muy eficaz.

En nuestro medio está claramente justificada la utilización rutinaria de ADA en razón de la alta prevalencia de tuberculosis y la baja rentabilidad bacteriológica. En base a ello apoyamos su utilización rutinaria para diagnóstico de las formas extrapulmonares, por su sencilla técnica, bajo costo, sensibilidad y especificidad cercanos al 95%.

Se ha demostrado niveles altos de ADA que superan tres veces a los valores encontrados en los pacientes con meningitis viral, bacteriana, hemorragia subaracnoidea y cualquier otro desorden del SNC, con unos valores de corte de 6 U/L valores por encima de los cuales es altamente sugestivo el diagnóstico de tuberculosis con una sensibilidad del 87%, una especificidad del 84% y un valor predictivo positivo del 87%. Ver Tabla 1.

Tipo de TB	L.corporal	ADA: Valores de corte	Sensibilidad	Especificidad
Pleuritis TB	L. pleural	45 U/L	100%	97% ^{17,20}
Peritonitis TB	L.Ascitico	35 U/L	95%	95% ⁶
Meningitis TB	LCR	6 U/L	87%	84% ^{4,13}

Tabla 1. Valores de ADA en TBC extra pulmonar

En los estudios realizados por diferentes autores utilizando la actividad del ADA en diversos líquidos corporales pleural, ascítico, cefalorraquídeo para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar se han obtenido diferentes valores de cohorte, superiores a ellos aumentan la probabilidad de un diagnóstico de certeza de tuberculosis extrapulmonar. Ver Tabla 2.

Líquido pleural				
Autores	País	Niveles de cohorte de ADA	Sensibilidad	Especificidad
Martinez, et al	España	43 U/L	100%	95% ¹⁶
Bandres, et al	España	23 U/L	100%	96% ³
Martin, et al	España	45 U/L	100%	98%
Orts, et al	España	43.8 U/L	100%	96%
Blake	EEUU	30 U/L		4
Ocaña, et al	España	50 U/L	100%	97% ¹⁹
Slaats, et al	Alemania	30 U/L		23
Segura, et al	España	45 U/L	100%	97% ²⁰
Haro	España	> 45 U/L	83%	98%
García	Ecuador	45 U/L	90%	88%

Líquido Ascítico				
Autores	País	Niveles de cohorte de ADA	Sensibilidad	Especificidad
Crespo	España	35 U/L	95%	95% ⁶
Segura	España	42.6 U/L	100%	92%
García	Ecuador	35 U/L	100%	

LCR				
Autores	País	Niveles de cohorte de ADA	Sensibilidad	Especificidad
Ribera, et al	España	15.7 +/- 4.3 U/L		21
Blake	EEUU	6 U/L		
Kjeldsberg	EEUU	6 U/L	87%	84%
García	Ecuador	6 U/L	100%	100%

Tabla 2. Valores referenciales de ADA para TBC extra pulmonar (diversos estudios)

Diagnóstico de la tuberculosis en el adulto mayor

El diagnóstico de tuberculosis activa se basa en datos clínicos, epidemiológicos, radiológicos y bacteriológicos. La producción de esputo inadecuada en los ancianos puede llevar a dificultades para obtener una muestra de bacilos ácido-alcohol resistente en el frotis y el cultivo para ayudar en el diagnóstico.⁴⁰ Además, la interpretación de los parámetros clínicos y radiológicos también puede ser complicada en los ancianos. Hay

una percepción general de que los pacientes con tuberculosis ancianos se presentan con síntomas de tuberculosis clásicos o menos inespecíficos sin embargo, un meta-análisis ha demostrado diferencias significativas entre los pacientes con tuberculosis viejos y jóvenes con respecto a la prevalencia de tos, producción de esputo, pérdida de peso, fatiga / malestar.⁴⁰ La radiografía de tórax, sin embargo, puede variar entre los pacientes con tuberculosis jóvenes y ancianos. En los ancianos, anomalías en la radiografía de tórax debido a la tuberculosis pueden ser o bien ausente o visualizada en zonas medias, en lugar de campos pulmonares superiores, lo cual, a menudo conduce a un mal diagnóstico de bronquitis o neumonía.⁴¹ TB Pleural y la enfermedad pulmonar avanzada también tienen más probabilidad de ocurrir en las personas de edad.⁴² Un aumento de la incidencia del tabaquismo y el cáncer también puede contribuir a un mal diagnóstico de tumores malignos en la radiografía de tórax. Los estudios se mezclan en cuanto a si los pacientes con tuberculosis de edad avanzada experimentan un tiempo más largo de la primera queja sospechosa a un diagnóstico real de la TB en comparación con los pacientes más jóvenes.⁴³ Sin embargo, las consecuencias de la demora en el diagnóstico puede resultar en una mayor oportunidad para la transmisión de la tuberculosis así como se inicia progresión de la enfermedad sustancial antes de la intervención médica, lo que puede conducir a un aumento de la mortalidad de la tuberculosis en las personas mayores.

Una vez que la TB activa se diagnostica en una persona de edad avanzada, la diferenciación entre la transmisión y la reactivación de la infección es fundamental para fines de salud pública. La TB activa, debido a la transmisión reciente, requiere una investigación de contactos para identificar el caso fuente, además de identificar los contactos que fueron expuestos con el fin de controlar la propagación de la infección. Huellas digitales moleculares de aislamientos de *M. tb* puede identificar grupos de genotipos idénticos que se presumen estar vinculado por los acontecimientos recientes de transmisión, lo cual es útil para iniciar una investigación de contacto

ampliado para identificar casos adicionales.⁴⁴ Por ejemplo, en un estudio de varios trabajadores de la salud en un hogar de ancianos tenían prueba de la piel de tuberculina, lo que provocó una evaluación mediante genotipado molecular y análisis epidemiológicos. En última instancia cuatro casos de tuberculosis activa se vinculó molecularmente a un paciente hogar de ancianos.

Aunque la prueba de tuberculina ha sido el método de cribado tradicional para la infección latente de *M. tb* ha habido informes de mala reactividad al test en los ancianos.⁴⁵ Se recomienda una prueba en la piel de dos pasos para los pacientes que entran en los hogares de ancianos, que puede identificar los números de personas que han estado expuestas a *M.tb*, y los ensayos de liberación de IFN- γ más nuevos (IGRA) también ofrecen varias ventajas para el diagnóstico de las personas de edad avanzada expuestas a *M. tb* ⁴⁶ incluyendo un control positivo para identificar pacientes potencialmente anérgicas. Aunque IGRA puede ser más específico que la prueba de tuberculina, datos limitados sobre la fiabilidad de esta nueva prueba están disponibles para las personas mayores con enfermedad activa.⁴⁷

2.1.8 Tratamiento

Después de los estudios llevados a cabo en Madras en 1956, sobre la seguridad de los tratamientos antituberculosos ambulatorios, quedaron atrás los conceptos arcaicos sobre el manejo de la TB, que servían solamente para prolongar la incapacidad física y mental del paciente y para aumentar los costos del tratamiento. Hoy en día el tratamiento de la TB se resume en una sola palabra: quimioterapia. En la actualidad, se dispone de un variado número de medicamentos, entre ellos, los más potentes y conocidos internacionalmente por sus siglas: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), estreptomina (S) y etambutol (E). El poder de la quimioterapia es tal que, asumiendo que los bacilos sean sensibles a los

medicamentos, su administración correcta por un tiempo prudencial, curará 100% de las veces todos los casos de tuberculosis. Por tanto, a todo nuevo caso de TB se le puede garantizar la curación total, y los programas de salud locales son los responsables últimos del éxito, al asegurar un apropiado servicio de diagnóstico y tratamiento. Antes de entrar en los aspectos específicos del tratamiento de la TB, debemos conocer y definir el glosario en relación con el tema.

Caso nuevo: paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o solo lo recibió por menos de cuatro semanas.

Cura: caso con baciloscopia inicial positiva que terminó el tratamiento y tuvo baciloscopias de esputo negativas en por lo menos dos ocasiones, una de ellas al concluir el tratamiento. El tratamiento concluye al cumplir el número de dosis establecidas.

Recaída: paciente previamente tratado para tuberculosis quien ha sido declarado curado o con tratamiento completo y es diagnosticado como tuberculosis bacteriológicamente positivo (baciloscopia o cultivo).

Fracaso: se considera fracaso a todo paciente con baciloscopia de esputo positiva al quinto mes o más durante el tratamiento. Se debe sospechar el fracaso cuando la baciloscopia sigue siendo positiva al cuarto mes, caso en el cual se solicitará baciloscopia al quinto mes; si ésta es positiva se deberá realizar cultivo y pruebas de sensibilidad de la muestra que no logra negativizar su cultivo de esputo, al completar correctamente todas las dosis del esquema de tratamiento ordenado.

Abandono: todo paciente que complete treinta o más días sin ingerir los medicamentos, en cualquier esquema de tratamiento, y en cualquier fase del mismo, aun cuando la unidad de salud no haya perdido contacto con el paciente.

Transferido: paciente diagnosticado, y por motivos diferentes fue remitido a otra institución, cuyo resultado final del tratamiento no se conoce.

Fallecido: paciente que falleció por cualquier causa durante el tratamiento.

Caso crónico: paciente que sigue presentando o vuelve a presentar baciloscopia positiva, tras haber terminado un esquema de retratamiento supervisado.

Contacto: toda persona que comparta el mismo hábitat con un paciente tuberculoso y, por tanto, amerita descartarle infección o enfermedad tuberculosa.

Principios fármaco-biológicos del tratamiento

Todas las formas de TB se pueden curar, si se conocen y respetan cuatro condiciones esenciales que deben tener los tratamientos: ser asociados, prolongados, supervisados y facilitados. La moderna quimioterapia comenzó con el descubrimiento de la estreptomina por Waksman en 1944, y al comenzar a usarla se evidenciaron dos sorprendentes observaciones: primero, los pacientes presentaron una rápida y dramática mejoría de sus síntomas, de las lesiones radiológicas y negativización de las baciloscopias y cultivos. Segundo, después de esa mejoría, siguió una recaída de un gran porcentaje causada por bacilos resistentes. Muy pronto, evidencias experimentales demostraron que en toda población tuberculosa, hay una pequeña proporción de organismos que por mutaciones al azar presenta una resistencia natural a los fármacos, que está en función del número inicial de la población bacilar, el tipo de medicamento administrado y la concentración de éste. Al administrar un solo medicamento se seleccionan las cepas mutantes naturales resistentes para ese fármaco, que no volverá a ser útil para el paciente, ya que la resistencia en tuberculosis, por ser cromosómica, es definitiva e irreversible. El número aproximado de bacilos resistentes naturales a un solo medicamento se ha considerado así: 1 en 10⁶ para la H; 1 en 10⁸ para la R; 1 en 10⁶ para la S; 1 en 10⁵ para la E y 1 en 10² para la Z. Por tanto, la posibilidad de que un organismo sea resistente natural a dos de las principales fármacos dados simultáneamente estaría en el orden de $10^6 \times 10^8 = 1$ en 10¹⁴, y a tres medicamentos estaría en $10^6 \times 10^8 \times 10^6 = 1$ en 10²⁰, y así sucesivamente para cuatro medicamentos, lo que sería

imposible para una población bacilar. Esas observaciones concluyeron en el concepto fundamental que, para todo paciente con TB activa el tratamiento medicamentoso debe ser asociado, y también que nunca se debe añadir un solo medicamento a un esquema que ha fracasado. Se ha teorizado, basado en lo que se conoce de la biología del bacilo tuberculoso, que existen tres subpoblaciones del mismo dentro del huésped, con variaciones en la velocidad de sus multiplicaciones, y que son interferidas en formas diferentes por los distintos fármacos:

- a) las de crecimiento continuo, localizadas en las paredes de las cavernas, en contacto con el medio ambiente, que son las causales de las baciloscopias positivas y transmiten la enfermedad, las cuales son destruidas (actividad bactericida) muy rápidamente por la H, y en menor velocidad por la R y S, disminuyendo en forma veloz la infecciosidad.
- b) una población en medio ácido al interior de los macrófagos, los bacilos persistentes, causantes de las recaídas y sobre los cuales actúa eficazmente la Z, (actividad esterilizante)
- c) población pequeña, incluida en el caseum sólido a pH neutro con crecimiento esporádico y, por tanto, la R administrada durante todo el tratamiento, cubriendo esos crecimientos casuales, la elimina.

Por último, hay una población sin actividad metabólica, durmiente totalmente, y al parecer solo las defensas propias del huésped pueden controlarla. Como se observa, es necesario un tiempo suficiente de administración de diferentes fármacos para poder destruir todas esas poblaciones bacilares. Hubo un tiempo en que era necesario mantener tratamientos con Isoniazida, estreptomina y ácido paraminosalicílico (PAS) hasta por 24 meses; posteriormente, con el advenimiento de la Rifampicina y la pirazinamida esas terapias se acortaron hasta 18, 12 y 9 meses y, en la actualidad hasta seis meses con los esquemas modernos, y esto se ha considerado “tratamiento acortado”. Sin embargo, ningún esquema de

tratamiento para TB es adecuado si tiene tasas de recaídas mayores de 4%, y eso es lo máximo que hemos conseguido con la terapia de seis meses que, sin duda, sigue siendo un tratamiento prolongado. Numerosos estudios han resaltado que menos de la mitad de los pacientes en un tratamiento médico mostraron adherencia a la prescripción, cualquiera que sea la enfermedad para la cual fueron prescritos. Para la TB la adherencia podría ser aún más baja. En un seguimiento de trescientos consecutivos pacientes dados de alta del New York City hospital, con diagnóstico de TB activa, solamente 11% se adhirieron al tratamiento prescrito para autoadministración. Las consecuencias de abandono al tratamiento de la TB son varias. Primero, el paciente tendrá poca oportunidad de curar. Segundo, el paciente permanecerá infeccioso y podrá transmitir la enfermedad a otras personas vulnerables, y tercero, lo más importante, llevará al desarrollo de TB multirresistente. Desdichadamente es difícil predecir con certeza cuáles pacientes no serán adherentes con la terapia. Desde los tempranos días de la quimioterapia se reconoció esa dificultad, y eso está relacionado con dos razones: primero, los efectos colaterales indeseables de los medicamentos son comunes, y segundo, como ya se comentó, los pacientes bajo tratamiento experimentan una rápida mejoría de sus síntomas y, por tanto, desconocen la importancia de continuar tomando la medicación. Entonces, fue evidente la necesidad para pacientes con TB, sobre todo pulmonar infectante, instituir medidas que aseguraran la terminación del tratamiento, bajo la consideración que cortar la cadena de transmisión de la tuberculosis es un imperativo de la salud pública y, en consecuencia, los tratamientos deben ser supervisados. La estrategia, promulgada por la OMS y conocida universalmente como DOT (Directly Observed Therapy) tratamiento directamente supervisado, se ha extendido y es obligatoria en la mayor parte del mundo y, esencialmente consiste en que los pacientes deben recibir los medicamentos antituberculosos, en cualquier sitio (centros de salud, lugar de trabajo y aun en casa) bajo la observación de una persona que asegure su ingesta. Cada DOT debe ser diseñado de tal manera que se ajuste al lugar de aplicación y a la situación y necesidad individual de cada paciente, y no a

un diseño rígido que lo obligue a acudir todos los días al centro de salud, algunas veces lejano. Por eso, y siendo flexible en ciertas circunstancias, un familiar, un conviviente, un vecino debidamente capacitado por el programa, pueden ser los encargados del DOT, y también de recoger semanalmente los medicamentos y responder ante el programa.

Fármacos antituberculosos

El armamentario medicamentoso para tratar la TB es amplio, con fármacos de primera línea que son los más potentes y de menor toxicidad, y los de segunda línea, menos bactericidas y con mayores efectos secundarios. Los primeros son, ver tabla 3:

Isoniacida (H), es el fármaco antituberculoso por excelencia. Actúa en todas las formas de la enfermedad y es el más eficaz contra los bacilos en multiplicación activa. Se absorbe por vía oral y alcanza altas concentraciones en las cavernas, caseum pulmonar y también en el líquido cefalorraquídeo. Su eficaz acción bactericida radica en bloquear la síntesis del ácido micólico, constituyente primario de la membrana del bacilo. Su dosis calculada es de 5 mg/kg para adulto y de 10 a 15 mg/kg para niños, con una dosis diaria suficiente de 300 mg. Sus efectos adversos oscilan desde la polineuritis por interacción con la vitamina B6, principalmente en ancianos, diabéticos y alcohólicos, y que se debe prevenir asociando 50 a 100 mg diarios de piridoxina al tratamiento de la TB, hasta la hepatitis, menos frecuente pero más peligrosa, con aumento de las transaminasas y que en casos excepcionales obliga a suspender la medicación en forma transitoria, la mayoría de la veces.

Rifampicina (R), agente bactericida. Su notable acción se manifiesta por la rapidez con que actúa sobre los bacilos, y ello explica su eficacia contra los bacilos persistentes de crecimiento esporádico y, también, contra los bacilos en multiplicación activa, pero en menor capacidad que la H. Al inactivar

polimerasa ARN, inhibe la síntesis de ADN micobacteriano. La dosis recomendada por vía oral es de 10 mg/kg para adulto, con dosis total de 600 mg diarios. Su manifestación tóxica más frecuente es la hepatitis, principalmente por colangitis e ictericia precoz con aumento de la bilirrubina, y también con aumento de transaminasas. Otros cuadros clínicos con púrpuras trombocitopénicas y un síndrome tipo viral (flu like syndrome) son menos frecuentes. También su acción se altera cuando se administra simultáneamente con ciertos antirretrovirales en pacientes con VIH.

Pirazinamida (Z), bactericida. Por actuar eficazmente en medio ácido, ejerce acción esterilizante sobre los bacilos intracelulares. Interfiere con el metabolismo de la nicotinamida y se transforma en el hígado en una sustancia activa, el ácido pirazinoico. Se emplea en dosis de 30 mg/kg con una dosis diaria en adulto de 1500 mg. Produce ocasional hepatitis en la dosis recomendada, y artralgias por aumento del ácido úrico.

Estreptomina (S), primer bactericida empleado contra la TB en la década del 40. Por ser de aplicación inyectable y con más frecuente resistencia primaria, ha disminuido su uso en condiciones operativas. Como aminoglucósido interfiere con la síntesis proteica y se elimina por el riñón. Su dosis es de 1 gm diario por vía intramuscular, que generalmente puede disminuirse a la mitad en pacientes ancianos y debilitados. Su principal toxicidad está a nivel del nervio acústico con sordera o vértigos, y también sobre el riñón cuando hay enfermedad renal previa.

Ethambutol (E), a pesar de ser un fármaco esencialmente bacteriostático, conserva su aplicación en el tratamiento de la TB, por ayudar a disminuir la resistencia a los medicamentos bactericidas. Actúa inhibiendo componentes de la pared micobacteriana, y su dosis por vía oral oscila de 15 a 20 mg/kg diarios. Su efecto adverso más temido es la neuritis óptica retrobulbar, con disminución de la agudeza visual hasta la pérdida total de la visión, por lo que no debe emplearse en niños.

MEDICAMENTO	ACTIVIDAD CONTRA <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ABSORCIÓN	METABOLISMO	EXCRECIÓN
Rifampicina (R)*	Bactericida con poder esterilizante	Absorción retardada por alimentos	Hepático	Mayor parte en heces. 20-30% por riñón.
Isoniazida (H)*	Altamente bactericida	Mejor absorción en ayunas	Hepático	Renal
Pirazinamida (Z)*	Bactericida en medio ácido	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo.	Hepático	70% por riñón.
Etambutol (E)*	Bacteriostático (probablemente bactericida a altas dosis)	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo.	Renal y hepático	80% por riñón.
Estreptomina (S)*	Bactericida en población extracelular	Parenteral	Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales	50-60% por riñón y pequeña cantidad por bilis

Tabla 3. Fármacos de primera línea para tratamiento de la tuberculosis

Los medicamentos considerados de segunda línea, menos eficaces y más tóxicos son; ver tabla 4:

Etionamida (ETH), empleada cuando se sospecha resistencia a los de primera línea. Actúa también inhibiendo el ácido micólico. A pesar de su buena acción, sus notorios y frecuentes efectos tóxicos digestivos, con náuseas, vómitos, e igualmente la hepatitis y alteraciones síquicas limitan su empleo. Por vía oral a dosis de 750 mg diarios es la prescripción usual.

Kanamicina (km), amikacina, capreomicina, como la estreptomina son aminoglucósidos, pero sin resistencia cruzada con ésta. Por tanto, sus efectos tóxicos sobre el nervio acústico son similares. Su dosis necesaria parenteral no debe sobrepasar en gramo diario.

Tioacetazona (TBI), bacteriostático oral. Por su escasa efectividad y su alta toxicidad es excepcionalmente empleado. Con manifestaciones de severas dermatitis hasta el Stevens-Johnson, además de anemia hemolítica y

trombocitopenia, hacen peligrosa su administración. Se presenta unida a la Isoniazida en tabletas que traen 300 mg de H y 150 de TBI.

Cicloserina (SC), antibiótico bacteriostático oral, con dosis entre 500 a 750 mg diarios, de escasa efectividad, que se usó décadas atrás combinada con la Isoniazida y la estreptomina, pero fue prácticamente abandonada por su alta toxicidad para el sistema nervioso central, con estados sicóticos, intentos de suicidio, convulsiones, delirios y estados depresivos.

Ácido paraminosalicílico (PAS), bacteriostático oral, fue empleado en los albores del tratamiento de la TB asociado con la estreptomina. Por su alta dosis necesaria, 10 mg en tabletas de 500 mg diarios, presentaba molestos efectos secundarios digestivos, con vómitos, diarreas y dolor abdominal.

Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina), actúan inhibiendo el DNA-girasa. Se emplean cuando se enfrenta multirresistencia a los fármacos de primer orden. Últimamente, se ha implementado el uso de nuevas quinolonas, como la levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina, al parecer, con mayor efecto sobre el bacilo. Su dosis oscila entre 500 a 1.000 mg. Sus efectos indeseables son náuseas, cefaleas, temblor y dermatitis.

En la combinación de dosis fijas, como rifaniazida, Rimactazid (H+R), cada tableta trae 150 mg de H y 300 de R a dosis de dos cápsulas diarias; la triple combinación Rifater (H+R+Z), en cada preparación lleva 50, 120 y 300 mg, respectivamente, y a dosis de 4 a 5 tabletas diarias. Lamentablemente, después de la aparición de la Rifampicina, no ha surgido ningún nuevo fármaco 100% efectivo contra la tuberculosis, y la mayoría que mencionaremos a continuación se encuentran en etapa de investigación o en uso limitado.

Derivados de las rifamicinas: entre ellos la rifabutina y la rifapentina con campo de acción similar a la rifampicina, pero con resistencia cruzada entre

ellas, lo que limita su utilización cuando hay resistencia a la rifampicina. La rifabutina es un fármaco útil en pacientes VIH para reemplazar a la rifampicina, ya que tiene mínima inducción enzimática en el hígado y algunos estudios han demostrado acción para el manejo de las micobacterias ambientales. La rifapentina, por su acción más prolongada, es un fármaco ideal para manejo intermitente, a pesar que por sus efectos secundarios falta definirle un marco de acción en el tratamiento de la TB.

Derivados de las fluoroquinolonas: los más conocidos son la ofloxacina y ciprofloxacina por su uso en casos de multirresistencia. Los más recientes, levofloxacina y moxifloxacina necesitan estudios controlados para evaluar su real acción, dado su alto costo.

Derivados de macrólidos: la claritromicina y la azitromicina son macrólidos que in vitro muestran actividad contra las micobacterias. Su acción ha sido más estudiada frente a las micobacterias no tuberculosas.

Derivados de nitroimidazoles: fármacos similares al metronidazol que han demostrado acción bactericida contra M. tuberculosis, pero aún en fase de ensayo.

Experimentos con visión futurista se están llevando a cabo en la terapia antimicrobiana, en el ámbito de inmunoterapia, de anticuerpos monoclonales, nuevas vacunas y depósito de fármacos en liposomas, que facilitarían la administración de medicamentos y la adhesión al tratamiento. Combinación de tabletas dosis fijas: es de considerar en los pacientes a tratar que se tiene también tabletas combinadas con dosis fijas de los principales medicamentos antituberculosos y que ofrecen algunas ventajas como son la disminución en los errores de prescripción con adecuado ajuste de las dosis, un menor número de tabletas lo cual asegura una mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente y, si no se logra tener un tratamiento supervisado el paciente no podrá tener selectividad en la suspensión de un medicamento. Sin embargo, se deberá cuidar no tener una

sobre o subdosificación del paciente adicionándose los riesgos de toxicidad o aparición de resistencias a los medicamentos.

MEDICAMENTO	ACTIVIDAD CONTRA TB	ABSORCIÓN	METABOLISMO	EXCRECIÓN
Kanamicina (Km)	Bactericida	Parenteral	Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales	Renal
Amikacina (Am)	Bactericida	Parenteral		
Capreomicina (Cm)	Bactericida	Parenteral		
Estreptomina (S)	Bactericida	Parenteral		
Levofloxacino (Lfx) ^a	Bactericida	Administrar 2 horas después en caso de haber ingerido alimentos lácteos, antiácidos, u otra medicación conteniendo Fe, Mg, Ca, Zn, vitaminas, didanosido, sucralfato.	Renal	Renal
Moxifloxacino (Mfx) ^a	Altamente Bactericida	Su absorción es casi total tras la administración oral y no se ve afectada por la ingesta de alimentos incluidos lácteos.	Hepático	Bilis y Renal
Ciprofloxacino (Cx)	Bactericida	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo su absorción se reduce en presencia de alimentos con alto contenido de calcio (lácteos) y otros iones.	Hepático	80% Renal
Ethionamida (Eto)	Débilmente bactericida	Absorción enteral	Hepático	Renal
Acido paramino salicílico (PAS)	Bacteriostática	60-65% absorción oral	Hepático	Renal
Cicloserina (Cs)	Bacteriostática	Oral	Muy buena penetración en el Sistema Nervioso Central	Renal
Clofazimine (Cf) ^a	Bacteriostático	45 al 62% de la dosis oral	Hepático	Renal
Amoxicilina/ácido clavulánico (Amx/Clv)	Bactericida in vitro	Gástrica y enteral	Hepático	Renal
Clarithromicina (Clr)	Probable bacteriostático efecto de sinergia con E	Gástrica, leve alteración con los alimentos	Hepático	Hepática
Etambutol (E) ^a	Bacteriostático, probable bactericida a dosis altas	Gástrica no afectado por alimentos	Hepático	Renal
Imipenem/cilastina (Imp/Cln)	Bactericida in vitro	Parenteral	Hepático	Renal
Isoniacida (a dosis altas) (H)	Bactericida potente en cepas sensibles	Gástrico y enteral	Hepático	Hepático
Linezolid (LZD) ^a	Bactericida en cepas MDR/XDR	Enteral y parenteral casi completa	Hepático	Hepático y renal
Meropenem (Mp)	Bactericida in vitro	Parenteral completa	Hepático	Hepático y renal
Pirazinamida (Z) ^a	Bactericida intracelular	Enteral y gástrico	Hepático	Hepático y renal

^a Son Drogas de Primera Línea pero si la PS indica que son sensibles pueden ser usados en el manejo de TB MDR.
^a No se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, sin embargo la ESN PCT puede gestionar ante DIGEMID la autorización para la adquisición según las normas vigentes.

Tabla 4. Medicamentos antituberculosos de segunda línea para el manejo de tuberculosis resistente a drogas. Características clínico farmacológicas.

Esquemas de tratamiento antituberculosis

Para todo caso de tuberculosis, antes de iniciar el tratamiento se deberá tener en cuenta lo siguiente:

- a. Condición bacteriológica inicial por baciloscopia o cultivo.
- b. Antecedente del tratamiento antituberculosis previo y resultados de pruebas de sensibilidad anteriores.
- c. Localización de la enfermedad: pulmonar o extra-pulmonar.
- d. Presencia de factores de riesgo para TB MDR
- e. Gravedad y pronóstico de la enfermedad.
- f. Presencia de comorbilidad o inmuno-compromiso (VIH, Diabetes, otros)
- g. Antecedente personal y/o familiar de reacción medicamentosa
- h. Resultados de Laboratorio y/o Anatomía Patológica (en TB extrapulmonar)
- i. Asegurar el envío y recepción de muestras para pruebas de sensibilidad
- j. Abreviatura de los tratamientos

Esquema uno

Es el esquema de terapia combinada diseñado con medicamentos de Primera Línea. Ver tabla 5

- El tratamiento primario ESQUEMA UNO incluye los siguientes fármacos: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E)
- La Isoniacida y la Rifampicina son consideradas como el Núcleo Básico del tratamiento antituberculoso a la que se agregó posteriormente la Pirazinamida; todas ellas pueden eliminar el bacilo de la TB (*Mycobacterium tuberculosis*) en cualquier localización, a nivel intracelular y extracelular.

Fármacos	Siglas	Dosificación diaria	Dosis máxima/día	Presentación
Isoniacida	H	5 mg / kg	300 mg./día	Tabletas de 100 mg.
Rifampicina	R	10 mg /kg	600 mg	Cápsulas x 300 mg. Jarabe x 100 mg% 5 mL
Etambutol	E	20 / kg	1200 mg	Tabletas x 400 mg.
Pirazinamida	Z	25 / kg	1500 mg	Tabletas x 500 mg.
Estreptomina	S	15 mg / Kg	1 g	Ampollas x 5 gr. Ampollas x 1 gr.

Tabla 5. Esquema 1 de tratamiento contra la tuberculosis

El esquema de tratamiento primario acortado se debe administrar durante 6 meses, hasta completar 82 dosis, dividido en dos etapas. Ver tabla 6.

- Primera Fase: 50 dosis (diario de lunes a sábado con HRZE).
- Segunda Fase: 32 dosis (intermitente, 2 veces por semana, con RH).

FASES	DURACIÓN	FRECUENCIA	MEDICAMENTOS Y DOSIS	TOTAL POR PACIENTE
1ra.	02 meses (50 dosis)	Diario, excepto domingos y feriados	Rifampicina x 300 mg: 2 cápsulas Isoniacida x 100 mg: 3 tabletas Pirazinamida x 500 mg: 3 tabletas Etambutol x 400 mg : 3 tabletas	R x 300 mg 164 cap. H x 100 mg 438 tab. Z x 500 mg 150 tab.
2da.	04 meses (32 dosis)	Dos veces por semana	Rifampicina x300 mg 2 cápsulas Isoniacida x 100 mg 9 tabletas	E x 400 mg 150 tab.

• De preferencia brindar en ayunas.
• La persona con Tuberculosis con menos de 50 Kg. de peso, tanto adultos como niños, la dosis de la medicación se administra en relación con el peso del paciente, según la posología adjunta.
• En menores de 7 años, valorar riesgo beneficio del uso de Etambutol por el riesgo de producir Neuritis Óptica. Utilizar Estreptomina como medicamento alternativo al Etambutol.

Tabla 6. Fases del esquema 1 de tratamiento contra la tuberculosis

Indicaciones del esquema uno:

- a. Todo paciente NUNCA TRATADO con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar con frotis positivo o negativo (incluyendo a aquellos con cultivo BK positivo o negativo) independiente de la condición de VIH/SIDA.
- b. Todo paciente que cuente con una Prueba de Sensibilidad (PS) vigente (menos de 3 meses) que indique que es PANSENSIBLE.
- c. En todo paciente ANTES TRATADO (recaída por primera vez, abandono recuperado por primera vez) debe solicitarse Prueba de Sensibilidad antes de iniciar este tratamiento, con cuyo resultado el consultor regional experto en enfermedades respiratorias y TB diseñará y propondrá al CERI el esquema individual que corresponde, en caso de ser la cepa drogo-resistente:
 1. Antes Tratado con PS que indica es pansensible a H-R: Esquema Uno.
 2. Antes Tratado con PS que indica TB resistente: según patrón de resistencia
 3. Antes tratado multi-resistente: esquema para TB MDR individualizado, basado en su PS.
- d. Es obligación del médico y enfermera de la Estrategia de TB solicitar la PS (rápida y convencional, según la disponibilidad de la DISA/DIRESA de procedencia) de inicio de tratamiento en los pacientes Nuevos y antes tratados, hacer seguimiento de la PS y es obligación del médico tratante la evaluación oportuna de sus resultados.

2.2 Antecedentes de la investigación

García-Fernández *et al.* estudiaron en Madrid-España, la tuberculosis en ancianos en un hospital General de la comunidad de Madrid, en el periodo 1994-2003, dentro de la población de estudio se incluyó a pacientes con edad superior a los 64 años registrados por el servicio de medicina

preventiva del hospital entre el 1 de enero de 1994 y 31 de diciembre de 2003, considerando como caso a todo paciente con enfermedad tuberculosa confirmada por cultivo positivo para *Mycobacterium Tuberculosis* y/o histopatología compatible, excluyendo a pacientes con clínica compatible que no cumplían estos dos requisitos, se realizó un estudio descriptivo de carácter retrospectivo, usando como fuentes y métodos de recogida de información a la vigilancia activa tanto de las historias clínicas como de los resultados microbiológicos del laboratorio de micobacterias, donde se observó una ligera tendencia creciente, significativa entre quinquenios, en la asociación tuberculosis/ancianidad, así mismo, la tuberculosis pulmonar (59,4%) fue más frecuente que la extrapulmonar en su población, y dentro de las formas extrapulmonares la localización ganglionar fue la forma más prevalente.⁸

Robert H. Pratt *et al.* estudiaron en Estados Unidos (EE.UU.) la tuberculosis en pacientes mayores de 65 años, donde analizaron los datos reportados del Sistema de Vigilancia Nacional de EE.UU. de Tuberculosis (SNET) por los 50 estados y el Distrito de Columbia entre enero de 1993 hasta diciembre de 2008, los casos de tuberculosis se analizaron de acuerdo a: nacidos en EE.UU. vs nacidos en el extranjero; estado vital al momento del diagnóstico; historia previa de tuberculosis; esputo, cultivo de esputo, radiografía de tórax y resultado de prueba de tuberculina, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros. Concluyendo que, en 1993, la tasa de casos entre los adultos mayores superó la tasa en adultos de 21 a 64 años en más de un 50% (17,7 vs 11,3 / 100.000 habitantes). En 2008, las tasas de casos habían caído a 6,4 por 100.000 en los adultos mayores y de 5,0 por 100.000 en los adultos más jóvenes. Las tasas de casos eran más altas para los hombres que en las mujeres en los adultos mayores (9,0 vs 4,5 / 100.000) y adultos jóvenes (6,4 vs 3,7 / 100.000) en 2008. Los asiáticos tuvieron las tasas más altas de casos. Los adultos mayores tenían proporciones ligeramente más altos de enfermedad pulmonar (83%) que los adultos más jóvenes (81%). De las personas con resultados conocidos, el

78% (34.211 de 43.872) de los adultos mayores tenían un cultivo de esputo positivo. De los resultados, 3% (492 / 15.577) de los adultos mayores habían resultados positivos de las pruebas de VIH.⁷

H. SimonSchaaf *et al.* hicieron una revisión en pubmed para datos de epidemiología en pacientes adultos mayores, utilizando el término “ancianos” a las personas en la población de más de 65 años de edad. Estudio donde nos informa que en 2008 en el Reino Unido, se reportaron 8655 casos de tuberculosis, con una tasa de 14,1 por 100000 habitantes. Esto representó un aumento del 2,2% en la tasa de la enfermedad. La mayoría de todos los casos de tuberculosis se produjo en pacientes no nacidos en el Reino Unido (72%) y los de 15-44 años (61%). En mayores de 65 años de edad representaron el 14%. En Gales, Irlanda del Norte y Noreste de Inglaterra, se encontraron una mayor proporción de casos en las personas mayores de 65 años en comparación con otras zonas del Reino Unido.⁶

A. S. Karstaedt *et al.* en el 2014 publicaron un estudio sobre tuberculosis en ancianos en Soweto, Sudáfrica donde concluyen una tasa de prevalencia de 262 por cada 100000, equivalente con la de Sudáfrica en general, inclusive similar a la encontrada en Japón, pero mucho más alta que la encontrada en EE.UU. Se encontró además, que la tuberculosis extrapulmonar fue de 50% (de los cuales 37% no presentaban tuberculosis pulmonar concomitante) y dentro de estas la tuberculosis pleural fue la forma más común, a diferencia de las personas mayores en Europa en la que los huesos y las articulaciones, linfático y la tuberculosis genitourinaria eran más comunes. A su vez 3% de los evaluados tenía VIH concomitante.^{9, 10}

Seo Yun Kim *et al.* estudiaron la respuesta al tratamiento y los efectos adversos en pacientes ancianos con tuberculosis que tenían comorbilidades que comprometen la inmunidad, en el año 2013, Seúl-Corea. Entre las comorbilidades más importantes encontraron en orden de frecuencia: diabetes mellitus, tumores malignos, desnutrición, terapia inmunosupresora,

hepatitis B crónica, hepatitis C y enfermedad renal en etapa terminal. Hay que resaltar que en su estudio no encontraron a ningún paciente con VIH. Este estudio concluyó que la tasa de éxito al tratamiento de la tuberculosis es alta y que las comorbilidades no tendrán ningún efecto en la respuesta al tratamiento y los efectos adversos en los pacientes mayores con TB.¹¹

Alavi SM *et al.* realizaron una revisión de la epidemiología, diagnóstico, riesgos laborales y manejo de la tuberculosis pulmonar en el anciano, en Khuzestan, Iran en el 2012 donde mencionan que la incidencia de tuberculosis pulmonar frotis positivo en Khuzestan, suroeste de Irán, se estima en 25 por 100.000 habitantes, además de ser Irán uno de los países con casos documentados reportados con cepas multidrogo resistentes (MDR-TB) y extremadamente resistente (XDR-TB); se concluye además, que la MDR-TB es una causa importante de mortalidad por tuberculosis en Khuzestan especialmente en pacientes de edad y pacientes con VIH / SIDA.¹²

Ramya Ananthkrishnan *et al.* en un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó una revisión de los registros de abril a junio de 2011 en los 12 distritos de Tamilnadu, India. Revisaron los resultados al tratamiento de todos los pacientes con tuberculosis de 60 años a más, extraídos de los registros de TB del Programa Nacional de Control de la TB (RNTCP). Donde se encontró que más del 87% de TB era de tipo pulmonar de todos los pacientes en dicho registro. Los pacientes mayores de 60 años representaron el 14% de la totalidad de casos.¹³

Mohammad Towhidi *et al.* revisaron retrospectivamente los registros de todos los pacientes con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el Hospital Ghaem y consultorios de atención ambulatoria durante un período de 6 años, en MASHHAD - IRÁN. Se estudiaron un total de noventa y cinco pacientes y se dividieron en dos grupos, 33 pacientes estaban en el grupo de jóvenes (media de edad, 29,3 años.) Y 40 pacientes en el grupo de edad

avanzada (edad media, 69,6 años.). Los pacientes de edades entre 46-64 fueron excluidos del estudio. Concluyendo que los factores predisponentes fueron más prevalentes en las personas de edad, que tenían una frecuencia significativamente mayor de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, tumores malignos y la diabetes mellitus.¹⁴

Moncada Luna *et al.* realizaron un estudio de la tuberculosis en material de autopsias, en el hospital nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú, 1986-1995. Teniendo como objetivo determinar la frecuencia del diagnóstico postmortem de tuberculosis en y evaluar la validez del diagnóstico clínico de tuberculosis antes de la muerte en dicho período. Para lo cual se examinó los protocolos de autopsia para el diagnóstico de tuberculosis confirmada por el examen microscópico. Se analizó la forma y localización de la tuberculosis y se comparó el diagnóstico postmortem con el diagnóstico clínico. Concluyendo que el diagnóstico postmortem de tuberculosis constituye un hallazgo frecuente en las autopsias y que el diagnóstico clínico aún permanece subestimado en una proporción de ellos, particularmente en los pacientes de mayor edad (mayores de 60 años).¹⁵

Márcia Seiscento *et al.* estudiaron los aspectos epidemiológicos de la tuberculosis pleural en el estado de Sao Paulo, Brasil, 1998-2005, realizaron un estudio descriptivo observacional retrospectivo, con información procedente del departamento de enfermedades cardiorrespiratorias de la escuela de medicina de la universidad de Sao Paulo y del centro de vigilancia epidemiológica del departamento de salud de Sao Paulo. Encontrando que la incidencia fue más alta entre los 30 y 59 años de edad, empezando a declinar en personas de 60 años a más, resultados que fueron estadísticamente significativos.¹⁶

Delgado Rospigliosi *et al.* realizaron un estudio de tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus en el hospital nacional Cayetano Heredia en el año

2006. Fue un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Se identificaron los “casos” (pacientes diabéticos con TBC) revisando los registros del Servicio de Endocrinología, Servicios de hospitalización de Medicina y del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del HNCH atendidos durante el periodo de 1997 al 2003. Concluyendo que los pacientes diabéticos mal controlados desarrollan TBC con una elevada tasa de recaídas, fracasos y TB-MDR, con alta sospecha de contagio intrahospitalario.¹⁷

Dávila Asenjo en la tesis para optar el título de médico especialista en medicina interna, presento un estudio sobre las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogo-resistente (TBC-MDR), en el hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2014; se pudo evidenciar que de todos los pacientes estudiados, el 8.6% eran personas mayores de 59 años y que la principal comorbilidad asociada en todos los pacientes con TBC-MDR que incluyo este estudio fue la diabetes mellitus.¹⁸

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño general del estudio

El diseño de esta investigación es observacional, de tipo descriptivo y de corte retrospectivo. Observacional porque no hubo intervención del investigador, no se modificó nada; sólo se observó la realidad problemática en el momento de realizarse la investigación. Retrospectivo porque los datos se obtuvieron del programa de tuberculosis registrados en el hospital Nacional Dos de Mayo desde enero del 2008 hasta diciembre del 2014. El investigador no tuvo participación alguna en la elaboración ni llenado de dicha base de datos; ya existían antes de realizarse el estudio.

3.2 Definiciones operacionales

Se analizarán las siguientes variables (Ver Anexo 1)

3.3 Universo y población de estudio, unidad de análisis

3.3.1 Universo

Todos los Pacientes diagnosticados de TBC en el Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero del 2008 a diciembre del 2014

3.3.2 Población

Todo los Pacientes mayores de 60 años diagnosticados de TBC en el Hospital Nacional Dos de Mayo registrados en el programa de tuberculosis desde enero del 2008 a diciembre del 2014.

3.3.3 Muestra

Este estudio no presenta muestra ya que se incluirán a todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis que tengan 60 años a más y que se encuentren registrados en el libro de programa de tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero del 2008 a diciembre del 2014.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1 Criterios de inclusión:

Todos los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis registrados en la base de datos del programa de tuberculosis del hospital nacional Dos de Mayo desde enero del 2008 hasta diciembre 2014.

3.4.2 Criterios de exclusión

Todo paciente ingresado a la base de datos del programa de tuberculosis y que en el transcurso del tratamiento se descarte dicha patología.

Todo paciente ingresado a la base de datos del programa de tuberculosis y que no presente el número de historia clínica llenado correctamente para su localización posterior.

3.5 Procedimientos de recolección de datos

Se obtuvo el libro de registro del programa de tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo del cual se extrajo los datos, que posteriormente fueron transcritos a la hoja de ficha de recolección de datos, elaborado por el investigador, con la información necesaria para este estudio, posteriormente desde esta ficha de recolección de datos se tomó la información desde enero del 2008 hasta diciembre del 2014 a formato Excel para la elaboración de gráficos y tablas.

3.5.1 Ficha Instrumentos a utilizar

- de recolección de datos (Ver Anexo 2)

3.5.2 Control de calidad y seguridad de los datos

La seguridad de los datos incluye seguridad física de formatos basados en papel y de las computadoras utilizadas para el estudio, así como protección por password y un backup diario de toda la información en la computadora

3.5.3 Plan de seguridad de datos

Se siguieron las políticas estándar del hospital para el desarrollo y revisión del protocolo, así como políticas referentes a aprobación del protocolo, seguridad en los procedimientos y reportes, como supervisión administrativa institucional, supervisión y monitoreo del estudio.

3.6 Aspectos éticos en la investigación

El presente estudio, al ser retrospectivo no requirió el consentimiento informado de los pacientes que ingresaron al estudio. La confidencialidad fue debidamente protegida mediante el enmascaramiento de los individuos a través de códigos.

3.7 Análisis estadístico de datos

3.7.1 Métodos de Análisis de Datos según tipo de variables

Las variables cuantitativas fueron representadas por medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) previa evaluación de la distribución de los valores. Las variables analizadas fueron: la edad.

Para las variables cualitativas usamos medidas de distribución de frecuencia. Las variables analizadas fueron: sexo, comorbilidades, lugar de procedencia, método diagnóstico para inicio de inicio de terapia antituberculosa, tipo de tuberculosis y fallecidos.

3.7.2 Programas a utilizar para análisis de datos

Programas utilizados para análisis de datos: Para la recolección de datos se usó los programas Microsoft Excel y Word versión para Windows 2012.

Se usó el programa estadístico SPSS 23.3

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Desde enero del año 2008 hasta diciembre del 2014 se registraron 4397 pacientes diagnosticados de tuberculosis registrados en el libro del programa de control de tuberculosis del hospital nacional Dos de Mayo, a los 80 se descartó el diagnóstico de esta patología luego de haber iniciado tratamiento, por lo cual fueron excluidos de este estudio; de los restantes, 436 tenían 60 años o más, de estos pacientes el sexo más frecuente fue el masculino con una frecuencia del 71,3% (n=311), ver Figura N°5. La media de la edad fue de $70,6 \pm 8,1$, con un máximo y mínimo de 60 y 100 años respectivamente. En la tabla N° 7 se resumen los resultados.

Tabla N° 7. Resumen de datos cuantitativos

	Media	SD	Máximo	Mínimo
Edad	70,6	8,1	60	100

La frecuencia de tuberculosis en pacientes mayores de 60 años fue de 10,1% (n=436), ver gráfico N°1. De este grupo etario, la forma pulmonar tuvo una frecuencia de 47,7% (n=208) y la extrapulmonar de 52,3% (n=228); dentro de la forma extrapulmonar, la afección pleural fue la más frecuente con 9,4% (n=41) seguida de la afección del SNC con 6% (n=26) y tuberculosis osteoarticular 4,6% (n=16). En la tabla N°8 se resumen los resultados descriptivos.

Tabla N° 8. Resumen de datos cualitativos

		N	%
Sexo	Femenino	125	28,7
	Masculino	311	71,3
Diagnóstico de tuberculosis	Pulmonar	208	47,7
	Pleural	41	9,4
	SNC	26	6
	Osteoarticular	16	4,6
	Miliar	14	4
	Ganglionar	11	3,1
	Otros	87	25,2
Foco de tuberculosis	Pulmonar	208	47,7
	Extrapulmonar	228	52,3
Comorbilidad	Diabetes mellitus	45	10,3
	Anemia	10	2,3
	ERC	4	0,9
VIH	Si	20	4,5
	No	416	95,5
Fallecidos	Si	80	18,3
	No	356	81,7

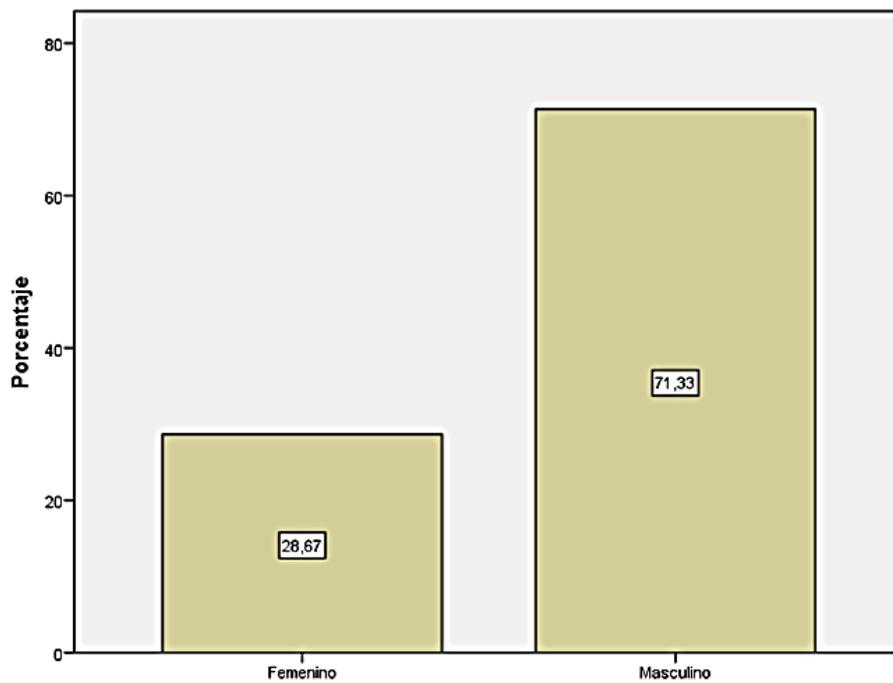
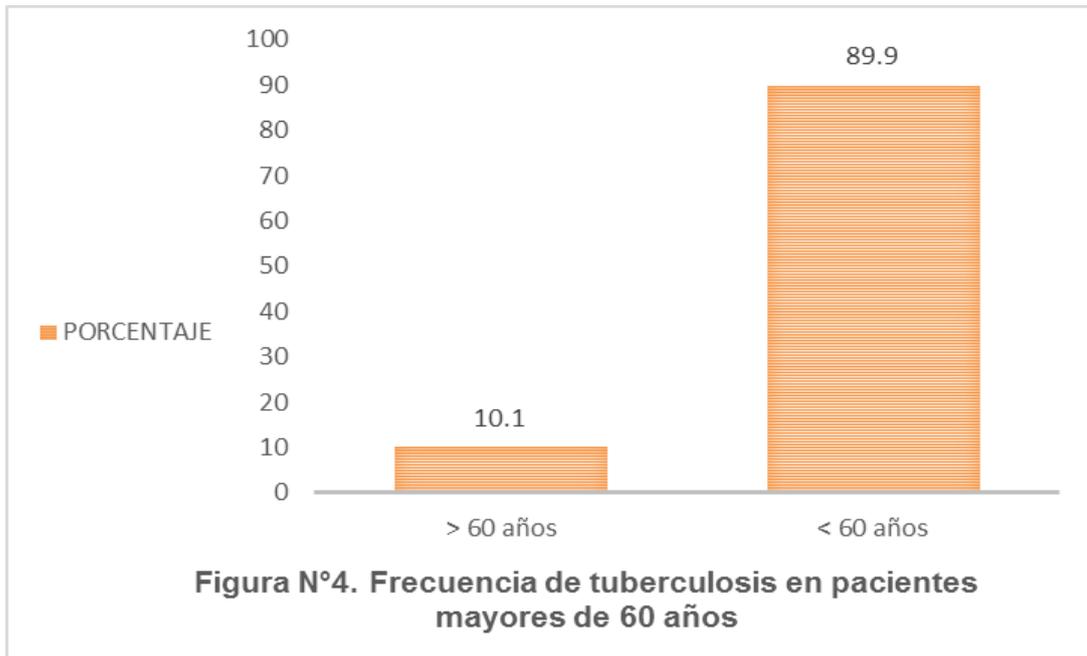


Figura N°5. Distribución por sexo de pacientes mayores de 60 años con tuberculosis

La forma extra pulmonar tuvo un porcentaje de 52,3% (n=228) frente a la pulmonar con una frecuencia de 47,7% (n=208). Ver figura N°6.

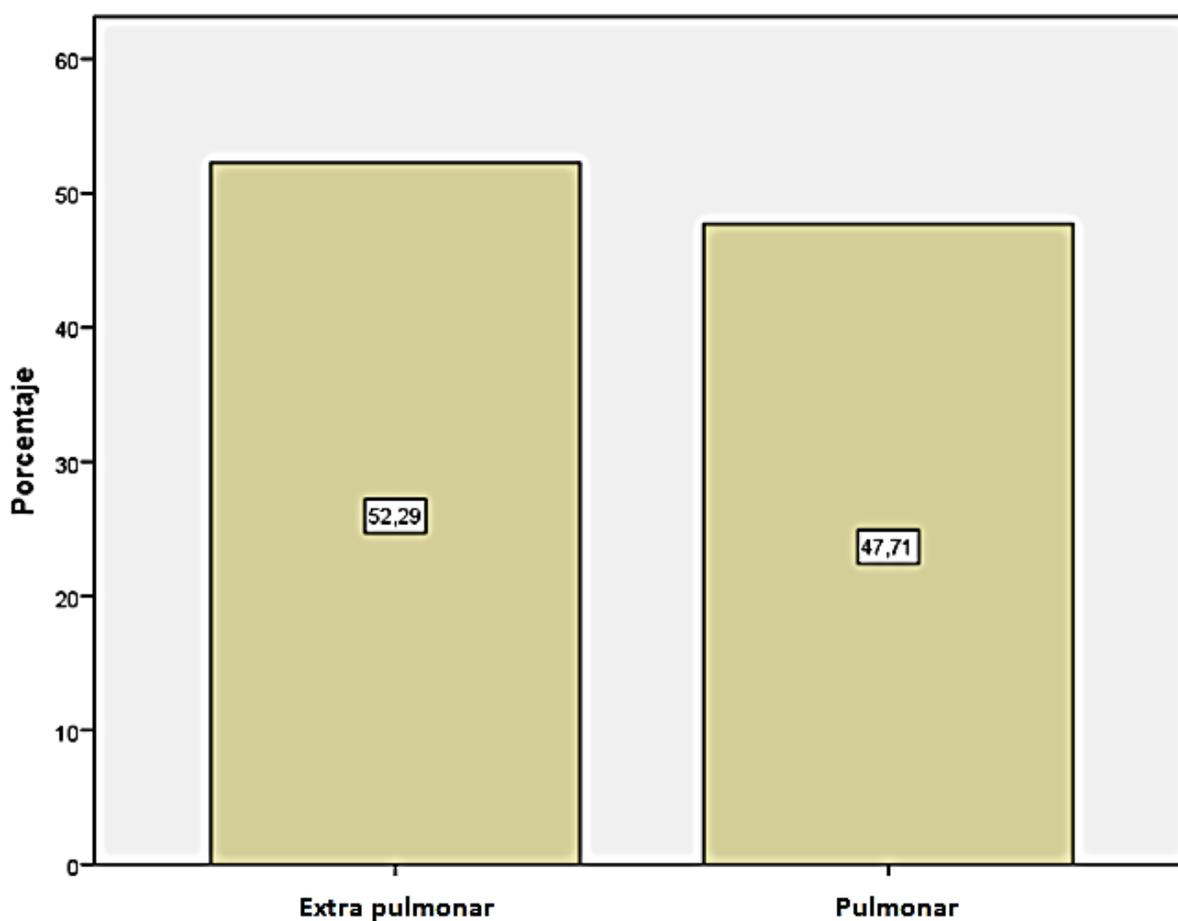


Figura N°6. Forma de presentación de tuberculosis en pacientes mayores de 60 años

Dentro de las formas extrapulmonares, la TBC pleural fue el tipo más prevalente con 9,4% (n=41), de los cuales dos (n=2) de ellos presentaban concomitantemente TBC pulmonar; seguida de la afección del SNC con 6% (n=26), de los cuales dos (n=2) de ellos presentaban también TBC pulmonar; la tuberculosis osteoarticular ocupó el tercer lugar con 4,6% (n=16), donde uno de ellos presentaba a su vez afectación pulmonar, así también hay que recalcar que la mayoría dentro de este grupo presentó afectación vertebral, y se encontró a un paciente con compromiso de la articulación de la rodilla. El

cuarto lugar lo ocupó la afectación miliar con 4% (n=14) y el quinto lugar fue dado por la TBC ganglionar con 3,1% (n=11); otras formas encontradas fueron TBC enteroperitoneal, genitourinario, dérmico, hepático, pericárdica, renal, representando el 25,2% (n=87) del total. Ver Figura N°7.

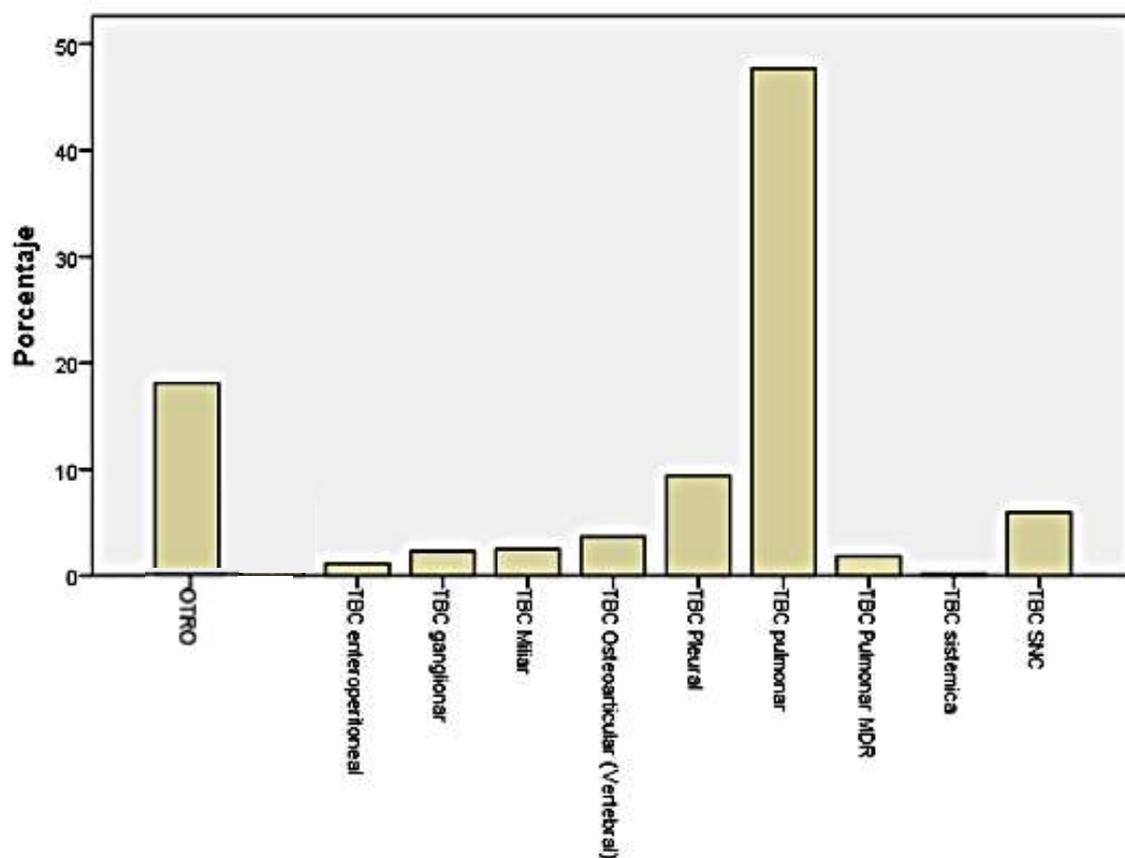


Figura N°7. Tipos de presentación de tuberculosis extra pulmonar en pacientes mayores de 60 años

De los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis (n=436), se estudió con que método diagnóstico se decidió el inicio de tratamiento antituberculoso. Encontrándose los siguientes resultados: el método más usado para inicio de tratamiento fue el BK positivo (el cual incluyo muestras de esputo, orina, entre otros líquidos corporales y/o secreciones) con 55,7% (n=243); seguido del método clínico radiológico con

un 19,7% (n=86); luego tenemos al adenosin desaminasa (ADA) con 16% (n=70), el cual incluyo muestras de líquido pericárdico, líquido cefalorraquídeo (LCR), liquido peritoneal y liquido pleural. Otros métodos empleados fueron muestras de biopsia (pleura, pericardio, ganglio) con un 6,19% (n=27); cultivo positivo con 1,3% (n=6); en un 0,7% (n=3) no se encontró registro del método diagnostico en la historia clínica y por último en un 0,2% (n=1) se obtuvo diagnostico por PCR positivo en heces. Ver figura N°8.

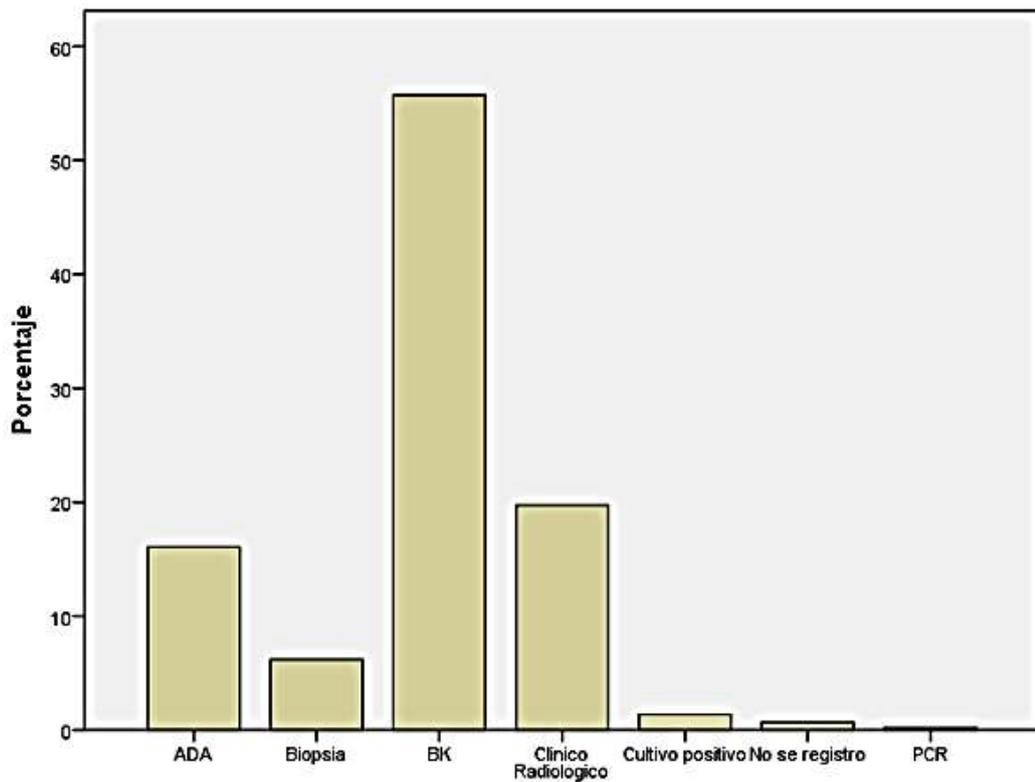


Figura N°8. Método diagnostico con el que se dio inicio a terapia antituberculosa en pacientes mayores de 60 años

Se estudiaron dentro de los pacientes mayores de 60 años con tuberculosis, las principales comorbilidades, las cuales afectaran el sistema inmune y que puedan favorecer al desarrollo de la tuberculosis. Los resultados mostraron que el 80% (n=277) de pacientes no mostro alguna comorbilidad reportada como favorecedora del desarrollo de tuberculosis. La patología más prevalente encontrada fue la diabetes mellitus en un 10,3% (n=45); en segundo lugar se encontró a pacientes VIH positivo con 4,5% (n=20), ver gráfico N°9; seguido de la anemia con un 2,3% (n=10) y en cuarto lugar la enfermedad renal crónica con 0,9% (n=4). Ver figura N°10.

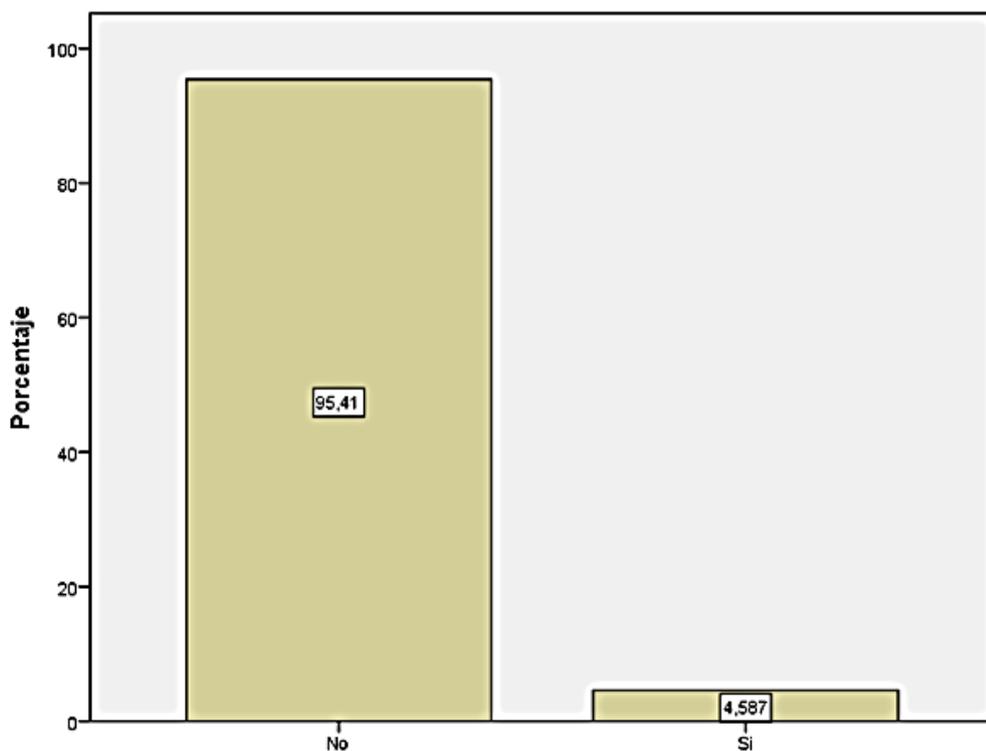


Figura N°9. Pacientes mayores de 60 años con coinfección VIH-TBC

También se estudió el porcentaje de pacientes mayores de 60 años que fallecieron durante el tratamiento antituberculoso encontrándose un valor de 18,35% (n=80). Ver gráfico N°11.

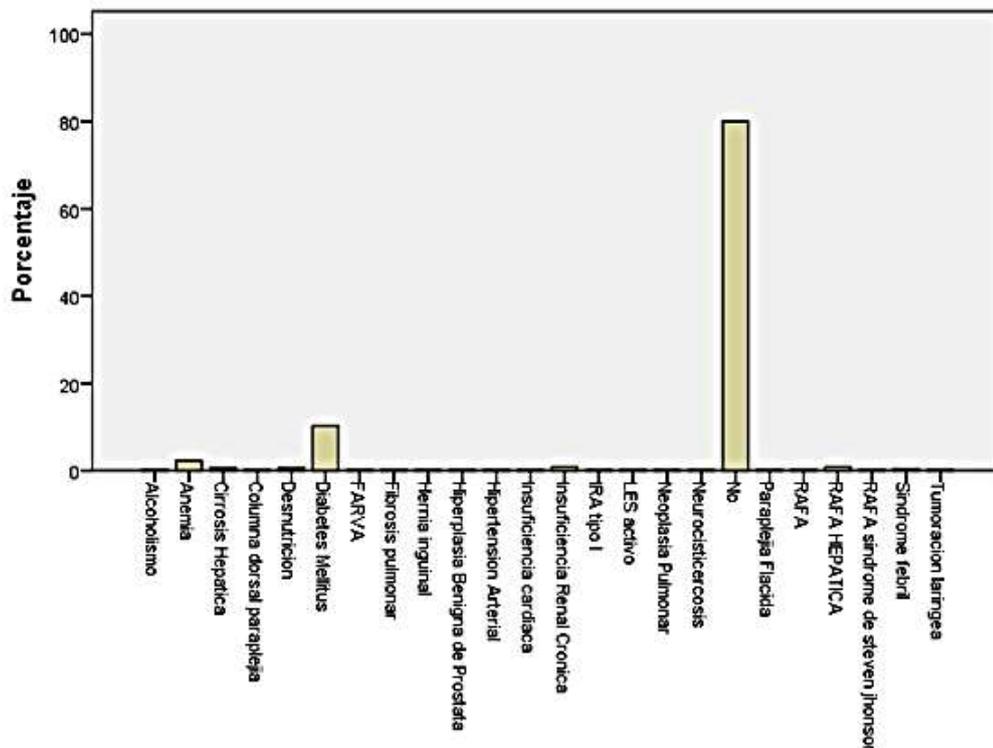


Figura N°10. Otras comorbilidades (No VIH) en pacientes mayores de 60 años con TBC

Con respecto al lugar de procedencia, los distritos más frecuentes de los cuales provenían los pacientes mayores de 60 años diagnosticados de tuberculosis fueron: el primer lugar fue dado por el distrito de la Victoria con un 26,6% (n=116); seguido del distrito de Cercado de Lima con un 12,1% (n=53); luego tenemos al distrito de San Juan de Lurigancho con un 8,7% (n=38); en cuarto lugar tenemos al distrito de ATE con un 4,1% (n=18) junto con el distrito del Agustino que también representa el 4,1% (n=18); el quinto

lugar lo ocupa el distrito de San Martín de Porres (SMP) con un 2,7% (n=12) y el sexto lugar es ocupado por el distrito de Villa el Salvador con un 2,3% (n=10). En la figura N°12 se mencionan los principales distritos.

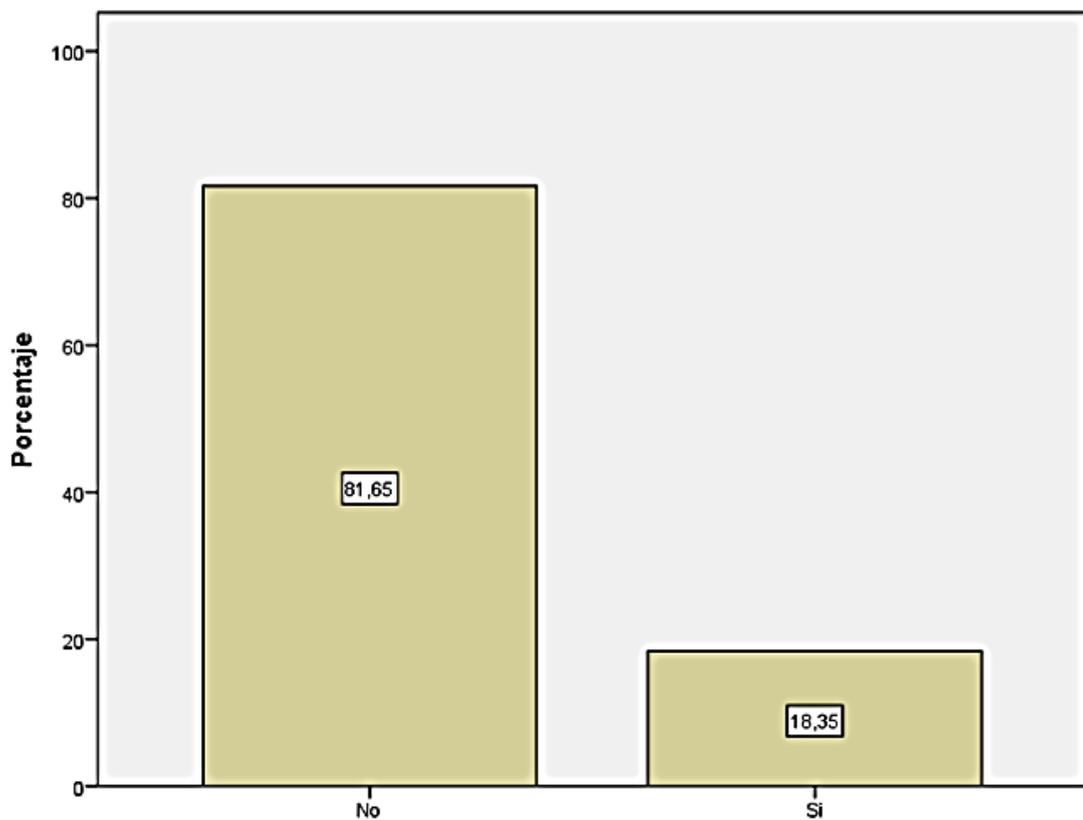


Figura N°11. Pacientes mayores de 60 años que fallecieron durante el tratamiento antituberculoso

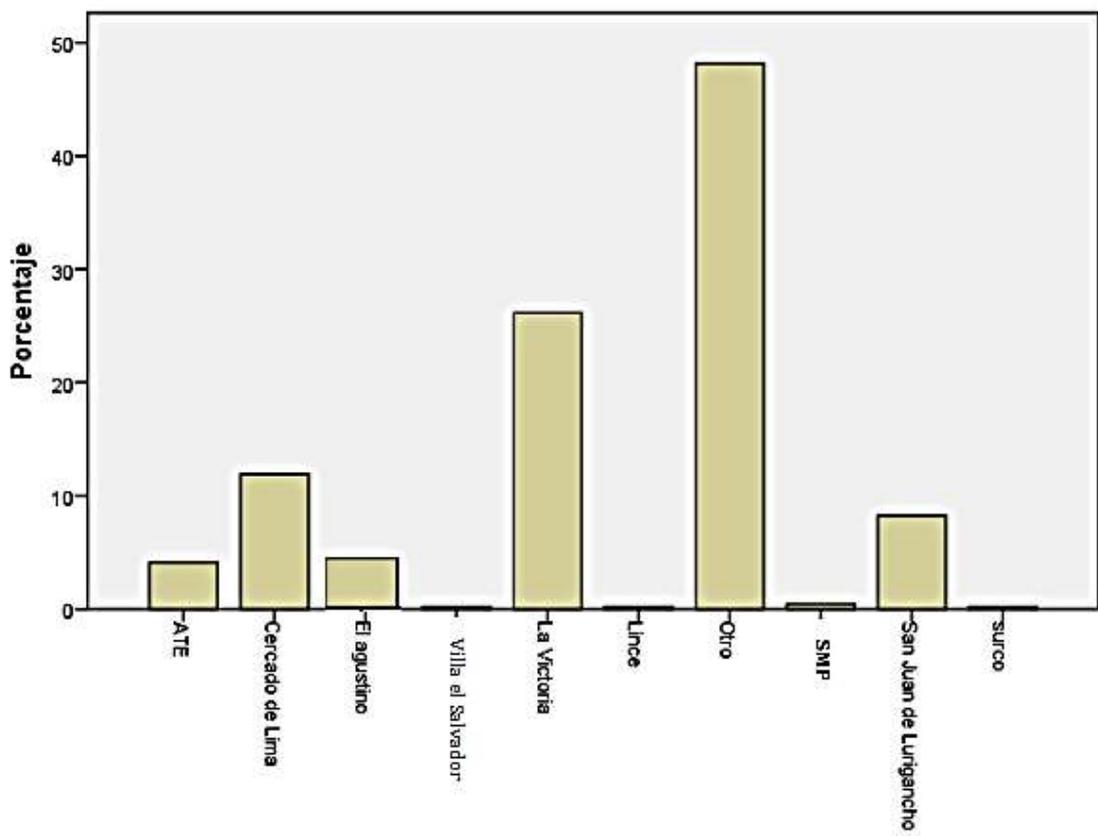


Figura N°12. Lugar de procedencia de pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El diagnóstico de la tuberculosis en los pacientes adultos mayores resulta ser todo un reto para el médico de hoy, ya que, tanto las manifestaciones clínicas como la respuesta del sistema inmune en el desarrollo mismo de esta enfermedad dentro de este grupo etario, convierten a esta patología en una entidad única, la cual merece una atención especial por los profesionales de la salud. Esto se ve reflejado en algunos estudios que concluyen que muchas veces, sub-diagnosticamos esta enfermedad; y este déficit clínico se incrementa al aumentar la edad de los pacientes, sobre todo en aquellos mayores de 60 años.¹⁵

La frecuencia de tuberculosis en pacientes adultos mayores tiene una gran variación dependiendo de la zona geográfica del cual sean las personas, por mencionar algunos estudios, en países desarrollados como EE.UU., España, Reino Unido, presentan una frecuencia de 19%; 17%; 14%; respectivamente; en contraste con regiones en vías de desarrollo como, Irán, India o África que en unos estudios se menciona una frecuencia de 42%, 14% y 1% respectivamente.^{6, 7, 8, 9, 13, 14} Nuestro estudio mostro una frecuencia cercana al 10%, el cual se acerca más hacia lo valores de países desarrollados. Esto puede deberse a la tendencia del incremento de la población adulta mayor en nuestro país, por lo que este valor podría verse incrementado más adelante en algunos años.⁶⁰

Con respecto al sexo más afectado por tuberculosis dentro de este grupo etario, encontramos en nuestro estudio una predominancia con respecto al sexo masculino (71%), el cual es similar a resultados de otros estudios.^{6, 7, 8, 9, 11, 13, 14}

El foco de presentación de la tuberculosis en este grupo etario es de predominancia pulmonar, según lo reportado en diversos estudios.^{6, 7, 8, 11, 13}

En contraste, en nuestro estudio, observamos la presentación extrapulmonar (52%) tiene una ligera predominancia con respecto a la forma pulmonar (48%), este hallazgo se correlaciona con un estudio realizado en Sudáfrica en el año 2004 en el cual se encontró una frecuencia del 50% de presentación pulmonar.⁹

Dentro de los tipos de tuberculosis extrapulmonar, en nuestro estudio, el compromiso pleural (9,4%) fue la forma más prevalente, seguido del compromiso del sistema nervioso central (SNC) y sistema osteoarticular.⁹ Estos hallazgos se correlacionan con los resultados encontrados en un estudio de Sudáfrica donde el compromiso pleural también fue el más frecuente seguido del compromiso del sistema nervioso central (SNC). Un estudio realizado en un hospital de España mostro resultados que no van acorde al de nuestro estudio ya que, la forma más frecuente de afectación dentro de este tipo de tuberculosis fue el compromiso linfático (12%), seguido del genitourinario (10%) y osteoarticular (6%), encontrando recién en el cuarto lugar al compromiso pleural.⁸ Hay diversos estudios que apoyan que la frecuencia con respecto a las formas extrapulmonares de tuberculosis son compromiso pleural, ganglionar como las más prevalentes, aunque no específicamente en este grupo etario estudiado, estudios que incluyen todas las edades. ^{1, 4, 59}

El método diagnóstico para iniciar una terapia contra la tuberculosis, varía en distintos países, lo cual va de la mano con la prevalencia en dichas regiones, que orientan a que el médico tratante tome una decisión terapéutica. En nuestro país, la tuberculosis es una enfermedad altamente prevalente por lo que una decisión terapéutica es, muchas veces, guiada por el criterio clínico más epidemiológico y/o laboratorio. Razón que explicaría que en nuestro estudio se haya optado por una prueba BK positiva (56%) como indicador de inicio de terapia antituberculosa en la mayoría de nuestros pacientes. Dicho parámetro es similar al tomado por algunos países como España (53%)⁸, caso contrario ocurre en otros países como EE.UU (32%) y Sudáfrica (35%),

donde el método de referencia para inicio de terapia antituberculosa es la de una muestra con cultivo positivo.^{7, 9} Hay que remarcar que al ser nuestro país altamente prevalente, el criterio clínico radiológico o el uso de marcadores como la adenosin desaminasa (ADA) en líquidos corporales juega un rol importante en la toma de decisiones, más aun teniendo una alta sospecha clínica, razón que explicaría los hallazgos en nuestro estudio.

Sabemos de la alta prevalencia que existe de muchas comorbilidades en pacientes adultos mayores, que originan un desequilibrio en el sistema inmunológico, lo cual podría favorecer el desarrollo de enfermedades oportunistas como la tuberculosis. Razón por la cual estudiamos dichas comorbilidades en nuestra población de estudio, encontrándose que la mayoría de los pacientes no presentaba comorbilidades, y de los que sí, las más prevalentes en este estudio fueron la diabetes mellitus (10%), la coinfección VIH-TBC (4,5%) y la anemia (2,3%). Estos hallazgos se correlacionan con diversos estudios que posicionan a la diabetes mellitus como la comorbilidad más asociada con la infección tuberculosa en este grupo etario, por mencionar algunos, en Sudáfrica (11%)⁹, España (12%)⁸, Irán (7,5%)¹⁴; este hallazgo podía deberse a que dicha patología presenta una prevalencia muy similar en la mayoría de países en el mundo, por lo que la diferencia no sería tan variable. Esto no ocurre con respecto a la coinfección VIH-TBC en este grupo etario, el cual si muestra gran variabilidad comparada con otros estudios, donde se pueden encontrar frecuencias del 10% como en Sudáfrica⁹, 0% en España⁸, 1% en EE.UU⁷., o 2% en la India¹³ hecho que va de la mano con la prevalencia de infección por VIH así como la esperanza de vida que se encuentra en cada país, y que al ser una enfermedad transmisible genera esta gran diferencia en estos estudios.

Algunos estudios mencionan la mortalidad de pacientes adultos mayores que fallecen en el transcurso del tratamiento antituberculoso, como por ejemplo en un estudio realizado en el Reino Unido muestra una mortalidad

del 24%⁶ y otro en Estados Unidos muestra una mortalidad de 7%⁷ ; comparada con nuestro estudio en el que encontramos una mortalidad alrededor del 18%, hay que recalcar que dicha mortalidad, no siempre es debida por la misma patología, sino que podría deberse a que un gran porcentaje de estas personas presentan otras comorbilidades que desmedran el estado de salud de estos pacientes, favoreciendo así a la mortalidad, estos estudios mencionados así como el elaborado en esta tesis, no han especificado la causa de la muerte en este grupo de personas, por lo que no debería asumirse que la causa sea estrictamente por la tuberculosis en sí.

La situación de la tuberculosis en el Perú en el año 2013 posiciona a centros hospitalarios del Ministerio de Salud (MINSA) como aquellos que contribuyen al mayor número de casos diagnosticados con esta patología, representando cerca del 78% del total. Este hecho apoya a la relevancia de nuestro estudio ya que, el hospital nacional Dos de Mayo pertenece a este ministerio. Así mismo, se menciona que el 50% de todos los casos de tuberculosis en el Perú se encuentran localizados en Lima, de los cuales el 24% es por Lima Ciudad, y el 18% por Lima Este, este dato es importante mencionarlo ya que nuestro hospital se encuentra ubicado en el distrito de Cercado de Lima, por lo que sería un punto estratégico de acceso para la gran mayoría de pacientes con tuberculosis.⁶⁰ En nuestro trabajo encontramos que la mayoría de pacientes mayores de 60 años que fueron diagnosticados con tuberculosis en nuestro hospital provenían del distrito de la Victoria (27%), seguido de Cercado de Lima (12%) y San Juan de Lurigancho (9%); estos resultados se correlacionan con lo mostrado por el boletín epidemiológico del año 2013, donde menciona que los distritos con mayor tasa de incidencia de tuberculosis son la Victoria y Cercado de Lima⁶¹ .Hay que recalcar también que dichos distritos cuentan con un nivel de pobreza de 11-20%, lo cual se relaciona con estudios que posicionan a la pobreza como un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología.⁶¹

CONCLUSIONES

- La distribución por sexo de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis entre enero del 2008 y diciembre del 2014 en el Hospital Nacional Dos de Mayo es predominantemente mayor en los varones, similares a otros estudios en la revisión de la bibliografía.
- La media de edad de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis entre enero del 2008 y diciembre del 2014 en el Hospital Nacional Dos de Mayo es similar a otros estudios realizados en Europa y Asia.
- La forma de presentación extrapulmonar en los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis entre enero del 2008 y diciembre del 2014 en el Hospital Nacional Dos de Mayo es ligeramente más predominante que la presentación pulmonar, lo cual se contrapone con los hallazgos de otros estudios donde colocan a la presentación pulmonar como la más prevalente en este grupo etario.
- Dentro de las formas de presentación extrapulmonar en los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis entre enero del 2008 y diciembre del 2014 en el Hospital Nacional Dos de Mayo, la que predomina es la afectación pleural, hallazgo que se correlaciona con lo encontrado en estudios del continente africano, pero que no se asemeja a estudios europeos.
- La comorbilidad más asociada en los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis entre enero del 2008 y diciembre del 2014 en el Hospital Nacional Dos de Mayo es la diabetes mellitus, resultado similar al encontrado en estudios del Reino Unido, Sudáfrica, España, EE.UU. e Irán.

- La coinfección VIH-TBC en los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis entre enero del 2008 y diciembre del 2014 en el Hospital Nacional Dos de Mayo tiene una frecuencia mayor con respecto a poblaciones europeas y norteamericanas, pero similar al de poblaciones africanas y asiáticas.
- Los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis fallecidos en el curso del tratamiento antituberculoso entre enero del 2008 y diciembre del 2014 en el Hospital Nacional Dos de Mayo tiene una frecuencia mayor que la encontrada en poblaciones estadounidenses pero menor que las del Reino Unido.
- La procedencia de la mayoría de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de tuberculosis entre enero del 2008 y diciembre del 2014 en el Hospital Nacional Dos de Mayo son de los distritos de La Victoria y Cercado de Lima, lugares donde se concentra la mayoría de casos reportados en el país.

RECOMENDACIONES

En los últimos años la población adulta mayor ha ido en aumento, probablemente por la mejoría en la calidad de vida de las personas a nivel mundial, este hecho también se ve reflejado en nuestra población, por lo que se presume que la prevalencia de algunas enfermedades en este grupo etario se incrementara, nuestro país presenta una de las tasas de prevalencia más altas de tuberculosis en el mundo, esto supondría también mayor riesgo de exposición en este grupo etario en el tiempo así como la reactivación de esta enfermedad en pacientes previamente expuestos, por lo que recomiendo realizar estudios en el Perú donde incluya datos importantes para tener una idea de la etiología dentro de este grupo etario como podría ser: antecedente de tuberculosis y comorbilidades que alteren la inmunidad en el desarrollo de esta enfermedad, debido a la escasez de estudios en esta parte del continente y sobretodo en nuestro país, lo cual podría servir como base para estudios de mayor complejidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montufar F, Londoño C, Saldarriaga C, Quiroga A, Builes C, Mesa M et al. Características clínicas, factores de riesgo y perfil de susceptibilidad de las infecciones por micobacterias documentadas por cultivo, en un hospital universitario de alta complejidad en Medellín (Colombia). SOCHINF, 2014; 31 (6): 735-742.
2. Moscoso Y, Ho J, Rojas C, Gutiérrez C, Romaní F. Agenda Nacional de Investigación en Tuberculosis en Perú, 2011–2014. Rev. Panam. Salud Pública. 2013; 33(1):151–8.
3. Halkjaer A, Casper C, Andersen P, Andersen A, Obel N. Long-term mortality in patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a Danish nationwide cohort study. Clinical Epidemiology, 2014; 6: 405-421.
4. Fuentes J, Villamil N. Tesis para optar título de especialista en epidemiología. Facultad de Medicina. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Bogota D.C. Colombia. 2010
5. Tuberculosis-Perú (Sede Web). Lima-Perú: Mendoza A; 2011. Disponible en: <http://www.tbperu.org/2011/09/cnn>
6. Schaaf S, Collins A, Bekker A, Davies P. Tuberculosis at extremes of age. Asian Pacific Society of Respiriology, 2010 ; 15 : 747-763.
7. Pratt R, Winston C, Kammerer S, Armstrong L. Tuberculosis in Older Adults in the United States, 1993–2008. Journal of the American Geriatrics Society, 2011 ; 59 : 851-857.
8. García-Fernandez C, Vera I, Jaén F, Sanz-Gallardo M, Palenque E, De Juanes J. Tuberculosis en ancianos en un hospital general de la Comunidad de Madrid, 1994-2003. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 161-165.

9. Karstaedt A, Bolhaar M. Tuberculosis in older adults in Soweto, South Africa. *INT J TUBERC LUNG DIS*, 2014; 18(10):1220–1222
10. Mori T, Chiu C. Tuberculosis in the Global Aging Population. *Infect Dis Clin N Am*. 2010 ; 24 : 751–768
11. Yun S, Lee S, Yim J, Yoo C, Kim Y, Han S, Yang S. Treatment Response and Adverse Reactions in Older Tuberculosis Patients with Immunocompromising Comorbidities. *Yonsei Med J*, 2013; 54(5):1227-1233
12. Mohammad S, Alavi L. Review on Epidemiology, Diagnosis, Occupational Hazards and Management of Pulmonary Tuberculosis in Elderly: A Guide for General Physicians Working in the Health Network Setting, Khuzestan, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2013; 6(5): e6677.
13. Ananthakrishnan R, Kumar K, Ganesh M, Kumar A, Krishnan N, Swaminathan S et al. The Profile and Treatment Outcomes of the Older (Aged 60 Years and Above) Tuberculosis Patients in Tamilnadu, South India. *Plos One*. 2013 ; 8 (7) : e67288
14. Towhidi M, Azarian A, Asnaashari A. Pulmonary Tuberculosis in the Elderly. *Tanaffos*. 2008; 7(1), 52-57
15. Moncada R, Nava E. Tuberculosis en material de autopsias. *Hospital Nacional Arzobispo Loayza: 1986-1995. Rev Med Hered*. 1998; 9:131-137
16. Seiscento M, Suso F, Penon M, Bombarda S, Everson D, Nedes V. Epidemiological aspects of pleural tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil (1998-2005). *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):548-554
17. Delgado J, Seclen S, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered*. 2006; 17:132-140
18. Dávila D. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Tesis para optar al

- título de especialista en medicina interna. Facultad de Medicina Humana. Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú. 2014
19. Grupo de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Indicadores para el seguimiento de los objetivos de desarrollo del milenio. Naciones Unidas Nueva York, 2006
 20. Ministerio de Salud- MINSA (Sede Web). Perú: [minsa.gob.pe](http://www.minsa.gob.pe). Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/portada/esntbc_preguntas.asp
 21. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014
 22. Khan Z, Miller A, Bachan M, Donath J. Mycobacterium Avium Complex (MAC) Lung Disease in Two Inner City Community Hospitals: Recognition, Prevalence, Co-Infection with Mycobacterium Tuberculosis (MTB) and Pulmonary Function (PF) Improvements After Treatment. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2010; 4: 76-81
 23. Ricard, F. Tratado de osteopatía visceral y medicina interna. Sistema cardiorespiratorio (Tomo I). Madrid: Panamericana; 2007
 24. Álvarez-Sala, J., Casan, P., Rodríguez, F., Rodríguez, J, y Villena V. Neumología clínica. Barcelona: Elsevier; 2013
 25. Getahun H, Matteelli A, Chaisson R, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2015; 372:2127-35
 26. Modlin RL, Bloom BR. TB or not TB: that is no longer the question. *Sci Transl Med*. 2013; 5:213sr6
 27. Achkar J, Jenny-Avital E. Incipient and Subclinical Tuberculosis: Defining Early Disease States in the Context of Host Immune Response. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204:S1179–86
 28. Zhang G, Zhou B, Li S, Yue J, Yang H, Wen Y et al. Allele-Specific Induction of IL-1b Expression by C/EBPb and PU.1 Contributes to Increased Tuberculosis Susceptibility. *PLoS Pathog*. 2014; 10(10): e1004426

29. Orme I, Ordway D. Host Response to Nontuberculous Mycobacterial Infections of Current Clinical Importance. *Infection and Immunity*. 2014; 82 (9): 3516–3522
30. Stout R, Suttles J. Immunosenescence and macrophage functional plasticity: dysregulation of macrophage function by age-associated microenvironmental changes. *Immunol Rev*. 2005; 205: 60–71
31. Wang S, Carruthers B, Turner J. The Influence of Increasing Age on Susceptibility of the Elderly to Tuberculosis. *Open Longevity Science*, 2012, 6, 73-82
32. Grubeck-Loebenstein B. Changes in the Aging Immune System. *Biologicals*. 1997; 25: 205–208
33. Haynes L, Linton P, Eaton S, Tonkonogy S, Swain S. Interleukin 2, but Not Other Common Chain-binding Cytokines, Can Reverse the Defect in Generation of CD4 Effector T Cells from Naive T Cells of Aged Mice. *J. Exp. Med*. 1999 ; 190 (7) : 1013-1023
34. Haynes L, Eaton S. The effect of age on the cognate function of CD4+ T cells. *Immunol Rev*. 2005; 205: 220–228
35. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 93-129
36. Maglione P, Chan J. How B cells Shape the Immune Response against Mycobacterium tuberculosis. *Eur J Immunol*. 2009; 39(3): 676–686
37. Turner J, Frank A, Orme I. Old Mice Express a Transient Early Resistance to Pulmonary Tuberculosis That Is Mediated by CD8 T Cells. *Infection and Immunity*. 2002 ; 70 (8) : 4628–4637
38. Kipnis A, Irwin S, Izzo A, Basaraba R, Orme I. Memory T Lymphocytes Generated by Mycobacterium bovis BCG Vaccination Reside within a CD4⁺ CD44^{lo} CD62⁺ Ligand^{hi} Population. *Infection and Immunity*. 2005 ; 73 (11) : 7759–7764
39. Brooks J, Frank A, Keen M, Bellisle J, Orme I. Boosting Vaccine for Tuberculosis. *Infection and Immunity*. 2001 ; 69 (4) : 2714–2717

40. Perez-Guzman C, Vargas M, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H. Does Aging Modify Pulmonary Tuberculosis? A Meta-Analytical Review. CHEST. 1999; 116: 961–967
41. Van den P, Verwerft J, Vanhoenacker F, Demedts M. Impact of age and radiographic presentation on the presumptive diagnosis of pulmonary tuberculosis. Respiratory Medicine. 2002; 96: 979-983
42. Leung C, Yew W, Chan C, Chau C, Tam C, Lam C et al. Impact of age and radiographic presentation on the presumptive diagnosis of pulmonary tuberculosis. J Am Geriatr Soc. 2002 ; 50 : 1219-1226
43. Pulmonary tuberculosis in the elderly: a different disease? Thorax. 1990; 45:912-913
44. National TB Controllers Association / CDC Advisory Group on Tuberculosis Genotyping. Guide to the Application of Genotyping to Tuberculosis Prevention and Control. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; June 2004
45. Dorken E, Grzybowski S, Allen E. Significance of the tuberculin test in the elderly. CHEST. 1987 ; 92 (2) : 237-240
46. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep 2005; 54(RR-15): 49-55
47. Leung C, Yam W, Yew W, Ho P, Tam C, Law W et al. Comparison of T-Spot.TB and tuberculin skin test among silicotic patients. Eur Respir J. 2008; 31: 266–272
48. Enrique N, Ramirez N, Gonzales G, Rubertone S, Garcia A, Quintero L et al. Estado de la coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana en el municipio de Armenia (Colombia): experiencia de 10 años. Infectio. 2012; 16(3):140–147
49. Casqueiro Ju, Casqueiro Ja, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012; 16 (1): S27-S36

50. Yahya A, Alqubti F. Association of DM Among Smear Positive TB Yemeni Patients. *Med. J. Cairo Univ.* 2009; 77 (1): 755-759
51. Ugarte-Gil C, Moore D. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: problema aún sin resolver. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2014; 31(1):137-42
52. Ortega A, Osorio M, Barrios P, Garcia S. La desnutrición y la tuberculosis: dos flagelos del subdesarrollo. A propósito de un caso atendido en Timor Leste. *Medisur.* 2010; 8(2): 65-70
53. León L, Fernandez A, Valle G, López E. Tuberculosis en hemodiálisis. *CIN.* 2007
54. Macia S, Ramos J, Gallego J, Rodriguez A, Sanchez A, Escolano C. Tuberculosis y cáncer. Experiencia de un hospital general. *An. Med. Interna (Madrid).* 2004; 21 (9): 441-443
55. Mathurin S, Chapelet A, Spanevello V, Sayago G, Balparda C, Virga E. et al. Infecciones en pacientes hospitalizados por cirrosis. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2009; 69: 229-238
56. Acevedo C, Hincapie B, Vanegas C, Villa S. Situación de la tuberculosis multidrogoresistente en el departamento de Antioquia, según pruebas de sensibilidad realizadas por el laboratorio departamental de salud pública en los años 2006 y 2007. Trabajo de grado para optar el título de Especialista en Gerencia de la Salud Publica
57. Organización Mundial de la Salud. Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes. 2007
58. Gomes de Barros P, Lima M, Da silva T, Luiz E. Perfil Epidemiológico dos casos de Tuberculose Extrapulmonar em um município do estado da Paraíba, 2001–2010. *Cad. Saúde Colet.*, 2014, Rio de Janeiro, 22 (4): 343-50
59. Ministerio de Salud (MINSA). Situación de la tuberculosis en el Perú y política nacional para su control. 2013.

60. Ministerio de Salud (MINSA). Equipo de Epidemiología. Boletín Epidemiológico 2013 DRSLC, Cercado de Lima, Marzo 2013; 6(3).
61. Diario El comercio. Pobreza en Lima: los distritos con más carencias, 2015. Sitio Web disponible en: <http://elcomercio.pe/visor/1847026/1218236-pobreza-lima-distritos-mas-carencias-mapa-noticia>

ANEXOS

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

DENOMINACIÓN	NATURALEZA	MEDICIÓN	INDICADOR	MEDIDA	INSTRUMENTO	DIMENSIÓN	VALORES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DEFINICIÓN CONCEPTUAL
Sexo	Cualitativa	Nominal		Porcentaje	Ficha de recolección de datos	Biológica	(0) Masculino (1) Femenino	Género registrado en el libro del programa de tuberculosis del HNMD	Género de especie Homo sapiens sapiens
Edad	Cuantitativa continua	De razón	Fecha de nacimiento	Años	Ficha de recolección de datos	Biológica		Tiempo de vida de una persona contabilizado en años	Tiempo de vida de una persona contabilizado en años
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico registrado en el libro del programa de tuberculosis del HNMD	Porcentaje	Ficha de recolección de datos	Clínica	(1) VIH (2) Diabetes Mellitus (3) Enfermedad renal crónica (4) Hipertensión Arterial (5) Historia de Cáncer (6) Cirrosis Hepática (7)	Enfermedades diagnosticadas en las que se ha comprobado que comprometen el sistema inmunitario favoreciendo el desarrollo de tuberculosis	Condiciones patológicas que condicionan la situación actual del paciente

							Desnutricion (8) Anemia		
Métodos diagnósticos de enfermedad tuberculosa	Cualitativa	Nominal	Registro en libro de programa de tuberculosis	Porcentaje	Ficha de recolección de datos	Exámenes auxiliares	(1) Clínico-radiológico (2) BK (3) ADA (4) Biopsia (5) Otros	Métodos diagnósticos usados para diagnosticar enfermedad por Mycobacterium tuberculosis y el cual servirá para tomar una decisión terapéutica.	Exámenes clínicos, de imagen, citoquímicos y anatomopatológicos utilizados para establecer la infección de enfermedad por tuberculosis tanto en la forma pulmonar como extrapulmonar, lo cual serviría para iniciar tratamiento.
Lugar de procedencia	Cualitativa	Nominal	Domicilio registrado en el documento nacional de identidad	Porcentaje	Ficha de recolección de datos	Demográfico	(1) Lima metropolitana (2) Lima Sur (3) Lima Norte (4) Lima Este (5) Lima Oeste (6) Provincias Lima (7) Departamentos y/o provincias no limeñas	Lugar donde reside actualmente el paciente, registrado en el documento nacional de identidad	Procedencia es el origen de algo o el principio de donde nace o deriva una persona.
Tipo de Tuberculosis	Cualitativa	Nominal		Porcentaje	Ficha de recolección de datos		(1) TBC pulmonar	Órgano comprometido por el agente Mycobacterium tuberculosis y el cual produce enfermedad	Órgano comprometido por el agente Mycobacterium tuberculosis y el cual

						(2) TBC extrapulmonar		produce enfermedad
Fallecido	Cualitativo	Nominal	Porcentaje	Ficha de recolección de datos	Biológico	(1) SI (2) NO	Paciente fallecido en el curso del tratamiento antituberculoso	individuo que ha fallecido, que ha muerto, es decir, que ha perdido la vida por x circunstancia y se produjo su muerte.

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS DEMOGRAFICOS

Nombre: _____ FECHA: / /

Sexo:

Edad:

Lugar de procedencia:

Centro de salud de procedencia:

Fecha de diagnóstico:

ANTECEDENTES PATOLOGICOS

1. Tuberculosis: SI () NO ()
 - a. Si la respuesta fue SI:
 - i. PULMONAR () EXTRAPULMONAR ()
 - b. Si la anterior fue extrapulmonar, cuál de las siguientes presento:
 - i. Ganglionar ()
 - ii. Pleural ()
 - iii. SNC ()
 - iv. Genitourinario ()
 - v. Osteoarticular ()
 - vi. Pericárdico ()
 - vii. Gastrointestinal ()
 - viii. Otro ()
 - c. Método diagnóstico:
BK () CULTIVO () ADA () CLINICO-RADIOLOGICO () BIOPSIA ()
PCR ()
 - d. MDR SI () NO ()
 - e. XDR SI () NO ()
 - f. Esquema de tratamiento: _____
 - i. ¿Presento RAFA?: SI (). Tipo _____ NO ()
2. Tiene VIH: SI () NO ()
3. ¿Padece de otras enfermedades? SI () NO () si la respuesta fue si, cual (es): _____
4. Fallecieron durante el tratamiento antituberculoso: SI () NO ()

CLINICA:

Sintomático respiratorio: SI () NO ()

Otros síntomas:

FECHA DE ALTA: _____

FECHA DE FALLECIMIENTO: _____