

Tesis para optar por el grado de Master en Epidemiología

Factores de riesgo asociados a los desenlaces desfavorables del tratamiento de la tuberculosis: Cuba 2009-2010.

Autor: Alina Martínez Rodríguez

Tutores: DrC Edilberto González Ochoa
MSc Alexander González Díaz

Asesores: DrC Lizet Sánchez Valdés
DrC Dihadenys Lemus Molina

Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí **IPK**

La Habana-2013

A mis padres que soñaron tantas veces con este momento; en especial a mi madre, la que más insistió.

A mi Amalia, la más grande de mis alegrías.

AGRADECIMIENTOS.

Doy gracias en primer lugar a mi familia que me ha apoyado tanto en esta tarea.

A mis padres por sus enseñanzas y su ejemplo, básicos para mi formación. Por su estímulo, su apoyo incondicional y por la confianza en mí. Siempre esperaron este momento y me motivaron a que transitara este camino.

A mi esposo que garantizó una retaguardia segura, ilimitada, amorosa; y suplió mis ausencias.

A Amalia que me acariciaba cuando estaba agotada y no reclamó nada.

A Laura y a Anabel por comprenderme y apoyarme.

A Aliana, a Martica y a Castro siempre presentes y dispuestos.

Agradezco también:

A los que me dieron la oportunidad de superarme, a pesar del tiempo.

A mis compañeros de trabajo de la Farmacia y del Hospital.

Al colectivo de Farmacología que me acogió en su seno y me ha asesorado y apoyado en todo momento: Lizette, Alicia, Charito, Yusi y Jessica, y a Tere -la invitada.

A los profesores de esta maestría que con modestia y alta profesionalidad me brindaron sus conocimientos. Es una suerte que hoy sean mis compañeros de trabajo, los tendré siempre por MAESTROS. En especial a mis tutores Ochoa y Alexander que con su experiencia y sabiduría han guiado mis primeros pasos en la investigación epidemiológica. A Lizet por sus conocimientos y apoyo.

Al Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en TB, Lepra y Micobacterias que nos abrieron las puertas para trabajo y en especial a Dihadenys.

A Tania, Narciso, Dulce, Ponzoa: mis familias adoptivas.

A mis amigos Daniel y Margarita; ellos saben lo importantes que son siempre.

Son muchas las personas que han tenido que ver con este trabajo. Sus nombres llenarían más hojas que las que abarca este documento. Gracias a todos.

ÍNDICE

GLOSARIO DE TÉRMINOS

RESUMEN

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Hipótesis	4
I.2. Objetivos	4
II. MARCO TEÓRICO	5
II.1. Tuberculosis. Breve reseña histórica	5
II. 2. Epidemiología de la tuberculosis	8
II.3. Situación mundial de la tuberculosis	10
II.4. Quimioterapia antituberculosa	12
III. DISEÑO METODOLÓGICO	19
III.1. Tipo de Estudio	19
III.2. Contexto	19
III.3. Consideraciones éticas	19
III.4. Universo	20
III.5. Criterios de selección	21
III.6. Definiciones	22
III.7. Operacionalización de las variables del estudio	26
III.8. Técnicas y procedimientos	28
III.9. Control de Sesgos	28
III.10. Procesamiento y análisis de la información	28
IV. RESULTADOS	32
IV.1. Caracterización de los enfermos de tuberculosis notificados en el periodo	32
IV.2. Desenlaces de la quimioterapia antituberculosa en los pacientes notificados en Cuba 2009-2010	39
IV.2.a Factores asociados al desenlace desfavorable de la quimioterapia antituberculosa	45
IV.3. Supervivencia de los pacientes con tuberculosis pulmonar	48
V. DISCUSIÓN	54
V. CONCLUSIONES	63
VI. RECOMENDACIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

GLOSARIO DE TÉRMINOS (en orden alfabético)

- α : Nivel de significación. Probabilidad de rechazar una hipótesis nula verdadera. Error tipo I.
- APS: Atención primaria de salud
- ASS: Atención secundaria de salud
- BAAR: Bacilos ácido alcohol resistentes
- BCG: Bacilo de Calmette-Guérin
- DE: Desviación estándar
- DM: Diabetes mellitus
- DOTS/TAES: *Directly Observed Therapy, Short Course* / Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
- EDO: Enfermedad de declaración obligatoria
- EMB: Etambutol
- HR: *Hazard ratio*. Riesgo de no supervivencia
- IC95%: Intervalo de confianza calculado con una confiabilidad del 95%
- INH: Isoniacida
- IPK: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"
- IUATLD: *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*- siglas en inglés de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). Organización que tiene sus orígenes en 1920.
- LNRI-TB.L.M Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis Lepra y Micobacterias
- MDR: Multidrogoresistencia
- MINSAP: Ministerio de Salud Pública
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPS: Organización Panamericana de Salud
- p : Probabilidad de obtener un valor tanto o más extremo que el observado, si la hipótesis nula es verdadera. Si el valor p es menor que α , es posible rechazar la hipótesis nula.
- PAS: Ácido para amino salicílico
- PNCT: Programa Nacional de Control de la Tuberculosis
- PNT: Programas Nacionales de Tuberculosis
- PSF: Pruebas de susceptibilidad a fármacos
- PZA: Pirazinamida
- QAT: Quimioterapia antituberculosa
- RIF: Rifampicina
- RIC: Rango intercuartil
- RR: Riesgo relativo
- sida: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- SM: Estreptomina
- TARVAE: Terapia antirretroviral de alta eficacia
- TB: Tuberculosis
- TBe: Tuberculosis extrapulmonar
- TBp BAAR+: Tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva. TB infectiva.
- TBp: Tuberculosis pulmonar
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- XDR: Tuberculosis extremadamente resistente

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los resultados exitosos en los tratamientos de los pacientes con tuberculosis son vitales para mejorar el control de esta enfermedad que Cuba pretende eliminar. **OBJETIVO:** Contribuir al conocimiento de las posibles causas asociadas al desenlace desfavorable de la quimioterapia antituberculosa en Cuba. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, con los 1529 pacientes de tuberculosis notificados y tratados en Cuba durante el 2009 y 2010. A través de un análisis de regresión logística se identificaron los factores de riesgo asociados con los desenlaces desfavorables. Se analizó la supervivencia de los pacientes con TB pulmonar usando el estimador Log-Rang de Kaplan-Meier y el modelo de Cox. **RESULTADOS:** La mayoría de los casos notificados fueron adultos en edades laboralmente activas (71,9%), masculinos (76,7%); el 25,4% vivía en Ciudad de La Habana y fue más frecuente el diagnóstico en la atención secundaria (57,0%). La tuberculosis pulmonar infectiva fue más frecuente (63,6%). El número de personas con coinfección TB/VIH fue bajo (6,7%), al igual que los que presentaban cepas resistentes a los fármacos antituberculosos (7,69%). El riesgo incrementado de tener resultados desfavorables a la quimioterapia se encontró en: el género masculino (RR=2,3), los coinfectados con VIH/sida (RR=3,9) y en los mayores de 65 años (RR=1,6) y en estos grupos se constató una menor supervivencia ($HR_{\text{masculino}}=2,0$ $p=0,026$; $HR_{\text{edad}\geq 65\text{años}}=2,5$ $p=0,00$; $HR_{\text{sida}}=6,4$ $p=0,00$). Otros factores estuvieron asociados al desenlace desfavorable de la quimioterapia: tener resistencia a fármacos (RR=1,6) y recibir retratamiento antituberculoso (RR=2,4). **CONCLUSIONES:** Se identificaron factores de riesgo asociados a los desenlaces desfavorables a la quimioterapia, trazar estrategias que tomen en cuenta estos riesgos puede incidir en lograr la eliminación de la tuberculosis en Cuba.

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en muchos países, por lo que es considerada un problema sanitario prioritario a nivel mundial. A pesar de ser una enfermedad curable con fármacos antimicrobianos, cada año alrededor de nueve millones de personas desarrollan la enfermedad activa y dos millones mueren por esta causa ^(1, 2).

Su asociación a determinantes socio-económicos incrementa la prevalencia en las regiones más pobres. La capacidad para la adquisición de bienes y servicios, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la diabetes mellitus (DM), las condiciones de alimentación, vivienda, la falta de higiene combinadas con la edad avanzada (determinantes individuales); el tabaquismo, el alcoholismo y antecedentes de reclusión penitenciaria (determinantes de la conducta social) incrementan la vulnerabilidad e inciden en el acceso a los servicios de salud ^(2, 3). Por tales motivos el control de la TB implica un enfoque intersectorial basado en un apoyo gubernamental lo que permite trabajar de forma efectiva sobre tan diversos determinantes.

La estrategia *DOTS/TAES* (*Directly Observed Treatment Short Course/ Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado*) se basa en cinco pilares considerados esenciales para el control de la enfermedad y es la recomendada internacionalmente para asegurar la curación de la TB ^(2, 4). Desde su implementación se ha hecho énfasis en el reporte de los desenlaces del tratamiento de los bacilíferos. En el 2010, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se alcanzó un 85% de desenlaces exitosos (cura o tratamiento completo) en la cohorte de casos nuevos de TB ⁽²⁾. La quimioterapia antituberculosa (QAT) efectiva no sólo está dirigida hacia la cura de los enfermos sino también a la prevención de la transmisión de la enfermedad y de la aparición de resistencia a los fármacos existentes. El tratamiento es la clave fundamental para la eliminación de la TB ⁽⁵⁾.

Los subprocesos que determinan la calidad y efectividad del proceso de la QAT son: el diagnóstico acertado y oportuno; buena educación al enfermo para obtener su

adherencia al tratamiento; selección y prescripción del esquema terapéutico apropiado; supervisión estricta de la ingestión de las dosis de todos los fármacos; seguimiento de la evolución clínica y bacteriológica; anotación, análisis e interpretación de los eventos que señalan el progreso del tratamiento; suministro continuo de los fármacos antituberculosos de óptima calidad; y por último las opiniones de los enfermos sobre el curso y calidad de su tratamiento ^(6, 7).

Cuba se ubica como el país de más baja tasa de prevalencia de TB en América Latina ⁽⁸⁾. En año 2012 la tasa de incidencia de TB fue de $6,1 \times 10^5$ habitantes ⁽⁹⁾, manteniéndose, aunque en bajos niveles, diagnósticos en la etapa infantil ^(9, 10). En 1963 se formuló el primer Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Desde 1971 se aplicó una estrategia basada en una completa integración de la localización de casos (mediante baciloscopía y cultivo de esputos de personas sintomáticas respiratorias) y QAT ambulatoria en los policlínicos, estrictamente controlada, de modo que los pacientes ingerían las tabletas en presencia de la enfermera y recibían su inyección de estreptomicina, en ese momento ⁽¹¹⁾. Esta estrategia denominada TES (tratamiento estrictamente supervisado) cumple con los pilares que sustentan la estrategia *DOTS* que más tarde adoptaría y preconizaría la OMS ⁽⁶⁾. Cuba, entonces, se erige como pionera en el uso de la estrategia *DOTS/TAES* a nivel mundial ⁽¹²⁾.

El monitoreo de los desenlaces de las cohortes de los pacientes con QAT juega un papel importante en el éxito de la eliminación de la TB ^(5, 13, 14). Aún bajo tratamiento, más del 10% de los pacientes pueden fallecer cuando la adherencia a la QAT es baja o cuando las tasas de infección por VIH y multidrogorresistencia (MDR) son altas ^(6, 15). Una terapéutica inadecuada trae consigo el desarrollo de resistencia, la ocurrencia prolongada de la transmisión, e incide en la ocurrencia de nuevos casos y fallecidos por la enfermedad. En muchos países industrializados, con facilidades de tratamiento y suministro seguro de fármacos, los desenlaces de los tratamientos no han alcanzado los valores recomendados por la OMS. Estudios que evalúan los desenlaces desfavorables de la QAT ^(7, 16, 17) han atribuido estos resultados con la edad avanzada, el alcoholismo, la infección por VIH más frecuente en el género masculino, el

tratamiento anterior con fármacos antituberculosos y la tendencia incrementada a las formas extra-pulmonares de la TB ⁽¹⁸⁾.

En Cuba existen algunas investigaciones que evalúan los factores asociados a los desenlaces desfavorables de la QAT (fracasos, abandonos y fallecimientos) ^(6, 19, 20), pero se circunscriben a determinadas regiones geográficas. Dos estudios realizados en la regiones occidental ⁽¹⁹⁾ y central ⁽²⁰⁾ de Cuba en el periodo 2009-2010 muestran que la TB afecta fundamentalmente al género masculino, al grupo de edades de individuos económicamente activos, residentes en la Ciudad de La Habana, Villa Clara y Ciego de Ávila; y es más frecuente la tuberculosis pulmonar (TBp). En estos estudios el desenlace desfavorable de la QAT se asocia con la edad avanzada, el género masculino, la coinfección con VIH y haber recibido tratamiento anterior; el desenlace desfavorable más importante es el fallecimiento.

Estos antecedentes nos motivaron a desarrollar un estudio de la temática en igual periodo de tiempo para dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Los hallazgos descritos, en los análisis regionales de evaluación de los factores asociados a los resultados de la QAT, se confirman al ofrecer una visión poblacional en Cuba?
- ¿Cómo se comporta la resistencia a los fármacos antituberculosos? ¿La resistencia influye en los resultados de la QAT?
- ¿Son diagnosticados y tratados oportunamente los pacientes con TB pulmonar infectiva?
- ¿Qué factores afectan la supervivencia de los pacientes con TB pulmonar?

I.1. Hipótesis

Existen factores socio-demográficos; biológico- individuales; de la conducta social y la calidad del desempeño de los servicios de salud que se asocian al desenlace desfavorable de la quimioterapia antituberculosa.

I.2. Objetivos

General

Contribuir al conocimiento de las posibles causas asociadas al desenlace desfavorable de la quimioterapia en pacientes notificados por TB en Cuba. 2009 - 2010.

Específicos

- Caracterizar a los enfermos de tuberculosis notificados en el período 2009-2010.
- Estimar la asociación de algunos factores (socio-demográficos, biológicos, de la conducta social y de la calidad de los servicios de salud) con el desenlace desfavorable a la quimioterapia antituberculosa en los enfermos de tuberculosis.
- Analizar el patrón de supervivencia de los pacientes con tuberculosis pulmonar de acuerdo a diferentes categorías.

MARCO TEÓRICO

II. MARCO TEÓRICO

II.1. Tuberculosis. Breve reseña histórica

La TB es una enfermedad ancestral con una amplia distribución geográfica. Estaba presente desde antes de la historia registrada de la humanidad. Un progenitor temprano del agente causal de la TB fue probablemente contemporáneo y co-evolucionó con los primeros homínido en África del Este, hace tres millones de años ⁽²¹⁾.

La TB fue llamada en la era Hipocrática como Tisis y más tarde (a partir del siglo XVII y durante 200 años) fue nombrada Plaga Blanca, cuando se desarrolló como epidemia en Europa ⁽²¹⁾. En el siglo XIX se realizaron importantes investigaciones en el estudio de esta enfermedad. En las primeras dos décadas de ese siglo, los médicos franceses Gaspard Laurent Bayle y René Laënc establecieron las formas y estadios de la TB como enfermedad; y fallecieron por su causa. Por primera vez, en 1839 el profesor alemán de medicina Johann Lukas Schönlein, empleó el término “tuberculosis” para describir la enfermedad asociada a la presencia de tubérculos. El microbiólogo alemán Robert Koch descubrió el agente causal, el bacilo tuberculoso, en 1882, demostrando que la TB era una enfermedad infecciosa y transmisible. Este ilustre médico alemán no sólo consiguió aislar el bacilo del esputo de los pacientes, sino que esbozó que la principal medida que se podía adoptar para intentar controlar la TB en la comunidad era el aislamiento de los enfermos ⁽²²⁾.

En 1890, Koch desarrolló la prueba de la tuberculina para el diagnóstico de la enfermedad. A finales del siglo XIX se comienzan a desarrollar los sanatorios con una función dual. Primero, protegían a la población general del contagio, al aislar a las personas enfermas (fuentes de infección). Segundo, ofrecían descanso, aire fresco, buena nutrición a los enfermos; todo lo cual aportaba en el proceso de “curación” ⁽²¹⁾.

Un avance significativo sobrevino en 1895, cuando Wilhelm Konrad von Röntgen descubrió los rayos X; así el progreso y la severidad de la enfermedad en los pacientes con TB fue adecuadamente documentada ⁽²¹⁾.

A principios del siglo XX, las autoridades públicas de salud se dieron cuenta que la TB era una enfermedad prevenible y que no estaba directamente ligada a la herencia. En 1902, en Berlín, se formaliza el Buró Central para la Prevención de la TB, y el Dr. Gilbert Sersiron sugirió que la lucha contra esta enfermedad fuera una cruzada. Entonces, propone que el símbolo que presida esa lucha fuera la cruz de doble barra, usada por los cruzados como símbolo de coraje y éxito. Desde entonces este símbolo preside la lucha contra la TB a nivel mundial ⁽²¹⁾.

Después de la I Guerra Mundial, en 1920, se celebró en París una conferencia sobre TB, con la participación de 31 países, entre ellos Cuba. Allí se creó la Unión Internacional contra la Tuberculosis (más tarde esta organización extendió su accionar a todas la enfermedades respiratorias y adopta el nombre actual: IUATLD por sus siglas en inglés, *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) ⁽²¹⁾.

Desde 1908 hasta 1919, los bacteriólogos franceses Albert Léon Calmette y Alphonse F.M. Guérin mediante sucesivos pases en medios de cultivo de una cepa de *Mycobacterium bovis* observaron que esta perdía grandemente su virulencia y así desarrollaron una vacuna denominada BCG (Bacilo de *Calmette-Guérin*). Esta vacuna fue administrada por primera vez a humanos en 1921. La vacunación con este bacilo atenuado provoca la misma reacción inmunológica que origina la primoinfección con el bacilo tuberculoso, por lo que confiere inmunidad parcial y esencialmente protege contra las formas graves de la TB infantil (TB diseminada y meningitis) ⁽²³⁾. La escasa eficacia y efectividad evidenciada por la vacuna BCG en extensas zonas del mundo han hecho que su impacto sobre la epidemiología de la TB haya sido prácticamente nulo ⁽²²⁾.

Muchos de los esfuerzos que ha efectuado la humanidad por tratar de combatir la TB a lo largo de la historia, han tenido un impacto limitado sobre el control de la TB en la comunidad. Todo comienza a cambiar con el descubrimiento del primer agente quimioterápico específico contra la TB, la estreptomycin (SM), descubierta por el microbiólogo norteamericano Selman Abraham Waksman en 1944. Este descubrimiento fue seguido por la síntesis química a partir del ácido acetilsalicílico (la aspirina) del PAS (ácido para-amino salicílico), primer antituberculoso oral. Más tarde, mediante profundos estudios que buscaban la relación entre la estructura química y la actividad farmacológica de otros compuestos que presentaban

cierta actividad antituberculosa, se sintetiza la isoniacida (INH) y otros fármacos que revolucionaron el tratamiento de la TB. Conjuntamente con estos nuevos fármacos, la experiencia clínica condujo a la necesidad de tratar a los pacientes con TB con una combinación de fármacos para lograr mejores resultados. A partir de entonces, la TB se convierte en una enfermedad curable ⁽³⁾.

La aparición de cepas de TB resistentes a los fármacos existentes, el número importante de personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que desarrollan TB y las fallas en los programas de control de la enfermedad, hacen complejo el control de la misma. Hoy la TB continúa siendo un problema de salud, cuya transmisión creciente a escala mundial hay que detener ⁽⁶⁾.

Las metas a alcanzar con los esquemas de tratamientos son:

- Curar al paciente y que éste restaure su calidad de vida y productividad,
- Prevenir la muerte por TB activa o por sus efectos tardíos,
- Prevenir el desarrollo y la diseminación de cepas resistentes a los fármacos,
- Reducir la transmisión de la infección,
- Prevenir las recaídas de TB ^(24, 25).

Un elemento crucial para el control de TB es la estrategia *DOTS/TAES*, internacionalmente recomendada desde 1991 por la OMS y se basa en cinco pilares: compromiso político; detección de casos por baciloscopía; esquemas de tratamiento protocolizados y estrictamente supervisados; abastecimiento regular, sin interrupción, de los fármacos protocolizados y sistema de registro; además de la notificación de casos ^(14, 22, 26). Esto implica comprender y acercarse a todos los aspectos para el enfrentamiento, control y eliminación de la TB, prever emergentes desafíos, considerar los principales factores de riesgo que influyen en la incidencia de la TB y los aspectos socioeconómicos y medioambientales. Las estadísticas mundiales indican que solamente el empleo de la estrategia *DOTS/TAES* no es suficiente para alcanzar el control y la eliminación de la TB a nivel mundial. En el año 2005, la 58ª Asamblea de la OMS reconoció la necesidad de desarrollar una nueva estrategia que reforzara e incrementara los logros alcanzados con *DOTS/TAES*. Surge así la estrategia

“Alto a la TB” que se emprendió en el día mundial de la TB en el 2006. La misma tiene como visión alcanzar un mundo sin TB, mediante la reducción de la carga de esta enfermedad a nivel mundial para el año 2015, en conformidad con los Objetivos de Desarrollo del Milenio ^(8, 14, 27, 28). Entre 1995 y 2010, 46 millones de pacientes fueron exitosamente tratados para la TB bajo las estrategias *DOTS*/Alto a la TB. Se estima que estos tratamientos salvaron alrededor de 6,8 millones de vidas más, comparados con los cuidados estándares pre-*DOTS*.⁽¹⁴⁾

II. 2. Epidemiología de la tuberculosis.

La TB en humanos puede producirse por microorganismos pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*): ocasionalmente por *M. bovis*, por *M. africanum* y por *M. microti*, y principalmente por *M. tuberculosis*. La TB por *M. bovis* es menos frecuente en los países industrializados debido al control de la TB animal y a la pasteurización de la leche, aunque constituye todavía un problema importante en los países en vías de desarrollo. *M. africanum* es responsable de un menor número de casos de TB en África, debido posiblemente a su virulencia menor ⁽²²⁾. Finalmente, la infección por *M. microti* (agente causal de TB en roedores) ha sido recientemente descrita en humanos ^(29, 30).

La causa necesaria para que se produzca TB es la presencia de *M. tuberculosis* en el organismo humano, como consecuencia de un mecanismo de transmisión, se multiplica y causa alteraciones anatómicas y funcionales ^(6, 22). La TB puede afectar cualquier órgano. Los pulmones constituyen los afectados más frecuentemente, originando la TBp; que además es la que tiene carácter infecciosa. La TB extrapulmonar (TB_e) es menos frecuente ⁽²⁾.

El mecanismo de transmisión es fundamentalmente aerógeno e indirecto. Una persona enferma con TBp activa (llamado bacilífero) expulsa al exterior aerosoles (al hablar, reír, estornudar, cantar y sobre todo al toser) con un número determinado de bacilos contenidos en microgotas de variado tamaño. Estas microgotas, en su mayoría demasiado grandes para ser inhaladas efectiva y directamente por un individuo, sedimentan por su peso sobre las superficies inanimadas. Las microgotas más pequeñas sufren desecación y se forman los núcleos de *Wells* que permanecen flotando como parte del polvo ambiental. Dichas

partículas sí tienen una probabilidad elevada de ser inhaladas por una persona susceptible ^(3, 6). La probabilidad de infectarse con el bacilo tuberculoso depende del número de núcleos infectantes por volumen de aire y de la duración de la exposición de la persona susceptible a esa densidad de partículas ⁽²⁾.

La transmisión de la TB depende del potencial de infectividad de un enfermo y de los factores de riesgo del huésped susceptible a enfermar ^(6, 22).

El potencial de infectividad se incrementa si el individuo enfermo de TBp tiene baciloscopía positiva (TBp BAAR+); de acuerdo con la severidad y frecuencia de la tos; de las características y el volumen de las secreciones, si son menos viscosas, se aerosolizan más fácilmente y son más contagiosas; si el enfermo recibe quimioterapia antituberculosa (QAT) se reduce el potencial infectivo. Las características de la exposición, también influyen en el potencial de infectividad: si el enfermo se encuentra en un local con poca ventilación, escasa iluminación, de pequeño tamaño y limpieza deficiente, la concentración de núcleos infectantes aumenta. Un grado de contacto alto y la cercanía que se establezca entre el enfermo contagioso y un sano susceptible es otro factor que influye en el potencial de infectividad del enfermo ⁽²²⁾.

No todas las veces que *M. tuberculosis* penetra, se multiplica y se establece dentro del organismo humano se produce la enfermedad tuberculosa ⁽⁶⁾. La exposición a un caso potencialmente contagioso es un pre-requisito para ser infectado. Hay factores que determinan la probabilidad que un individuo infectado desarrolle una TB y factores de riesgo que determinan la probabilidad que un individuo enfermo muera de TB ⁽³⁾. El sistema inmunológico reacciona eficientemente en la mayoría de las infecciones. Se considera que un gran número de personas se infectan con *M. tuberculosis*, pero solamente entre un cinco y un diez por ciento de estos desarrolla la enfermedad a lo largo de toda la vida. El riesgo de enfermar se incrementa considerablemente cuando la infección con *M. tuberculosis* coexiste con una alteración en el sistema inmune, como en la coinfección TB/VIH ⁽²¹⁾, las edades extremas de la vida, la toma de fármacos inmunosupresores, la DM, otras enfermedades crónicas debilitantes, la desnutrición, el alcoholismo, la drogodependencia, entre otros.

Se produce una compleja gama de interacciones causales para que ocurra la TB, que refuerzan el concepto de determinantes de salud y conlleva a la observación de estrategias salubristas que abarquen a todos ellos ⁽³¹⁾, donde la voluntad política tiene una influencia definitoria ⁽⁶⁾:

- Los determinantes biológicos atribuibles al agente infeccioso (cantidad y virulencia de bacilos) y a la persona susceptible de enfermar (edad, género, estado inmunológico, enfermedades crónicas, etc.).
- Los determinantes en el campo de la conducta social como el alcoholismo y la drogodependencia.
- Los determinantes ambientales y de vida (hacinamiento, reclusión, etc.)
- Los determinantes del sistema de salud, donde la organización y el acceso a los servicios de salud pueden contribuir a prevenir y curar la enfermedad ^(2, 6).

La carga de enfermedad causada por TB puede ser medida en términos de incidencia (definida como el número de casos nuevos y recaídas que ocurren en un periodo de tiempo dado, usualmente un año), prevalencia (definida como el número de casos de TB existentes en un momento o periodo determinado) y mortalidad (definida como el número de muertes causadas por TB en un periodo de tiempo dado- usualmente un año) ⁽²⁾.

II.3. Situación mundial de la tuberculosis.

La epidemia de TB aumenta cada año un 3% a nivel mundial y un 10% en el África Subsahariana, acelerada fundamentalmente por la epidemia de VIH/sida que afecta a muchos países de ese continente. La TB y la infección por el VIH se encuentran epidemiológicamente asociadas en cuanto a pronóstico de riesgo: para desarrollar TB en un paciente VIH positivo primario o como indicador pronóstico de la infección por VIH. La asociación de TB y VIH potencian sus morbilidades ⁽⁸⁾.

La tercera parte de la población mundial es portadora latente de la infección con *M. tuberculosis*, y esta infección puede emerger en cualquier momento y convertirse en una enfermedad transmitida por vía aérea. Reducir los reservorios humanos de la infección

requerirá de esfuerzos estables e incansables y herramientas más efectivas que las que hoy tenemos ^(2, 32, 33).

Las estimaciones mundiales publicadas por la OMS en el 2012 muestran una incidencia de 8,7 millones de casos de TB ⁽²⁾, las tasas más elevadas se encuentran en Asia y África: solo en China y en la India se encuentra casi el 40% de todos los casos de TB notificados a nivel mundial; en el Sudeste Asiático y en el Pacífico Oriental, cerca del 60%; y la región africana tiene aproximadamente la cuarta parte de todos los casos, con las más altas tasas de fallecimientos ⁽²⁾. La región de las Américas mostró cifras de incidencia y prevalencia de TB menores que en las demás regiones, solo un 3% de todos los casos notificados ⁽²⁾. En el 2009, más de dos tercios (69%) de la cifra estimada de casos de TB de la región se registraron en América del Sur (países de la zona andina: 39%; otros países: 30%), 14% en el Caribe, 12% en México y Centroamérica y sólo 5,4% en Estados Unidos y Canadá ⁽³⁴⁾. Los países con las tasas de prevalencia más elevadas fueron Haití con 331×10^5 habitantes, seguido por Bolivia con 215×10^5 habitantes y Perú con 126×10^5 habitantes ⁽¹⁵⁾. Cuba presenta unas de las tasas más bajas en la región y se considera como un país de baja prevalencia ^(8, 15). No obstante, aún no alcanza las tasas de curación deseadas.

Con la pandemia del VIH/sida crece la prevalencia de la TB ⁽³⁵⁾; esta infección viral debilita el sistema inmunitario humano y predispone la reactivación endógena y la reinfección exógena con TB ⁽³⁶⁾. Los individuos infectados con el VIH son también más susceptibles a desarrollar formas diseminadas de la TB y la mortalidad en estos pacientes puede exceder el 60%. El estadio de la enfermedad (VIH/sida) con que el paciente es diagnosticado con TB, así como el momento de inicio de una quimioterapia apropiada, son elementos predictores de la respuesta clínica individual ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

En el 2011, el 13% de los pacientes que desarrollaron TB eran VIH+ (1,1 millones de personas); el 79% de ellos se encontró en la región africana. La OMS, al cierre de ese año, estimó que 0,4 millones de fallecimientos de pacientes con TB se asociaron a coinfección con VIH ⁽²⁾.

Los pacientes coinfectados con TB/VIH deben iniciar tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) al mismo tiempo o lo más rápido posible después del inicio de la QAT.

Existen algunos factores que provocan que el inicio de la TARVAE sea frecuentemente diferido hasta que se termina la fase intensiva de la QAT:

- Se ha visto un aumento de casos con síndrome de reconstitución inmune (deterioro paradójico de la respuesta clínica de la TB después de instaurada la QAT en pacientes con TB, o después del inicio de la TARVAE en pacientes TB/VIH),
- El número de tabletas a ingerir por el paciente es grande (generalmente tres fármacos antirretrovirales y cuatro fármacos antituberculosos),
- Posible incremento de efectos adversos e interacciones farmacológicas.

Todos estos factores pueden provocar la interrupción o discontinuación de los tratamientos para el VIH/sida o para la TB; lo cual conduce a resistencias y limita las opciones futuras de tratamiento. A pesar de los inconvenientes que generan los medicamentos, las desventajas de los tratamientos deben ser ponderadas; es mucho mayor el beneficio alcanzado en la reducción de la mortalidad con su uso, que los efectos indeseados que se reportan ⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

II.4. Quimioterapia antituberculosa.

A partir del primer agente quimioterapéutico específico contra la TB, la SM, y la oleada de nuevos fármacos que surgieron a raíz de los alentadores resultados con su uso, se ganó en experiencia en cómo tratar mejor la TB. El desarrollo de estudios clínicos, así como los conocimientos sobre la farmacocinética y farmacodinámica de estos fármacos hicieron posible la estandarización de la QAT ⁽²⁵⁾.

M. tuberculosis, es una bacteria de crecimiento lento que puede entrar en fase de latencia, donde se presenta refractario a los fármacos antituberculosos. Cuatro poblaciones hipotéticas de microorganismos pueden existir en un paciente: 1) microorganismos que crecen activamente, usualmente se presentan en abundancia a nivel extracelular dentro de cavidades oxigenadas; 2) microorganismos con crecimiento lento o intermitente, en partes inestables de lesiones; 3) microorganismos que sobreviven en condiciones microaeróbicas y en ambientes con pH bajo, en lesiones inflamatorias o dentro de los fagolisosomas de los

macrófagos; 4) microorganismos en completo estado de latencia, sobreviviendo bajo condiciones anaerobias ⁽⁴⁴⁾.

Los fármacos antituberculosos, con variados mecanismos de acción sobre *M. tuberculosis* (Anexo 2), presentan tres acciones principales:

- Acción bactericida: definida como la capacidad del fármaco para matar las bacterias de crecimiento rápido (INH y en menor extensión RIF y SM)
- Acción esterilizante: definida como la capacidad del fármaco para matar las bacterias en estado de semi-latencia (RIF y pirazinamida-PZA)
- Prevención de la emergencia de bacilos resistentes a fármacos (INH y RFM y en menor grado SM y etambutol, EMB, y PZA y menor aún tiacetazona y PAS) ⁽⁴⁴⁾.

Se conoce que un esquema de QAT efectivo, puede lograr la esterilización de las lesiones tuberculosas, pero es necesario que se sustente en 4 pilares fundamentales:

Combinado: Asociación de fármacos en diferentes fases del tratamiento (Tabla 1). Evita la aparición de resistencia y aumenta la efectividad.

Prolongado: Tratamiento suficientemente largo para que el periodo de inactividad metabólica del bacilo no haga fracasar el tratamiento por la no actuación de los fármacos antituberculosos. Actualmente, la QAT debe durar un al menos seis meses;

Regular: No implica necesariamente el uso diario de los fármacos, sino la toma de ellos rigurosamente, con la frecuencia prevista, en el esquema prescrito. Evita la proliferación de los bacilos en los periodos de interrupción del tratamiento y por tanto las recaídas; las interrupciones arbitrarias influyen en la efectividad y aumenta la probabilidad de resistencia.

Controlado: Significa la certeza de la ingestión de las dosis prescritas. Evita el abandono del tratamiento cuando el paciente se siente curado, que resulta en fracaso terapéutico y en aumento de la posibilidad de resistencia ^(6, 7, 45).

La QAT combinada, prolongada, regular y controlada está recomendada por la OMS ^(27, 46). Las dosis, tipo de fármaco y duración del tratamiento dependen de las características de la

región, del país, la categoría de caso (nuevo o retratamiento) y las características individuales del paciente. Las dosis ajustadas por kilogramos de peso disminuye los errores de prescripción y contribuyen a mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento ^(7, 24, 27).

La resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos surge a partir de mutaciones cromosómicas espontáneas que ocurren a baja frecuencia. La TB farmacorresistente se establece clínicamente como resultado de la selección de estas alteraciones genéticas, inducida a través de suministros erráticos de fármacos, prescripciones subóptimas y poca adherencia del paciente ^(36, 46-48). La resistencia a los fármacos no es un fenómeno reciente; cepas resistentes de *M. tuberculosis* aparecieron tempranamente luego de la introducción de la SM para el tratamiento de la TB, en 1944 ⁽³⁶⁾.

La TB multidrogorresistente (TB-MDR) se define como la resistencia, al menos, a INH y a RIF. Se estima que mundialmente ocurren cerca de medio millón de casos TB-MDR y solamente una mínima cantidad es identificada y tratada apropiadamente ⁽⁵⁾. En el año 2012, se estimó que el 3,7% de los pacientes diagnosticados como casos nuevos y el 20% de los pacientes en retratamiento eran TB-MDR. Además, entre los pacientes con TBp hubo 310000 pacientes TB-MDR ⁽²⁾. La ocurrencia de TB-MDR en un caso nuevo es una alerta de que la TB-MDR se está diseminando en la comunidad ⁽⁴⁹⁾.

El tratamiento de la TB-MDR es más largo y más costoso que el tratamiento para la TB susceptible y frecuentemente el desenlace de la QAT es desfavorable. La recurrencia de la TB puede ocurrir en un paciente con TBp después de haber tenido un tratamiento exitoso (se reportan tasas de hasta un 5%), pero la TB resistente aparece como un posible factor de riesgo para la recurrencia de la TB (después de un tratamiento exitoso para la TB-MDR se reportan tasas de recurrencia tan altas como un 33%) ⁽⁵⁰⁾.

Si un paciente, además de presentar resistencia a INH y a RIF, tiene una cepa de *M. tuberculosis* resistente al menos a una flouoroquinolona y a algunos de los fármacos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina, capreomicina), es clasificado como portador de una TB-XDR: TB extremadamente resistente a fármacos. Los pacientes con TB-XDR tienen peores respuestas a la QAT que los TB-MDR y deben ser tratados con fármacos de tercera línea: más costosos, menos accesibles, menos eficaces, más tóxicos ⁽¹⁾.

^{27, 44, 51)} (Anexo 3). En el 2012, según el reporte de la OMS ⁽²⁾, la TB-XDR se reportó en 84 países. El 9% de los casos TB-MDR presentó TB-XDR ⁽²⁾.

La TB resistente a fármacos y la infección VIH, constituyen una combinación letal y representa un serio problema para el control efectivo de la TB ⁽³⁶⁾.

La estrategia *DOTS/TAES*, en su vertiente ligada al tratamiento, promueve el uso adecuado y efectivo de la QAT. Esta estrategia para el control de la TB comenzó en la región de Las Américas en 1993 ⁽⁵²⁾. En Cuba, el Programa Nacional de Control de la TB (PNCT) se implementó en 1962. Desde 1963 a 1970 se incluía un esquema con tres fármacos: SM, INH y ácido para-amino-salicílico (PAS) ⁽⁵³⁾. Desde 1971 se establece la estrategia TES; a partir de 1982 se aplicó la *DOTS/TAES* ^(6, 12) y la RIF se incorpora a la QAT ^(54, 55). El componente terapéutico de esta estrategia en Cuba, establece el uso de esquemas de tratamiento estandarizados, y se basan en categorías de definición de casos establecidas y en concordancia con lo recomendado por la OMS (Tabla 1) ⁽⁵⁶⁾.

Tabla 1. Esquemas de tratamiento antituberculoso. Cuba. Programa nacional de control de la tuberculosis.

Categoría de caso	Clasificación	Descripción	Esquema de tratamiento.
Nuevo	Categoría I	<ul style="list-style-type: none"> Casos nuevos de TBp BAAR+, Casos de TBp BAAR-, gravemente enfermos Casos nuevos de formas graves de TBe. Casos con enfermedad concomitante relacionada con el VIH 	<p><u>1^{era} fase:</u> 2 meses; diaria, 4 fármacos (60 dosis) (HRZE)</p> <p><u>2^{da} fase:</u> 4 meses; intermitente, 2 veces por semana, 2 fármacos (40 dosis) (HR)</p>
	Categoría III	<ul style="list-style-type: none"> Casos nuevos de TBp BAAR- (no incluidos en la categoría I) Casos nuevos de formas menos graves de TBe. 	<p><u>1^{era} fase:</u> 2 meses; diaria, 3 fármacos (60 dosis) (HRZ)</p> <p><u>2^{da} fase:</u> 4 meses; intermitente, 2 veces por semana, 2 fármacos. (40 dosis) (HR)</p>
Retratamiento	Categoría II	<ul style="list-style-type: none"> Casos en retratamiento por recaídas, fracasos y abandonos en 2^{da} fase BAAR+. 	<p><u>1^{era} fase:</u> 3 meses; diario, 5 fármacos. (HRZES)</p> <p><u>2^{da} fase:</u> 5 meses; 3 veces por semana, 3 fármacos. (HRE)</p>
	Categoría IV	<ul style="list-style-type: none"> Casos crónicos. 	<p><u>1^{era} fase:</u> 3 meses; diario 5 fármacos. (ET-OF/CF- EZK)</p> <p><u>2^{da} fase:</u> 18 meses; intermitente, 5 veces por semana. (ET-OF/CF- EC)</p>

Leyenda:

H: isoniacida 150mg-tab;	S: estreptomicina 1g-bbo
R: rifampicina 300mg-cáps	ET: etionamida 250mg-tab
Z: pirazinamida 500mg-tab	OF/CF: ofloxacina o ciprofloxacina-tab
E: etambutol 400mg-tab	K: kanamicina 1g-bbo
	C: cilcoserina 250mg-tab

TBp: tuberculosis pulmonar
 Tbe: Tuberculosis extrapulmonar
 BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes

Fuente: Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de normas y procedimientos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Ministerio de Salud Pública; 1999. (en concordancia con las recomendaciones de la OMS)

nota: ver acápite *III.5 Definiciones* donde se conceptualizan algunos términos empleados en esta tabla, páginas 22 y 23.

En Cuba, en el marco de comisiones especializadas, cada paciente diagnosticado con TB es evaluado antes de adoptar el esquema de QAT que le corresponde. Allí se valora la categoría de caso y la clasificación en la que se ubica el paciente, también se evalúa la disponibilidad de fármacos en las cantidades necesarias para completar el tratamiento. En estas comisiones se toman en cuenta la presencia de situaciones especiales en cada paciente (embarazo, lactancia materna, trastornos hepáticos, insuficiencia renal crónica, coinfección con VIH o hepatitis virales, desnutrición, alcoholismo, etc.) y se siguen las recomendaciones dictadas en el PNCT para cada caso. Si aparece un paciente con sospecha de TB que presenta baciloscopías negativas y cultivos negativos, el análisis para decidir el esquema de QAT se realiza en las comisiones especializadas a nivel provincial. Los pacientes que presentan monorresistencia a algún fármaco antituberculoso, son interconsultados con el Hospital de Referencia Nacional Neumológico Benéfico Jurídico. Si el paciente presenta una cepa de *M. tuberculosis* MDR o XDR (categoría IV), es trasladado a este Hospital de Referencia, donde se ubican los fármacos de segunda y tercera línea, allí son tratados y atendidos por un personal médico altamente calificado y entrenado; esta centralización permite un mejor control y seguimiento del paciente ⁽⁵⁶⁾.

Cuba dispone de una red de laboratorios bien establecida, formada por 609 unidades que realizan diagnóstico mediante baciloscopía, de las cuales 48 hacen también cultivo ^(56, 57). En el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), radica el Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en Tuberculosis Lepra y Micobacterias (LNRI-TB.L.M) y este ha adoptado un sistema centinela de vigilancia de la farmacorresistencia. A través de este sistema se obtienen continuamente los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los fármacos de las cepas aisladas de los pacientes de TB. Estos resultados son útiles para conocer tendencias y detectar brotes o epidemias localizadas de farmacorresistencia. El LNRI-TB.L.M realiza la vigilancia longitudinal de la resistencia a los fármacos antituberculosos, desde 1982 ⁽⁵⁷⁾.

Todas estas potencialidades garantizan una alta efectividad de los tratamientos antituberculosos que se administran.

A pesar de los tratamientos disponibles contra el bacilo tuberculoso, la TB sigue siendo un problema de salud a nivel mundial. Las características inusuales del patógeno hacen que la

enfermedad adopte una historia natural distintiva y una muy baja respuesta a los agentes terapéuticos existentes ⁽⁵⁸⁾. La poca adherencia al tratamiento, la resistencia adquirida a los fármacos, los fracasos y abandonos de las terapias han sido encontrados desde los primeros días de la QAT.

Desarrollar investigaciones operacionales que evalúen los factores que inciden en los resultados no deseados de la QAT, son imprescindibles para trazar estrategias que permitan su modificación y el logro del objetivo fundamental del PNCT: la eliminación de la enfermedad.

DISEÑO METODOLÓGICO

III. DISEÑO METODOLÓGICO

III.1. Tipo de Estudio.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, con todos los casos de TB notificados en el país desde enero del 2009 hasta diciembre del 2010, los cuales fueron seguidos durante el tiempo de tratamiento antituberculoso.

III.2. Contexto.

La investigación fue realizada en la República de Cuba, considerándose la antigua división político-administrativa vigente desde el año 1975 hasta diciembre de 2010, compuesta por 14 provincias y 169 municipios (incluye al municipio especial Isla de la Juventud).

La República de Cuba se ubica al sur de La Florida, al norte de Jamaica, al este de la Península de Yucatán y al oeste de Haití. Es un archipiélago con una extensión de 109.884,01km² constituido por la Isla de Cuba, la Isla de la Juventud y alrededor de 4.200 cayos, islotes e islas. En el año 2010 reunía una población de 11.241.161 habitantes ⁽⁵⁹⁾, con alto grado de urbanización, de desarrollo social y de escolaridad. En Cuba persiste un ritmo acelerado de envejecimiento de la población, que se expresa en una pirámide poblacional con una base estrecha, un discreto ensanchamiento entre los 20 y los 29 años de edad y otro mayor, entre los 40 y los 50 años ⁽⁹⁾. La esperanza de vida al nacer es de 77,97 años ⁽¹³⁾. El sistema de salud cubano garantiza una atención médica gratuita, accesible, de excelencia y con cobertura universal a toda la población.

III.3. Consideraciones éticas.

La investigación se realizó de acuerdo a los cuatro principios básicos de la bioética: la beneficencia, la no maleficencia, el respeto a la persona y a la justicia. Considerando las normas éticas institucionales y regionales de la medicina moderna.

Fue un estudio realizado como ejercicio de Tesis de la Maestría en Epidemiología. Previamente aprobado, por el claustro de profesores, como Protocolo en el módulo

correspondiente; por el Consejo Científico y la Comisión de Ética del IPK; así como por los coordinadores del PNCT.

Se detallaron de forma clara y precisa los procedimientos que se practicaron así como el conjunto de ventajas que proporciona la aplicación de este estudio. La información de los datos individuales es confidencial y no utilizable con otros fines o investigaciones que difieran de los objetivos planteados. Se mantuvo un registro impecable del trabajo realizado y los datos fueron meticulosamente recopilados y manejados con seguridad. El desarrollo del presente estudio estuvo motivado por el interés científico-práctico de contribuir al mejoramiento del control de la TB en Cuba.

III.4. Universo.

La población objeto de análisis estuvo constituida por los 1607 enfermos de TB notificados en el país, desde enero de 2009 a diciembre de 2010.

Los casos de TB notificados, fueron descritos y analizados en el tiempo a partir del cierre de la cohorte de tratamiento. Las definiciones de los casos de TB en sus diferentes categorías y las salidas del tratamiento fueron las establecidas por el PNCT, en concordancia con lo recomendado por la OMS ⁽⁵⁶⁾.

Se establecieron sub-cohortes de análisis y se estudiaron los factores a los que estuvieron expuestos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, para evaluar las posibles causas asociadas al desenlace desfavorable de la QAT ⁽⁶⁰⁾.

Sub-cohortes: Estratos en que se dividen los individuos incluidos en el estudio (todas las categorías y sub-categorías del estudio). Se forman por agrupación de individuos que poseen una variable o factor común, susceptible de estudiar, para evaluar la efectividad del tratamiento antituberculoso. (Fig. 1)

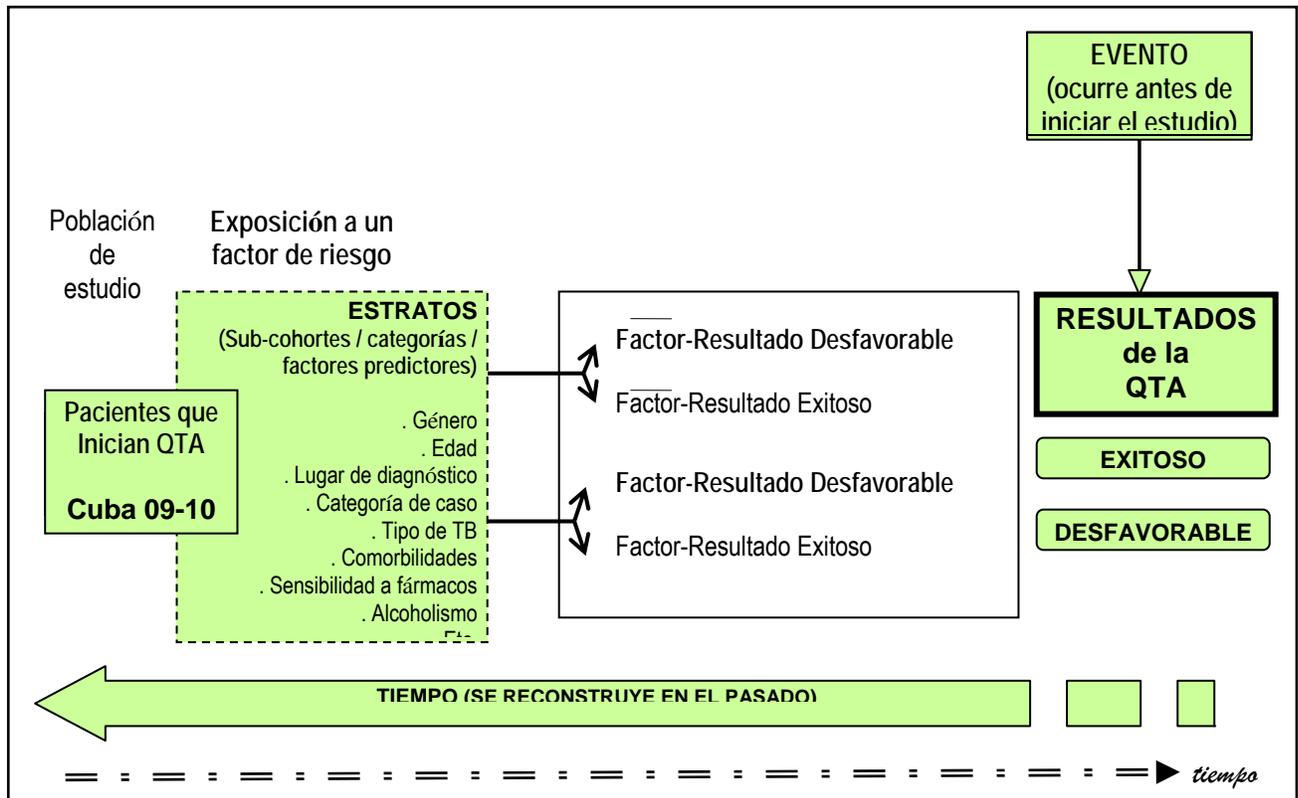


Figura 1. Representación esquemática del diseño del estudio. Cohorte retrospectiva.

III.5. Criterios de selección

Criterios de inclusión: Todos los pacientes notificados al PNCT en el territorio nacional, durante el periodo sujeto a investigación y que iniciaron QAT.

Criterios de exclusión: Todos los pacientes diagnosticados de TB por necropsias y los pacientes en los que el diagnóstico fue cambiado al confirmarse que no eran TB (error de diagnóstico). En cada sub-cohorte se excluyeron para el análisis bivariado los que no tuvieran la información completa sobre el factor de exposición.

III.6. Definiciones

Las definiciones de los casos de TB en sus diferentes categorías y las normas del tratamiento fueron las establecidas por el PNCT y que se corresponden con las recomendadas para la vigilancia de la TB por la OMS y la *IUATLD* ^(2, 56).

Un caso de TB definitivo es un paciente en el que se ha identificado, a partir de una muestra biológica, la presencia de uno de los microorganismos del complejo *M. tuberculosis*. La constatación de la presencia de la micobacteria puede hacerse por cultivo, mediante métodos moleculares o por examen directo de un esputo donde se observen bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), en el caso de TBp ⁽²⁾. También es aquel paciente que luego de una valoración clínica y epidemiológica es tratado con una QAT completa. En esta evaluación se valora la localización de la enfermedad, su gravedad y los antecedentes de tratamientos previos contra la TB ⁽⁵⁶⁾.

1. Tipos de TB

- TBp: Paciente con lesión en el parénquima pulmonar.
 - a- TBp BAAR+: todo enfermo con dos muestras de esputo con examen directo positivo; un examen directo de esputo positivo y cultivo positivo; un examen directo positivo junto a una imagen radiográfica compatible de TB.
 - b- TBp BAAR-: paciente con al menos dos exámenes directos de esputo negativos (baciloscopía) y con al menos un cultivo positivo; dos exámenes directos de esputo y un cultivo negativos, pero presenta imagen radiográfica compatible con TB activa.
- TBe: todo enfermo con cultivo positivo a *M. tuberculosis* en un material procedente de una localización extrapulmonar o; con evidencia clínica, radiológica, histológica o biológica compatibles con una TB extrapulmonar.

2. Categoría de casos ^(2, 56)

- Caso nuevo: paciente que cumple con las dos condiciones siguientes:
 - Nunca ha recibido QAT o solamente fue tratado por menos de 30 días.
 - Nunca ha sido notificado.

- Retratamiento: Paciente que fue previamente tratado con QAT (al menos durante cuatro semanas) y se le aplica un nuevo tratamiento. Este paciente debe cumplir con alguna de las tres condiciones siguientes:
 - Recibe retratamiento después haber recibido un tratamiento previo que falló (*fallo de tratamiento*).
 - Recibe retratamiento después haber recibido un tratamiento que abandonó (*abandono de tratamiento*).
 - Fue previamente declarado como curado de TB o recibió un ciclo completo de tratamiento para la TB y se diagnostica positivo a TB bacteriológicamente a través de baciloscopía o cultivo (*recaída*).
 - Caso crónico: Paciente que mantiene baciloscopías o cultivos positivos después de cumplir con el retratamiento supervisado. Generalmente se asocia con resistencia a los fármacos.
3. **Términos empleados en el resultado del tratamiento, categorías de egreso** ^(14, 56):
- Tratamiento exitoso (curado y tratamiento completo)
 - a- *Curado*: paciente con baciloscopía inicial positiva que completa todas las dosis de tratamiento y tiene tres baciloscopías o más negativas y una de ellas al final del tratamiento.
 - b- *Tratamiento completo*: paciente que ha terminado el tratamiento y no se dispone de resultados de las baciloscopías negativas en al menos tres ocasiones previas al término de este y una al final del mismo; o paciente con baciloscopía negativa o TBe que completa todas las dosis de tratamiento.
 - Tratamiento con desenlace desfavorable
 - c- *Fracaso*: enfermo con examen directo positivo desde el diagnóstico y/o al cuarto mes de tratamiento.
 - d- *Abandono*: paciente que interrumpe el tratamiento por dos meses o más.

e- *Fallecido*: todo caso de TB que fallece durante el curso de su tratamiento, independientemente de la causa (por TB o con TB) o que aparece el diagnóstico de TB en el certificado de defunción de un fallecido; o por hallazgo de necropsia.

- Otras categorías de egreso de las cohortes de tratamiento

f- *Traslado*: paciente que es enviado a otra unidad de salud para que continúe su tratamiento.

g- *Error de diagnóstico*: paciente notificado como caso de TB y que, posteriormente, se demuestra la no existencia de la enfermedad.

4. **Otros términos o conceptos de interés** ⁽⁵⁶⁾:

a- *Grupos vulnerables o de riesgo*: Individuos que aportan el mayor número de casos en la incidencia de cada territorio y requieren de una pesquisa activa sistemática:

- Ancianos.
- Contactos de casos de TBp BAAR+.
- Desnutridos.
- Seropositivos al VIH.
- Diabéticos.
- Alcohólicos.
- Personas con internamiento prolongado
- Pacientes sometidos a terapia inmunosupresora.

b- *TB farmacorresistente*: Caso de TB con cepa de *M. tuberculosis* resistente a un fármaco antituberculoso o a más.

- **TB-MDR**: Caso de TB con cepa resistente, al menos a INH y a RIF (fármacos de la primera línea de tratamiento)
- **TB-XDR**: Caso de TB con cepa resistente a INH y RIF, una fluoroquinolona y al menos uno de tres fármacos inyectables de la segunda línea de tratamiento (amikacina, kanamicina o capreomicina).

c- *Tiempo de demora al diagnóstico en pacientes con TBp BAAR+*

- Demora atribuible al paciente:
 - Tiempo transcurrido entre los primeros síntomas del paciente y la consulta por sintomático respiratorio de más de 14 días: Refleja el nivel de conciencia pública sobre la TB, su diagnóstico y tratamiento ⁽⁶¹⁾. El PNCT establece un indicador de 23 días ⁽⁵⁶⁾.
- Demora atribuible a los servicios de salud
 - Tiempo transcurrido entre la primera consulta del paciente como sintomático respiratorio y el diagnóstico confirmado de TBp BAAR+: Tiempo que corresponde a la demora para el diagnóstico adecuado. Refleja la calidad en los servicios de diagnóstico ⁽⁶¹⁾. El PNCT establece un indicador de dos días de demora ⁽⁵⁶⁾.
 - Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento: Establece el retraso en la imposición del tratamiento. El PNCT establece un indicador de dos días de demora ⁽⁵⁶⁾.
- Demora total
 - Tiempo total hasta el tratamiento. El PNCT establece un indicador de 27 días de demora ⁽⁵⁶⁾.

La observación de la terapéutica seleccionada para los pacientes de la cohorte de este estudio, se basó en las orientaciones generales establecidas por la OMS ⁽²⁷⁾ donde se clasifica al paciente en cuatro categorías para la administración de los fármacos antituberculosos (dos categorías para los nuevos tratamientos y dos para los retratamientos). La administración de los fármacos es en dosis única y estrictamente supervisada por algún miembro del equipo de salud u otra persona responsabilizada por la organización de salud de la implementación del TAES (tabla 1) ⁽⁵⁶⁾. La OMS, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la IUATLD, han recomendado un esquema de 100 dosis en dos fases. La primera fase de ataque intensivo con no menos de tres fármacos, 60 dosis, con una pauta de administración diaria y con una duración de al menos ocho semanas. Una segunda fase de

consolidación con al menos dos fármacos con duración de 22 a 30 semanas y 40 dosis suministradas dos veces por semanas. El tratamiento completo no debe durar menos de seis meses ^(27, 56).

III.7. Operacionalización de las variables del estudio.

Se presentan, en la tabla 2, las variables empleadas con sus definiciones.

Las variables de respuesta que se estudian son el desenlace de la QAT y la supervivencia. Las variables de exposición empleadas se subdividen en grupos: factores sociodemográficos, factores biológico-individuales y de la conducta social, así como en factores relacionados con la calidad de los servicios del sistema de salud.

Tabla 2. Operacionalización de las variables del estudio.

Variable (Clasificación)	Definición, escala
Desenlace del tratamiento antituberculoso* (cn)	Según las categorías de términos empleados en los resultados del tratamiento por el PNCT: <ul style="list-style-type: none"> • Exitoso <ul style="list-style-type: none"> a- Curado b- Tratamiento completo • Desfavorable <ul style="list-style-type: none"> c- Fallecido d- Fracaso e- Abandono
Supervivencia * (qd)	Tiempo transcurrido en días desde la fecha de inicio de QAT hasta la fecha de fallecimiento o censura. Se aplica a los casos TBp
Factores socio-demográficos	
Edad (qd)	En años cumplidos, al momento del diagnóstico, agrupada en rango de edades <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 15 • 16 - 24 • 25 - 44 • 45 - 64 • ≥ 65
Género (cn)	Según sexo biológico: a) Masculino b) Femenino
Lugar de residencia (cn)	Provincia de residencia por carné de identidad del paciente, y en los reclusos por la provincia donde se localice la institución penal.
Factores biológicos individuales y de conducta social	
Categoría de caso (cn)	Según las categorías de caso establecidas por el PNCT en correspondencia con las definiciones recomendadas para la vigilancia de la TB por la OMS. <ul style="list-style-type: none"> • Caso nuevo • Retratamiento-Recaída • Retratamiento-Fracaso • Retratamiento-Abandono
Tipo de TB (cn)	Según la clasificación establecida en el PNCT. <ul style="list-style-type: none"> • TBp BAAR+ • TBp BAAR- • TBe
Comorbilidades (cn)	Si/no (Otra(s) enfermedad (es) que padecía el enfermo de TB durante el tratamiento). <ul style="list-style-type: none"> • DM • VIH/sida • Otra inmunosupresión • Tratamiento con esteroides
Resistencia (cn)	Si/no (Según la clasificación establecida por PNCT) <ul style="list-style-type: none"> • Monorresistencia • MDR • XDR
Factores de la conducta social (cn)	Si/no (Condición vulnerable recogida en la encuesta epidemiológica). <ul style="list-style-type: none"> • Alcoholismo • -Antecedentes personales de reclusión
Factores relacionados con la calidad de los servicios	
Lugar de diagnóstico (cn)	Dependencia de salud en la que se hizo el diagnóstico y notificación. <ul style="list-style-type: none"> • APS • ASS
Tiempo de demora de diagnóstico-días (qd)	Días transcurridos entre: <ul style="list-style-type: none"> • 1^{eros} síntomas y la 1^{era} consulta • 1^{era} consulta y diagnóstico • Diagnóstico y tratamiento (Según la clasificación establecida en el PNCT. Se aplica a la subcohorte de TBp BAAR+)

Legenda:

*: variables de respuesta.

cn: cualitativa nominal. qd: cuantitativa discreta

PNCT: Programa nacional de control de la tuberculosis

TBp: tuberculosis pulmonar

QAT: quimioterapia antituberculosa

VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida

MDR: multidrogoresistencia

APS: Atención primaria de salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

TBe: tuberculosis extrapulmonar

DM: diabetes mellitus

XDR: extrema drogoresistencia

ASS: Atención secundaria de salud

III.8. Técnicas y procedimientos.

La recolección de la información se hizo a través de una revisión documental. Se revisaron la base de datos y las tarjetas de notificación de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) de la Dirección Nacional de registros médicos de salud (DNRMES) del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). También, las historias epidemiológicas de los casos de TB notificados a los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología así como las tarjetas de tratamiento. Además, se revisaron los registros primarios y bases de datos del LNRI-TB.L.M del IPK) para la colecta de datos de la susceptibilidad a los fármacos antituberculosos.

III.9. Control de Sesgos.

Para controlar los sesgos se realizó doble entrada de información y los datos recogidos a nivel nacional fueron contrastados y verificados con cada una de las provincias. Se garantizaron los criterios de selección y se restringió el desarrollo de algunos análisis a determinadas sub-cohortes para minimizar los sesgos de confusión (el análisis de supervivencia solamente se efectúa en los pacientes con TBp; el análisis de los tiempos de demora del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad se restringe a la sub-cohorte de pacientes TBp BAAR+). Se empleó análisis multivariado que también minimiza los sesgos de confusión.

III.10. Procesamiento y análisis de la información.

Se creó una base de datos con la información recopilada para su procesamiento y análisis, se usaron los programas Microsoft Office Excel 2007, Epidat 3.1 y el paquete estadístico SPSS, versión 19.

Para cumplimentar el objetivo 1, se describió la cohorte a través de diferentes medidas de resumen según las variables en estudio. En el caso de las variables cuantitativas se estimaron la media con su desviación estándar (DE), la mediana, el rango y los cuartiles (RIC); y en las variables cualitativas se presentaron sus frecuencias absolutas y por cientos. Se utilizó la prueba Chi- cuadrado para la comparación de diferencias de las características de las sub-cohortes (categorías y sub-categorías) y el desenlace del tratamiento. En el caso

de que el valor esperado en algunas de las celdas fuera menor de cinco se utilizó la prueba exacta de Fisher. Siempre se prefijó una confiabilidad del 95% y por ende se consideró significación estadística si $p < 0,05$.

Se realizó un análisis de algunos de los indicadores operacionales establecidos en el PNCT para evaluar la demora en el diagnóstico en el grupo de pacientes con TBp BAAR+ y se compararon los tiempos de demora, según los desenlaces de la QAT. La comparación se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney; se prefijó un $\alpha=0,05$. Se crearon variables categóricas para evaluar los tiempos de demora y compararlos con los indicadores establecidos por el PNCT y se calcularon los riesgos para los desenlaces desfavorables de la QAT, relacionados con los tiempos de demora.

Para cumplimentar el Objetivo 2 se analizó la posible asociación del desenlace al tratamiento con un conjunto de características individuales y/o de la atención médica considerados como factores de exposición; se estimó el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%) (análisis bivariado). Como categoría de referencia se consideró la sub-cohorte o estrato de menor valor del riesgo absoluto. La significación estadística se verificó a través de una prueba de Chi-cuadrado, se realizó prueba de Fisher cuando al menos alguno de los valores esperados fue menor de cinco.

Seguidamente se aplicó un modelo de regresión logística para asociar el desenlace desfavorable con algunos factores (análisis multivariado). Se tomaron las variables con valores de $p \leq 0,20$. Para la selección del modelo se utilizó la modalidad paso a paso, hacia atrás (método de WALD). Los valores de riesgo en forma de Odds Ratio se transformaron en valores de riesgo relativo con el método de sustitución propuesto por Zhang y Yu en 1998 ⁽⁶²⁾.

Para cumplimentar el Objetivo 3 se trabajó con la sub-cohorte de los pacientes con TBp y se realizó un análisis Kaplan-Meier (univariado), se construyeron curvas de supervivencia y se empleó la prueba Log-Rang para evaluar las diferencias entre las sub-cohortes. Posteriormente, se ajustó un modelo de Cox (análisis de supervivencia multivariado) para calcular los riesgos de fallecer que tienen los pacientes con TBp según las variables independientes del estudio. La selección del mejor modelo se realizó aplicando el método

hacia atrás de WALD y se reportan los riesgos (HR) que resultan significativos ($HR \neq 1$; IC95% que no contiene el valor "1" y $p < 0,05$)

Variables de salida: La supervivencia se estimó en días transcurridos desde la fecha que el paciente inició tratamiento hasta la fecha que el paciente fallece o fue censurado.

La censura se estableció al analizar el tiempo en días transcurridos desde la fecha de inicio de la QAT y la fecha cuando un paciente alcanza la categoría de egreso de la cohorte de tratamiento (alta-curado, alta-tratamiento completo, fracaso, abandono).

Cuando se desconocía la fecha de egreso del paciente y se mantiene vivo, se estimó el tiempo que permanece en el estudio. Estas estimaciones están en concordancia con el PNCT y los tiempos establecidos para el tratamiento de los pacientes según las categorías en que se incluyan (Tabla 1) y las evaluaciones que se realizan durante el tratamiento ⁽⁵⁶⁾:

- Si el paciente tuvo un resultado de la QAT exitoso (cura o tratamiento completo), se valoró si se incluyó en la sub-cohorte de los pacientes con tratamiento nuevo o en la de los retratamientos,

- Si fue caso nuevo (en esta categoría, el PNCT establece que el tratamiento dure seis meses (180 días)), se consideró un tiempo total de observación de 210 días;
 - Si fue un caso de retratamiento (el PNCT establece que el tratamiento dure ocho meses (240 días)), se consideró un tiempo total de observación de 260 días.
- Si el resultado del paciente a la QAT fue "fracaso" (como el PNCT establece que se llega a esta categoría de egreso al cuarto mes de iniciado el tratamiento (120 días)), se consideró un tiempo total de observación de 150 días.
- Si el paciente abandonó la QAT no se hizo consideración alguna y se considera un dato perdido.

Variables predictorias: Para predecir la supervivencia de las sub-cohortes se incluyeron las variables (género, edad, lugar de diagnóstico, categoría de caso, resistencia.)

Estas consideraciones introducen un sesgo de medición que no pudo evitarse dado el carácter retrospectivo del estudio y la calidad de este registro en particular. Los efectos de este sesgo se minimizan porque se aplicaron las normas bien establecidas en el PNCT para el control y manejo de los tratamientos en el establecimiento de presuntos para el análisis de las censuras. Todos los pacientes fallecidos tenían las fechas de inicio de QAT y egreso de la cohorte de tratamiento bien establecidas en los registros primarios, por lo que los datos que definen el evento a estudiar en la supervivencia son exactos.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS.

IV.1. Caracterización de los enfermos de tuberculosis notificados en el periodo.

Desde enero de 2009 hasta diciembre de 2010 se notificaron en Cuba 1607 casos de TB. En el estudio se excluyeron 55 personas por presentar otras enfermedades no relacionadas con el complejo *M. tuberculosis* y fueron considerados como errores de diagnóstico. Además, se excluyeron 23 pacientes que fueron diagnosticados después de fallecidos. Finalmente, en el estudio, quedaron incluidos 1529 enfermos de TB que iniciaron tratamiento (Anexo 1).

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 47,3 años (DE=17,9; mediana=46 años; RIC: 35-60 años); y el 71,9% con edades entre 25 y 64 años. La mayoría de los casos de TB reportados en el periodo de estudio pertenecían a la capital del país, Ciudad de La Habana. Predominó el género masculino (el 76,7% de los individuos) (Fig. 2).

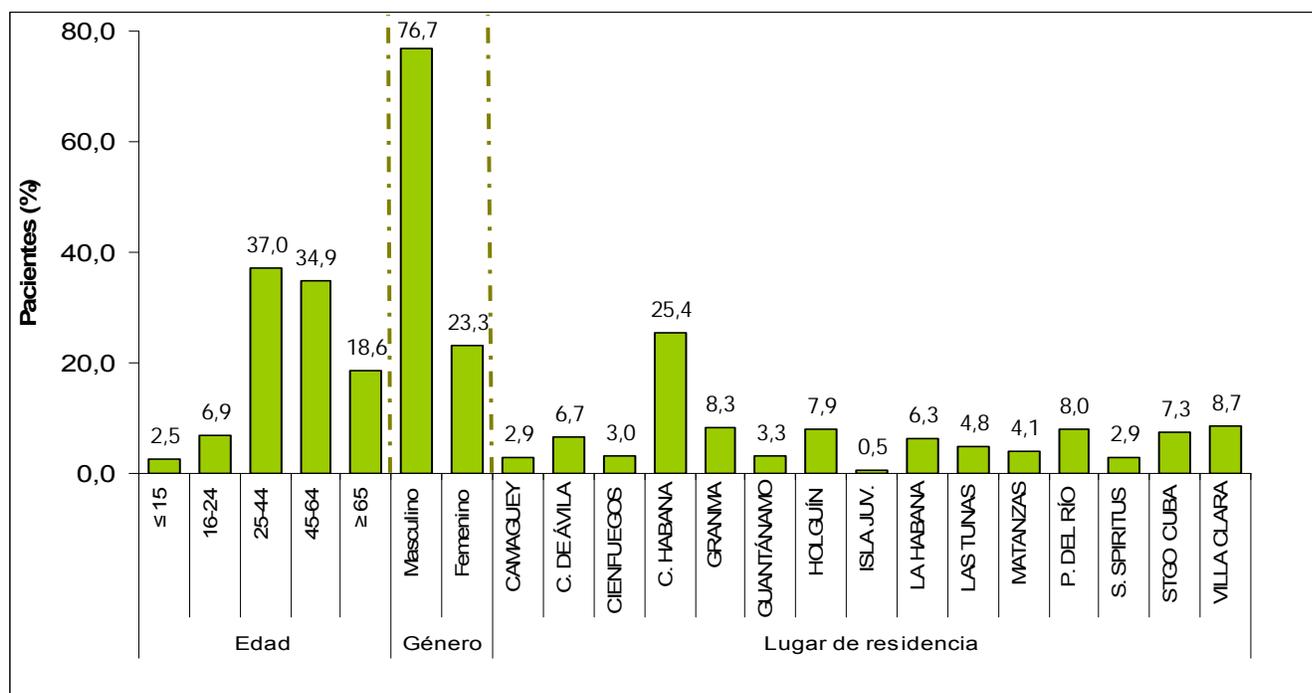


Figura 2. Casos de TB según factores socio-demográficos. Cuba, 2009-2010

Como se observa en la figura 3, en todos los grupos de edades estudiados la razón entre masculinos y femeninos fue mayor que 1.

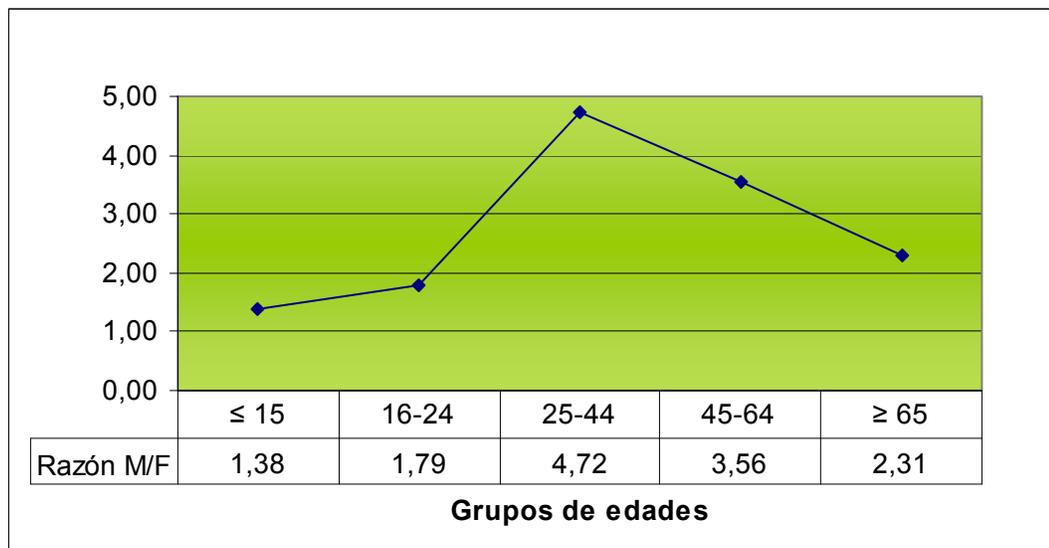
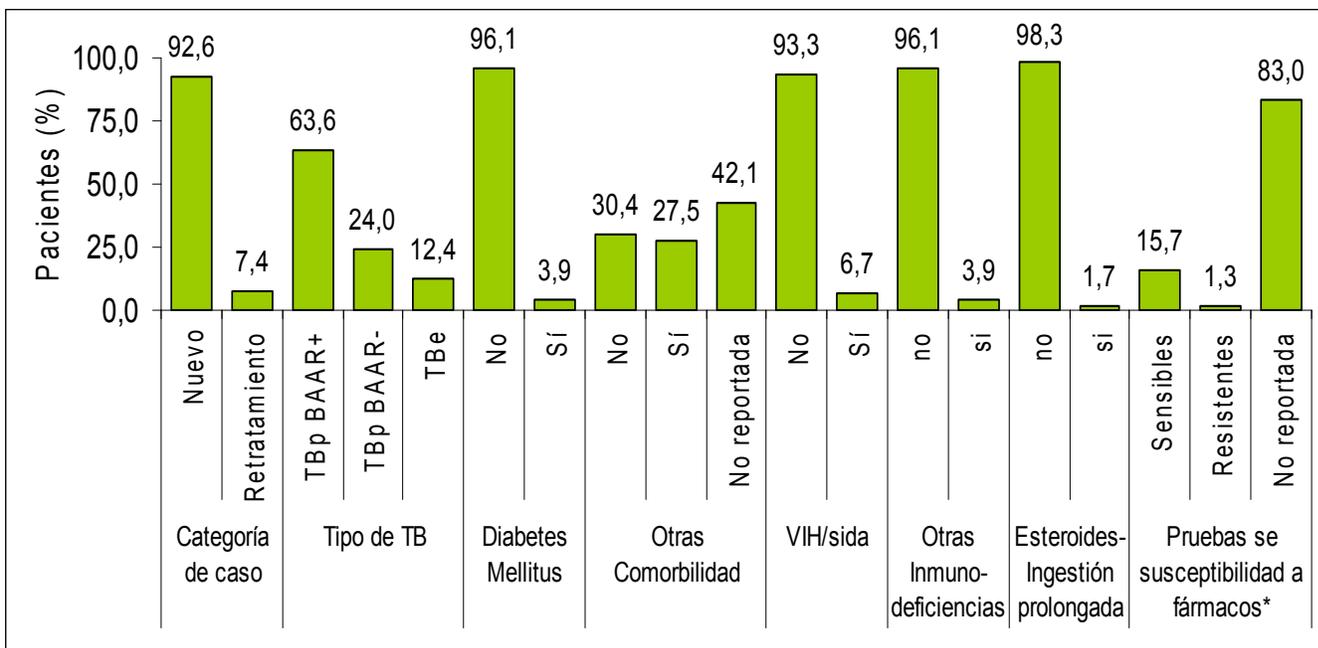


Figura 3. Razón de género: Masculino/Femenino por grupos de edades, Cuba 2009-2010.

En la figura 4 se muestran los enfermos de TB según factores biológicos, donde el 92,6% de pacientes son clasificados en la categoría de casos nuevos (1416 pacientes); 113 habían recibido QAT previamente (condición de retratamiento). La TBp se presentó en el 87,6% de los casos (correspondiente a la suma de la TBp BAAR+ y TBp BAAR-, afectando un total de 1339 pacientes). Predominó la forma infectiva de la enfermedad (la TBp BAAR+ se presentó en el 63,6% de los pacientes). En este estudio la presencia de comorbilidades fue poco frecuente. En 163 pacientes se presentó algún tipo de inmunodepresión, 103 de ellos eran seropositivos al VIH/sida y representaban el 6,7% de todos los individuos estudiados. Otra condición evaluada fue la administración de esteroides por tiempo prolongado y este dato solamente se recogió como antecedente en 26 pacientes (1,7%). Se realizó la prueba de susceptibilidad a fármacos antituberculosos (PSF) a las muestras biológicas colectadas y cultivadas en el LNRI-TB.L.M del IPK. Se encontró que el 1,3% de los pacientes mostró algún tipo de resistencia, pero este análisis solo se efectuó en 260 pacientes (el 17% de los pacientes del estudio).



Legenda:

TBp: tuberculosis pulmonar Tbe: tuberculosis extrapulmonar BAAR: bacilos ácido alcohol resistentes
 TBp BAAR+: tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva.

VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida

* **Fuente:** Libro de registro de resultados. Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en TB, Lepra y Micobacterias. IPK. La Habana, Cuba.

Figura 4. Casos de TB según factores biológicos-individuales. Cuba, 2009-2010.

La tabla 3 muestra los factores sociales y el nivel de salud donde los pacientes estudiados reciben diagnóstico de TB. El alcoholismo estuvo presente en 234 pacientes con TB (15,3%). En el 18,2% de la cohorte se identificó algún antecedente de reclusión en centros penitenciarios y 70 pacientes (18,2%) vivían en algún tipo de albergue. La mayoría de los diagnósticos se efectuó en unidades de salud correspondientes al nivel secundario de atención (57% de los diagnósticos).

Tabla 3. Casos de TB según factores sociales y lugar de diagnóstico. Cuba, 2009-2010.

Factores Sociales y Calidad de los servicios de salud		TOTAL	
		n	%
Alcoholismo	No	1295	84,7
	Sí	234	15,3
Antecedentes de reclusión	No	1251	81,8
	Sí	278	18,2
Vivir albergado	No	910	59,5
	Sí	70	4,6
	No reportada	549	35,9
Lugar de diagnóstico dentro del sistema de salud	APS	648	42,4
	ASS	872	57,0
	No reportada	9	0,6

Leyenda: APS: Atención primaria de salud; ASS: Atención secundaria de salud

En la tabla 4 y 5 se presenta el comportamiento de la resistencia relacionado con algunas de las variables del estudio.

La resistencia a la QAT fue más frecuente en los pacientes que: presentaban TBe, estaban en retratamiento, se diagnosticaron en la atención secundaria de salud, tenían coinfección TB/VIH. También fue más frecuente en los pacientes del género masculino, los diabéticos, y los mayores de 65 años (tabla 4).

Entre los pacientes en retratamiento, las PSF se realizaron en el 25,7% de ellos (29 de 113). Entre estos 29 pacientes en retratamiento y con PSF, la resistencia se encontró en 8 individuos (27,6%). El 5,2% de los casos nuevos de TB presentó cepas con resistencia en las PSF (12 pacientes de 231 casos nuevos) (tabla 4). La presencia de resistencia estuvo asociada al retratamiento (RR=5,3 IC95%: 2,4 – 11,9; p=0,0005).

Tabla 4. Resistencia de las cepas investigadas por pruebas de susceptibilidad a fármacos, según variables de estudio. Cuba, 2009-2010.

Variables		Pacientes estudiados en PSF	Pacientes con cepas resistentes n (%)
Tipo de TB	TBp	257	19 (7,4)
	TBe	3	1 (33,3)
Categoría de caso	Nuevo	231	12 (5,2)
	Retratamiento	29	8 (27,6)
Lugar de Diagnóstico	APS	140	8 (5,7)
	ASS	117	11 (9,4)
VIH/sida	No	251	18 (7,2)
	Sí	9	2 (22,2)
Alcoholismo	No	206	17 (8,3)
	Sí	54	3 (5,6)
Género	Masculino	203	17 (8,4)
	Femenino	57	3 (5,3)
Edad (años)	≤15	1	0 (0,0)
	16-24	23	1 (4,3)
	25-44	110	9 (8,2)
	45-64	91	6 (6,6)
	≥65	35	4 (11,4)
DM	No	252	19 (7,5)
	Sí	8	1 (12,5)

Leyenda:

TBp: tuberculosis pulmonar

TBe: tuberculosis extrapulmonar

DM: diabetes mellitus

PSF: pruebas de susceptibilidad a los fármacos

APS: Atención primaria de salud

ASS: Atención secundaria de salud

VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida

N=260 (total de pacientes TB con pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos)

Fuente de datos de las PSF: Libro de registro de resultados. Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en TB, Lepra y Micobacterias. IPK. La Habana, Cuba.

Se encontró mayor resistencia en las provincias Ciego de Ávila, Guantánamo, Holguín y Ciudad de La Habana (en orden decreciente). Se excluye del análisis al municipio especial Isla de la Juventud porque solo tenía dos pacientes con PSF (tabla 5).

Tabla 5. Resistencia de las cepas investigadas por pruebas de susceptibilidad a fármacos, según provincia de residencia. Cuba, 2009-2010.

Provincia de residencia	Pacientes estudiados en PSF	Pacientes con cepas resistentes n (%)
Isla de la Juventud	2	1 (50,0)
Ciego de Ávila	8	2 (25,0)
Guantánamo	13	2 (15,4)
Holguín	24	3 (12,5)
Ciudad de La Habana	47	4 (8,5)
Santiago de Cuba	24	2 (8,3)
Sancti Spíritus	13	1 (7,7)
Las Tunas	16	1 (6,3)
Pinar del Río	16	1 (6,3)
La Habana	17	1 (5,9)
Villa Clara	36	2 (5,6)
Camagüey	8	0 (0,0)
Cienfuegos	6	0 (0,0)
Granma	25	0 (0,0)
Matanzas	5	0 (0,0)

Fuente: Libro de registro de resultados. Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en TB, Lepra y Micobacterias. IPK. La Habana, Cuba.

En la tabla 6 se presentan los patrones de resistencia encontrados en las PSF. En 240 pacientes, el 92,3% de los pacientes cuyos aislamientos fueron investigados por PSF, se evidenció sensibilidad a los fármacos antituberculosos. El 7,7% de los 260 pacientes (20 pacientes) tuvo resistencia al menos a un fármaco antituberculoso y en un solo caso se observó resistencia a fármacos de segunda línea (0,4%) (tabla 6).

Tabla 6. Patrones de resistencia a fármacos en cepas de *M. tuberculosis*. Cuba 2009-2010.

Cepas con PSF	n	%
Sensibles	240	92,3
Resistentes	20	7,7
Monorresistencia	14	5,4
INH	7	2,7
SM	4	1,5
RIF	3	1,2
EMB	0	0,00
MDR	6	2,3
INH + RIF	3	1,2
INH + RIF + SM	1	0,4
INH + RIF + SM + EMB	1	0,4
INH + RIF + KNM + CPM	1	0,4
XDR	0	0,0

Leyenda:

N=260 (número total de individuos con pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos)

PSF: pruebas de susceptibilidad a fármacos

INH: isoniacida; SM: estreptomina; RIF: rifampicina; EMB: etambutol; KNM: kanamicina; CPM: capreomicina

MDR: Multidrogosresistencia; XDR: TB extremadamente resistente a fármacos

Fuente: Libro de registro de resultados. Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en TB, Lepra y Micobacterias. IPK. La Habana, Cuba.

De los 20 pacientes infectados con cepas resistentes, 14 presentaron monorresistencia (70,0%). En siete pacientes (2,7% de los 260 evaluados) la monorresistencia estaba causada por INH y en total este fármaco estaba implicado en la resistencia de 13 pacientes (5,0%). La resistencia a la RIF se encontró en nueve pacientes (3,5%), como monorresistencia en tres (1,2%). Seis pacientes (2,3%) tenían cepas resistentes a SM, como monorresistencia se encontraron cuatro (1,5%). No aparecieron casos con monorresistencia al EMB. Seis pacientes (2,3%) fueron resistentes al menos a INH y a RIF, o sea presentaban TB-MDR, entre estos, el 50% mostró además resistencia a otros fármacos. Ningún paciente presentó resistencia a fluoroquinolonas, por lo que no se reportó TB-XDR (tabla 6).

IV.2. Desenlaces de la quimioterapia antituberculosa en los pacientes notificados en Cuba 2009-2010.

En el estudio realizado, donde se incluyeron 1529 pacientes con TB, el 89,7% alcanzó un resultado exitoso con la QAT y 157 pacientes tuvieron un desenlace desfavorable al tratamiento (17 fracasos, 37 abandonos, y 103 fallecidos)- anexo 1 y Fig. 5. Estos resultados no alcanzan las metas propuestas en el PNCT.

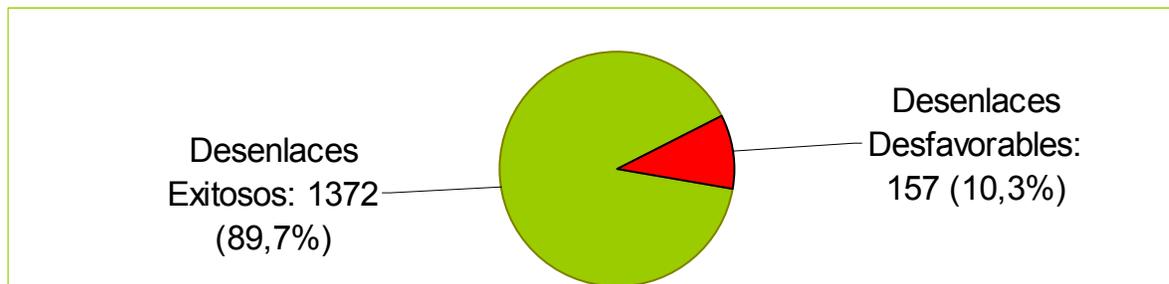


Figura 5. Desenlaces de la quimioterapia antituberculosa. Cuba, 2009-2010.

Según el lugar de residencia de los pacientes, se encontró que el 15,7% de los que pertenecían a la provincia de Ciego de Ávila tuvo un desenlace desfavorable, seguidos de los residentes en la capital (15,5%). La provincia de mejores resultados en el tratamiento fue Matanzas, con 98,4% de desenlaces exitosos de la QAT (Fig. 6).

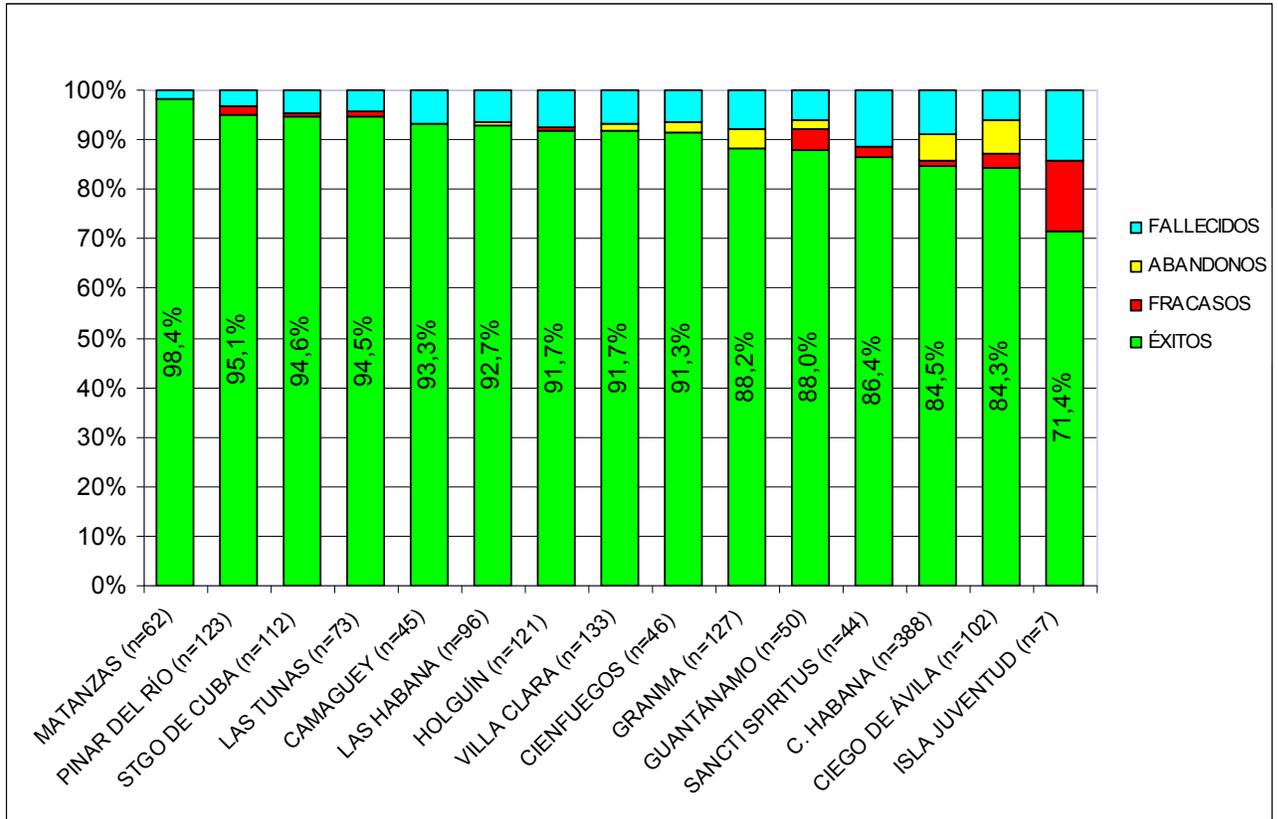


Figura 6. Resultados de los desenlaces del tratamiento antituberculoso, por provincias. Cuba 2009-2010.

En la tabla 7 y 8 se muestra un resumen de los desenlaces de la QAT. Se presenta por cada variable el número de individuos según el resultado alcanzado con la QAT y el por ciento que representa dentro de la misma categoría.

En la tabla 7 aparecen los desenlaces a la QAT según los factores sociodemográficos y según el lugar dentro del sistema de salud donde el paciente recibe el diagnóstico de TB. El 100% de los pacientes menores de 15 años tuvo un desenlace exitoso al tratamiento. En los individuos mayores de 65 años se presentó el mayor número de fallecimientos (48 decesos) y el 17,2% de los individuos de este grupo mostró resultados desfavorables.

Los representantes del género masculino presentaron un 11,8% de desenlaces desfavorables, superando el aporte porcentual de la cohorte de género femenino en todas las categorías de desenlace desfavorable. El 10,8% (94 individuos) de los 157 pacientes diagnosticados como casos TB en el nivel secundario de atención del sistema de salud no alcanzó un desenlace exitoso (tabla 7).

Tabla 7. Desenlaces de la QAT. Factores sociodemográficos y de calidad de los servicios de salud. Cuba 2009-2010

VARIABLES			EXITOSOS	DESFAVORABLES		
			n(%)	Fracasos n(%)	Abandonos n(%)	Fallecidos n(%)
Sociodemográficos	Edad (años)	≤ 15	38 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		16-24	98 (92,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	6 (5,7)
		25-44	508 (89,8)	7 (1,2)	26 (4,6)	25 (4,4)
		45-64	492 (92,1)	8 (1,5)	10 (1,9)	24 (4,5)
		≥ 65	236 (82,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	48 (16,8)
	Género	Masculino	1034 (88,2)	16 (1,4)	33 (2,8)	90 (7,7)
		Femenino	338 (94,9)	1 (0,3)	4 (1,1)	13 (3,7)
Servicios calidad	Lugar de diagnóstico	APS	587 (90,6)	9 (1,4)	13 (2,0)	39 (6,0)
		ASS	778 (89,2)	7 (0,8)	24 (2,8)	63 (7,2)
		No reportada	7 (77,8)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)

Leyenda:

N=1529 (número total de pacientes con quimioterapia antituberculosa. Se resaltan los principales resultados)

APS: Atención primaria de salud

ASS: Atención secundaria de salud

En la tabla 8 se muestra el resumen de los desenlaces de la QAT según los factores biológicos individuales y de la conducta social. De los 113 pacientes que recibieron retratamiento antituberculoso, 26 individuos tuvieron un resultado desfavorable a la QAT. Un total de 10 pacientes de este grupo, abandonó el tratamiento, cinco fracasaron y 11 fallecieron. El mayor número de resultados no exitosos (11,4%) se alcanzó en los pacientes con TBp BAAR+. El 30,1% de los pacientes TB/VIH tuvo un resultado desfavorable a la QAT. Entre los pacientes alcohólicos el 11,7% fracasó, abandonó la QAT o falleció; por lo que clasificaron como desenlaces desfavorables. El 35% de los pacientes cuyo aislamiento fue resistente, mostró resultados desfavorables al tratamiento. En el análisis individual de las categorías que definen

los desenlaces desfavorables el por ciento que aportan los pacientes resistentes fue mayor al aportado por los pacientes con cepas sensibles a los fármacos.

Tabla 8. Desenlaces de la QAT. Factores biológico-individuales y de la conducta social. Cuba, 2009-2010

VARIABLES		EXITOSOS	DESFAVORABLES			
		n(%)	Fracasos n(%)	Abandonos n(%)	Fallecidos n(%)	
Biológico- individuales y conducta social	Categoría de caso	Nuevo	1285 (90,7)	12 (0,8)	27 (1,9)	92 (6,5)
		Retratamiento	87 (77,0)	5 (4,4)	10 (8,8)	11 (9,7)
	Tipo de TB	TBp BAAR+	861 (88,6)	16 (1,6)	24 (2,5)	71 (7,3)
		TBp BAAR-	337 (91,8)	0 (0,0)	7 (1,9)	23 (6,3)
		TBe	174 (91,6)	1 (0,5)	6 (3,2)	9 (4,7)
	DM	No	1315 (89,5)	17 (1,2)	37 (2,5)	100 (6,8)
		Sí	57 (95,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,0)
	Otra comorbilidad	No	429 (92,3)	3 (0,6)	10 (2,2)	23 (4,9)
		Sí	357 (85,0)	7 (1,7)	15 (3,6)	41 (9,8)
	VIH/sida	No	1300 (91,2)	15 (1,1)	29 (2,0)	82 (5,8)
		Sí	72 (69,9)	2 (1,9)	8 (7,8)	21 (20,4)
	Otras Inmunodeficiencias	No	1321 (89,9)	14 (1,9)	6 (0,4)	98 (6,7)
		Sí	51 (85,0)	3 (5,0)	1 (1,7)	5 (8,3)
	Ingestión prolongada de esteroides	No	1348 (89,7)	17 (1,1)	36 (2,4)	17 (1,1)
		Sí	24 (92,3)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (3,8)
	Pruebas de susceptibilidad a fármacos*	Sensibles	215 (89,6)	4 (1,7)	7 (2,9)	14 (5,8)
		Resistentes	13 (65,0)	4 (20%)	1 (5,0)	2 (10,0)
	Alcoholismo	No	1168 (90,2)	13 (1,0)	29 (2,2)	85 (6,6)
		Sí	204 (87,2)	4 (1,7)	8 (3,4)	18 (6,6)
	Antecedentes de reclusión	No	1120 (89,5)	11 (0,9)	28 (2,2)	92 (7,4)
Sí		252 (90,6)	6 (2,2)	9 (3,2)	11 (4,0)	

Leyenda:

TBp: tuberculosis pulmonar

TBe: tuberculosis extrapulmonar

DM: diabetes mellitus

PSF: pruebas de susceptibilidad a los fármacos

APS: Atención primaria de salud

ASS: Atención secundaria de salud

VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida

N=1529 (total de pacientes con quimioterapia antituberculosa. Se resaltan los principales resultados)

Fuente: Libro de registro de resultados. Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en TB, Lepra y Micobacterias.

En la cohorte de pacientes con TBp BAAR+ se realizó una evaluación operacional de la marcha del PNCT, con respecto a los indicadores establecidos para los tiempos de demora al diagnóstico. El tiempo transcurrido desde que los pacientes comienzan con los síntomas respiratorios hasta el inicio del tratamiento antituberculoso fue calculado para los pacientes con desenlaces exitosos de la QAT y se comparó con el tiempo de los pacientes con desenlaces desfavorables. Esta comparación se realizó a través de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Tiempos de demora (en días) hasta el inicio de la QAT. Pacientes TBp BAAR+. Cuba, 2009-2010.

Demoras entre	Medida de Resumen	Tiempos transcurridos en días (según desenlace de la QAT)		Valor de p^*
		Exitoso	Desfavorable	
1 ^{eros} Síntomas y 1 ^{era} Consulta	Mediana [valores extremos]	21,0 [3-378]	36,0 [7-499]	0,000
	Media (DE)	29,6 (37,5)	50,6 (62,8)	
1 ^{era} Consulta y Diagnóstico	Mediana [valores extremos]	9,0 [1-334]	13,0 [1-151]	0,000
	Media (DE)	15,8 (27,3)	17,3 (20,7)	
Diagnóstico y Tratamiento	Mediana [valores extremos]	1,0 [0-181]	1,0 [0-61]	0,131
	Media (DE)	2,3 (7,4)	2,3 (6,1)	
TOTAL	Mediana [valores extremos]	31 [7-524]	50,0 [17-608]	0,000
	Media (DE)	47,7 (49,8)	70,2 (72,8)	

*prueba U de Mann-Whitney

TBp BAAR+: tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva

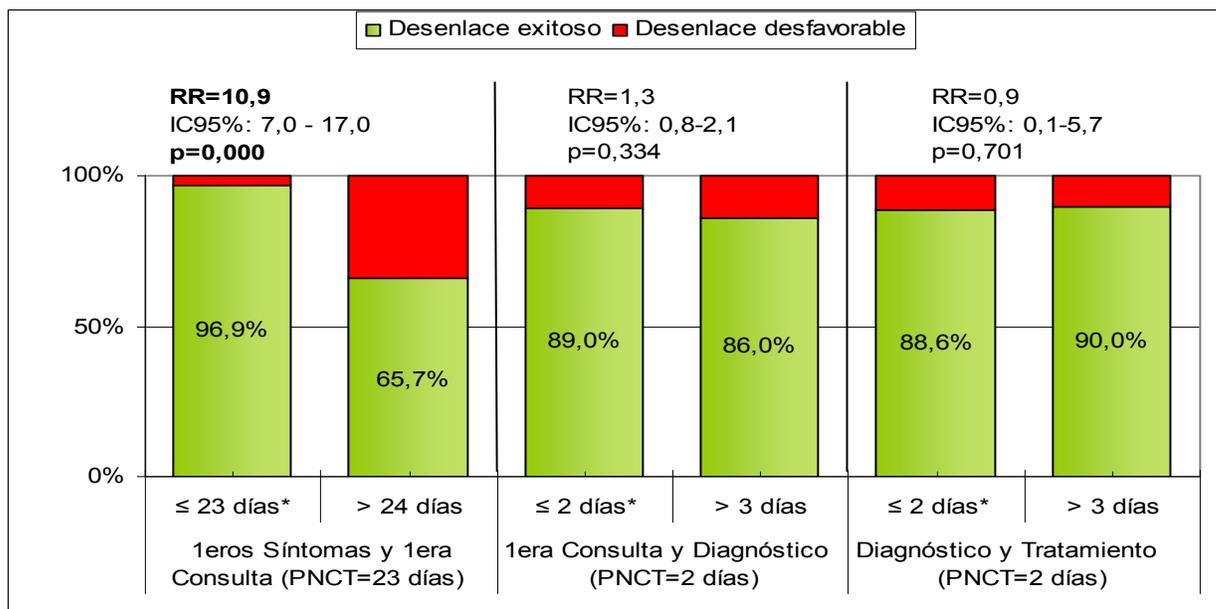
DE: desviación estándar

QAT: quimioterapia antituberculosa

En la información recolectada se pudo apreciar que el tiempo de demora entre los primeros síntomas y la primera consulta fue mayor para los pacientes con TBp BAAR+ que presentaron un desenlace desfavorable, comparado con los de resultado exitoso ($p=0,000$). También es significativa ($p<0,05$) la diferencia en los tiempos de demora entre la primera consulta y el diagnóstico entre los pacientes con desenlaces diferentes de la QAT. No se encontró diferencias significativas ($p=0,131$) en los tiempos de demora entre el diagnóstico y el tratamiento. En general, los pacientes que tuvieron un desenlace a la QAT desfavorable demoraron en ser tratados ($p=0,000$).

Se observó el número de individuos que cumplió con el tiempo máximo de demora establecido en el PNCT como indicador para evaluar el desarrollo de los subprocesos que intervienen en el diagnóstico y tratamiento oportuno de los casos. Se evaluó como inciden los retrasos individuales en el análisis de las demoras (Fig.7) y se encontró un alto por ciento de éxitos en el resultado de la QAT a pesar de no cumplir con el indicador establecido en el PNCT. Entre los pacientes que tenían tiempos de demora superiores a los indicadores del programa, el menor por ciento de resultados exitosos de la QAT fue de 65,7% correspondiente a la demora entre los primeros síntomas y la primera consulta. El por ciento mayor de éxito entre los que no cumplen con los indicadores del PNCT se encontró en el análisis de la demora entre diagnóstico y tratamiento (90,0%).

En el análisis de riesgo realizado se encontró que los desenlaces desfavorables a la QAT de los pacientes TBp BAAR+ se asociaron a tiempos de demora superiores a los 23 días entre la aparición de los primeros síntomas y la primera consulta (RR=10,9; p=0,000) (Fig.7).



Leyenda: QAT: quimioterapia antituberculosa

RR: riesgo relativo

IC95%: intervalo de confianza con 95% de confiabilidad

PNCT: Programa nacional de control de la tuberculosis en Cuba

Valor de p a partir de la prueba Chi-cuadrado.

PNCT= "x" días: indicador establecido en el PNCT, según subprocesos

Figura 7. Desenlaces de la QAT en pacientes con TBp BAAR+ según los tiempos transcurridos entre los subprocesos del diagnóstico. Análisis de riesgo. Cuba, 2009-2010.

IV.2.a. Factores asociados al desenlace desfavorable de QAT.

Para identificar factores de riesgo asociados al desenlace desfavorable, se realizó un análisis estadístico bivariado y se calcularon los valores de riesgo relativo de las variables de estudio (tablas 10, 11 y 12).

Tabla 10. Factores sociodemográficos asociados al desenlace desfavorable de la QAT. Cuba, 2009-2010.

VARIABLES		ANÁLISIS BIVARIADO			
		RR	IC(95%)	Valor de <i>p</i>	
Factores socio-demográficos	Edad (años)	16-24	1	REFERENCIA	0,0003
		25-44	1,4	(0,7 - 2,8)	
		45-64	1,0	(0,5 - 2,1)	
		≥ 65	2,3	(1,1 - 4,6)	
	Género	Femenino	1	REFERENCIA	0,0002
		Masculino	2,3	(1,4 - 3,8)	
	Lugar de residencia	MATANZAS	1	REFERENCIA	0,0017
		C. HABANA	9,6	(1,3- 67,9)	
		VILLA CLARA	5,1	(0,7 - 38,8)	
		GRANMA	7,3	(0,9 - 54,2)	
		PINAR DEL RÍO	3,0	(0,4 - 24,6)	
		HOLGUÍN	5,1	(0,7 - 39,1)	
		STGO DE CUBA	3,3	(0,4 - 27,0)	
		CIEGO DE ÁVILA	9,7	(1,3 -71,5)	
		LA HABANA	4,5	(0,6- 35,9)	
LAS TUNAS		3,4	(0,4 - 29,6)		
GUANTÁNAMO		7,4	(0,9- 59,8)		
CIENFUEGOS		5,4	(0,6- 46,6)		
CAMAGUEY		4,1	(0,4 - 38,4)		
SANCTI SPIRITUS	8,4	(1,1 - 67,8)			
ISLA JUVENTUD	17,7	(1,8 - 171,4)			

Leyenda: Valor de *p* a partir de la prueba Chi-cuadrado.

RR: riesgo relativo

IC95%: intervalo de confianza con 95% de confiabilidad

En el análisis de los factores sociodemográficos se encontró un riesgo incrementado para presentar un desenlace desfavorable entre los pacientes con edades mayores de 65 años (RR=2,3; IC95%: 1,1 - 4,6) y en el género masculino (RR=2,3; IC95%: 1,4 - 3,8). La probabilidad

de no alcanzar el éxito en el resultado de la QAT fue más alta en los pacientes de Ciudad de La Habana (RR=9,6; IC95%: 1,3 - 67,9), Ciego de Ávila (RR=9,7; IC95%: 1,3 - 71,5), Sancti Spíritus (RR=8,4; IC95%: 1,1 - 67,8) y los residentes en el municipio especial Isla de la Juventud (RR=17,7; IC95%: 1,8 - 171,4) (tabla 10).

En el análisis de los factores biológico - individuales se encontró que: los pacientes en la categoría de retratamiento (RR=2,5; IC95%: 1,1 - 3,6), los que padecían la coinfección TB/VIH (RR=3,4; IC95%: 2,4 - 4,8); así como los que presentaban resistencia “*in vitro*” a alguno de los fármacos antituberculosos (RR=3,8; IC95%: 1,6 - 8,9; $p=0,0054$) tuvieron un riesgo incrementado para presentar un desenlace desfavorable (tabla 11).

Tabla 11. Factores biológico-individuales asociados a los desenlaces desfavorables de la QAT. Cuba, 2009-2010.

VARIABLES		ANÁLISIS BIVARIADO		
		RR	IC(95%)	Valor de <i>p</i>
Categoría de caso	Nuevo	1	REFERENCIA	0,0000
	Retratamiento	2,5	(1,7 - 3,6)	
Tipo de TB	TBp BAAR-	1	REFERENCIA	0,14
	TBp BAAR+	1,4	(0,9 - 2,0)	
	TBe	1,0	(0,6 - 1,8)	
DM	No	1	REFERENCIA	0,17
	Sí	0,5	(0,2 - 1,5)	
VIH/sida	No	1	REFERENCIA	0,00
	Sí	3,4	(2,4 - 4,8)	
Otras inmunosupresiones	No	1	REFERENCIA	0,21*
	Sí	1,49	(0,8 - 2,8)	
Administración prolongada de esteroides	No	1	REFERENCIA	0,66
	Sí	0,75	(0,2 - 2,8)	
Susceptibilidad de las cepas a fármacos (PSF)	Sensible	1	REFERENCIA	0,0054 *
	Resistente	3,8	(1,6 - 8,9)	

Leyenda: TBp: tuberculosis pulmonar TBe: tuberculosis extrapulmonar DM: diabetes mellitus

RR: riesgo relativo

IC95%: intervalo de confianza con 95% de confiabilidad

Valor de *p* a partir de la prueba Chi-cuadrado

* Prueba exacta de Fisher

PSF: pruebas de susceptibilidad a los fármacos

VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida

*Fuente: Libro de registro de resultados. Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en TB, Lepra y Micobacterias.

Ninguna de las variables evaluadas como factores sociales y de la calidad de los servicios de salud pudo asociarse a un resultado desfavorable del tratamiento, de manera significativa desde el punto de vista estadístico (tabla 12).

Tabla 12: Factores sociales y lugar de diagnóstico de TB asociados a los desenlaces desfavorables de la QAT. Cuba, 2009-2010.

VARIABLES		ANÁLISIS BIVARIADO		
		RR	IC(95%)	Valor de <i>p</i>
Alcoholismo	No	1	REFERENCIA	0,16
	Sí	1,3	(0,9 - 1,9)	
Antecedentes de reclusión	No	1	REFERENCIA	0,57
	Sí	0,9	(0,6 - 1,3)	
Vivir albergado	No	1	REFERENCIA	0,79
	Sí	0,9	(0,4 - 1,9)	
Lugar de diagnóstico	APS	1	REFERENCIA	0,35
	ASS	1,1	(0,8 - 1,6)	

Leyenda:

Valor de *p* a partir de la prueba Chi-cuadrado

RR: riesgo relativo

APS: Atención primaria de salud

* Prueba exacta de Fisher;

IC(95%): intervalo de confianza con 95% de confiabilidad

ASS: Atención secundaria de salud

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística donde se incluyeron las variables con $p \leq 0,20$: edad ($p=0,0003$), género ($p=0,0002$), lugar de residencia ($p=0,0017$), categoría de caso ($p=0,00$), tipo de TB ($p=0,14$), DM ($p=0,17$), VIH/sida ($p=0,00$), susceptibilidad a fármacos ($p=0,0054$) y alcoholismo ($p=0,16$).

Finalmente en el modelo construido continuaron asociadas a los desenlaces desfavorables de la QAT los factores sociodemográficos: género masculino, edad igual o mayor de 65 años y residir en la provincia Ciego de Ávila; pues se mantuvo el riesgo estadísticamente comprobado ($RR > 1$, IC95%: se excluye el valor "1"). También en el modelo se asociaron los factores biológico-individuales de resistencia a algún fármaco ($RR=1,6$; IC95%: 1,1–2,2); la condición de retratamiento ($RR=2,4$; IC95%: 1,6 – 3,6) y tener coinfección con VIH/sida ($RR=3,9$; IC95%: 2,6–5,4) (tabla 13).

Tabla 13. Factores asociados a los desenlaces de la QAT. Cuba, 2009-2010.

VARIABLES	ANÁLISIS MULTIVARIADO	
	RR	IC (95%)
Resistencia	1,6	(1,1 – 2,2)
Edad ≥ 65 años	1,6	(1,3 – 2,0)
Género Masculino	2,3	(1,3 – 3,7)
Residencia en Ciego de Ávila	2,1	(1,1 – 4,0)
Retratamiento	2,4	(1,6 – 3,6)
Coinfección TB/VIH	3,9	(2,6– 5,4)

IV.3. Supervivencia de los pacientes con tuberculosis pulmonar.

El tiempo de análisis medio de observación a los pacientes con TBp fue de 209 días (DE=57). La fecha máxima de seguimiento llegó hasta el 17 de septiembre de 2011.

De los 103 fallecidos en el estudio, 94 tenían TBp (91,2%). Para este grupo de fallecidos el tiempo medio de análisis fue de 94,7 días (DE=110,3); la mediana del tiempo de análisis fue 53,5 días (RIC: 19,5 – 122,7).

En la tabla 14 se presentan los tiempos transcurridos desde el inicio de la QAT hasta el fallecimiento en los pacientes diagnosticados con TBp y se encontró que más del 50% de los fallecimientos ocurrieron en los primeros 60 días del tratamiento.

Tabla 14. Tiempo transcurrido hasta el fallecimiento en pacientes con TBp durante la QAT. Cuba, 2009-2010.

Tiempo transcurrido desde el inicio de QAT hasta el fallecimiento (días)	Fallecimientos		
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia relativa acumulada (%)
≤ 30	33	35,1	35,1
31-60	19	20,2	55,3
61-90	10	10,6	66,0
91-120	9	9,6	75,5
121-150	3	3,2	78,7
151- 180	4	4,3	83,0
181-210	4	4,3	87,2
≥ 210	12	12,8	100,0
Total	94	100,0	100,0

Leyenda:

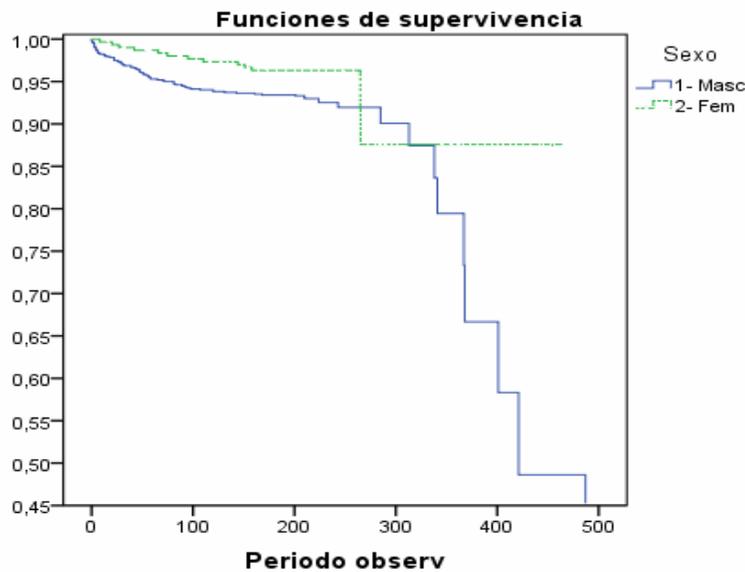
QAT: quimioterapia antituberculosa

TBp: tuberculosis pulmonar

Para el estudio de supervivencia se contó con el tiempo de observación de los 94 pacientes fallecidos con TBp (desde el inicio de la QAT hasta la ocurrencia del evento). En 257 pacientes con TBp, el tiempo de análisis se obtuvo a partir de la diferencia entre las fechas de inicio de la QAT y la fecha de egreso; otros 386 pacientes no tenían la fecha de egreso y se estimó el tiempo de análisis, de acuerdo con lo protocolizado (capítulo III.9. *Procesamiento y análisis de la Información*, pág. 30). Finalmente, se contó con un total de 1234 pacientes con datos censurados. Un total de 11 pacientes no tenían datos necesarios para calcular el tiempo de estudio, pertenecían al resultado de tratamiento “abandono” y se excluyeron del análisis. Se empleó el procedimiento de Kaplan-Meier para construir las curvas de supervivencia y se compararon a través de las pruebas de Log Rang.

Se encontró diferencias en las curvas de supervivencia de los pacientes con TBp en cuanto al género (estadística Log Rang= 4,75; d.f.=1; p= 0,03) (Fig. 8). Asimismo ocurre en el análisis de supervivencia al evaluar la influencia de la edad (Fig. 9), donde hubo diferencias significativas en las probabilidades de supervivencia de los pacientes con TBp en los diferentes grupos de edades (Log Rang=36,136; d.f.=1; p=0,000); así como en las curvas de supervivencia de los

pacientes con coinfección TB/VIH y sin coinfección (Fig. 10) (Log Rang= 24,982; d.f.=1; p=0,000).



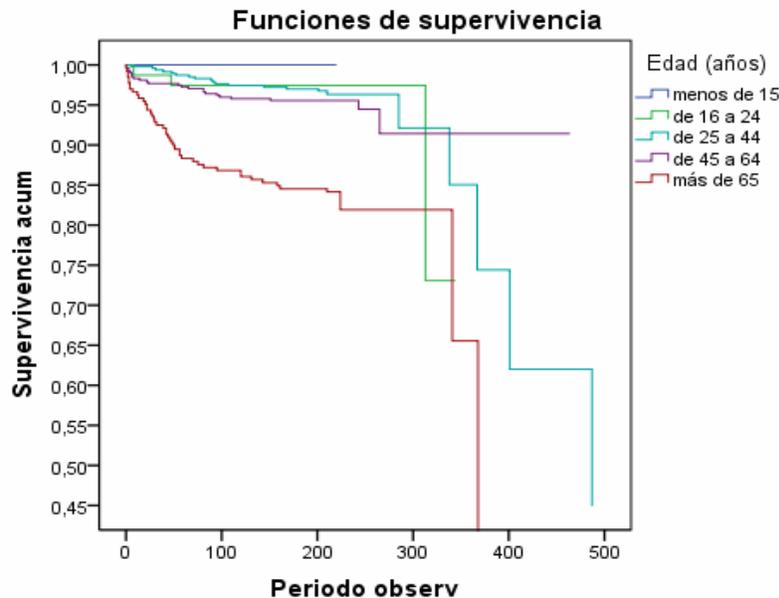
Resumen del procesamiento de los casos

Género	n	Fallecidos	Censurado		Media (Tiempo de supervivencia)
			n	%	
M	1026	82	944	92,0	405,2
F	302	12	290	96,0	432,5
Total	1328	94	1234	92,9	412,4

Log Rang (Mantek-Cox)

Chi-cuadrado	gl	p
4,754	1	0,029

Figura 8. Gráfico Kaplan-Meier de probabilidades de supervivencia de acuerdo al género. Pacientes con TBp. Cuba, 2009-2010.



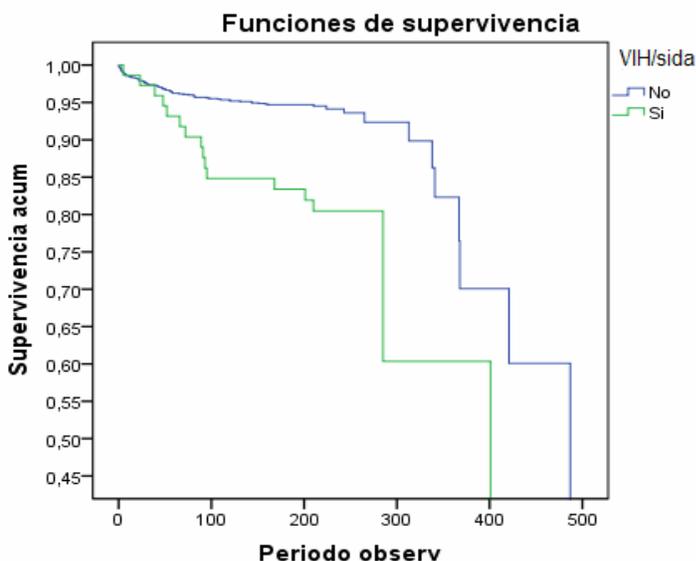
Resumen del procesamiento de los casos

Edad (años)	n	Fallecidos	Censurado		Media (Tiempo de supervivencia)
			n	%	
≤ 15	34	0	34	100,0	NP
16-24	78	3	75	96,2	328,3
25-44	472	22	450	95,3	430,3
45-64	478	23	455	95,2	436,9
≥ 65	266	46	220	82,7	327,6
Total	1328	94	1234	92,9	411,8

Log Rang (Mantek-Cox)

Chi-cuadrado	gl	p
36,136	1	0,000

Figura 9. Gráfico Kaplan-Meier de probabilidades de supervivencia de acuerdo a la edad. Pacientes con TBp. Cuba, 2009-2010.



Resumen del procesamiento de los casos

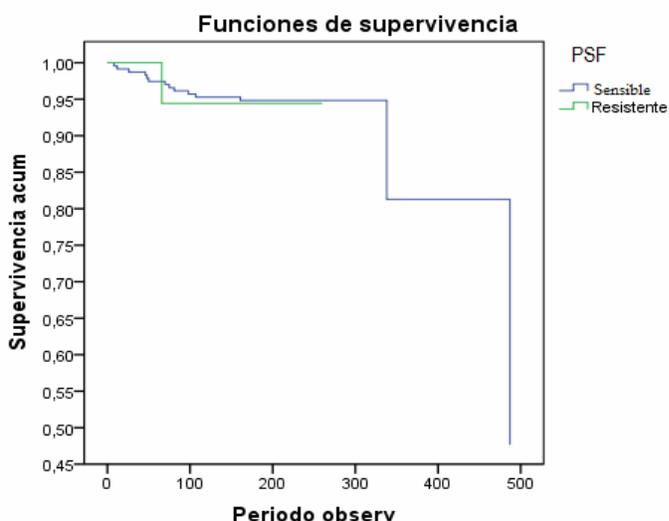
Sida	n	Fallecidos	Censurado		Media (Tiempo de supervivencia)
			n	%	
No	1254	78	1176	93,8	421,5
Si	74	16	58	78,4	317,1
Total	1328	94	1234	92,9	412,4

Log Rang (Mantek-Cox)

Chi-cuadrado	gl	p
24,982	1	0,000

Figura 10. Gráfico Kaplan-Meier de probabilidades de supervivencia de acuerdo a la coinfección TB-VIH. Pacientes con TBp. Cuba, 2009-2010.

Un análisis similar fue realizado para la variable de resultado de las pruebas de susceptibilidad a fármacos (Fig. 11) y no se encontraron diferencias en la supervivencia de los pacientes con TBp con resistencia a algún fármaco y los que tiene susceptibilidad a la QAT (Log Rang=1,156; d.f.=1, p=0,28). Lo mismo ocurrió para la categoría de caso, clasificación con la que los pacientes entran a la cohorte de estudio (Fig. 12).



Resumen del procesamiento de los casos

PSF	n	Fallecidos	Censurado		Media (Tiempo de supervivencia)
			n	%	
Cepas Resistentes	235	14	221	94,0	445,0
Cepas Sensibles	18	1	17	94,4	249,2
Total	235	14	221	94,0	412,4

Log Rang (Mantek-Cox)

Chi-cuadrado	gl	p
1,156	1	0,282

Figura 11. Gráfico Kaplan-Meier de probabilidades de supervivencia de acuerdo a las pruebas de susceptibilidad a los fármacos (PSF). Pacientes con TBp. Cuba, 2009-2010.

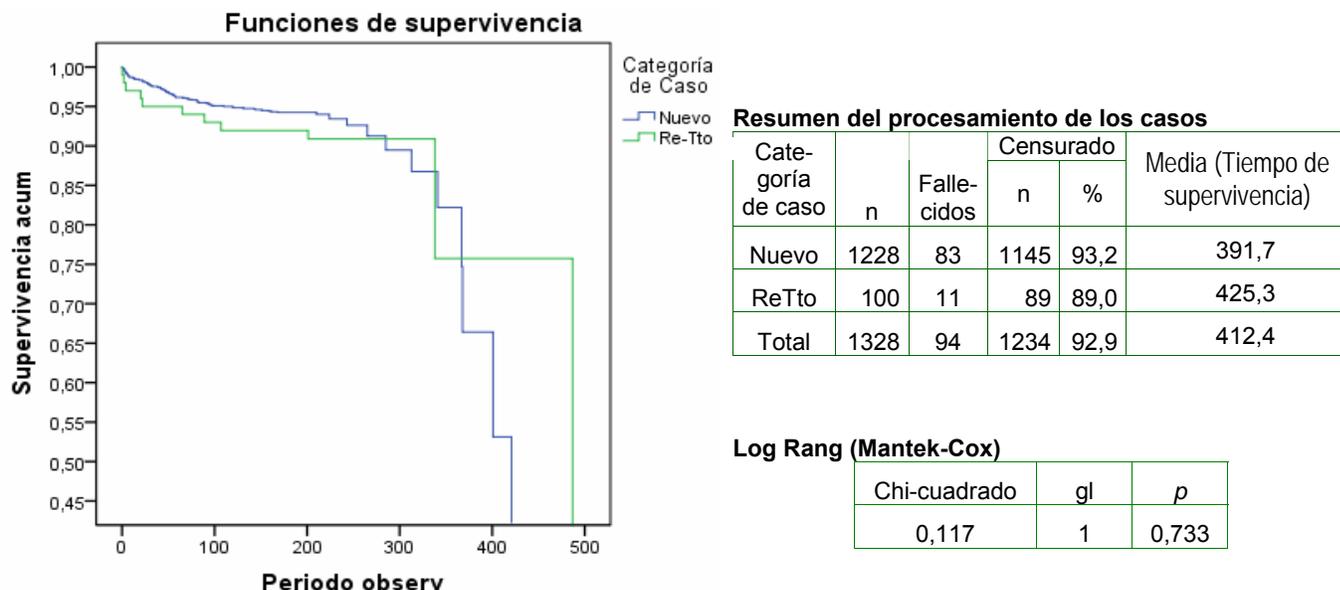


Figura 12. Gráfico Kaplan-Meier de probabilidades de supervivencia de acuerdo a la categoría de caso. Pacientes con TBp. Cuba, 2009-2010.

En la figura 13 se muestran los resultados de supervivencia de los pacientes con TBp de acuerdo al lugar de diagnóstico, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre las sub-cohortes diagnosticadas en la atención primaria de salud y la atención secundaria (Log Rang=0,921; d.f.=1; p=0,34). El alcoholismo tampoco afectó la supervivencia de los pacientes con TBp (Fig.14).

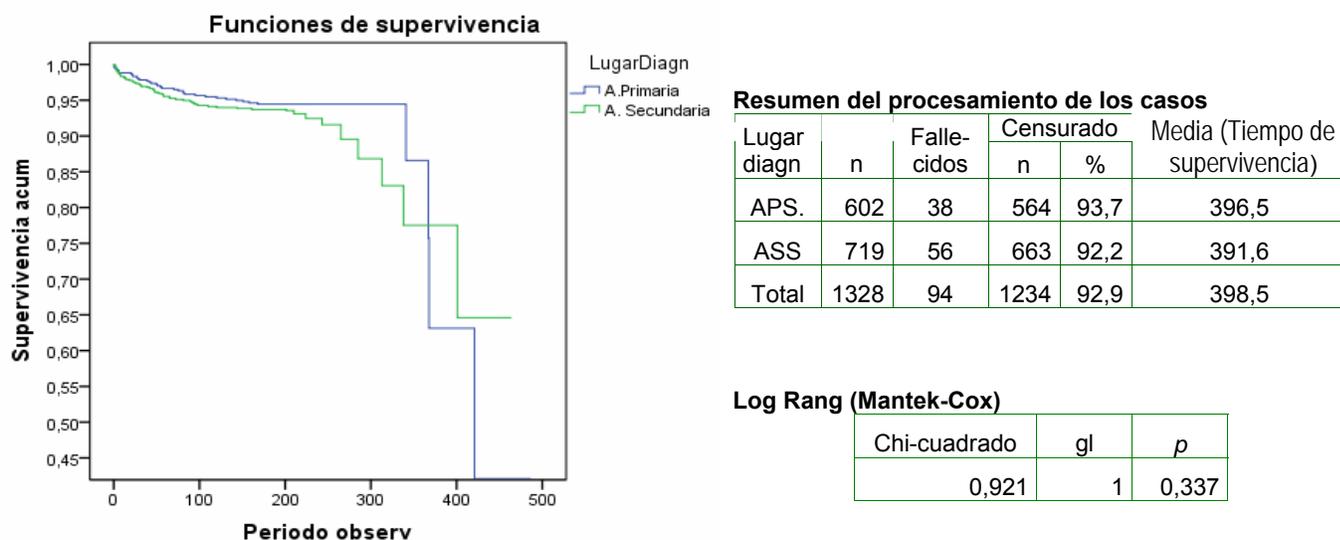
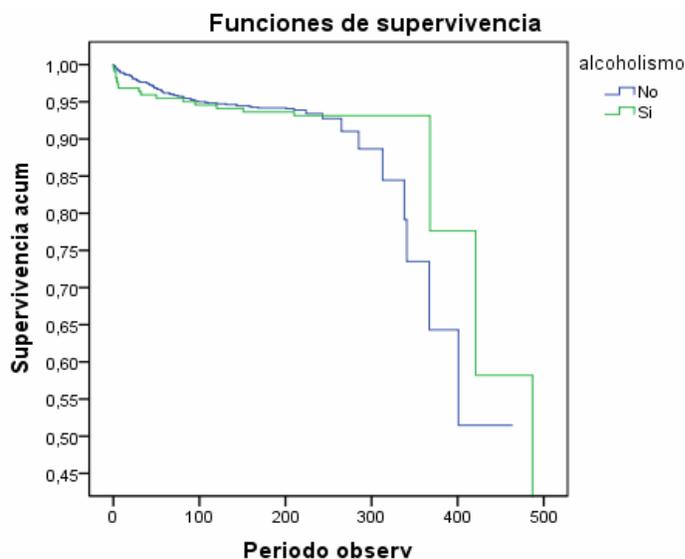


Figura 13. Gráfico Kaplan-Meier de probabilidades de supervivencia de acuerdo al lugar de diagnóstico. Pacientes con TBp. Cuba, 2009-2010.



Resumen del procesamiento de los casos

Alcoholismo	n	Fallecidos	Censurado		Media (Tiempo de supervivencia)
			n	%	
No	1107	76	1031	93,1	392,1
Si	221	18	203	91,9	425,9
Total	1328	94	1234	92,9	412,4

Log Rang (Mantek-Cox)

Chi-cuadrado	gl	p
0,058	1	0,810

Figura 14. Gráfico Kaplan-Meier de probabilidades de supervivencia de acuerdo al consumo de alcohol. Pacientes con TBp. Cuba, 2009-2010.

En el análisis multivariado de la supervivencia (regresión de Cox - tabla 15) se obtuvo que el género masculino con TBp tuvo un riesgo para morir 2 veces superior al que presentó el género femenino (HR=2,0; IC95%:1,1-3,7; p=0,026), al igual que los adultos mayores de 65 años (HR=2,5; IC95%:1,9-3,5; p=0,00). Los pacientes con coinfección TB/VIH presentaron un riesgo para fallecer seis veces superior al presentado por los seronegativos al VIH (HR=6,4; IC95%:3,5-11,6; p=0,00).

Tabla 15. Análisis multivariado para la mortalidad de los pacientes con TBp. Cuba 2009-2010.

Variables	HR (IC:95%)	Valor de p
Género (Masculino)	2,0 (1,1 - 3,7)	0,026
Edad (≥ 65 años)	2,5 (1,9 - 3,5)	0,000
Categoría de caso (Retratamiento)	1,1 (0,6 – 2,2)	0,752
Resistencia	1,0 (0,6 – 1,7)	0,948
Lugar de Diagnóstico (Atención Secundaria)	1,0 (0,8 – 1,3)	0,988
VIH/sida	6,4 (3,5 – 11,6)	0,000
Antecedentes de reclusión	0,6 (0,3 – 1,3)	0,193

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

El presente trabajo abordó, desde una visión poblacional, el monitoreo de los desenlaces desfavorables de los pacientes con QAT en Cuba, durante los años 2009 y 2010. Los resultados mostraron que la mayoría de los casos notificados pertenecieron a adultos en edades laboralmente activas, predominaron los pacientes del género masculino; la provincia que más casos aportó fue la capital del país y la mayoría de los casos se diagnosticaron en la atención secundaria del sistema de salud. La TBp BAAR+ afectó a un mayor número de individuos. El número de personas con antecedentes de infección VIH/sida fue bajo, al igual que los que presentaban cepas resistentes a los fármacos antituberculosos. Resaltó el riesgo incrementado de tener resultados desfavorables a la QAT en el género masculino, los TB/VIH, los residentes en Ciego de Ávila, los que tienen resistencia a fármacos y los que reciben retratamiento de QAT. Estos resultados confirmaron los hallazgos de estudios similares realizados en las regiones Central ⁽²⁰⁾ y Occidental ⁽¹⁹⁾ del país. Además, se encontró un riesgo diferencial de morir por género masculino, coinfección con VIH/sida, y en los mayores de 65 años.

La aplicación en el ámbito nacional de técnicas estandarizadas de diagnóstico, registro y notificación de casos, garantiza la validez y confiabilidad de los datos. La información recogida a nivel nacional fue contrastada y verificada con cada una de las provincias. No obstante, algunas limitaciones pueden haber afectado nuestro estudio. El diseño realizado fue retrospectivo por lo que no permitió la inclusión de otros factores de riesgo posiblemente asociados al desenlace desfavorable como son el estado nutricional, la presencia de otras enfermedades crónicas concomitantes (según su tipo), el tabaquismo, el nivel educacional, la ocupación, así como también información relacionada con la calidad de los servicios, que no se hallaron disponibles. En este estudio se introducen por primera vez los análisis de supervivencia al estudio de la TBp en Cuba desde una visión poblacional, así como la caracterización epidemiológica de los pacientes con cepas resistentes a los fármacos antituberculosos y la evaluación de la resistencia como factor asociado al desenlace desfavorable de la QAT.

Se encontró que la TB afectó más a los adultos en edades laboralmente activas. También se encontró predominio del género masculino, lo que se ajusta al comportamiento histórico de la enfermedad en Cuba ⁽⁹⁾ y en concordancia con lo que se reporta a nivel mundial ⁽¹⁶⁾. Según la OMS, se estima que la TB es más común en el género masculino y afecta principalmente a adultos en los grupos económicamente productivos (alrededor de las dos terceras partes de las personas con TB tienen edades entre 15–59 años) ^(2, 14). La razón entre los géneros masculino/femenino de la cohorte de estudio tuvo un comportamiento similar al reportado por la OMS para las regiones de Europa Central, Europa Oriental, Mediterráneo Oriental y América Latina, donde al graficar la razón entre el número de individuos masculinos y el número de individuos femeninos según los diferentes grupos de edades, la forma de curva formada es cóncava ⁽¹⁵⁾. Las razones para encontrar un mayor número de casos masculinos que femeninos es poco comprendida. Una explicación posible incluye las diferencias biológicas entre géneros en cierto grupo de edades que afectan el riesgo para ser infectados. Así como el riesgo de progresión de la infección a enfermedad activa, y/o diferencias en los roles sociales entre géneros que pueden influir en el riesgo de exposición a la TB y el acceso a los servicios de salud ⁽¹⁵⁾.

El género masculino presentó, en la presente investigación, un riesgo incrementado para morir. En Cuba la mortalidad es también mayor en este género (en el 2012 la tasa de mortalidad en hombres fue $8,6 \times 10^3$ hab., contra una tasa en mujeres de $7,3 \times 10^3$ hab. ⁽⁹⁾). En el año 2010 se publica un estudio sobre los determinantes sociales en la diferencias de mortalidad entre los géneros en Cuba. Los autores de este estudio, Corral y *co/s.*, exponen los factores sociales que refuerzan la ventaja biológica del género femenino. Basan sus conclusiones a partir del patrón de mortalidad de la población cubana (donde inciden más las enfermedades no transmisibles) y plantean que el género masculino resulta más expuesto a factores de riesgo, como el hábito de fumar o los peligros laborales. Al mismo tiempo, existen comportamientos arriesgados asociados al "papel masculino", que tiende a provocar conductas de aceptación del riesgo, un proceso que, en si mismo, guarda una estrecha relación con el género. Además, tradicionalmente, las mujeres usan los servicios de salud con mayor frecuencia a lo largo de su vida, debido a las necesidades de atención derivadas de la reproducción y el cuidado de los hijos ⁽⁶³⁾. Sin embargo, en otros estudios no se encontró diferencias entre los géneros para morir de TB. En un estudio realizado en la India en el 2009,

Pardeshi y cols. ⁽⁶⁴⁾ no encuentran diferencias de supervivencia entre los pacientes femeninos y masculinos con TB, hallazgos que también coinciden con lo reportado por Kim C.W. y cols. en Korea ⁽⁶⁵⁾. Estos dos estudios no tienen una visión poblacional. En la India se analiza la supervivencia en 716 pacientes del Centro de Tuberculosis del Distrito de Yavatmal⁽⁶⁴⁾ y en Korea, se estudian 960 pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de Yonsei ⁽⁶⁵⁾.

La mayoría de los pacientes diagnosticados con TB en el periodo de estudio se encontraron en Ciudad de La Habana, provincia que aporta alrededor del 25% de los casos nuevos detectados en Cuba ⁽⁶⁶⁾. Algunos autores ⁽⁶⁷⁾ atribuyen el comportamiento de la TB en la capital cubana a la mayor densidad poblacional (2 936,4 hab./km² ⁽⁵⁹⁾) y a la presencia de municipios con elevados índices de hacinamiento y condiciones deficitarias de iluminación y ventilación natural, factores que constituyen determinantes socio-ambientales para una transmisión más efectiva de *M. tuberculosis* ^(6, 68). En el anuario estadístico del 2012, donde las estadísticas se reportan de acuerdo a la nueva división político administrativa, en la capital (ahora La Habana) se notifica el mayor número de pacientes con TB ⁽⁹⁾. En esa publicación, la provincia Ciego de Ávila aparece con las mayores tasas de incidencia y prevalencia de la enfermedad ⁽⁹⁾. En el presente estudio, Ciego de Ávila resultó ser la quinta provincia en cuanto al número de individuos con TB y la primera en incidencia de desenlaces desfavorables a la QAT. El municipio Ciego de Ávila, en un estudio de estratificación realizado en el 2010, muestra una tasa de incidencia de TB superior a los 20 x10⁵ habitantes ^(68, 69). No hay estudios que muestren que factores propician que en Ciego de Ávila el comportamiento de la TB se manifieste como se ha descrito. Fue interesante encontrar en el presente estudio que la provincia Ciego de Ávila fue la segunda en cuanto al número de pacientes con TB y antecedentes de reclusión (precedida por la provincia de Las Tunas), es importante señalar que en esta provincia radica un importante centro penitenciario y en estos lugares la transmisión de TB es mayor. También se encontró el mayor por ciento de pacientes con resistencia a los fármacos antituberculosos. Estos factores pudieron incidir en los resultados desfavorables a la QAT que se encontraron. En la provincia de Matanzas se alcanzó el mayor por ciento de éxitos. Allí el programa de control de la TB mantiene una situación favorable de sus indicadores de proceso y de impacto ⁽⁷⁰⁾. En el municipio especial, Isla de la Juventud, las estadísticas no son reales porque hay pocos casos incidentes: solo 7 pacientes de todos los estudiados.

La DM es una de las determinantes biológicas reconocidas como factores de riesgo para la TB^(71, 72), pero en este estudio se encontró en una baja frecuencia y no se asoció a un tratamiento desfavorable de la QAT. El manejo adecuado en el país de los pacientes con DM puede incidir en que el paciente diabético este controlado y la influencia debilitante de esta comorbilidad se reduzca. Desde 1984, con el establecimiento del Programa del Médico de la Familia, se ha trabajado en la identificación de personas con factores de riesgo para desarrollar DM. Este programa, como modelo de la atención primaria de salud, también contempla el pesquiasaje activo de pacientes diabéticos en la comunidad⁽⁷³⁾. Nuevas alternativas terapéuticas y de diagnóstico se han puesto a disposición de los pacientes afectados con DM (se introdujo en el cuadro básico de fármacos el hipoglucemiante metformina 500mg⁽⁷⁴⁾ y el HEBERPROT-P⁽⁷⁵⁾ para el manejo de las úlceras del pie diabético; se ha extendido la dispensación de glucómetros y tiras reactivas a los diabéticos insulino- dependientes⁽⁷⁶⁾, lo que permite al paciente el auto-control diario de la glicemia; las unidades de diálisis se han multiplicado en todo el país; etc.).

Otras comorbilidades tampoco tuvieron frecuencias elevadas. La coinfección TB/VIH afectó a pocos pacientes en la cohorte de estudio, sin embargo se asoció a desenlaces desfavorables del tratamiento. En una investigación realizada en Malawi, los pacientes con TBp BAAR+ coinfectados con VIH/sida, diagnosticados entre el 2008 y el 2010, alcanzan menos resultados exitosos del tratamiento comparados con los seronegativos al VIH^(2, 77). La OMS reporta que el 13% de los casos incidentes en el 2011 tienen coinfección TB/VIH y 430 000 fallecidos ocurren a causa de esta coinfección⁽²⁾.

En el presente estudio se encontró que el riesgo de morir de un paciente VIH/sida con TBp fue seis veces mayor que el riesgo que presentan los seronegativos. La infección por VIH ha resultado ser un importante predictor de mortalidad en los pacientes con TB en Estonia⁽⁷⁸⁾, Brasil⁽⁴²⁾, en Zambia y Malawi⁽⁷⁹⁾ y también se ha visto que la infección diseminada por TB es predictora de mortalidad en pacientes VIH+⁽⁸⁰⁾. Muchos autores refieren que la TARVAE reduce el riesgo de morir en los pacientes VIH coinfectados con TB y relacionan esta variable con la mortalidad según el tiempo de instaurada la TARVAE⁽⁸¹⁾, con el estado inmunológico del paciente –número de linfocitos T CD4+ en sangre periférica-, y otras variables. En el estudio realizado no se pudo evaluar el efecto de la TARVAE sobre la supervivencia.

El 87,6% de los pacientes estudiados tenían TBp, lo que coincide con la mayoría de los reportes mundiales. En la región de Las Américas en el 2009 el 82% de las nuevos casos de TB reportados tienen TBp⁽³⁴⁾.

Dentro de la TBp, la TBp BAAR+ fue la más frecuente (63,6%), comportándose de manera similar a lo reportado por la OMS⁽²⁾. En un estudio, publicado en el 2010 por Jordan y Davies, se recoge la información de los artículos publicados en el 2009 referentes al desenlace de la QAT; allí los autores plantean que en la región europea el 60% de los casos con TBp eran BAAR+, en la región del Sudeste Asiático el 37,4% y de la región africana, específicamente Tanzania el 41%⁽⁸²⁾. Cuba ha tenido similar comportamiento, mantiene en sus reportes altas cifras de TBp BAAR+ en comparación con las demás categorías⁽⁹⁾. Llanes y cols.⁽⁸³⁾ al analizar el período 1992-2002 en Cuba, concluyen que predomina la TBp BAAR+ con 69,5 % del total de la TBp.

El alcoholismo se reconoce como un determinante individual para la TB. El impacto patogénico del alcohol sobre el sistema inmunitario humano incrementa la susceptibilidad a la infección por *M. tuberculosis*⁽⁸⁴⁾. En Estados Unidos, Mitruka K. y cols.⁽⁸⁵⁾ encuentran que en 19 brotes, de los 24 estudiados entre 2002 y 2008, más del 40% de los pacientes con TB eran alcohólicos. En una revisión sistemática Rehm J y cols.⁽⁸⁴⁾ refieren que el 10% de los casos de TB mundiales, son atribuibles al alcoholismo. En el presente estudio el 15% de los pacientes con TB eran alcohólicos. Este factor no se asoció con el desenlace desfavorable a la QAT, coincidiendo con lo encontrado en la región occidental por León⁽¹⁹⁾. Estos resultados difieren con lo que describe Calzado en el periodo 2009-2010, en la región central del país⁽²⁰⁾ y lo encontrado por Mitruka y cols.⁽⁸⁵⁾.

El tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas que presentaron los pacientes con TBp BAAR+ y la primera consulta médica fue mayor en el caso de los pacientes que tuvieron un desenlace desfavorable de la QAT. Este tiempo de demora es atribuible fundamentalmente al paciente y da la medida de los conocimientos y percepciones que tiene la población sobre la enfermedad y su curación, así como las actitudes y prácticas que asume para el autocuidado de su salud⁽⁸⁶⁾. Sin embargo, esta demora también puede ser atribuida en parte al sistema de salud, pues la detección de los casos de TB es una de las actividades fundamentales de pesquisa, que debe realizarse en todas las unidades del Sistema Nacional

de Salud cubano. La pesquisa oportuna de casos TBp BAAR+ permite encontrar rápidamente el mayor número posible de enfermos que constituyen la principal fuente de contagio y aplicar medidas efectivas de control ⁽⁵⁶⁾. La búsqueda activa de casos es imprescindible para detectar casos de TB en grupos vulnerables y es una estrategia vital en países con bajas tasas de incidencia ^(1, 87, 88).

La demora entre la primera consulta del paciente como sintomático respiratorio y el diagnóstico definitivo de TBp BAAR+ se atribuye al sistema de salud, y según el PNCT no debe exceder los dos días ⁽⁵⁶⁾. En este estudio se encontró que el 50% de los pacientes estudiados demoraron 9 días. Las causas de esta demora pueden atribuirse a fallos probables de coordinación entre el componente clínico y el componente de laboratorio del programa o afectación en el suministro de insumos para la toma de muestra y el diagnóstico bacilosκόpico. El tiempo de demora entre el diagnóstico de TBp BAAR+ y el inicio de tratamiento pudo considerarse adecuado. La mediana total de demora en el diagnóstico-tratamiento fue de 31 días, menor que lo encontrado en Argentina (62 días) ⁽⁸⁹⁾, en España (82 días) ⁽⁹⁰⁾, Noruega (63 días) ⁽⁹¹⁾ y lo reportado en Londres, Reino Unido (49 días) ⁽⁹²⁾. Muchos autores reportan la demora en el diagnóstico de la TB como uno de los factores predisponentes para no alcanzar un resultado exitoso en la QAT, incluso como predictora de mortalidad. Lo que constituye un mal pronóstico de la enfermedad en el plano del individuo (la demora en el diagnóstico retrasa el inicio del tratamiento y propicia el deterioro de la salud del paciente) y favorece la transmisión de la TB en la comunidad (se alarga el periodo de infectividad) ⁽⁹³⁾. Storla y cols en una revisión sistemática de 58 artículos científicos ⁽⁹⁴⁾, describen que entre otros factores esta demora se relaciona con la edad avanzada de los individuos, la pobreza, el género femenino, el abuso de sustancias tóxicas, el bajo nivel educacional, el estigma que rodea la enfermedad, y también mencionan las facilidades de los servicios de salud, la cercanía y accesibilidad a estos ⁽⁹⁴⁾. El presente estudio no alcanzó a valorar los factores implicados en esta demora, se sugiere otro diseño que prospectiva y cualitativamente evalúe este fenómeno.

El seguimiento adecuado del tratamiento es de importancia crucial en el empeño de alcanzar una alta tasa de curación de los enfermos. La OMS ha propuesto como meta de curación el 85% para los casos con baciloscopia positiva ⁽¹⁴⁾. En el presente estudio, el 88,6% de los

pacientes TBp BAAR+ alcanzó un resultado exitoso en la QAT, por lo que se cumplió con la meta propuesta para este grupo de pacientes con potencialidad de transmisión de la infección.

Por otro lado, el PNCT cubano aspira a la curación del 95% de los casos nuevos, pues existen las premisas para el cumplimiento del tratamiento estrictamente supervisado ^(6, 56). Sin embargo, en este estudio el éxito del tratamiento de los casos nuevos fue del 90,7%; lo que impone al PNCT una reevaluación de los indicadores que permitan un análisis de la marcha del programa e implementar intervenciones más efectivas ⁽⁶¹⁾.

De manera general, el resultado exitoso a la QAT fue alto, 89,73%. En Taiwán, Chiang y *cols.* describen el resultado del tratamiento de 1127 pacientes con TBp y reportan 73,1% de éxitos; 16,8% de fallecimientos; 2,8% de fracasos y 5,8% de abandonos ⁽¹⁶⁾.

Los pacientes que tenían edades de 65 años y más tuvieron mayor riesgo para alcanzar un resultado desfavorable de la QAT y en especial mostraron también menor probabilidad de supervivencia, estos hallazgos son congruentes con lo reportado a nivel mundial ^(95, 96). Nájera-Ortiz y *cols.* ⁽⁹⁷⁾ describen en México que tener una edad por encima de 45 años se relaciona también con una menor supervivencia. Chiang y *cols.* encuentran que los adultos mayores de 65 años de edad, los que tenían baciloscopías positivas, y los pacientes con comorbilidades asociadas tienen un riesgo estadísticamente significativo para fallecer; y el haber tenido tratamiento QAT no afecta la mortalidad ⁽¹⁶⁾.

Estimaciones la OMS indican que el 3,7% de los casos nuevos y el 20% de los previamente tratados tienen TB-MDR ⁽²⁾. En varios países del este de Europa y Asia central se estima que la TB-MDR alcanza altos por cientos: 9%-32% entre los casos nuevos y hasta el 50% en los previamente tratados ⁽²⁾.

En el estudio realizado se encontró un 5,4% de monorresistencia, menor que lo reportado por Montoro y *cols.* (8,71%), en un estudio realizado en Cuba de la década 2000-2009 ⁽⁵⁷⁾. Sin embargo Chiang C. y *cols.* en un estudio realizado en Taiwán ⁽¹⁶⁾ detectan solo un 2% de monorresistencia en las cepas estudiadas. En el estudio cubano de vigilancia de la resistencia en la década mencionada, realizado en el LNRI-TB.L.M y dirigido por Montoro y *cols.*, se describe que el fármaco que más aporta monorresistencia es la SM, seguido de la INH ⁽⁵⁷⁾ al

igual que lo reportado en Taiwán ⁽¹⁶⁾. Pero en el presente trabajo fue más frecuente encontrar la INH como responsable de la monorresistencia, y luego SM. Quizás, esto se deba a que en los últimos años se sustituyó en los esquemas de tratamiento de la QAT la SM por el EMB, además se reconoce mundialmente que la monorresistencia a la INH es la más frecuente ^(36, 98). La RIF, fármaco con mayor efecto esterilizante sobre *M. tuberculosis* de los disponibles para el tratamiento de la TB ⁽⁹⁹⁾, se encontró en un menor número de cepas con monorresistencia, lo que coincide con los hallazgos del estudio de vigilancia del LNRI-TB.L.M. ⁽⁵⁷⁾. En general, en el presente estudio la resistencia fue menor que la reportada en el estudio de vigilancia referido (8,5% de resistencia para los casos nuevos y 37,0% para los retratamientos) ⁽⁵⁷⁾, pues se encontró resistencia en el 5,2% de los casos nuevos y 27,5% en los retratamientos. La resistencia fue más frecuente en los pacientes con TB/VIH, lo que concuerda con los reportes mundiales ⁽¹⁰⁰⁾. Además, la presencia de resistencia a los fármacos se asoció a la ocurrencia de desenlaces desfavorables de la QAT, coincidiendo con lo reportado en la literatura ⁽¹⁰¹⁾. Este hallazgo es interesante pues el tratamiento de conjunto del VIH/sida y la TB-MDR constituye un verdadero desafío para el manejo exitoso de estos pacientes por el solapamiento de las toxicidades de los fármacos y las interacciones farmacológicas que potencialmente pueden ocurrir entre ellos ⁽¹⁰²⁾. Por otro lado, en la subcohorte de pacientes con TBp, la presencia de resistencia no implicó riesgo para fallecer. Este resultado difiere de lo reportado más frecuentemente en la literatura ⁽²⁾. Kliiman K. y Altraja A. ⁽⁷⁸⁾, encuentran en Estonia, que los pacientes con TBp MDR tienen un riesgo incrementado para fallecer (HR 8,56; CI 95%:1,81–40,4). En Singapur, Low S. y cols., también reportan un riesgo significativo para fallecer en los pacientes TBp MDR.

La estrategia mundial “Alto a la TB” (2006–2015) entre sus objetivos y estrategias para el control de la TB-MDR y la TB-XDR para 2015 establece que todos los países deberán realizar PSF a la totalidad de los aislamientos de pacientes con TB que hayan sido previamente tratados ^(1, 24). Se dispuso del resultado de las PSF realizadas al 25% de los pacientes que habían sido previamente tratados, una cifra baja de PSF. Sin embargo, ya en el 2011 se realizaron estas PSF al 100% de los pacientes previamente tratados (Dr. Dihadenys Lemus, LNRI-TB.L.M del IPK, comunicación personal, 2013). El estudio realizado refuerza la afirmación de que en Cuba existe una baja prevalencia de cepas resistentes; lo que realza las

capacidades del PNCT y de los resultados de la estrategia TAES (aplicada en Cuba desde 1971). Estas condiciones han sido avaladas regionalmente ⁽⁸⁾.

Los resultados de la presente investigación no distan, de manera general, de lo descrito en la literatura nacional e internacional. Se reafirma que la coinfección TB/VIH, la presencia de cepas con resistencia a los fármacos antituberculosos, las demoras en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con TB, son elementos que contribuyen negativamente en el control de la TB y atentan contra la aspiración de eliminar la enfermedad. Los hallazgos pudieran ser importantes pues se determinaron algunos de los factores que influyeron negativamente en alcanzar un resultado exitoso de la QAT en el país y pueden usarse para fortalecer el trabajo del sistema nacional de salud y en particular mejorar el PNCT. Se aportaron herramientas y bases para estudios futuros.

CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

- La TB en Cuba en el periodo 2009-2010 se comportó como en los países de baja incidencia de la enfermedad: afectó fundamentalmente al género masculino, al grupo de edad económicamente activa y a los residentes en la capital del país; fue más frecuente la TBp infectiva y se encontró una baja incidencia de resistencia a la quimioterapia.
- Los desenlaces desfavorables a la QAT se presentaron como consecuencia de una compleja gama de posibles interacciones causales entre factores tales como: la edad avanzada, el género masculino, la coinfección con VIH, la resistencia a los fármacos antituberculosos, y haber recibido tratamiento anterior. El fallecimiento fue el desenlace desfavorable más importante. La demora en el diagnóstico de los pacientes con TBp infectiva fue relevante para la ocurrencia de desenlaces desfavorables.
- El mayor riesgo para fallecer en los pacientes con TBp apareció asociado con la edad avanzada, el género masculino y la coinfección TB/VIH.

RECOMENDACIONES

VI. RECOMENDACIONES

- Poner a disposición de las autoridades de salud los resultados del estudio.
- Desarrollar investigaciones con diseños de cohorte que permitan identificar otros factores de riesgo para el desenlace no exitoso de la QAT y trazar estrategias de intervención para mejorar el PNCT y su impacto en el paciente y en la organización de los servicios de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. *The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/STB/2010.2, WHO; 2010.
2. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2012*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2012.6, WHO; 2012.
3. Rieder HL. *Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control*. First ed. Paris: Internacional Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
4. Dye C, Lonnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. *Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries*. Bull World Health Organ. 2009;87(9):683-91.
5. World Health Organization. *Priorities in operational research to improve tuberculosis care and control*. WF 300 ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
6. González Ochoa E, Armas Pérez L. *Tuberculosis. Procedimientos para la vigilancia y el control: experiencia cubana*. La Habana: PNUD; 2010.
7. Armas Pérez L, González A, Leyva Y, Torres Y, Martínez J, González Ochoa E. *Importancia de la evaluación de la quimioterapia en pacientes con tuberculosis*. MEDISAN [Internet]. 2011 [citado 2013 28-2]; 15(8). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol15_08_11/san03811.htm.
8. Organización Panamericana de la Salud. *Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015*. Washington, DC: OPS; 2006.
9. *Anuario Estadístico de Salud, 2012*. Cuba: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública 2013 [citado 2013 4-junio]; Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
10. Abreu G, González JA, González E, Bouza I, Velázquez A, Pérez T, et al. *Cuba's strategy for childhood tuberculosis control, 1995-2005*. MEDICC Rev. 2011;13(3):29-34.
11. González E, Armas L, Baly A, Galvez A, Alvarez M, Ferrer G, et al. *Impacto económico-social del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT) en la población cubana*. Cad Saúde Pública. 2000;16(3):687-99.
12. González E, Armas L, Llanes MJ. *Progress towards tuberculosis elimination in Cuba*. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(4):405-11.
13. *Anuario Estadístico de Salud, 2011*. Cuba: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública; 2012 [citado 2013 8-marzo]; Edición Especial:[Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>].
14. World Health Organization. *Global tuberculosis control: WHO report 2011*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2011.16, WHO; 2011.
15. World Health Organization. *Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2009.411, WHO 2009.
16. Chiang CY, Lee JJ, Yu MC, Enarson DA, Lin TP, Luh KT. *Tuberculosis outcomes in Taipei: factors associated with treatment interruption for 2 months and death*. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(1):105-11.
17. Harries AD, Rusen ID, Chiang CY, Hinderaker SG, Enarson DA. *Registering initial defaulters and reporting on their treatment outcomes*. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(7):801-3.
18. Kruijshaar ME, Abubakar I. *Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006*. Thorax. 2009;64(12):1090-5.

19. León Venero MA. *Desenlaces de la quimioterapia antituberculosa: un estudio en el occidente de Cuba, 2009-2010* [Tesis de maestría en Epidemiología]. La Habana: Instituto Pedro Kourí; 2012.
20. Calzado Benítez A. *Factores asociados al desenlace desfavorable de la quimioterapia antituberculosa, región central de Cuba, 2009-2010*. [Tesis de maestría en Epidemiología]. La Habana: Instituto Pedro Kourí; 2012.
21. *Tuberculosis 2007. From basic science to patient care*: BourcillierKamps.com; 2007. Disponible en: www.TuberculosisTextbook.com.
22. Caminero Luna JA. *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*. Paris: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2003.
23. Ait-Khaled N, Enarson DA. *Tuberculosis: A Manual for Medical Students*. WHO/CDS/TB/99.272, WHO; 2003.
24. World Health Organization. *Treatment of tuberculosis: guidelines*. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2009.420, WHO; 2010.
25. World Health Organization. *Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2004.334, WHO; 2004.
26. Raviglione MC, Pio A. *Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001*. *Lancet*. 2002;359(9308):775-80.
27. World Health Organization. *Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2008.401, WHO; 2008.
28. Sharma SK, Mohan A. *Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium*. *Indian J Med Res*. 2013;137(3):455-93.
29. Smith NH, Crawshaw T, Parry J, Birtles RJ. ***Mycobacterium microti***: More Diverse than Previously Thought. *J Clin Microbiol*. 2009(Aug):2551-9.
30. Panteix G, Gutierrez MC, Boschirolu ML, Rouviere M, Plaidy A, Pressac D, et al. *Pulmonary tuberculosis due to **Mycobacterium microti**: a study of six recent cases in France*. *J Medical Microb*. 2010;59:984-9
31. Rojas Ochoa F. *El componente social de la salud pública en el siglo XXI*. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2004 6-3-13 [citado 2013 6-marzo]; 30(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
32. Lienhardt C, Espinal M, Pai M, Maher D, Raviglione MC. *What Research Is Needed to Stop TB? Introducing the TB Research Movement*. *PloS Med*. 2011; 8 (11): e1001135
33. Raviglione MC. *Tuberculosis is a global health issue: challenges and need for new tools*. *BMC Proceedings*. 2010;4(Suppl 3):O1.
34. Organización Panamericana de la Salud. *La tuberculosis en la Región de las Américas 2009: Informe Regional*. Washington, D. C: OPS, 2011.
35. Gingo MR, Balasubramani GK, Kingsley L, Rinaldo CR, Alden CB, Detels R, et al. *The Impact of HAART on the Respiratory Complications of HIV Infection: Longitudinal Trends in the MACS and WIHS Cohorts*. *PLoS One*. 2013;8(3):e58812.
36. Zhang Y, Yew WW. *Mechanisms of drug resistance in **Mycobacterium tuberculosis** [State of the art series. Drug-resistant tuberculosis*. Edited by C-Y. Chiang. Number 1 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(11):1320-30.
37. Tho DQ, Torok ME, Yen NT, Bang ND, Lan NT, Kiet VS, et al. *Influence of antituberculosis drug resistance and **Mycobacterium tuberculosis** lineage on outcome in HIV-associated tuberculous meningitis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3074-9.

38. Pettit AC, Kaltenbach LA, Maruri F, Cummins J, Smith TR, Warkentin JV, et al. *Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(7):906-11.
39. Ogoina D, Obiako RO, Muktar HM, Adeiza M, Babadoko A, Hassan A, et al. *Morbidity and Mortality Patterns of Hospitalised Adult HIV/AIDS Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: A 4-year Retrospective Review from Zaria, Northern Nigeria*. AIDS Res Treat. 2012;2012:940580.
40. Marston BJ, De Cock KM. *How can this be? Preventing death in patients with HIV-associated tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(5):569-70.
41. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. *Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment*. N Engl J Med. 2011;365(16):1492-501.
42. Maruza M, Albuquerque MF, Braga MC, Barbosa MT, Byington R, Coimbra I, et al. *Survival of HIV-infected patients after starting tuberculosis treatment: a prospective cohort study*. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(5):618-24.
43. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, et al. *Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(2):148-52.
44. Yew WW, Lange C, Leung CC. *Treatment of tuberculosis: update 2010*. Eur Respir J. 2011;37(2):441-62.
45. De Armas Pérez L. *La quimioterapia Antituberculosa en Cuba: 1963-2007* [Tesis de maestría en Epidemiología]. La Habana: Instituto Pedro Kourí; 2008.
46. Chang KC, Leung CC, Grosset J, Yew WW. *Treatment of tuberculosis and optimal dosing schedules*. Thorax. 2011;66(11):997-1007.
47. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al. *Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance*. Lancet. 2009;373(9678):1861-73.
48. Mitchison D, Davies G. *The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future*. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(6):724-32.
49. Royce S, Falzon D, van Weezenbeek C, Dara M, Hyder K, Hopewell P, et al. *Multidrug resistance in new tuberculosis patients: burden and implications [Short communication]*. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(4):511-3.
50. Lee J, Lim HJ, Cho YJ, Park YS, Lee SM, Yang SC, et al. *Recurrence after successful treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(10):1331-3.
51. Shin SS, Keshavjee S, Gelmanova IY, Atwood S, Franke MF, Mishustin SP, et al. *Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment*. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(3):426-32.
52. Ramon-Pardo P, Del Granado M, Gerger A, Canela Soler J, Mir M, Armengol R, et al. *Epidemiology of tuberculosis in the Americas: the Stop TB strategy and the millennium development goals*. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(8):969-75.
53. Armas Pérez L, Pérez Chacón D, Castro Peraza M, Sánchez Valdés L. *Quimioterapia antituberculosa en Cuba 1963-1970: sistematización de experiencias e influencia posterior*. Rev Cubana Med Trop. 2009;61:0-.
54. Montoro E, Lemus D, Echemendía M, Armas L, González-Ochoa E, Llanes MJ, et al. *Drug-resistant tuberculosis in Cuba. Results of the three global projects*. Tuberculosis 2006;86(3-4):319-23.

55. Molina Serpa I, Alonso Hernández R. *Evolución histórica del municipio Marianao: contexto en que se desarrolla la lucha antituberculosa*. Rev Cubana Med Trop. 2003;55:61-4.
56. *Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de normas y procedimientos*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Ministerio de Salud Pública; 1999.
57. Montoro E, Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Mederos L, Martínez MR, et al. *Vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba, 2000-2009*. Rev Panam Salud Publica. 2011;30(6):615-8.
58. Fadda G. *Tuberculosis: novel approaches to an old disease*. J Infect Dev Ctries. 2012;6(1):4-5.
59. *Anuario Estadístico de Salud, 2009*. Cuba: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública. 2010 [citado 2013 4-junio]; Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
60. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. *Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación*. Salud Pública de México 2000;42(3):230.
61. González ER, Armas L. *New indicators proposed to assess tuberculosis control and elimination in Cuba*. MEDICC Rev. 2012;14(4):40-3.
62. Cummings P. *The Relative Merits of Risk Ratios and Odds Ratios*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009;163(5):438-45.
63. Corral Martín A, Castañeda Abascal IE, Barzaga Torres M, Santana Espinosa MC. *Determinantes sociales en la diferencial de mortalidad entre mujeres y hombres en Cuba*. Rev Cubana Salud Pública. 2010;36:66-77.
64. Pardeshi G. *Survival analysis and risk factors for death in tuberculosis patients on directly observed treatment-short course*. Indian J Med Sci. 2009;63(5):180-6.
65. Kim CW, Kim SH, Lee SN, Lee SJ, Lee MK, Lee JH, et al. *Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis*. Tuberc Respir Dis 2012;73(1):38-47.
66. González Díaz A, Sánchez Valdés L, Armas Pérez L, Rodríguez Vargas L, Salgado Villavicencio A, Borrero Pérez H, et al. *Tendencias y pronósticos de la tuberculosis, desafíos en etapa de eliminación en La Habana*. Rev Cubana Med Trop. 2012;64:163-75.
67. Gala González Á, Oropesa González L, Armas Pérez L, González Ochoa E. *Tuberculosis por municipios y sus prioridades: Cuba 1999-2002*. Rev Cubana Med Trop. 2006;58:68-72.
68. González Díaz A, Perez Soler K, Sánchez Valdes L, Matthys F, Gonzalez Ochoa E, Van der Stuyf P. *Estratos de incidencia de tuberculosis en los municipio de Cuba: 1999-2002*. Rev Panam Salud Publica. 2010;28(4):275-81.
69. Pérez Soler K. *Estratificación, tendencias y proyecciones de la tuberculosis por regiones. Cuba, 1999-2013* [Tesis de maestría en Epidemiología]. La Habana: Instituto Pedro Kourí; 2010.
70. Gómez Murcia PR, Armas Pérez L, González Ochoa E. *Evaluación de un indicador sintético de la infección tuberculosa exógena reciente (INSIERT), Matanzas*. Rev Med Electron [Internet]. 2012 [citado 2013 junio-4]; 34(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol3%202012/tema04.htm>.
71. Jeon CY, Murray MB. *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies*. PLoS Med. 2008;5(7):e152.
72. Jeon CY, Murray MB, Baker MA. *Managing tuberculosis in patients with diabetes mellitus: why we care and what we know*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(8):863-8.

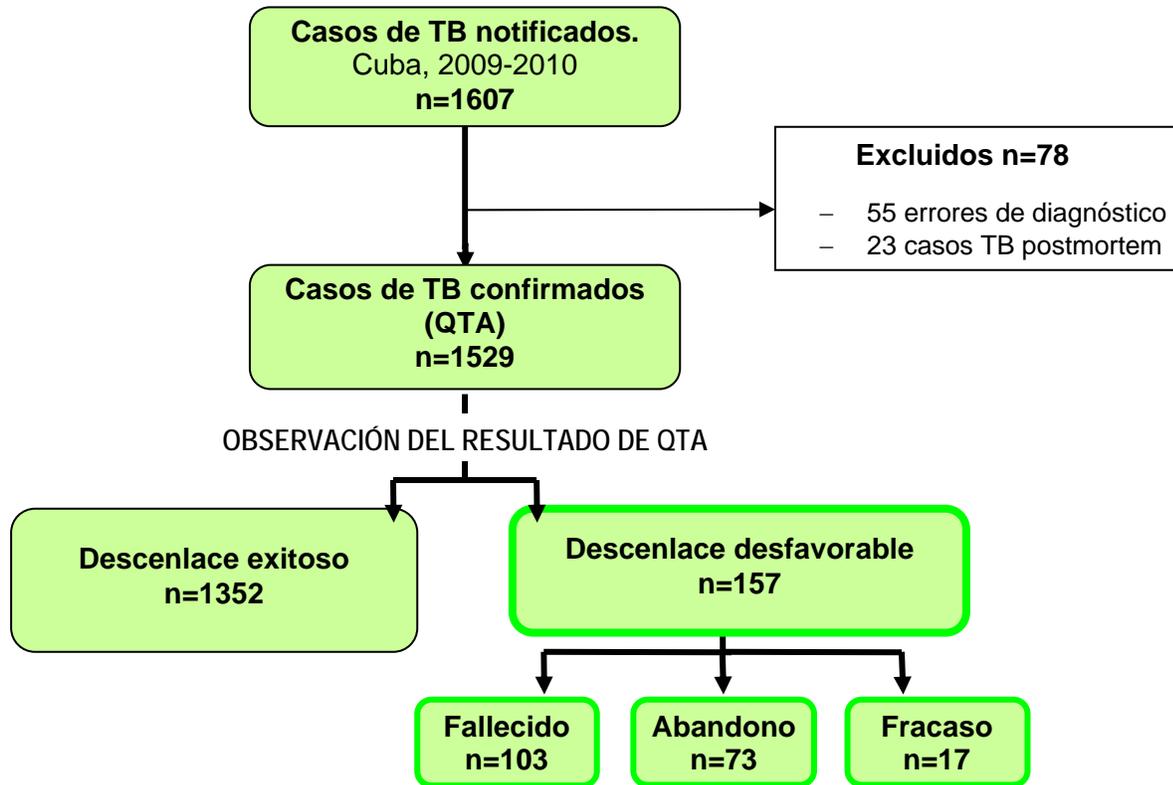
73. Sierra Pérez D, Muñiz Roque AM, Gandul Salabarría L, Pérez Charbonier C, Barceló Montiel Z, Fernández Corona BG, et al. *Programa del médico y enfermera de la familia*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.
74. *Lista Acumulativa de Medicamentos Registrados*. Mayo 2007. Ministerio de Salud Pública. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos (CECMED).
75. *Cuadro básico de medicamentos*. 2007. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología
76. Ministerio de Justicia. *Resolución 193-2011: Ministerio de Finanzas y Precios*. Gaceta Oficial de la República de Cuba, Edición Ordinaria. 2011;18(13 de junio de 2011):499-500.
77. Tweya H, Feldacker C, Phiri S, Ben-Smith A, Fenner L, Jahn A, et al. *Comparison of Treatment Outcomes of New Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis Patients by HIV and Antiretroviral Status in a TB/HIV Clinic, Malawi*. PLoS One. 2013;8(2).
78. Kliiman K, Altraja A. *Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(4):454-63.
79. Ciglenecki I, Glynn JR, Mwinga A, Ngwira B, Zumla A, Fine PE, et al. *Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(10):1121-8.
80. dos Santos RP, Deutschendorf C, Scheid K, Zubaran Goldani L. *In-Hospital Mortality of Disseminated Tuberculosis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus*. Clin Dev Immunol. 2011;2011.
81. Pepper DJ, Marais S, Bhajjee F, Wilkinson RJ, De Azevedo V, Meintjes G. *Assessment at antiretroviral clinics during TB treatment reduces loss to follow-up among HIV-infected patients*. PLoS One. 2012;7(6):e37634.
82. Jordan TS, Davies PD. *Clinical tuberculosis and treatment outcomes [Year in Review 2009]*. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(6):683-8.
83. Llanes Cordero MJ, Armas Pérez L, González Ochoa ER, Lazo Álvarez MÁ, Carreras Corzo L, Mathys F, et al. *Tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, peculiaridades de su frecuencia en Cuba 1992-2002*. Rev Cubana Med Trop. 2006;58:119-23.
84. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonroth K, et al. *The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review*. BMC Public Health. 2009;9:450.
85. Mitruka K, Oeltmann JE, Ijaz K, Haddad MB. *Tuberculosis outbreak investigations in the United States, 2002-2008*. Emerg Infect Dis. 2011;17(3):425-31.
86. Cheng S, Chen W, Yang Y, Chu P, Liu X, Zhao M, et al. *Effect of Diagnostic and Treatment Delay on the Risk of Tuberculosis Transmission in Shenzhen, China: An Observational Cohort Study, 1993-2010*. PLoS One. 2013;8(6):e67516.
87. Zenner D, Southern J, van Hest R, deVries G, Stagg HR, Antoine D, et al. *Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries [State of the art series. Case finding/screening. [Number 3 in the series]*. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(5):573-82.
88. Jordán Severo T, Oramas González R, Díaz Castrillo AO, Armas Pérez L, González Ochoa E. *Intervención capacitante para la pesquisa activa de sintomáticos respiratorios en dos municipios de Ciudad de La Habana*. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2010;62:186-93.
89. Zerbini E, Chirico MC, Salvadores B, Amigot B, Estrada S, Algorry G. *Delay in tuberculosis diagnosis and treatment in four provinces of Argentina*. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(1):63-8.

90. Altet Gomez MN, Alcaide Megias J, Canela Soler J, Mila Auge C, Jimenez Fuentes MA, de Souza Galvao ML, et al. *Pulmonary symptomatic tuberculosis' diagnostic delay study*. Arch Bronconeumol. 2003;39(4):146-52.
91. Farah MG, Rygh JH, Steen TW, Selmer R, Heldal E, Bjune G. *Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway*. BMC Infect Dis. 2006;6:33.
92. Rodger A, Jaffar S, Paynter S, Hayward A, Carless J, Maguire H. *Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998-2000: analysis of surveillance data*. BMJ. 2003;326(7395):909-10.
93. Salinas J, Calvillo S, Caylà J, Nedel FB, Martín M, Navarro A. *Delays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Coahuila, Mexico*. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(9):1193-8.
94. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. *A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis*. BMC Public Health. 2008;8:15.
95. Waitt CJ, Squire SB. *A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(7):871-85.
96. Millet JP, Orcau A, Rius C, Casals M, de Olalla PG, Moreno A, et al. *Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: a population-based cohort study*. PLoS One. 2011;6(9):e25315.
97. Nájera-Ortiz JC, Sánchez-Pérez HJ, Ochoa-Díaz-López H, Leal-Fernández G, Navarro-Giné A. *The Poor Survival among Pulmonary Tuberculosis Patients in Chiapas, Mexico: The Case of Los Altos Region*. Tuberc Res Treat. 2012;2012:708423.
98. Shehzad A, Rehman G, Ul-Islam M, Khattak WA, Lee YS. *Challenges in the development of drugs for the treatment of tuberculosis*. Braz J Infect Dis. 2013;17(1):74-81.
99. Yzquierdo SL, Lemus D, Echemendia M, Montoro E, McNerney R, Martin A, et al. *Evaluation of phage assay for rapid phenotypic detection of rifampicin resistance in **Mycobacterium tuberculosis***. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006;5:11.
100. Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S, Thongyen S, Manosuthi W. *Impact of drug-resistant tuberculosis on the survival of HIV-infected patients*. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(3):325-30.
101. Chiang CY, Schaaf HS. *Management of drug-resistant tuberculosis* [State of the art series. Drug-resistant tuberculosis. Edited by C-Y. Chiang. Number 6 in the series]. 2010.
102. Daley CL, Caminero JA. *Management of multidrug resistant tuberculosis*. Semin Respir Crit Care Med. 2013;34(1):44-59.
103. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2011.6, WHO; 2011.



ANEXOS

ANEXO 1. Pacientes incluidos en el estudio y resultados de la QTA. Cuba 2009-2010.



ANEXO 2. Fármacos empleados en la QAT, mecanismos de acción ^(36, 44, 102, 103).

1. Afectan el del ácido nucleico de *M. tuberculosis*.

- Inhiben la síntesis de ARN (mediante inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ADN y por ende bloquea el proceso de transcripción)- (rifamicinas): **rifampicina, rifabutina, rifapentina.**
- Bloquean la conversión del ácido para-aminobenzoico en ácido fólico / Inhiben la captación de hierro por la bacteria: **PAS.**
- Inhiben la ADN girasa (fluoroquinolonas): **moxifloxacino, levofloxacino, gatifloxacino.**

2. Afectan la biosíntesis de proteínas de *M. tuberculosis*.

- Actúan a nivel de ribosoma.
 - Se unen a la subunidad 30S ribosomal, inhibiendo la translocación del complejo ARN_r-peptidil desde el Sitio-A al Sitio-P causando errores de lectura de ARN_m, dejando a la bacteria incapaz de sintetizar proteínas vitales. (Aminoglicósidos): **amikacina, kanamicina, estreptomicina.**
 - Interactúa con el ribosoma e inhibe la síntesis proteica (antibiótico polipeptídico): **capreomicina.**
 - Interfieren la unión del ARN_m al ribosoma en la fase de iniciación de la traducción (oxazolidinonas): **linezolid, sutezolid** (análogo de linezolid).

3. Afectan la envoltura celular de *M. tuberculosis*.

- Inhiben la biosíntesis del ácido micólico.
 - Hidracidas: **isoniacida.**
 - Tiocarbamidas: **etionamida, protionamida.**
- Afectan el metabolismo energético de la membrana.
 - Cambios en el potencial de membrana. Eflujo ineficiente del ácido pirazinoico (formado a partir del profármaco PZA) y acumulación en el citoplasma celular, produciendo disturbios en el potencial de membrana de *M. tuberculosis*: **pirazinamida.**
 - Inhibidores de la ATP sintasa (diarilquinolina- relacionado químicamente con la cloroquina): **bedaquilina** (TM-207).
- Afectan la capa de peptidoglicano.
 - Bloquean competitivamente la enzima que incorpora el aminoácido alanina al dipéptido alanil-alanina, componente esencial de la pared celular de la micobacteria. (Análogo de alanina): **cicloserina, terizidona** (derivado de cicloserina).
- Inhiben la síntesis de arabinogalactano: **etambutol, SQ109** (análogo de etambutol, 10 veces más activo)

ANEXO 3. Categorías de fármacos con actividad antituberculosa. Estructuras químicas ⁽²⁴⁾

Los fármacos antituberculosos son clasificados en cinco categorías o grupos. Esta división se basa en la eficacia, la potencia, el tipo de fármaco y la experiencia en su uso.

Los fármacos antituberculosos de primera línea son recomendados para el manejo de la TB sensible a fármacos. Los fármacos de segunda línea (categorías 2, 3 y 4) son reservados para el manejo terapéutico de los pacientes con TB resistente.

En los fármacos de tercera línea (categoría 5) se agrupan los que no tienen una clara eficacia o presentan un papel poco definido en el control de la infección por *M. tuberculosis*.

Los nuevos fármacos, que sean aprobados por las agencias internacionales reguladoras de los medicamentos, para el manejo de la TB deben tener algunas características atractivas, entre las que pueden incluirse ⁽⁹⁸⁾:

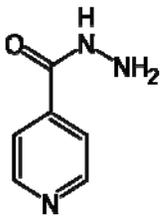
- novedosos mecanismos de acción,
- buena biodisponibilidad oral,
- capacidad de acortar o simplificar los esquemas de tratamiento,
- baja incidencia de efectos adversos,
- actividad contra microorganismos resistentes (MDR o XDR),
- mínimas interacciones con otros fármacos antituberculosos o antirretrovirales,
- interacciones mínimas con las enzimas microsomales hepáticas -CYP450,
- bajo costo,
- actividad contra micobacterias en replicación y contra las que se encuentren en estado de latencia.

Categoría 1: Fármacos de primera línea, orales ⁽⁴⁴⁾

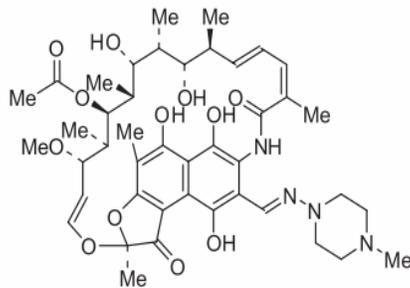
Fármacos administrados por vía oral. Forman parte del esquema de tratamiento estandarizado y recomendado por la OMS y la *IUATLD*. Este esquema comprende la combinación de INH+RIF+PZA+EMB por dos meses, en una fase intensiva; seguido de INH+RIF por otros 4 meses ⁽²⁴⁾. Numerosos ensayos clínicos se han desarrollado y avalan la efectividad de este esquema de tratamiento para los casos nuevos de TBp.

La pirazinamida debe incluirse, además, en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR.

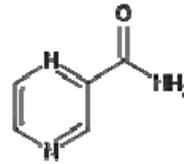
Las rifamicinas actúan como inductores enzimáticos del citocromo P450 3A (CYP3A) y reducen las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través de este sistema enzimático. La rifabutina es la rifamicina que menos poder inductor tiene, y por ende menores interacciones farmacológicas (por ejemplo con los inhibidores de proteasa) ⁽²⁸⁾. La rifabutina es preferida en el tratamiento de los pacientes TB/VIH con TARVAE. Su uso está limitado por dificultades en su disponibilidad y accesibilidad.



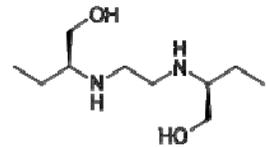
isoniacida (INH)



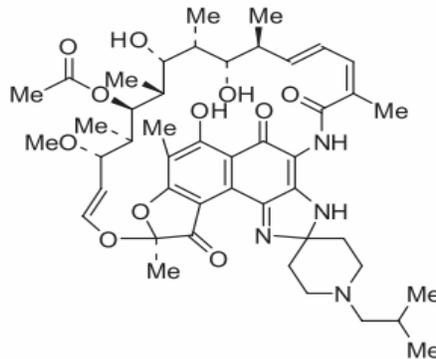
rifampicina (RIF)



pirazinamida (PZA)



etambutol (EMB)

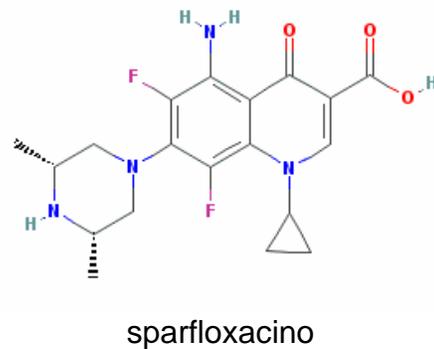
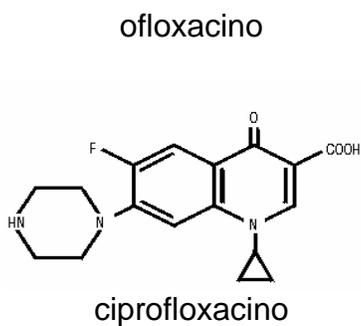
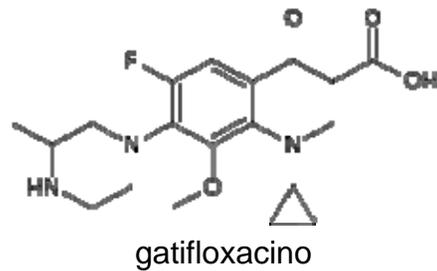
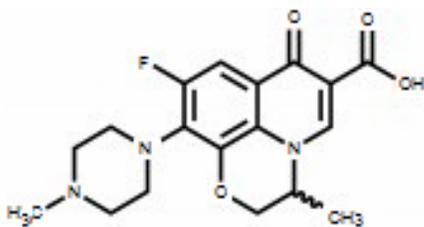
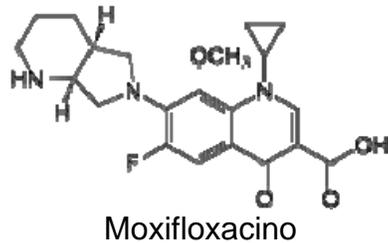
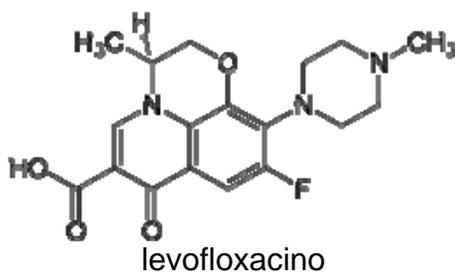


rifabutina

Categoría 2: Fluoroquinolonas. Fármacos de segunda línea. ⁽¹⁰²⁾

Las fluoroquinolonas son fármacos ampliamente disponibles y empleados en el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas. Esta situación despierta la preocupación sobre el desarrollo potencial de resistencia a estos fármacos, en pacientes que han sido diagnosticados con TB y que han sido tratados previamente con fluoroquinolonas.

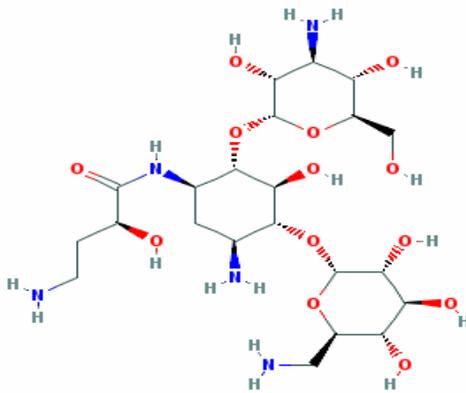
El moxifloxacino presenta actividad bactericida temprana y capacidad esterilizante, es la fluoroquinolona más recomendada para el manejo de la TB resistente. En orden decreciente se encuentran el levofloxacino, luego el ofloxacino y el ciprofloxacino es la fluoroquinolona menos recomendada ⁽¹⁰²⁾.



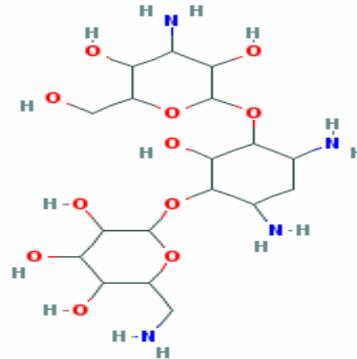
Categoría 3: Fármacos inyectables. Fármacos de segunda línea.

Estos fármacos no pueden administrarse oralmente. Esto supone cargas importantes tanto para los programas de tratamiento (personal calificado tiene que administrar el producto), como para el paciente, que debe someterse a dolorosas inyecciones durante el tratamiento.

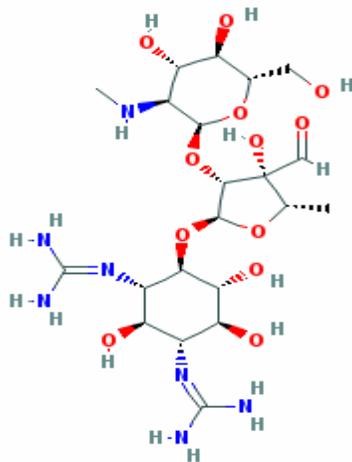
La kanamicina es el fármaco de elección para el manejo de la TB-MDR, por su costo y disponibilidad; la amikacina se recomienda cuando la kanamicina no está disponible. La estreptomycinina no se recomienda para el manejo de la TB- MDR, en algunos países forma parte de los tratamientos de primera línea. La capreomicina se recomienda reservar para el manejo de los retratamientos de pacientes TB-MDR o TB-XDR ⁽¹⁰²⁾.



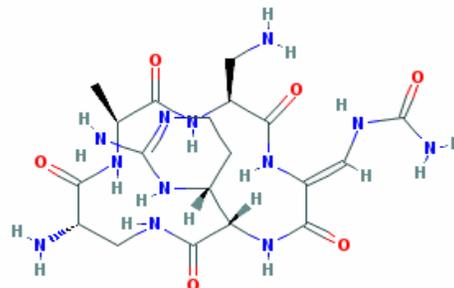
amikacina



kanamicina



estreptomycinina



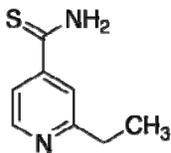
capreomicina

Categoría 4: Fármacos bacteriostáticos orales. Fármacos de segunda línea ⁽¹⁰²⁾.

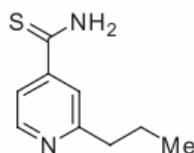
Para el manejo de la TB-MDR es más recomendado el uso de las tioamidas (etionamida/protionamida). Tienen mayor efecto bactericida que la cicloserina y el PAS, son menos costosas y con una mejor razón efecto terapéutico/efecto tóxico. Los trastornos gastrointestinales son sus principales efectos adversos.

La cicloserina puede ser asociada a reacciones psiquiátricas importantes, como reacciones psicóticas e ideas de suicidio. La terizidona (molécula doble de cicloserina) puede ser menos tóxica, pero está menos disponible que la cicloserina y son menos los estudios que describen su efectividad.

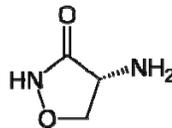
El PAS es solo bacteriostático y encuentra la principal barrera para su uso en las reacciones de hipersensibilidad que puede producir, así como en los frecuentes efectos adversos gastrointestinales. Se encuentra disponible en forma de ácido y en forma de sal sódica. La formulación en forma gránulos, con cubierta entérica, mejora la tolerancia gástrica y requiere menos dosis, pero esta formulación requiere refrigeración, lo que no siempre está disponible en los países en desarrollo ⁽¹⁰²⁾. El PAS es el fármaco menos recomendado para el manejo de la TB-MDR.



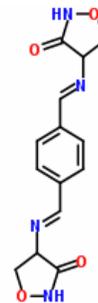
etionamida



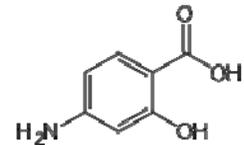
protionamida



cicloserina



terizidona
(molécula "doble" de
cicloserina)

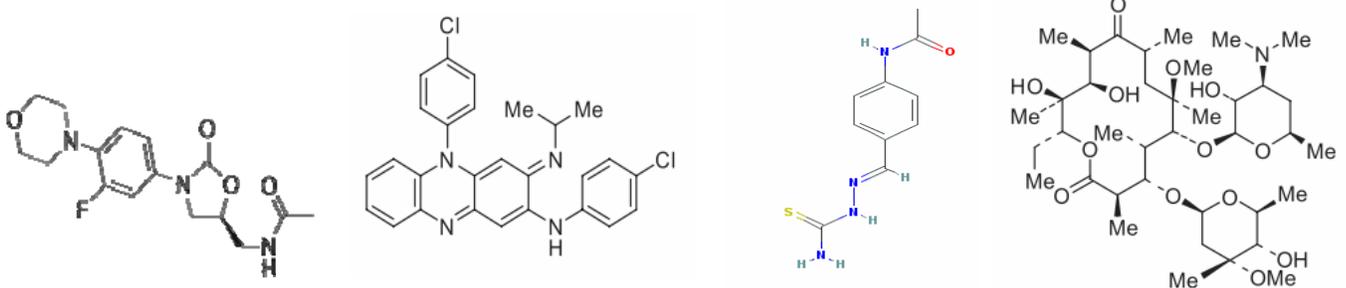


ácido para-
aminosalicílico
(PAS)

Categoría 5: Fármacos de tercera línea. Agentes cuya eficacia no está totalmente clara (no se recomiendan por la OMS para el uso rutinario de pacientes TB-MDR)

En este grupo se incluyen fármacos que tienen una relativa baja efectividad o una alta toxicidad o aquellos que han sido poco estudiados en humanos ⁽¹⁰²⁾. Muchos de los fármacos incluidos en esta categoría se han empleado en el manejo efectivo de otras infecciones, por ejemplo la clofazimina, el linezolid, la claritromicina, etc. y se evalúan mediante ensayos clínicos sus efectos en el tratamiento de la TB.

La rifapentina tiene un poder inductor del CYP3A intermedio entre la RIF y la rifabutina. La utilidad de la rifapentina radica en que posee tiempo de vida media mucho más grande que la rifampicina, lo que posibilita su uso en terapias de más corta duración.

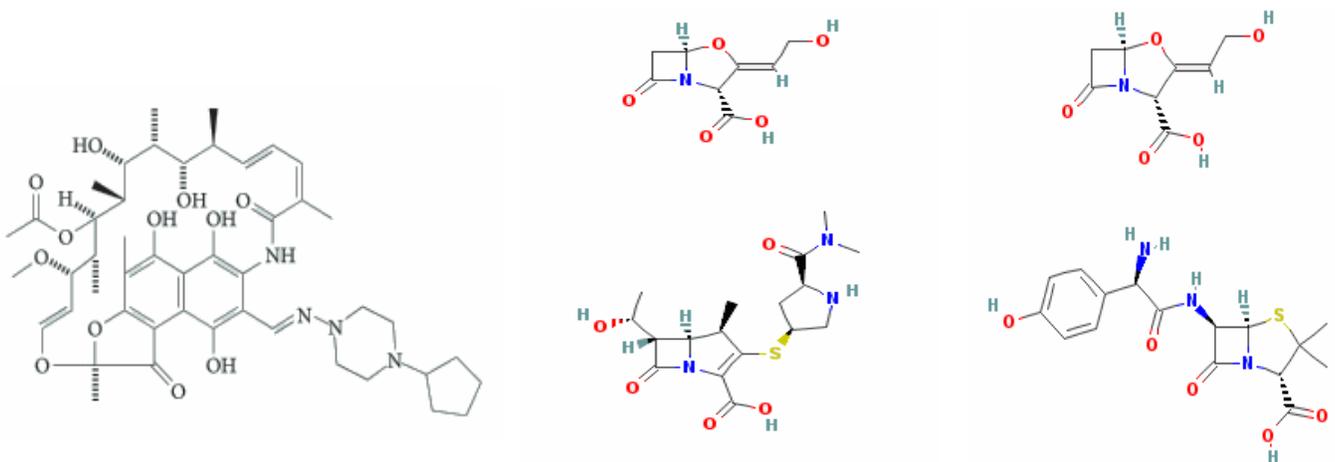


linezolid

clofazimina

tiacetazona

claritromicina



rifapentina
(derivado ciclopentil de RIF)

ácido clavulánico +
meropenem

ácido clavulánico +
amoxicilina

Fármacos en investigación clínica.

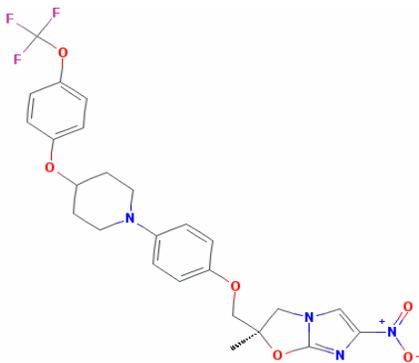
Delamanid, PA-824 y bedaquilina han mostrado actividad contra cepas de *M. tuberculosis* sensibles a los fármacos y contra cepas resistentes⁽²⁸⁾.

Delamanid y PA-824 son nitroimidazoles químicamente relacionados con el metronidazol. Ambos son profármacos que cuando se activan, mediante nitroreducción, generan especies reactivas de oxígeno, incluyendo el óxido nítrico (NO). Este es el mecanismo de acción en condiciones anaerobias. También son efectivos en condiciones aerobias por un mecanismo de inhibición de la biosíntesis del ácido micólico.

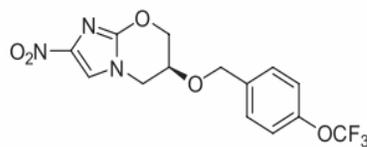
La bedaquilina fue aprobada para el tratamiento de la TB-MDR, por la *Food and Drug Administration* (FDA) en marzo del 2013. Tiene un tiempo de vida media muy largo, característica deseable para regímenes de QAT intermitente.

El SQ109, análogo de etambutol, ha mostrado actividad sinérgica cuando se administra junto con bedaquilina. Este efecto probablemente ocurre porque el SQ109 debilita la pared celular de la micobacteria permitiendo a la bedaquilina alcanzar más eficientemente la ATP sintasa.

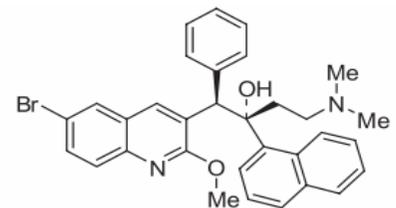
El sutezolid es un análogo del linezolid, pero con una mayor actividad bactericida. Ha mostrado tener efectos aditivos en combinación con SQ109 y bedaquilina.



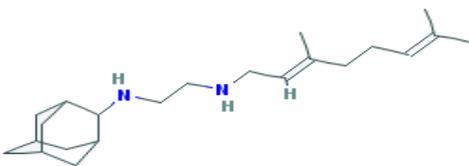
delamanid



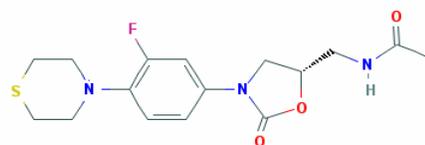
PA-824



bedaquilina (TM-207)



SQ109



sutezolid