

Enfermedad tuberculosa entre trabajadores de salud

Tuberculosis disease among health care workers

Roberto Accinelli Tanaka¹, Julio Noda Milla², Erika Bravo Padilla², Maribel Galloso Benites², Lidia López Oropeza², João Da Silva Caballero², Yeny Bravo Pajuelo², Juan Agapito Panta³, Amador Carcelén Bustamante³, Augusto Yi Chu³, Javier Díaz Urteaga³, Rosa Mayhua Pérez³, William Chávez Frías³, Danilo Salazar Oré³, Henry Martínez Garibay³

RESUMEN

Introducción: la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* es un riesgo reconocido en las instituciones de salud. El riesgo varía según el tipo de instalación, la prevalencia de tuberculosis (TB) en la comunidad, el grupo ocupacional de los trabajadores, el área de la instalación en que trabajan y la efectividad del control.

Objetivo: describir las características de la enfermedad tuberculosa y los resultados del tratamiento entre los trabajadores de salud atendidos en el Programa de Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Material y método: estudio descriptivo observacional de casos entre trabajadores de salud (TS) y pacientes (controles) entre que ingresaron al Programa de Control de la Tuberculosis (PCT) del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) entre 1994 al 2007.

Resultados: de enero 1994 a diciembre 2007 se atendieron 957 enfermos de tuberculosis de los cuales 159 (16,6%) fueron TS, con edad promedio de $31,05 \pm 8,79$, siendo 84 (52,8%) mujeres y 122 (76,7%) con enfermedad pulmonar. De estos 36,5% fueron profesionales y 34,6% estudiantes de ciencias de la salud. Entre los profesionales de la salud hubo 41 médicos (71%) y de ellos los residentes fueron mayoría (63%). Entre los estudiantes de ciencias de la salud el grupo mayoritario fue el de los estudiantes de medicina (87%), y dentro de ellos la mayoría (75%) externos e internos. De 20 cepas con sensibilidad realizada 11 (55%) fueron resistentes al menos a un fármaco, 5 (25%) multidrogoresistentes, 8 (40%) resistentes a isoniazida, 6 (30%) a rifampicina, 6 (30%) a estreptomina y 4 (20%) a etambutol. Setenta y cuatro (60,7%) de los 122 TS con TB pulmonar ingresaron con BK negativo, y sólo 41 (33,6%) controles ($p < 0,001$). Los TS recibieron el mismo tipo y tiempo de tratamiento ($7,2 \pm 3,1$ meses) que sus controles ($6,8 \pm 3,6$ meses), ($p = 0,3$) pero mayor número de dosis de la primera fase diaria del tratamiento ($73,2 \pm 65,6$ vs $59,01 \pm 44,5$ dosis) $p = 0,001$. El 5,03% de los TS y el 13,21% de los controles tuvo algún contacto al que se le diagnosticó tuberculosis durante el control de los mismos. ($p < 0,001$)

Conclusiones: los TS con TB en su mayoría fueron profesionales o estudiantes de ciencias de la salud, con elevado porcentaje de cepas MDR, no habiendo fallecido ninguno por TB, predominando entre los pulmonares las formas negativas. Comparado con los otros pacientes con TB estos curaron más, en igual tiempo de tratamiento, pero con más número de dosis diarias.

Palabras clave: tuberculosis, trabajadores, salud.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) transmission is a well-recognized risk in healthcare facilities. This risk is variable considering to the nature of such facilities (primary, secondary, or tertiary care), the prevalence of TB in the community, occupational groups of healthcare workers (HCW), the particular area in which they work, and the effectiveness of control programs.

Objectives: To describe the features of TB and results of therapy for this disease in HCW seen in the TB Control Program in Cayetano Heredia National Hospital in Lima, Peru.

Material and methods: A descriptive observational study was performed, including cases (HCWs) and controls (patients) admitted in the TB Control Program in Cayetano Heredia National Hospital in Lima, Peru, between 1994 and 2007.

Results: 957 TB cases were seen in the TB Control Program in Cayetano Heredia Hospital from January 1994 to December 2007. One hundred and fifty nine (16,6%) were HCW, their average age was $31,05 \pm 8,79$ years, 84 (52,8%) were female, and 122 (76,7%) developed pulmonary disease. Of these latter cases, 36,5% were healthcare professionals and 34,6% were medicine, nursing, or health technology students. Amongst healthcare professionals that developed TB, 41 (71%) were physicians, and most of them (63%) were residents in-training. Amongst students, medicine students accounted for most TB cases (87%), and 75% of them were senior medical students (interns and 6th year). Twenty isolated of *M. tuberculosis* had susceptibility tests performed, 11 (55%) were resistant to at least one antituberculous drug, 5 (25%) were multidrug resistant *M. tuberculosis* isolates, 8 (40%) were isoniazid-resistant, 6 (30%), were rifampin-resistant, 6 (30%) were streptomycin-resistant, and 4 (20%) were ethambutol-resistant. Seventy four (60,7%) of 122 HCWs with pulmonary TB entered the Program with sputum smears negative for acid-fast bacilli (AFB), and only 41 (33%) controls had negative sputum smears ($p < 0,001$). HCWs received the same antituberculous therapy and for the same time compared to controls ($7,2 \pm 3,1$ months and $6,8 \pm 3,6$ months, $p = 0,3$), but they received a higher number of doses during the first phase of antituberculous therapy ($73,2 \pm 65,6$ vs $59,01 \pm 44,5$ doses, $p = 0,001$). Five per cent of HCWs and 13,21% controls had a contact diagnosed with TB during the control period ($p < 0,001$).

Conclusions: Most healthcare workers with TB were professionals or students, with a high frequency of MDR strains, there were no deaths in the population studied, and smear-negative forms were most frequent amongst pulmonary TB cases. Compared with controls, TB cases in HCWs had better curation rates with the same time of therapy, but using more daily doses.

Keywords: Tuberculosis, healthcare, workers

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tuberculosis en los TS del HNCH fue el año 1999 de 1 263/100 000, nueve veces la tasa nacional (141,4/100 000 habitantes para el año 1999)¹ y 19 veces más que la del área de influencia de dicho hospital para dicho año, que fue de 67,1/100 000. Esta tasa es una de las más altas registradas en el mundo en los últimos 70 años entre los trabajadores de salud.² Se ha encontrado que el riesgo de adquirir tuberculosis en los hospitales es 2 a 50 veces más que en la comunidad.³⁻⁶ El riesgo

de exposición a tuberculosis puede ser considerado bajo en hospitales en donde anualmente se admiten menos de seis pacientes con tuberculosis o que tienen más de 100 trabajadores por cada tuberculoso que ingresa, y el riesgo puede ser considerado alto en los hospitales en donde hay menos de 10 trabajadores por cada admisión de tuberculosis anual⁷⁻⁸. Los hospitales de la ciudad de Lima largamente superan el límite para catalogarlos de alto riesgo para sus trabajadores.

Para que una persona sana haga enfermedad tuberculosa primero deberá hacer infección tuberculosa, lo que depende del contacto con un paciente que excrete bacilos⁹. La posibilidad de esta infección será función de la virulencia de la cepa del *Mycobacterium tuberculosis*¹⁰⁻¹², de la duración del contacto¹³, de la ventilación^{14,15}, de la

1 Médico Neumólogo. Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

2 Instituto de Investigaciones de la Altura, Laboratorio de Respiración, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

3 Programa de Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú

cantidad de bacilos que elimine el caso¹⁶, que depende del tipo de lesiones¹⁷ y de la frecuencia con que el caso expectore^{7,18,19,20}, y de cómo responda el aparato inmune del contacto ante el *Mycobacterium tuberculosis*^{21,22}.

En el Perú desde 1996 hay un incremento año a año de la tasa de fracasos entre los pacientes nunca tratados que reciben tratamiento con el esquema 2RHPE 4R₂H₂^{23,24}. Para el 2003 llegó a ser del 3,0%²⁵.

Los casos que necesitan tratamiento estandarizado o individualizado también han ido en incremento, habiendo alcanzado a ser 2 088 pacientes el año 2006²⁵. Estos enfermos presentan más complicaciones que hace necesario su hospitalización²⁴. Por tanto, los TS de la ciudad de Lima no sólo tienen riesgo de hacer enfermedad tuberculosa sino de presentar la misma por cepas multidrogaresistentes, al tener exposición a pacientes que tienen tuberculosis con estas cepas.

En el área de influencia del Programa de Tuberculosis PCT del HNCH viven poco más de 100 000 personas, que tienen la tasa de tuberculosis más baja del distrito del Rímac y del cono norte de la ciudad,²⁶ por el trabajo sostenido de más de 35 años. Al lado de este centro asistencial, que es un hospital docente, se encuentra el campus de la UPCH. Por dicho motivo en este Programa acuden para diagnóstico y posterior tratamiento, sin residir en la zona, los estudiantes de pre y posgrado, los trabajadores y médicos de esta universidad, además de los trabajadores del mismo hospital.

En el presente estudio queremos presentar las características clínicas y evolución de los pacientes con enfermedad tuberculosa atendidos en el PCT del HNCH entre 1994 y el 2007, que eran al momento de su diagnóstico TS.

OBJETIVO

Determinar la evolución de la cohorte de trabajadores de salud con TB atendidos en el PCT del HNCH.

MATERIAL Y MÉTODO

Componente descriptivo

Estudio cohorte retrospectivo, en el que se tomaron las cartillas del PCT desde 1994 hasta 2007. La población estudiada fueron los trabajadores de salud atendidos en el PCT del HNCH. Los criterios de inclusión fueron: a) ser TS, b) haber tenido enfermedad tuberculosa y c) estar incluidos en el PCT del HNCH; mientras que como criterios de exclusión se consideró el no disponer de la ficha del PCT.

El tamaño muestral fue considerado como el universo de trabajadores de salud que ingresó al Programa de Control de Tuberculosis en el período de 1994-2007.

Componente comparativo

Para efectos de comparar las características y la evolución de los TS que hicieron tuberculosis durante el período 1994-2007 con la población general de pacientes tuberculosos se dividió a los mismos en los siguientes grupos:

Grupo 1: caso, trabajador de salud con tuberculosis.

Grupo 2: los pacientes ingresados al PCT inmediatamente antes y después del caso.

Grupo 3: los pacientes con tuberculosis no trabajadores de salud, del mismo sexo y con una diferencia en edad de no más de 10 años.

Grupo 4: los pacientes con tuberculosis no trabajadores de salud, del mismo sexo, con una diferencia de no más de 10 años, con la misma localización de la tuberculosis y la misma condición de ingreso que el caso.

Grupo 5: los pacientes con tuberculosis no trabajadores de salud, del mismo sexo, con una diferencia de no más de 10 años, con la misma localización de la tuberculosis, con semejante carga bacilar y la misma condición de ingreso que el caso.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de la ficha de tratamiento del Programa de Control de la Tuberculosis del HNCH fueron transcritos a una hoja en Excel XP. Los resultados se expresaron en frecuencias y porcentajes.

Construida así nuestra base de datos se hizo su análisis usando el programa SPSS 11 para Windows XP. Se consideró que un resultado era estadísticamente significativo cuando en el estudio estadístico el p obtenido fue menor de 0,05

RESULTADOS

Durante el período de estudio (1994 - 2007) hubo 159 trabajadores de salud, con una edad promedio de $31,05 \pm 8,79$ años, atendidos en el PCT del HNCH. Los de menor edad fueron dos universitarios de 18 años, uno estudiante de medicina y el otro de odontología, y el de mayor edad fue un médico jubilado de 75 años. Durante este tiempo se atendieron 957 enfermos de tuberculosis, lo que significa que el 16,6% fue trabajador de salud. Además, del total de trabajadores 84 (52,8%) fueron mujeres y 75 varones (47,2%). La ocupación de la población de estudio se puede observar en la Tabla 1.

Los estudiantes de medicina y los médicos fueron el grupo de profesionales de la salud más grande. Ver Tabla 2.

Para el análisis sólo se consideraron dos localizaciones:

Pulmonar y extrapulmonar. Hubo cinco trabajadores de salud en los que se documentó tanto localización pulmonar como extrapulmonar, pero como su BK directo o cultivo de esputo fue positivo se les consideró dentro del grupo pulmonar. 122 (76,7%) trabajadores de salud tuvo enfermedad pulmonar y 37 (23,3%) extrapulmonar.

La localización pleural fue la más frecuente (24/64,9%), seguida de la ganglionar (8/ 21,6%). Ver Tabla 3.

Entre los trabajadores con tuberculosis pulmonar 74 (60,7%) de ellos tuvo examen de esputo negativo, 39 (32%) una cruz, 7 (5,7%) dos cruces y 2 (1,6%) tres cruces.

Ciento cinco (86,1%) pacientes con tuberculosis pulmonar ingresaron al tratamiento como nuevos, 13 (10,7%) como

Tabla 1. Distribución de trabajadores de salud por grado de instrucción

Ocupación	Frecuencia
Estudiante	55 (34,6%)
Profesional	58 (36,5%)
No profesional	46 (28,9%)
Total	159 (100%)

Tabla 2. Distribución de trabajadores de salud por especialidad

Ocupación	Frecuencia
Médico asistente	15 (9,4%)
Residente	26 (16,4%)
Interno medicina	22 (13,8%)
Externo medicina	14 (8,8%)
Alumno de medicina	12 (7,5%)
Enfermera	14 (8,8%)
Interna de enfermería	1 (0,6%)
Estudiante de enfermería	2 (1,3%)
Técnica de enfermería	17 (10,7%)
Interno de tecnología	2 (1,3%)
Químico	1 (0,6%)
Administrativo	8 (5,0%)
Tecnólogo	5 (3,1%)
Odontólogo	8 (5,0%)
Biólogo	2 (1,3%)
Psicóloga	3 (1,9%)
Nutrición	2 (1,3%)
Mantenimiento	1 (0,6%)
Lavandería	2 (1,3%)
Farmacia	1 (0,6%)
Limpieza	1 (0,6%)
Total	159 (100%)

recaídas y 4 (3,3%) como fracasos, pues estos últimos habían llevado su tratamiento previo en otra institución y vinieron a nuestro hospital para recibir su retratamiento.

Treinta y dos (86,5%) pacientes con tuberculosis extrapulmonar fueron nuevos y 4 (10,8%) recaídas.

De los 122 pacientes con tuberculosis pulmonar 4 continuaban en tratamiento al momento de escribir este reporte. Entre los restantes 109 (92,4%) curaron, 8 (6,8%) fracasaron, uno (0,8%) que además tenía SIDA falleció por esta enfermedad y no por la tuberculosis. Los 8 trabajadores de salud que fracasaron recibieron un retratamiento y finalmente curaron.

De los 37 pacientes con tuberculosis extrapulmonar todavía continuaba en tratamiento un paciente. Todos los 36 (100%) pacientes restantes curaron.

Para tener una idea de cuál era el patrón de sensibilidad de los TS atendidos recogimos la información del resultado de las pruebas de sensibilidad de 20 cepas cultivadas cuando ingresaron al Programa. 11(55%) fueron resistentes al menos a un fármaco, y 5 (25%) multidrogoresistentes. Considerando los fármacos en forma individual hubo 8(40%) resistentes a isoniacida, 6(30%) a rifampicina, 6(30%) a estreptomycin y 4(20%) a etambutol. En nueve cepas se hizo la sensibilidad a kanamicina y todas fueron sensibles.

Tabla 3. Localización de tuberculosis extrapulmonar en trabajadores de salud

Localización extrapulmonar	n	%
Pleural	24	64,9
Ganglionar	8	21,6
Renal	3	8,1
Enteroperitoneal	1	2,7
Hepática	1	2,7
Total	37	100

ETAPA COMPARATIVA

En el Grupo 2, los TS 84 (52,8%) fueron mujeres y 75 varones (47,2%), entre sus controles 150 (47,17%) fueron mujeres y 168 varones (52,83%), ($p=0,242$).

La edad promedio de los trabajadores de salud fue $31,05 \pm 8,79$ años, semejante a la de los controles de $30,97 \pm 18,38$ años. ($p>0,05$). Pero sí fue diferente la distribución por grupos de edad, ($p<0,001$) pues por encima de los 64 años hubo sólo un TS (0,6%) pero 20 (6,3%) controles, y por debajo de los 18 ningún TS pero sí 44 (13,8%) controles. Ver Figura. 1

En el Grupo 3, tampoco hubo diferencia en la localización de la enfermedad tuberculosa, ($p=0,269$) pues mientras 122 (76,7%) TS tuvo enfermedad pulmonar y 37 (23,3%) extrapulmonar, entre sus controles 130 (81,8%) tuvieron enfermedad pulmonar y 29 (18,2%) extrapulmonar.

Tampoco se halló diferencia en la condición de ingreso, pues 137 (86,1%) TS y 142 (89,3%) controles fueron nuevos, 17 (10,7%) TS y 14 (8,8%) controles ingresaron como recaídas, y 5 (3,2%) TS y 3(1,9%) controles como fracasos. ($p=0,39$).

A su vez no hubo diferencia en la condición de ingreso cuando se clasificó a los pacientes según la localización de la enfermedad en pulmonares y extrapulmonares ($p=0,7$ y $p=0,15$, respectivamente).

En cuanto al Grupo 4, de los de los 122 TS con tuberculosis pulmonar (74 casos/60,7%) ingresaron con BK negativo, mientras que sólo el 33,6% (41 casos) de los controles ingresó con BK negativo. ($p<0,001$). Ver Tabla 4

Entre los pulmonares positivos hubo diferencia en la carga bacilar, pues mientras 39 (81,3%) trabajadores de salud de los 48 positivos fue 1+, entre sus controles 55 (67,9%) lo fueron. ($p=0,035$), ver Tabla 5. Hubo 12 (14,8%) controles con BK 2+ y 14 (17,3%) con BK 3+, mientras que entre los trabajadores de salud hubo 7 (14,6%) y 2 (4,2%) respectivamente, ($p=0,232$ y $p=0,029$, respectivamente).

En la comparación del Grupo 5, como cinco TS seguían en tratamiento al momento de este reporte, se consideró la evolución de 154 TS. De ellos 145 (94,2%) casos curaron mientras que esto sucedió en 132 (85,7%) controles ($p=0,039$). Entre los controles hubo ocho abandonos (5,2%), mientras que ningún TS lo hizo ($p=0,004$). Asimismo sólo uno (0,6%) TS falleció, mientras que siete (4,5%) controles murieron ($p=0,032$).

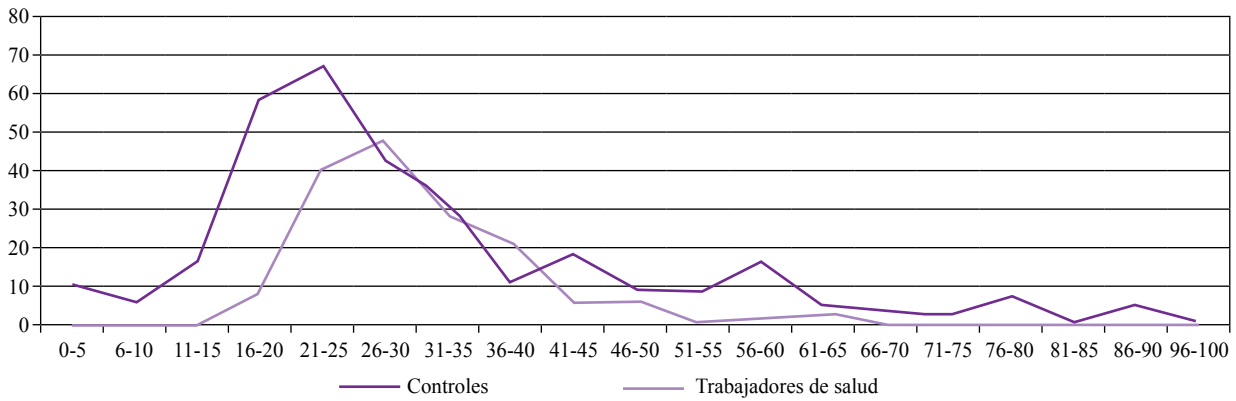


Figura 1: Distribución de edades en pacientes con tuberculosis

Tabla 4: Comparación de la baciloscopia de ingreso de los pacientes con tuberculosis pulmonar

	BK		Total
	Positivo	Negativo	
Trabajador de salud	48 (39,3%)	74 (60,7%)	122 (100%)
Controles	81 (66,4%)	41 (33,6%)	122 (100%)
Total	129 (52,9%)	115 (47,1%)	244 (100%)

De los TS con tuberculosis pulmonar hubo una tendencia a mejor evolución que entre los controles, pues 109 (92,4%) curaron, 8(6,8%) fracasaron, 1(0,8%) falleció, mientras que 100 (84.7%) controles curaron, 5 (4,2%) fracasaron, 6 (5,1%) fallecieron. Hubo 5 (4,2%) controles que abandonaron y 2 (1,7%) que fueron transferencias sin confirmar. (p=0,20).

Entre los 37 TS con tuberculosis extrapulmonar hubo una tendencia a mejor evolución que entre los controles, pues 36 (100%) curaron, 0(0%) fracasaron, 0(0%) fallecieron, mientras que 32(88,9%) controles curaron, 0(0%) fracasaron, 1(2,8%) fallecieron. Hubo 3 (4,2%) controles que abandonaron y ninguna transferencia sin confirmar (p=0,162).

Entre los 48 TS con tuberculosis pulmonar BK positivo hubo una tendencia a mejor evolución que entre los controles, pues 42 (87,5%) curaron, 4 (8,3%) fracasaron, 1 (2,1%) fallecieron, mientras que 39(76,5%) controles curaron, 5(9,8%) fracasaron, 3(6,3%) fallecieron. Hubo 2 (4,2%) controles que abandonaron y 2 (4,2%) que fueron transferencias sin confirmar, p= 0,246.

Para los fines del presente estudio finalmente de los 122 ingresados sólo 114.

Entre los 101 TS con tuberculosis pulmonar que ingresaron como nuevos hubo una tendencia a mejor evolución que entre los controles, pues 96 (95%) curaron, 5 (5%) fracasaron, 0 (0%) fallecieron, mientras que 91 (90,1%) controles curaron, 3 (3%) fracasaron, 3 (3%) fallecieron. Hubo 4 (4%) controles que abandonaron y 0 (0%) que fueron transferencias sin confirmar, p= 0,054.

Entre los 13 TS con tuberculosis pulmonar que ingresaron como recaídas hubo una tendencia a mejor evolución que

Tabla 5. Comparación de la baciloscopia de ingreso de los pacientes con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva

	Números de cruces			Total
	Una cruz	Dos cruces	Tres cruces	
Trabajador de salud	39 (81,3%)	7 (14,6%)	2 (4,2%)	48 (100%)
Controles	55 (67,9%)	12 (14,8%)	14 (17,3%)	81 (100%)
Total	94 (72,9%)	19 (14,7%)	16 (12,4%)	129 (100%)

entre los controles, pues 10 (76,9%) curaron, 3 (23,1%) fracasaron, 0 (0%) fallecieron, mientras que 7(53,8%) controles curaron, 1 (7,7%) fracasó y 3 (23,1%) fallecieron. Hubo 1(7,7%) control que abandonó y 1(7,7 %) que fue transferencia sin confirmar, p= 0,163.

Entre los 101 controles con tuberculosis pulmonar, hubieron 91(90,1%) que curaron, 3 (3%) que fracasaron, 3 (3%) que fallecieron y 4 (4%) que abandonaron, mientras que entre los 13 antes tratados 7(53,8%) curaron, hubo 1(7,7%) fracaso, 1(7,7%) abandono y 3(23,1%) fallecidos, p=0,001

En todo el grupo de 114 casos y 114 controles con tuberculosis pulmonar, se halló que 202 eran nuevos, de los cuales 187(92,6%) curaron, 8(4%) fracasaron, 4(2%) abandonaron y 3(1,5%) fallecieron, mientras que en las 26 recaídas 17(65,4%) curaron, 4(15,4%) fracasaron, hubo 1(3,8%) abandono y 3 fallecieron (11,5%), p<0,001

Los TS recibieron el mismo tiempo de tratamiento (7,2 ± 3,1 meses) en el esquema con el que ingresaron al Programa de Control de la Tuberculosis que sus controles (6,8 ± 3,6 meses), p=0,3.

Los TS recibieron mayor número de dosis de la primera fase diaria del tratamiento (73,2 ± 65,6 dosis) con el que ingresaron al PCT que sus controles (59,01 ± 44,5 dosis), p=0,001.

Los trabajadores de salud nunca tratados recibieron el mismo tiempo de tratamiento (6,5 ± 1,7 meses) que sus controles (6,2 ± 1,6 meses), p= 0,32.

Los trabajadores de salud nunca tratados recibieron durante mayor tiempo la primera fase diaria del tratamiento (62,4 ± 41,2 dosis) que sus controles (53,6 ± 22,5 dosis). p<0,001.

Los TS que ingresaron como recaídas recibieron el mismo tiempo de tratamiento (12 ± 5,7 meses) que sus controles (9,06 ± 5,3 meses), p= 0,64.

Los TS que ingresaron como recaídas recibieron durante mayor tiempo la primera fase diaria del tratamiento ($153,68 \pm 135,7$ dosis) que sus controles ($85,8 \pm 82,4$ dosis), $p=0,025$.

Los TS que ingresaron como fracasos recibieron durante el mismo tiempo el retratamiento ($10 \pm 5,95$ meses) con el que ingresaron al Programa de Control de la Tuberculosis que sus controles ($15,8 \pm 13,1$ meses), $p=0,2$

Los TS que ingresaron con tuberculosis pulmonar recibieron durante mayor tiempo la primera fase diaria del tratamiento ($76,85 \pm 72,2$ dosis) con el que ingresaron al PCT que sus controles ($62,1 \pm 49,8$ dosis), $p=0,007$.

Los TS con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva en promedio negativizaron el esputo en $1,17$ meses $\pm 0,65$ meses, mientras los controles en $1,27$ meses $\pm 0,75$ meses, $p=0,43$.

A 17 (10,6 %) TSy a 20 (12,6 %) controles se les tuvo que suspender la administración del tratamiento por haber hecho una reacción adversa a medicinas (RAM) severa, $p=0,71$ A todos ellos se les reinició el esquema fármaco por fármaco debiendo finalmente cambiarse alguna en 12 (10,6 %) trabajadores de salud y en 15 (12,6 %) controles, $p=0,25$.

El tiempo de suspensión del tratamiento fluctuó entre 1 y 70 días en los trabajadores de salud y entre 1 y 115 días en los controles, $p=0,246$. Aproximadamente en la mitad de los pacientes con reacción adversa a medicinas de ambos grupos a los que se les cambió medicinas sólo fue necesario reemplazar una. Hubo uno en cada grupo al que se le tuvo que cambiar cuatro fármacos. La combinación de medicamentos que fue el causante de la reacción adversa no fue diferente, $p=0,43$. No hubo diferencias entre la frecuencia de los fármacos que provocaron reacciones adversas graves, $p=0,246$. Ver Tablas 6 y 7.

La pirazinamida y la rifampicina son los fármacos con el que presentaron más pacientes reacción adversa.

La mayoría de los pacientes que hicieron reacción adversa a medicamentos la presentaron por una sola droga ($p=0,77$). Ver Tabla 8.

El 5,03% de los TS tuvo algún contacto al que se le diagnosticó tuberculosis durante el control de los mismos, mientras que el 13,21% de los controles tuvo algún contacto con tuberculosis, $p<0,001$.

Los ocho TS tuvieron sólo un contacto con tuberculosis, mientras que entre los 17 controles hubo 14 con un contacto, dos con dos contactos y uno con tres contactos con enfermedad tuberculosa.

DISCUSIÓN

En el PCT del HNCH durante el período de estudio (1994-2007) ingresaron a tratamiento 159 TS, que son el 16,6% de los 957 enfermos de tuberculosis que se atendieron.

La población del área de influencia de este Programa ha sido y es de poco más de 100 000 habitantes, pero también ingresaron al mismo todos los trabajadores del HNCH, los estudiantes y trabajadores de la UPCH,

Tabla 6. Distribución de drogas retiradas por RAM

Droga retirada or RAM	Trabajador de salud	Control	Total
Pirazinamida (PZ)	1	2	3
Etambutol (ETB)	1	1	2
Isoniacida (INH)	2	0	2
Rifampicina (RFP)	1	1	2
INH-RFP-PZ-ETB	0	1	1
Estreptomicina (STM)	1	1	2
PZ-STM	1	0	1
PZ-RFP	0	2	2
PZ-ETB-RFP-STM	1	0	1
E-Z-RFP	1	1	2
INH-RFP-PZ	2	0	2
INH-PZ	0	2	2
Etionamida (E)	1	0	1
ETB-RFP	1	0	1
RFP-STM	1	0	1
Sparflofloxacina	0	1	1
Tiocetazona	1	0	1
Total $p=0,43$	15	12	27

Tabla 7. Distribución de drogas retiradas por RAM grave

Droga retirada por RAM	Trabajador de salud	Control	Total
Pirazinamida (PZ)	5	6	11
Etambutol (ETB)	3	1	4
Isoniacida (INH)	4	3	7
Rifampicina (RFP)	6	5	11
Estreptomicina (STM)	3	1	4
Etionamida (E)	2	1	3
Sparflofloxacina	0	1	1
Tiocetazona	1	0	1
Total $p=0,246$	24	18	42

Tabla 8. Distribución del total de drogas suspendidas entre casos y controles

Número de drogas suspendidas	Trabajador de salud	Control	Total
1 Droga	8	6	14
2 Drogas	3	4	7
3 Drogas	3	1	4
4 Drogas	1	1	2
Total $p=0,77$	15	12	27

próxima a este hospital, que desearon atenderse allí y no en el establecimiento de salud que les correspondía del Seguro Social (EsSalud) o del Ministerio de Salud, y TS que no pertenecían a ninguna de estas dos instituciones pero que por haber evolucionado su enfermedad en forma inadecuada decidieron tratarse en este Programa. Es esta entonces la explicación de este elevado porcentaje de trabajadores de salud atendidos en esta institución.

Los TS fueron en su gran mayoría profesionales (36,5%) o estudiantes de ciencias de la salud (34,6%). Los no profesionales fueron sólo el 28,9%. Hubo 41 médicos con tuberculosis, siendo este grupo el más numeroso (71%) entre los profesionales de la salud atendidos en el PCTdel HNCH. Y dentro

de los médicos fueron los residentes los que más hicieron la enfermedad (63%). Entre los estudiantes de ciencias de la salud fueron el grupo mayoritario los de medicina, (87%) y dentro de ellos la mayoría (75%) fueron externos e internos.

Si los trabajadores de salud hubieran hecho enfermedad tuberculosa porque adquirieron la infección en sus casas deberíamos haber tenido como el grupo predominante a los trabajadores no profesionales, quienes residen en zonas urbano marginales en viviendas más pequeñas y en donde las tasas de tuberculosis son más altas; sin embargo son los trabajadores profesionales y estudiantes de ciencias de la salud que en general provienen de familias con las mejores condiciones socioeconómicas el grupo más numeroso entre los TS con tuberculosis.

La Facultad de Medicina Humana de la UPCH lleva un programa de prevención de tuberculosis y de diagnóstico precoz de enfermedad entre sus estudiantes. Sus alumnos al ingresar son casi todos tuberculino negativos, pues sólo el 3% son PPD positivos.

Sin embargo, al terminar la carrera más del 60% son PPD positivos, y un 19% vira el PPD durante el externado y otro 19% durante el internado²⁷.

En cambio los estudiantes de las otras facultades de ciencias de la salud inician sus estudios universitarios con niveles más altos de infección tuberculosa que los de medicina y al terminar la carrera, que es más corta, no alcanzan los niveles de infección que los estudiantes de medicina²⁸.

Ocurrida la infección tuberculosa las personas genéticamente predispuestas harán enfermedad tuberculosa²⁹, y esto sucederá dentro del primer y segundo año de ocurrida la infección^{30,31}.

En el Callao entre 54 internos de medicina y 45 médicos residentes que ingresaron a laborar al Hospital Nacional Daniel A. Carrión en el año 2000 se encontró entre los PPD negativos que al finalizar el primer año el 17% convirtieron la tuberculina y al final del segundo año el 15%.

Por ello son los externos, internos y residentes los que enferman más, pues ingresaron a los hospitales en su mayoría PPD negativos, y a lo largo de su entrenamiento tienen el mayor riesgo de infectarse, pues laboran en cercano contacto con los enfermos un gran número de horas por día y más de 24 horas seguidas cuando tienen guardias. Significa entonces que cuando un trabajador de salud hizo tuberculosis probablemente el contagio ocurrió dentro de una institución de salud. Se ha encontrado que el riesgo de adquirir tuberculosis en los hospitales es 2 a 50 veces más que en la comunidad³²⁻³⁷.

Internacionalmente se considera que el riesgo de exposición a tuberculosis puede ser considerado bajo en hospitales en donde anualmente se admiten menos de seis pacientes con tuberculosis o que tienen más de 100 trabajadores por cada tuberculoso que ingresa, y el riesgo puede ser considerado alto en los hospitales en donde hay menos de 10 trabajadores por cada admisión de tuberculosis anual³⁰.

Según esas normas los hospitales de la ciudad de Lima largamente superan el límite para catalogarlos de alto riesgo para

sus trabajadores. Sin embargo, sólo en el HNCH se realizan anualmente estudios buscando cuál de sus trabajadores tiene infección y enfermedad tuberculosa. El primer año de estas evaluaciones (1999), en que se halló la tasa más elevada, la incidencia de tuberculosis en los TS del HNCH fue de 1263/100 000, 9 veces la tasa nacional (141,4/100 000 habitantes para el año 1999³⁰) y 19 veces más que la del área de influencia de dicho hospital para dicho año, que fue de 67,1/100 000. Los residentes de medicina y los trabajadores de Emergencia tuvieron la tasa más alta de enfermedad tuberculosa. Esta tasa es una de las más altas registradas en el mundo en los últimos 70 años entre los TS³.

Como ya se ha mencionando, para que una persona sana haga enfermedad tuberculosa primero deberá hacer infección tuberculosa, lo que dependerá del contacto con el bacilo tuberculoso³. La posibilidad de esta infección será función de la virulencia de la cepa del *Mycobacterium tuberculosis*^{3,4,5}, del tiempo del contacto^{3,31}, de la ventilación en el ambiente^{4,5,32,33} de la cantidad de bacilos que elimine el caso³⁷, que a su vez dependerá del tipo de lesiones³⁸, la frecuencia con que el caso expectore^{4,7,36}, y de la respuesta inmune del contacto ante el bacilo tuberculoso^{35,36}.

Por tanto, las personas con mayor riesgo de hacer enfermedad tuberculosa, en orden decreciente de probabilidad, son las que viven en el mismo dormitorio, la misma casa^{35,36}, las que comparte el ambiente de estudios o trabajo, y finalmente las que tienen un contacto esporádico³⁵.

Y justamente los estudiantes de medicina y residentes hacen la enfermedad durante los dos últimos años de la carrera en que se pasan la mayor parte del tiempo en los servicios de hospitalización y en las emergencias.

Sexo

Alrededor del 50% de los trabajadores de salud como de sus controles fueron varones. En la Dirección de Salud de Salud Lima III 60% de los pacientes con tuberculosis atendidos el año 2006 fueron varones.³⁹ En Hong Kong Tam⁴⁰ encontró que en el grupo de trabajadores de salud con tuberculosis el 72,7% era de sexo femenino (72,7%), mientras sólo el 35,4% de todos los tuberculosos atendidos entre 2001 y 2006 lo fueron.^{40,41} Esta diferencia es porque en Hong Kong la mayoría de trabajadores de salud son mujeres, lo que paulatinamente está ocurriendo también en el Perú, en donde hoy las mujeres son ya un poco más de la mitad de los estudiantes de medicina, mientras hace un cuarto de siglo no pasaban de un 20%.

Edad

El promedio de edad de los TS que ingresó al Programa del HNCH fue de 31,05± 8,79 años, similar al de los controles que fue 30,97± 18,38. Chou en Taiwán⁴² encontró una edad media de 30 años entre 60 trabajadores de salud con tuberculosis. Este valor es también semejante al encontrado por Tam en 172 casos de TS en Hong Kong de 35,3 años, mientras que fue la media 53,7 años entre todos los tuberculosos atendidos entre 2001 y 2005.⁴⁰ Esta diferencia de los promedios en Hong Kong apoya la tesis que los TS se contagian de tuberculosis al interior de los hospitales en donde trabajan. Durante la epidemia

de tuberculosis entre los trabajadores del laboratorio del Hospital Nacional Guillermo Almenara el año 1999 la edad promedio fue de 35 años.⁴³

Mientras que la edad promedio de los trabajadores de salud que ingresó al PCT del HNCH fue similar al de sus controles, la distribución por edades fue diferente. En el intervalo 26-30 años hubo más TS con tuberculosis, mientras que en los controles en el rango 21- 25, al igual que entre todos los pacientes con tuberculosis atendidos en el Perú durante el 2006,⁴⁰ ocurrió el pico de frecuencia de los tuberculosos.

Los trabajadores de salud reportados por Chou en Taiwán⁴² tuvieron un rango de 22 - 65 años, muy semejante al hallado por nosotros de 18 a 75. Raitio⁴⁴ en Finlandia encontró que el 71% de los 658 trabajadores de salud que hizo tuberculosis entre los años 1966-1995 estuvieron en el intervalo de edad 20-39 años, mientras que en la población general con tuberculosis atendida durante esos 30 años sólo el 31% tenía una edad dentro de ese rango. Esta diferencia de los rangos de edad en Finlandia apoya la tesis que los trabajadores de salud se contagian de tuberculosis al interior de los hospitales en donde trabajan.

Localización

La localización pulmonar fue la más frecuente en los trabajadores de salud (77%) y también entre sus controles (82%). Tam en Hong Kong³⁸ halló un 76,7% y Chou en Taiwán⁴² encontró 72%. En el Perú el año 2005 de los 30 226 pacientes que ingresaron al Programa Nacional de Control de la Tuberculosis como nuevos el 83% fueron pulmonares⁴⁵, mientras que en el Hospital Daniel Alcides Carrión en 1996⁴⁶ se encontró un 70%.

Como la mayoría de trabajadores de salud desarrollan la enfermedad tuberculosa en los primeros años de ingreso al hospital, luego de ocurrida la infección, es de suponer que se trata de tuberculosis primaria, y ésta es de localización pulmonar, pues la vía de adquisición de los bacilos es la aérea, llegando éstos primero al pulmón.⁴⁷

La tuberculosis pulmonar es la localización más frecuente en los países de alta prevalencia,⁴⁸ y además es una enfermedad de gente joven⁴⁹. En los países de baja prevalencia de tuberculosis se encuentra un porcentaje más alto de tuberculosis extrapulmonar y puede ser la localización predominante de la enfermedad.⁵⁰ En estos países la tuberculosis es de reinfección a partir de una infección previa, después de la cual se mantuvieron los bacilos dormidos por años⁵⁰. En estos países la tuberculosis se presenta en gente de mayor edad, y los ancianos no sólo tienen la tasa por edad más elevada, sino que el mayor número de enfermos pueden ser personas de la tercera edad⁵¹.

Entre los TS con tuberculosis extrapulmonar la localización más frecuente fue la pleural (64,9%). La forma pleural es en todas las series la más frecuente porque en los casos con tuberculosis pulmonar periférica fácilmente el *Mycobacterium tuberculosis* por proximidad puede invadir la pleura produciendo enfermedad a dicho nivel.⁵² Tuberculosis pleural se puede hallar en personas con buena inmunidad⁵². Flores Machado⁵³ demostró que la mejor

respuesta inmune la tienen los pacientes con tuberculosis pleural. Pina entre pacientes con tuberculosis pleural halló que un 86% era PPD positivo y un 81% en aquellos con otras formas de tuberculosis extrapulmonar (no linfática), mientras que 36% de los pacientes con tuberculosis miliar o diseminada lo era.⁵⁴ La siguiente localización en frecuencia fue la ganglionar.

Luego de ingresados los bacilos a los alvéolos son llevados a los ganglios hiliares y de allí a los cervicales. Es por estas razones que luego de la pleural la ganglionar es la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar.⁵⁵

Al igual que nosotros, que encontramos que un 64,9% y un 21,6% de los 37 TS con tuberculosis extrapulmonar tenían tuberculosis pleural y ganglionar respectivamente, García⁵⁵ en Cuba encontró un 81% y 15%, Ynami⁴⁶, entre los pacientes del Hospital Nacional D.A. Carrión del Callao, un 49% y 15% y Soldá en Córdoba, Argentina, un 65% y 10%.⁵⁶

Condición de ingreso

No hay ningún estudio de tuberculosis en trabajadores de salud en donde se haya evaluado la condición de ingreso, salvo el de Tam en Hong Kong, quien encontró que un 5,2% ingresaron como antes tratados, mientras en la población general un 9,3% tuvo esta condición⁴⁰ Bernabé en un estudio en una zona urbano marginal de Lima de 694 casos de tuberculosis, atendidos entre el 2000-2004 halló que 528 casos eran nuevos (76,1%), 84 recaídas o abandonos recuperados (12,1%), fracasos 26 (3,7%) y los restantes 56 transferencias recibidas (8,1%)⁵⁷.

Para el año 2006 a nivel nacional ingresaron 31 166 casos como nuevos (87%), 3 145 recaídas (9%), 784 abandonos recuperados (2%), y 642 fracasos (2%)⁵⁸.

Los TS con tuberculosis pulmonar en su mayoría fueron baciloscopia negativa (74 casos, 60,7%), mientras que sólo el 33,6% (41 pacientes) de los controles apareados por edad, sexo, condición de ingreso y localización de la tuberculosis ingresó con esputo negativo.

A nivel nacional el año 2005 ingresaron 24 891 como pulmonares nuevos de los cuales 18 490 (74%) tuvieron BK positivo en el esputo.⁵⁹ Al comparar estos porcentajes tenemos que a nivel nacional hay menos BK negativos, que entre los TS y sus controles. ($p < 0,001$ y $p = 0,047$, respectivamente).

El mayor porcentaje de pulmonares negativos entre los pacientes atendidos en el HNCH se debe al empleo de la radiografía de tórax como elemento de diagnóstico de enfermedad entre los contactos domiciliarios de pacientes. La norma nacional no contempla esta estrategia, sino sólo la búsqueda de enfermos a partir de los sintomáticos respiratorios⁶⁰.

Y a los TS del HNCH se les toma radiografía de tórax en cada uno de los episodios de enfermedad respiratoria que pueda ser compatible con tuberculosis, sea o no sintomático respiratorio. Y por el alto riesgo que tienen los estudiantes de medicina de hacer infección y enfermedad tuberculosa se les coloca en la UPCH anualmente antes de matricularse una tuberculina a los PPD negativos y se les toma una radiografía de tórax a todos. Infelizmente el porcentaje

de estudiantes de medicina que toma quimioprofilaxis con isoniacida es muy bajo⁶¹.

El año 1999 se hizo el primer levantamiento de la situación de la tuberculosis entre todos los trabajadores del HNCH y se encontró una elevadísima tasa de 1 263/100 000, y que los que tenían las tasas más elevadas eran los residentes de medicina y los trabajadores de la Emergencia². Por dicho motivo desde esa fecha el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de nuestro hospital ha venido realizando anualmente una evaluación de tuberculosis entre al menos estos dos grupos. Pero a pesar de ello algunos residentes hicieron enfermedad tuberculosa en el intervalo entre cada evaluación. Desde entonces se decidió ponerles a los residentes no infectados cada tres meses tuberculina, y si ocurría el viraje además se les tomaba una radiografía de tórax. Es así como tenemos un 60,7% de negativos entre los pulmonares. Bonifacio³⁰ encontró una incidencia anual de enfermedad del 5% entre internos y residentes de medicina del Hospital Nacional D. A. Carrión sin infección tuberculosa.

Está demostrado que el empleo de la radiografía de tórax para diagnosticar a los enfermos de tuberculosis pulmonar es la forma más rápida de hacer el diagnóstico.⁶² Usar esta estrategia entre los que recién viraban el PPD nos ha permitido diagnosticar a los pacientes con formas mínimas de la enfermedad, que no son contagiantes. Es por ello que, a pesar de haberles realizado esputo inducido a los trabajadores de salud atendidos en el PCT del HNAC que no expectoraban, por los estudios microbiológicos respectivos el 60,7% de los casos pulmonares fue negativo, mientras que sólo el 33,6% de los controles lo fue. Y además entre los que tenían baciloscopia positiva su carga bacilar fue menor que entre sus controles. Ellos fueron en mayor porcentaje que sus controles una (+), semejante en dos (+), pero menos en tres (+) ($p=0,035$; $p=0,232$ y $p=0,029$, respectivamente)

Cuando sólo se incluye a tratamiento a los sintomáticos respiratorios, como en Quillabamba, Cusco⁶³, en donde entre 1995 y 1999 ingresaron al PCT 1 550 pacientes el diagnóstico es con formas más avanzadas de tuberculosis, pues el 48,6% fue una cruz, 38,4% dos cruces y 13% tres cruces.

Al hacer el análisis comparativo con nuestros TS hay una marcada diferencia.

Evolución

La Norma Nacional de Tratamiento de la Tuberculosis considera que los contactos domiciliarios de pacientes multidrogoresistentes y de casos índices con alto riesgo de ser portadores de una cepa MDR, como son los fallecidos por tuberculosis, deben recibir un esquema empírico con el mismo esquema de su caso índice y corregirlo cuando se tenga la prueba de sensibilidad.⁶⁴ Los TS también estamos en cercano contacto con pacientes con cepas MDR, y no sólo con uno o dos, como ocurre con sus contactos domiciliarios, sino con múltiples casos, y más en los últimos años en que en el Perú estamos ante una epidemia de TBC MDR.⁶⁵ En el HNCH sólo se internan pacientes tuberculosos por complicaciones de la enfermedad o enfermos sin diagnóstico que por su gravedad necesitan ser internados y a quienes finalmente se les determina que

es la tuberculosis la causa de su hospitalización. Luego los TS en general, y principalmente los estudiantes de últimos años y residentes, son los que pasarán una buena cantidad de horas en contacto con estos pacientes.

Es de esperar, por tanto, que los TS atendidos en el PCT del HNCH enfermen con cepas resistentes y multidrogoresistentes. Aunque en este trabajo no hemos presentado un estudio comparativo de los resultados de las pruebas de sensibilidad, entre los 20 TS cuyas cepas fueron estudiadas tuvimos a once (55%) que fueron resistentes al menos a un fármaco, y 5 (25%) multidrogoresistentes. Significa entonces que tienen un riesgo ocho veces mayor de hacer tuberculosis con una cepa multidrogoresistente, que la población general cuando hace tuberculosis, pues en el último estudio nacional de sensibilidad se encontró que la multidrogoresistencia inicial era del 3%.⁶⁶

Entre los 154 TS que ya habían terminado su tratamiento al momento de escribir este reporte hubo un mayor porcentaje de curados que entre sus controles, que fueron del mismo sexo, edad, localización de la tuberculosis, carga bacilar y condición de ingreso que los primeros. Es que entre los 154 controles hubo más abandonos y fallecidos que entre los TS, ($p=0,004$ y $p=0,032$, respectivamente). Pero hubo una tendencia a un mayor porcentaje de fracasos entre los TS, en que fue 5,2%, que entre los controles, en que fue 3,2%. No hubo ningún fallecido por tuberculosis entre los 154 TS, y el único que murió lo hizo por SIDA.

Cuando en Lima un TS es diagnosticado de tuberculosis tanto él, como su familia, amigos y compañeros de trabajo piensan inmediatamente que puede tener una cepa multidrogoresistente, por lo que consideran que su pronóstico es sumamente malo. Es que en todos los hospitales de Lima y entre los estudiantes de medicina de todo el Perú se conocen casos que han fallecido por tuberculosis, incluso este año 2008 cuando escribimos este reporte. Sin embargo, a pesar que uno de cada dos TS atendidos en el PCT del HNCH podría tener una tuberculosis con resistencia al menos a un fármaco y que uno de cada cuatro podría tener una cepa multidrogoresistente los TS curaron más que sus controles. Recordemos que aunque el 60,7% de los TS con tuberculosis pulmonar tuvo baciloscopia de esputo negativa la proporción de ellos enfermos con cepas resistentes o multidrogoresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* no tiene por qué diferir de los resultados obtenidos en las pruebas de sensibilidad de casi la mitad de los pacientes que tuvo examen directo positivo. La diferencia es sólo momento de diagnóstico de la enfermedad, lo que hace que en unos hayamos podido recuperar el bacilo y en otros no. Luego, el haber logrado un mayor porcentaje de curación entre los TS, ningún fallecido por tuberculosis y sólo una tendencia a fracasar más nos indica que la forma en que se ha atendido a estos pacientes ha sido óptima.

La mayor parte de nuestros casos fueron detectados precozmente entre los TS del HNCH y los estudiantes de la UPCH por radiografía de tórax anual o en los que viraba el PPD. El hacer el diagnóstico cuando el paciente tuberculoso está asintomático o es oligosintomático tiene como ventaja que la condición clínica del huésped es normal

o casi normal. Y por tanto este paciente tendrá una buena respuesta inmune. Y el diagnóstico precoz evita además que en la interacción agente-huésped todavía el *Mycobacterium tuberculosis* no haya desarrollado acciones elusivas para evitar ser reconocido y destruido. Se conoce, por ejemplo, que el *Mycobacterium tuberculosis* puede provocar que el macrófago del huésped pierda la capacidad de apoptosis. Si ello ocurre el bacilo no podrá ser destruido por la muerte programada de la célula que lo fagocitó y podrá seguir reproduciéndose y la enfermedad progresará⁶⁷⁻⁷³.

Los pacientes apenas eran diagnosticados comenzaban su tratamiento así fueran BK negativos, basados en criterios epidemiológicos, clínicos, radiológicos y epidemiológicos.

A todos los TS se les inició con la primera fase del esquema respectivo según su condición de ingreso, y no se les dio medicinas de segunda línea, según la norma nacional, a pesar de que hubieran tenido exposición continua a pacientes con cepas multidrogaresistentes. Nelson, del Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos, evaluó la evolución de 185 niños con tuberculosis pulmonar con cultivo positivo y cepa resistente al menos a rifampicina e isoniacida, o contacto de un caso MDR. El mejor resultado se obtuvo en Rusia en donde curó un 92%, mientras que en Latvia, Perú y Sudáfrica sólo curó alrededor del 50%. En Rusia usaron sólo el esquema 2RHPE4R₂H₂, mientras que en los otros tres países usaron drogas de segunda línea en promedio por 12 meses⁷⁴.

Este mejor resultado con las drogas de primera línea en pacientes nunca tratados MDR o contactos de enfermos con tuberculosis MDR se explica en parte porque en los estudios de sensibilidad que usamos para decir que un fármaco es sensible o resistente utilizamos el método de las proporciones de Canetti y Grosset. Cuando decimos que una cepa es resistente, a isoniacida por ejemplo, lo que en realidad estamos diciendo es que en el frasco de cultivo en el que pusimos el antibiótico creció al menos más del 1% de colonias de las halladas en el tubo sin fármacos. Por tanto hay una cantidad grande, y en la mayoría de los cultivos por nosotros revisados es de más del 80%, de colonias que no han crecido, y que el antibiótico considerado resistente, en nuestro ejemplo la isoniacida, evitó que crecieran. Y como cada familia de fármacos tiene un punto diferente de acción sobre el *Mycobacterium tuberculosis* es factible que usados en combinación fármacos resistentes cuando son estudiados en conjunto la asociación impida el crecimiento de este bacilo. Por ello Nava⁷⁵ realizó un estudio en el que en un medio de cultivo puso las cuatro drogas de primera línea (rifampicina, isoniacida, etambutol y estreptomycin) en el que sombró una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* que al menos era MDR. Cuando ella evaluó el resultado de 100 cepas MDR encontró que el 94 % era sensible *in vitro* a esta combinación y que en el 6% catalogado finalmente como resistente la velocidad de crecimiento comparada con la de la cepa en el medio sin antibióticos estuvo sumamente retardada.

Es por este sinergismo de los medicamentos antituberculosos de primera línea, su efecto bactericida^{76,77} su mayor umbral terapéutico^{78,79} y los resultados operativos^{25,80,81} es que en estos pacientes se inició el tratamiento con las cuatro

drogas de primera línea en los nunca tratados y con estreptomycin además en los antes tratados.

A todos los TS se les mantuvo en tratamiento con los cuatro fármacos de primera línea hasta tener el resultado de la prueba de sensibilidad en que se decidía continuar con la segunda fase bisemanalmente, si la cepa era sensible a rifampicina e isoniacida. Cuando los resultados de la prueba de sensibilidad indicaban que el TS tenía una cepa multidrogoresistente o resistente a uno o más fármacos se reevaluaba cuidadosamente el caso para determinar con qué esquema seguir. Si no teníamos la prueba de sensibilidad, porque los cultivos fueron negativos, la conducta que hemos implementado en los últimos años es que manteníamos al trabajador de salud en tratamiento diario con los cuatro fármacos (rifampicina, isoniacida, etambutol y pirazinamida) hasta completar los seis meses de tratamiento.

Entre los controles si continuaba con su esputo positivo al examen directo o si en la radiografía de tórax se observaba que a pesar de estar mejor las cavidades o las lesiones extensas persistían se continuaba con el tratamiento diario, así el resultado del cultivo mostrara una cepa sensible. No tuvimos trabajadores de salud que por esta condición tuvieran que continuar con el tratamiento diariamente.

Lozano⁸¹ demostró que usar esta conducta determinaba una mejor evolución en los pacientes con tuberculosis pulmonar que continuaban con baciloscopia positiva al final del segundo mes de tratamiento. Los lineamientos de tratamiento de la tuberculosis de la Sociedad del Tórax, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y el Centro del Control de Enfermedades de los Estados Unidos, (ATS, IDSA y CDC) consideran extender la fase de continuación bisemanal cuando el cultivo de esputo al terminar los dos meses de la fase intensiva saliera positivo⁸².

Todos los pacientes, tanto del grupo de los TS como de sus controles, que fracasaron al tratamiento tuvieron tuberculosis pulmonar. Entre los controles todos los fracasos fueron casos con baciloscopia positiva, mientras que entre los TS hubo 3 (37,5%) que ingresaron al PCT con la baciloscopia negativa.

Es que la tuberculosis pulmonar tiene una mayor carga bacilar que la extrapulmonar⁵⁷ y los fracasos al tratamiento en las diferentes series ocurren casi siempre sólo en pacientes con esta localización de la enfermedad.⁸³ Entre los TS con formas extrapulmonares curó el 100%.

El que el 37,5% de los fracasos de los TS haya ocurrido en pacientes con baciloscopia negativa nos indica que probablemente ellos eran portadores de cepas multidrogaresistentes, condición diferente a la de tener baciloscopia positiva o negativa. Por dicho motivo hemos mantenido a los trabajadores de salud con la primera fase prolongada en algunos casos hasta terminar el tratamiento a pesar de no haber algunos de ellos jamás tenido expectoración o habiéndola tenido ser su esputo negativo desde el ingreso. Con ello hemos garantizado que se puedan curar.

Espinal⁸⁵ observó que en pacientes multidrogaresistentes nunca tratados aproximadamente la mitad es dado de alta curado a pesar de haber recibido el esquema 2RHPE4R₂H₂,⁸⁴

en que se mantiene a los pacientes con un tratamiento bisemanal con los dos fármacos a los que su cepa es resistente. Es que el que una persona contraiga la enfermedad depende de la exposición al bacilo,⁸⁵ como ocurre entre los TS⁸⁶, y además que sea susceptible a la enfermedad⁸⁷.

La resistencia del hombre al *Mycobacterium tuberculosis* se expresa tanto en la adquisición de la infección y en la resistencia a desarrollar la enfermedad después que la infección se ha establecido. Para la primera se conoce que la inmunidad natural juega un papel muy importante, que se puede traducir en que personas expuestas no tienen ninguna huella del contacto del bacilo, pues continúan con su tuberculina negativa⁸⁸. Ocurrida la infección se han determinado diversos genes que confieren susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad.^{89,90} Por igual debe suceder en la evolución de la misma, pues en la era preantibiótica se curaba uno de cada cuatro de los que hacía la enfermedad. Es de entonces lógico suponer que el tratamiento acompañado de la inmunidad del huésped terminó logrando que la mitad curara con dos fármacos dados dos veces a la semana a los que la cepa cultivada era resistente⁹¹. Entonces, mantener los cuatro fármacos durante todo el tratamiento y en forma diaria es una conducta aún no suficientemente evaluada que creemos explica el éxito obtenido en esta serie de TS.

Los pacientes que vuelven a hacer enfermedad tuberculosa en su mayoría hoy se conoce que es por adquirir una cepa nueva y no porque sea una recaída^{92,93}. Entre los 13 TS y sus controles antes tratados también hubo una tendencia a que los primeros curaran más, como también ocurrió con los pacientes pulmonares nuevos. Pero importante es ver que el pronóstico entre los antes curados es peor que entre los nuevos, pues en este primer grupo cuando se trató de los TS fracasó un 23,1% (3 de los 13) mientras que entre los controles un 7,7% (1 de 13). En este grupo no hubo trabajadores de salud que fallecieran pero sí entre los controles en que murió un 23,1%.

Estos resultados nos indican que estos pacientes tienen un peor pronóstico que los nunca tratados. Se ha determinado que entre los antes tratados hay una mayor probabilidad de presentar tuberculosis con cepas resistentes⁹⁴ y que el número de fármacos a los que es resistente la cepa se incrementa conforme las veces que el paciente ha sido previamente tratado.⁹⁴

Aunque no hay estudios en la literatura mundial que nos confirmen que los genes y la expresión de los mismos son diferentes en los pacientes que recaen, probablemente esto también suceda por mayor susceptibilidad de estas personas a hacer tuberculosis, lo que se traduce en más de un cuadro de la enfermedad.

Los TS recibieron mayor número de dosis de medicinas durante la primera fase que los controles, pero cuando analizamos el tiempo de tratamiento no hubo diferencia.

Los TS que ingresaron como recaídas recibieron casi el doble del número de dosis diarias que los controles (153,68 vs. 85,8), pero los que lo hicieron como fracasos recibieron menos dosis de tratamiento que los controles (104,2 vs. 115,8). Significa que para poder lograr la curación de los

TS antes tratados el esquema 1RHPE, 2RHPE, 4R₂H₂E₂ se convirtió en promedio en 1RHPE, 5RHPE, 6R₂H₂E, mientras que en los controles fue 1RHPE, 2RHPE, 6R₂H₂E₂, es decir que recibieron en promedio 3 meses más los 4 fármacos diariamente, con lo cual curaron todos y tres fracasaron.

El que los TS que ingresaron como fracasos hayan recibido casi seis meses de tratamiento menos que los controles significa que los primeros ingresaron en mejores condiciones, pues necesitaron un tiempo de tratamiento más corto para curar, aunque la diferencia no fue significativa.

Esta forma de tratar a los TS en el PCT del HNCH hace que los resultados del tratamiento de estos 154 pacientes sean mejores que los de la cohorte nacional 2005 de 30 226 pacientes nuevos tratados con 2RHPE 4R₂H₂. A nivel nacional fracasaron menos, pero fallecieron y abandonaron más. El mayor porcentaje de fracasos de los TS es porque ellos son portadores en un mayor porcentaje de cepas resistentes (55%) y multidrogoresistentes, (25%) y el que entre ellos haya fallecido menos porcentaje de pacientes que en la cohorte nacional es por el manejo dado a estos pacientes en el PCT del HNCH.

Y si comparamos los resultados del tratamiento en los TS atendidos en el PCT del HNCH con los del único reporte de la literatura en que se presenta la evolución de TS con tuberculosis, la diferencia es abismal. En esta serie de 583 pacientes diagnosticados entre 1999 y 2004 en Sudáfrica, se desconoce la información de 52 (8,9%) pacientes, por lo sólo se sabe qué pasó con los 531 casos restantes. De ellos falleció el 11% (en 9% fue por tuberculosis), terminó el tratamiento 62,9%, de los cuales al 22,2% se les consideró curados, fracasó el 0,4%, abandonó el 6,6%, y el 17% continuaba en tratamiento al momento de escribir el reporte.

Únicamente un 3% de casos era portador de cepas de tuberculosis MDR.⁹⁵ Vemos que por tener nuestra serie ocho veces más de pacientes con cepas MDR en Sudáfrica fracasan menos que entre nosotros (0,4% vs. 5,3%) pero ellos tienen un grupo más grande de fallecidos (11% vs 0,6%) de los cuales por tuberculosis falleció el 9%. A pesar de ser más los TS con baciloscopía negativa y de tener menos cruces en el esputo que sus controles no hubo diferencia en el tiempo de negativización del esputo entre ellos y sus controles. (1,17 vs. 1,27 meses).

Reacción adversa a medicamentos

No hubo diferencia en efectos secundarios relacionados al tratamiento, pero fueron un poco más elevados en ambos grupos que lo reportado en la literatura mundial, la cual describe un porcentaje entre el 3 y 6% de pacientes al que hay que suspender el tratamiento⁹⁶ mientras lo observado en nuestro estudio fue 10,6% en los TS y 12,6% en los controles.

Número de contactos con enfermedad tuberculosa

Hubo una mayor probabilidad de encontrar casos de enfermedad tuberculosa entre los contactos de los controles que entre los de los TS. (5,03% vs. 13,21%, p<0,001) Creemos que esta diferencia se debe a que más controles tenían formas contagiantes de tuberculosis que los TS. Ver Tablas 8 y 9 y la probabilidad de la transmisión del *Mycobacterium tuberculosis* guarda relación directa

con la cantidad de bacilos que hay en el aire que inhala el contacto,⁶⁹ lo que es función de la baciloscopia de su caso índice.⁹⁷ Otra probable razón es la presencia entre los TS de un elevado porcentaje (25%) de cepas de tuberculosis multidrogoresistente, pues se sabe que los contactos de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente para que hagan enfermedad tuberculosa necesitan un mayor tiempo de exposición,⁹⁸ ya que se conoce desde hace más de 40 años que las cepas resistentes a la isoniacida son menos virulentas que las sensibles.⁹⁹

Comparación de la evolución de los trabajadores de salud tratados antes y después de 1997

Nosotros hicimos la primera evaluación de los trabajadores de salud tratados en el PCT del HNCH al evaluar una cohorte de 89 atendidos entre 1982 y 1997, curando el 87,64%¹⁰⁰. También hicimos el año 1999 por primera vez una detallada evaluación de la situación de la infección y enfermedad tuberculosa entre todas las personas que laboraban en nuestro hospital.² Y desde ese momento hemos realizado evaluaciones periódicas de los TS con mayor riesgo, dentro de los cuales el grupo más expuesto es el de los médicos residentes, a quienes hemos debido tomarles PPD cada tres meses, pues al hacerles la tuberculina anual ya algunos habían presentado enfermedad tuberculosa. Con esta sencilla estrategia hemos logrado que en el período 1998-2007 de los 115 TS tratados, que forman parte de la cohorte de los 159 presentada en este trabajo, haya curado el 93,04%. Si comparamos los resultados de ambos períodos veremos que hay una tendencia a curar más en los últimos años. La importancia de este resultado radica en que durante los años evaluados en el Perú se ha incrementado la multidrogoresistencia, fundamentalmente en Lima, lo que se ha traducido en un aumento del porcentaje de los fracasos a los esquemas primarios, que de un 1% el año 1996 ha llegado a 3% el 2003.^{64,65} por lo que habría que haber esperado que la curación de los TS hubiera disminuido en los últimos años, lo que no ha sucedido.

Por tanto, proponemos que la estrategia sencilla y de bajo costo consistente en: 1. Tomar una radiografía de tórax anualmente a los TS. 2. Poner cada tres meses un nuevo PPD a los TS cuyo PPD previo haya sido negativo que tengan exposición continua y cercana a los pacientes. 3. Tomar una nueva radiografía de tórax a los TS que les convierta el PPD, es la mejor manera de detectar precozmente infección y enfermedad tuberculosa en este grupo de alto riesgo. Consideramos, a partir de los resultados aquí presentados, que ésta es la forma más adecuada hoy en el Perú para controlar las consecuencias de la transmisión intrahospitalaria de la tuberculosis.

AGRADECIMIENTOS

A los médicos, enfermeras, trabajadores del Hospital Nacional Cayetano Heredia y en especial a los pacientes y al personal de su Programa de Tuberculosis, sin los cuales no hubiera podido ser posible la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Tuberculosis en el Perú. Informe 2000. Evaluación epidemiológica y operacional del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en el Perú año 2000. Lima, Perú 2000.

2. Accinelli R, Alvarez L, Diaz J, et al. Tuberculosis among health care workers of a general hospital in Lima. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):A965.
3. Sepkowitz K. AIDS, Tuberculosis, and health care worker. *Clin Infect Dis* 1995; 20:232-242.
4. Schwartzman K, Loo V, Pasztor J, Menzies D. Tuberculosis infection among health care workers in Montreal. *Am J Crit Care Med* 1996; 154:1006-1012.
5. Konya T, Balkanli H, Canan A. Occupational tuberculosis (experiences of Buldan Chest Disease hospital). *Eur Respir J* 1997; 10 (25):88S.
6. Cuhadaroglu C, Erebel M, Tabak L, Kilicaslan Z. Increased risk tuberculosis in health care workers: a retrospective survey at a teaching hospital in a Istanbul, Turkey. *BMC Infect Dis* 2002; 2:1-4.
7. Dimitrova B, Hutchings A, Atun R, Drobniewski F, Marchenko G, Zakharova S, Fedorin I, Coker R. Increased risk of tuberculosis among health care workers in Samara Oblast, Russia: analysis of notification data. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(1):43-48.
8. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Eng J Med* 1995; 332:92-98.
9. Lutong L, Bei Z. Association of prevalence of tuberculin reactions with closeness of contact among household contacts of new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 4(3):275-277.
10. Small P, Hopewell P, Singh S, Paz A, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330:1703-1709.
11. Barnes P, Ynag Z, Preston-Martin S, Pogoda J, Jones B, Oyata M, et al. Patterns of tuberculosis transmission in Central Los Angeles. *JAMA* 1997; 278:1159-1163.
12. Van D, Borgdorff M, De Haas P, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide survey from 1993 through 1997. *J Infect Dis* 1999; 180:726-736.
13. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald J. Hospital ventilation and risk for tuberculous infection in Canadian health care workers. *Ann Intern Med* 2000; 133(10):779-789.
14. Ordway D, Costa L, Martins M, Silveira H, Amaral L, Arroz M, et al. Increased interleukin-4 production by CD8 and T cells in health-care workers is associated with the subsequent development of active tuberculosis. *Infect Dis* 2004; 190:756-766.
15. Nardell E. The role of ventilation in preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(9):S110-S117.
16. Loudon R, Romans W. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:109-111.
17. Hopewell P, Bloom B. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Murray J, Nadel J, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994:1094-1160.
18. Fennelly K. The role of masks in preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Disease* 1998; 2(9):S103-S109.
19. Rodríguez M, Madrid F. Tuberculosis pulmonar como enfermedad profesional. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(10):463-472.
20. Wells W. Aerodynamics of droplet nuclei. In: *Airborne contagion and air hygiene*. Cambridge: Harvard University Press, 1955; 13-19.

21. Barnes P, Cave D. molecular Epidemiology of tuberculosis. *N Eng J Med* 2003; 349: 1149-1155.
22. Roberts T, Beyers N, Aguirre A, Walzl G. Immunosuppression during Active Tuberculosis Is Characterized by Decreased Interferon γ and Production and CD25 Expression with Elevated Forkhead Box P3, Transforming Growth Factor α , and Interleukin 4 mRNA Levels. *Infec Dis* 2007; 195(6):870-878.
23. Accinelli R, Alvarez L, Chirinos E, Amat O, Hernandez K. Effectiveness of DOTs for New Tuberculosis Cases in Peru. *Ame J Resp Criti Care Med*. 2002; 165(8):A291.
24. Jave O. La tuberculosis multirresistente en el Perú. *Foro Salud y Observatorio del derecho a la Salud* CIES Agosto del 2003.
25. Bonilla C. Control de la tuberculosis en el Perú. MINS. Informe de Gestión 2007.
26. Canales R. Evaluación de la Estrategia Sanitaria Regional de Prevención y control de Tuberculosis. Dirección de Salud V Lima Ciudad 2007.
27. Accinelli R, Alvarez L, Valles P. Annual risk of tuberculosis infection among medical students of Universidad Peruana Cayetano Heredia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165(8):A439.
28. Fernández E. Riesgo de adquirir infección tuberculosa en estudiantes de medicina. Tesis para optar el Título de Médico cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1987.
29. Castro J, Taype C, Espinoza J, Accinelli R. Producción de TNF- α por monocitos de pacientes con formas clínicas diversas de tuberculosis y polimorfismo genético en el locus humano 308 TNF- α en el Perú. *Rev. Enfer Tórax* 2003; 46(2):81-94.
30. Bonifacio N, Saito M, Gilman R, et al. High risk for tuberculosis in hospital physicians, Peru. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:747748.
31. Maciel E, Viana M, Zeitoune R, et al. Prevalence and incidence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in nursing students in Vitoria, Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38:469472.
32. Silva V, Cunha A, Oliveira J, et al. Medical students at risk of nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:420426.
33. Alonso-Echanove J, Granich R, Lazlo A, et al. Occupational transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to health care workers in a university hospital in Lima, Peru. *Clin Infect Dis* 2001; 33:589596.
34. Do A, Limpakarnjarat K, Uthavivoravit W, et al. Increased risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection related to the occupational exposures of health care workers in Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 377381
35. Harries A, Nyirenda T, Banerjee A, Boeree M, Salaniponi F. Tuberculosis in health care workers in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 3235.
36. Kayanja H, Debanne S, King C, Whalen C. Tuberculosis infection among health care workers in Kampala, Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Jun; 9(6):686-688.
37. Seidler A, Nienhaus A, Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respiration* 2005; 2:431446.
38. Fennelly K, Iseman M. Health care workers and tuberculosis: The battle of a century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:363364.
39. Ministerio de Salud. Dirección de Salud Lima III. Plan Operativo Institucional 2007.
40. Tam C, Leung C. Occupational Tuberculosis: a review of the literature and the local situation. *Hong Kong Med J* 2006; 12:448-455.
41. Sreeramareddy C, Panduru K, Verma S, Joshi H, Bates M. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal- a hospital-based retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2008 Jan 24; 8:1-7.
42. Chou M, Sun C. Nosocomial Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Found Through Screening for Severe Acute Respiratory Syndrome. Taipei, Taiwan 2004; 53(15):321-2.
43. Díaz A, Dueñas D, Lazo M, Borroto S, González E. Tuberculosis en trabajadores de salud del Hospital Psiquiátrico de La Habana, 1997-2003. *Rev Panam Infectol* 2005; 7(3):22-26.
44. Raitio M, Tala E. Tuberculosis among health care workers during three recent decades. *Eur Respir J* 2000; 15: 304-307.
45. Estrategia Sanitaria de control y prevención de tuberculosis. Informe de Gestión 2001-2006. Ministerio de Salud 2006.
46. Ynami V, Medina S, Trigo M. Tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Daniel Alcides Carrión, años 1990-1995. *An Fac Med* 1996.
47. Rom W. Tuberculosis. Little, Brown and Company. 1st. Edition. 1996.
48. Bermejo M. Epidemiología de la tuberculosis. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2007; 30(2):7-19.
49. New York City department of health, bureau of tuberculosis control, Tuberculosis in New York City 1992: information summary. New York City: New York City department of health, 1992
50. Morehead R. Tuberculosis of the pleura. *South Med J*. 1998; 91(7):630-636.
51. García C. Tuberculosis en ancianos en un hospital general de la Comunidad de Madrid, 1994-2003 *An. Med. Interna (Madrid)* 2006; (23):4-8
52. Arciniegas W. Tuberculosis extrapulmonar: revisión de 102 casos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, 2000-2004. *Biomédica* 2006; 26:71-80
53. Flores A. Evaluación inmunológica de pacientes con tuberculosis y derrame pleural. Tesis para optar el Título de Médico cirujano. UPCH, 1983.
54. Pina J, et al. La respuesta a la tuberculina en enfermos tuberculosos. *Arch Bronconeumol* 2002; 38(12):568-573.
55. García E. Comportamiento de la tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico" durante el quinquenio 1999-2003. *Rev Cubana Med Trop* 2006; 58(3).
56. Soldá P. Frecuencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en un hospital de referencia de la provincia de Córdoba, 1991-2003. *Rev Arg Microbiol* 2005; 37: 89-91.
57. Bernabé A. Evaluación de un programa controlado de tuberculosis en un centro periférico de Lima. *Rev Med Hered* 2005; 16(2):114-119.
58. Estrategia Sanitaria de control y prevención de tuberculosis. Informe Operacional 2006. Ministerio de Salud 2006.
59. Estrategia Sanitaria de control y prevención de tuberculosis. Informe Operacional 2006. Ministerio de Salud 2005.
60. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para el control de la Tuberculosis 2005.
61. Samalvides F, Castañeda E, Poggi L. Cumplimiento al Tratamiento profiláctico de tuberculosis en estudiantes de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Tesis para optar Título de médico Cirujano, UPCH 2008.
62. Acuña C. Evaluación de criterios de aislamiento para pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar en el Servicio de Emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Tesis para optar Título de Médico Cirujano, UPCH 2003.
63. Cjuno R. Tendencia de la carga bacilar en sintomáticos respiratorios examinados con frotis positivo entre los años 1995-

1999. Hospital Quillabamba. UBASS Santa Ana la Convención. Rev. Situa 2000; 8(16):34-36.
64. Ministerio de Salud del Perú. Actualización en la atención de pacientes con tuberculosis multidrogo resistente 2005.
65. Jave O. Tuberculosis multirresistente en el Perú. Unidad Técnica TB MDR. MINSU 2007.
66. Global Tuberculosis Programme. Global tuberculosis control: WHO report 1999? WHO/CDS/CPC/TB/99.259. Geneva: World Health Organization, 1999
67. Zhang J, et al. Survival of virulent *Mycobacterium tuberculosis* involves preventing apoptosis induced by Bcl-2 upregulation and release resulting from necrosis in J774 macrophages. *Microbiol Immunol* 2005; 49(9):845-852.
68. Sly L, et al. Survival of *Mycobacterium tuberculosis* in host macrophages involves resistance to apoptosis dependent upon induction of antiapoptotic Bcl-2 family member Mcl-1. *J Immunol*. 2003; 170(1):430-437.
69. Bates J, Nardell E. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multidrug-resistance ACCP/ATS, Consensus Conference. *Chest* 1995; 108: 1690-1710.
70. Gonzalez J. Tisiología. EUDEBA 1977; pp:4-6.
71. Radzioch D, Kramnik I, Skamene E. Molecular mechanisms of natural resistance to mycobacterial infections. *Circulatory Shock* 1995; 44:115-120.
72. Kaufmann S. Immunity to intracellular microbial pathogens. *Imm Today* 1995; 16: 338-342.
73. Champs J, Bermudez L, Young L. The role of cytokines in mycobacterial infections. *Biotherapy* 1994; 7:187-193.
74. Nelson L, Schaaf H, Ozere I, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis in children: 185 cases from 4 countries. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Abstracts issue 2004, 169(7):A232.
75. Nava J, Montanez J, Agapito J, Accinelli R. Minimal Inhibitory Concentration (MIC) of the Combination of the First Line Antituberculous Drugs (rifampin, Isoniazid, Streptomycin and Ethambutol) Against 100 MDR Strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Resp Crit Care Med*, Abstracts. 2007; 175(7):776.
76. Jindani A, Aber V, Edwards E, Mitchison D. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-949
77. Mitchison D. The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66: 219-225.
78. Fox W, Ellard G, Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(2):S231-S279.
79. Tuberculosis chemotherapy including directly observed therapy. In: Iseman MD. *A clinician's guide to tuberculosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:271-321.
80. Suarez P, Floyd K, Portocarrero J. Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359:1980-1989.
81. Lozano P, Accinelli R, Chávez W, Díaz J, Martínez H, Salazar D. Comparison of Failure, Abandon and Cure Rates of Antituberculous Treatment in Patients with Positive Direct Smear at the End of the First Stage of Treatment with 2RHZE/4R2H2 between Those Who Continued Regular Therapy Against Those Who Received Prolonged Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Abstracts issue 2007; 175:779.
82. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003; 52(No. RR-11):1-77.
83. Khatri G, Frieden T. Controlling Tuberculosis in India. *N Engl J Med* 2002; 3(47):1420-1425.
84. Espinal M, Kim S, Suarez P, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000; 283:2537-2545.
85. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States. November 2004, and the IDSA Board of Directors, 2005.
86. Coni E. Instituto Nacional de Epidemiología. Tuberculosis como riesgo ocupacional 1995. *EP. TB*. 16/95.
87. Skodric V, Savic B, Jovanovic M, Pesic I, Videnovic J, Zucic V. Occupational risk of tuberculosis among health care workers at the Institute for Pulmonary Diseases of Serbia. *Int. J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(9):827-831.
88. Berrington W, Hawn T. *Mycobacterium tuberculosis*, macrophages, and the innate immune response: does common variation matter? *Immunol Rev*. 2007; 219:167-186.
89. Rosas A, Revol A, Salinas M. CD14 C (-159) T polymorphism is a risk factor for development of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2007; 196(11):1698-706.
90. Prabhu A, Selvaraj P, Yawajar M. Interleukin-12B & interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2007; 126(2):135-138.
91. Lugones M, Ramírez M, Pichs L. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2007; 45(2):1-8.
92. Van A, Warren R, Richardson M. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *NEJM* 1999; 341(16):1174-1179.
93. Small P, Shafer R, Hopewell P. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *NEJM* 1993; 328(16):1137-44.
94. Abate G, Miorner H, Ahmed O. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from re-treatment cases of pulmonary tuberculosis in Ethiopia: susceptibility to first-line and alternative drugs. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2(7):580-584.
95. Naidoo S, Jinabhai C. TB in health workers in KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, 10(6):676-282.
96. Gerberding J, Fleming, D, Snider D. Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. 2003; 52 (R-11).
97. Efraín C, Hinojosa F. Lineamientos para el manejo del paciente con tuberculosis multirresistente. *Enf Tórax*. 1997; 41(3):5-12.
98. Barrios C, Camavilca D, Carlos M. Tuberculosis en contactos de pacientes con tuberculosis multidrogo resistente del área de influencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Tesis para optar el Título de Médico Cirujano. UPCH, 2008.
99. Farga V. Hacia la erradicación de la Tuberculosis. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22: 55-67.
100. Accinelli R, Lizama O. Tuberculosis Disease and Results for 89 Health Care Workers in Lima, Peru. *Ame J Respi Crit Care Med* 1999; 159: (3) A747.

CORRESPONDENCIA

Roberto Accinelli Tanaka

robacci@terra.com.pe

Recibido: 01/11/08

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 27/12/08