

TRATAMIENTO DIRECTAMENTE OBSERVADO DE LA TUBERCULOSIS EN UN HOSPITAL DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

CLAUDIO GONZÁLEZ¹, CÉSAR SÁENZ¹, EDUARDO HERRMANN¹,
MÓNICA JAJATI¹, PAULA KAPLAN¹, DORA MONZÓN²

¹Unidad Neumotisiología, ²Departamento de Enfermería, Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires

Resumen Se describe la experiencia en la aplicación del tratamiento directamente observado de tuberculosis (TDO) en el período 1/1/1979-31/12/2009 y la comparación de los resultados obtenidos en el período 1979-1999 *versus* los de 2000-2009. En un hospital de la Ciudad de Buenos Aires, 582 pacientes HIV negativos recibieron inicialmente rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol o estreptomycin. En la segunda fase 424 de estos pacientes tratados entre 01/01/1979 y 31/12/1999 (G1), recibieron esquemas bisemanales con rifampicina/isoniazida o isoniazida/estreptomycin y otros 158 pacientes, tratados entre 01/01/2000 y 31/12/2009 (G2) recibieron un esquema bisemanal o trisemanal con rifampicina/isoniazida. Se siguieron las recomendaciones de los programas de control de la Nación y la Ciudad. Los pacientes bajo TDO tuvieron tasas de tratamiento completo más elevadas (82.8% *versus* 48.7%), ($p < 0.0001$) con respecto a otros 483, que siguieron tratamiento autoadministrado (AUTO); la edad promedio fue de 36.3 ± 15.3 años, 63.1% eran varones y 69.4% tenían nacionalidad argentina. Presentaron tratamiento previo el 8.9%, comorbilidades el 6.1% y el 70.6% de las formas pulmonares fueron confirmadas bacteriológicamente. El 9.5% presentó efectos adversos a drogas y el sexo masculino presentó mayor frecuencia de abandonos ($p = 0.004$). Con respecto al G1, en el G2 hubo menor proporción de pacientes argentinos (48.7% *vs.* 77.1%), ($p \leq 0.0001$), mayor frecuencia de comorbilidades (10.7% *vs.* 4.4%), ($p = 0.005$), de formas clínicas pulmonares con confirmación bacteriológica (95% *vs.* 87%), ($p = 0.02$) y de efectos adversos a drogas (17% *vs.* 6.6%), ($p \leq 0.0001$). Hallamos tasas de cumplimiento total elevadas en TDO (82.8%), similares a las otras publicaciones.

Palabras clave: tuberculosis, TDO, curación, éxito de tratamiento

Abstract *Directly observed treatment for tuberculosis in a Buenos Aires City hospital.* The outcomes of directly observed therapy of tuberculosis (DOT) between 1/1/1979 and 12/31/2009 were analyzed. Results obtained in the 1979-1999 period were compared with those achieved in the 2000-2009 period. In a Buenos Aires City hospital, 582 HIV negative TB patients received rifampin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol or streptomycin in the initial stage, followed by a second stage where patients were included in two groups: G1 composed by 424 patients (period 1/1/1979-12/31/1999) who received either rifampin and isoniazid or rifampin and streptomycin twice a week, and G2, with 158 patients (period 1/1/2000-12/31/2009) who received either rifampin and isoniazid twice or three times a week. National and Buenos Aires City TB Control Programs recommendations were followed. Patients who underwent DOT had higher completeness rates than those included in self-administered therapy (82.8% *vs.* 48.7%), ($p < 0.0001$). Mean age: 36.3 ± 15.3 years, males: 63.1% and 69.4% were Argentine citizens. A 8.9% had been previously treated, 6.1% had co-morbidities. A 70.6% of pulmonary cases was bacteriologically confirmed, 82.8% of them completed the treatment, while 11.5% defaulted. Adverse effects to antituberculosis drugs were observed in 9.5% of cases; male patients showed higher rates of non adherence. G2 had a lower proportion of native people (48.7% *vs.* 77.1%), ($p \leq 0.0001$), higher frequency of co-morbidities (10.7% *vs.* 4.4%), ($p = 0.005$), of bacteriologically confirmed pulmonary cases (95% *vs.* 87%), ($p = 0.02$) and more adverse effects than G1 (17% *vs.* 6.6%), ($p \leq 0.0001$). In coincidence with other experiences, this work shows high treatment success rates in patients treated under DOT strategy.

Key words: tuberculosis, DOT, cure, treatment success

En la década de 1950 se inicia la historia del tratamiento directamente observado de la tuberculosis (TDO). En 1958, Wallace Fox desde el Centro de Tuberculosis de

Madrás, India, plantea las dificultades en el control de las tomas autoadministradas de fármacos antituberculosos y propone un abordaje multidisciplinario del problema¹. Un año después, el mismo grupo de trabajo presenta una experiencia satisfactoria en pacientes ambulatorios e internados². Cuatro años más tarde, Moodie publica su vasta experiencia iniciada en la ciudad de Hong Kong, donde obtuvo buenos resultados enrolando masivamente

Recibido: 12-I-2012

Aceptado: 21-VI-2012

Dirección postal: Dr. Claudio D. González, Gándara 3132, 1431 Buenos Aires, Argentina.
Fax: (54-11) 45212764 e-mail: claudiogonzalez.57@hotmail.com

pacientes ambulatorios en la estrategia de TDO durante los primeros 6 meses de tratamiento, bajo esquemas terapéuticos de estreptomycin (S), isoniazida (H) y ácido para-amino-salicílico (PAS)³. En 1963, Canetti aplica sobre el modelo murino esquemas terapéuticos diarios e intermitentes y advierte que el tratamiento bisemanal con estreptomycin e isoniazida es efectivo para reducir sustancialmente el número de colonias en los órganos afectados⁴. Un año más tarde, el grupo de Madrás publica una experiencia única en su tiempo, demostrando que un esquema bisemanal bajo supervisión directa con S e H a altas dosis producía 94% de curaciones al finalizar los doce meses de tratamiento frente a 85% de curaciones en un grupo diario autoadministrado con esquema H/PAS⁵. En esa década, Dickinson y Mitchison prueban en medios de cultivo y en cobayos los efectos bactericidas y bacteriostáticos de la S, H, cicloserina, etionamida, etambutol (E) y pirazinamida (Z), observando en varios estudios aceptables grados de eficacia terapéutica a partir de intervalos de dosis de tres días⁶⁻⁸.

Durante las décadas de 1970 y 1980, la Sociedad Británica del Tórax, la Organización Mundial de la Salud, el Servicio de Tuberculosis de Hong Kong y el Consejo Británico de Investigaciones Médicas, realizaron experiencias de tratamiento bajo supervisión directa en Hong Kong, Singapur, África del Este y Madrás, mostrando tasas de fracasos de 1% a 5% con esquemas de 6 y 9 meses de duración y administración diaria o bien de dos o tres veces por semana⁹⁻¹³.

Además del efecto sobre las tasas de recaídas, se observó el impacto del TDO en la reducción de las tasas de resistencia bacteriana, así como su efecto positivo sobre la reducción de costos en salud con respecto a la terapia no supervisada^{2, 3, 14}.

En nuestro país, la primera experiencia que incluyó el TDO en una estrategia de Atención Primaria de la Salud data de la década de 1970 en la provincia de Chubut¹⁵. Posteriormente, el TDO fue contextualizado por los organismos internacionales de control dentro de la estrategia de Tratamiento Abreviado Estrictamente Supervisado (TAES/DOTS), involucrando además del tratamiento en sí, el compromiso político de los gobiernos, la búsqueda de casos entre sintomáticos respiratorios a través de la microscopía de esputo, la provisión suficiente y sustentable de medicación y un sistema de información y notificación de casos mediante cohortes¹⁶. En la década pasada, el Programa Nacional de Control de Tuberculosis a través del Programa VIGI+A, facilitó la capacitación de agentes de salud en todo el país sobre la estrategia TAES. A pesar de estos esfuerzos, la cobertura nacional por TDO alcanzó en el año 2008 solo al 60% de las formas pulmonares, la tasa de curación de esas formas fue del 75.7% y la tasa de abandonos del 12.2%, valores distantes del 85% de curación y menor o igual al 6% de abandonos que recomiendan los organismos internacionales de control¹⁷⁻²¹.

El objetivo primario del presente trabajo fue describir una experiencia en la aplicación del TDO en una población de pacientes HIV negativos. El objetivo secundario fue comparar los resultados obtenidos al dividir la muestra de pacientes en dos períodos diferentes de observación en los que se utilizaron diferentes estrategias de TDO.

Materiales y métodos

El presente trabajo se desarrolló en un Hospital General de Agudos de la Ciudad de Buenos Aires dotado de 450 camas y 12 326 egresos por año. Del total de dichos egresos, en promedio 60 correspondieron a TB. Entre el 01/01/1979 al 31/12/2009 se diagnosticaron 3389 casos de TB, de los que 511 pacientes (6.6%) presentaron la condición de HIV positivos y fueron excluidos del presente estudio. Los pacientes HIV negativos totalizaron 2 878 personas, de las que 1065 residían en el área programática del hospital. Los criterios para indicar TDO fueron: presentar TB pulmonar o extrapulmonar, residir en el área del hospital, ser mayores de 15 años y presentar una condición física-psíquica adecuada que les permitiera trasladarse por sus propios medios. En ningún caso se aplicaron incentivos especiales para el tratamiento y la inclusión de los pacientes fue voluntaria. Todos fueron informados, tanto por el médico tratante como por la enfermera a cargo de la supervisión de la medicación, sobre las ventajas de aplicar dicha modalidad, poniendo especial énfasis en las mayores tasas de éxitos terapéuticos y en un mejor control sobre los potenciales efectos adversos a drogas que podrían ocurrir durante el tratamiento. Con este abordaje, aceptaron ingresar en dicha modalidad 582 (54.6%) de los 1065 pacientes con TB y HIV negativos que residían en el área programática del hospital. Entre aquellos pacientes que presentaron formas pulmonares con bacteriología positiva, 58.8% (358/608) ingresaron a la modalidad de TDO. Si bien el resto de los pacientes ingresados a TDO presentaron formas pulmonares o extrapulmonares sin confirmación bacteriológica por examen directo y/o cultivo, fueron ingresados también por reunir los criterios de inclusión antes señalados, es decir, contar con capacidad de movilizarse por sus medios, residir próximos al centro de atención, tener una edad mayor a los 15 años y voluntad de participar en esa modalidad terapéutica.

Otros 483 pacientes rechazaron su inclusión en la modalidad TDO y siguieron tratamiento autoadministrado (AUTO). Los argumentos principales para el rechazo fueron: incompatibilidad entre los horarios de trabajo y los de administración de la medicación; en las mujeres con hijos, imposibilidad de dejar sus niños al cuidado de terceros para concurrir al hospital a cumplir con las tomas; en quienes debían tomar un transporte público a pesar de encontrarse a corta distancia del centro, la principal dificultad encontrada fue la de tener que afrontar los costos diarios del pasaje.

Estos pacientes, ingresados como grupo AUTO para el análisis, recibieron esquemas terapéuticos con las siguientes características: administración diaria, domiciliaria y sin supervisión por el personal de salud; utilización de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol o estreptomycin en una primera fase y en una segunda fase rifampicina e isoniazida, que se prolongaba según la forma clínica del caso, los antecedentes o no de tratamiento previo y la presencia o no de resistencias bacterianas. El grupo AUTO compartía con el TDO el uso de las mismas drogas, las características del seguimiento clínico, las dos fases de los esquemas de tratamiento y su duración total.

En cambio, el TDO utilizado en el período en estudio incluyó esquemas diarios en la primera fase e intermitentes en la segunda, siempre bajo el sistema de supervisión directa. Tanto uno como otro grupo recibieron esquemas terapéuticos de acuerdo a las normas del Programa de Control de Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires y el Programa de Control de Tuberculosis de la Nación.

En lo relativo a la atención de pacientes bajo TDO, estos concurrían en la fase inicial todos los días de lunes a sábado, en el horario de 6 a 18 horas. La medicación era administrada por la enfermera a cargo del Dispensario de Drogas asignado a tal efecto, personal que había recibido la capacitación necesaria para el desempeño de su tarea. Los días domingo los pacientes no tomaban medicación y esa toma era efectivizada al final de la fase para completar un esquema mínimo inicial de sesenta tomas. Cada paciente tenía su medicación en un vaso rotulado con su nombre y la toma quedaba registrada en la ficha de notificación respectiva. En la segunda fase, la misma modalidad operativa se aplicaba en esquemas bisemanales (martes y viernes o lunes y jueves) o bien en el esquema trisemanal los días lunes, miércoles y viernes.

Ante la falta de concurrencia igual o mayor a dos días, el personal de supervisión se comunicaba con el Servicio Social para la citación del paciente. Si se advertía un posible efecto adverso a la medicación, este evento era comunicado al médico tratante.

En referencia al seguimiento de los pacientes, tanto los que se encontraban bajo TDO como AUTO eran citados para controles médicos cada quince días, los que incluían examen físico, baciloscopias seriadas, radiografía de tórax, exámenes de sangre y/o cualquier otro método complementario considerado para ese caso clínico. Si el paciente tenía una evolución clínica favorable y mostraba negativización al menos en dos muestras de esputo obtenidas en días diferentes, al finalizar la primera fase (con un mínimo de sesenta tomas) pasaba al esquema intermitente de segunda fase. Por el contrario, si al final del segundo mes los exámenes de esputo continuaban positivos, se reevaluaba el caso con estudios de cultivo y pruebas de sensibilidad y/o otros medios complementarios de diagnóstico (biopsias, lavado bronquioloalveolar, etc). No obstante, este abordaje inicial se modificó en la última década por nuevas recomendaciones del Programa de Control de Tuberculosis de la Nación, por lo que a los pacientes que finalizaban el segundo mes de tratamiento y tenían baciloscopia positiva, se les continuaba el mismo por un mes más, siendo solicitados el cultivo y las pruebas de sensibilidad solo si la baciloscopia persistía positiva al final de ese tercer mes de tratamiento.

En la segunda fase el seguimiento era mensual y se otorgaba el alta por completamiento de tratamiento si la evolución había sido satisfactoria. En razón de que los pacientes no solían tener secreciones para realizar baciloscopias y cultivos al final del tratamiento, no se realizaba en ellos el muestreo para clasificar el caso bajo el rótulo operativo de alta por curación, por lo que dichos casos se notificaron como altas por tratamiento completado. Tanto aquellos pacientes con bacteriología al directo o cultivo inicialmente positivas que evolucionaban con negativización bacteriológica, como los que eran negativos inicialmente y persistían en esa condición hasta el final del tratamiento, tuvieron el mismo abordaje durante el período bajo estudio. Por lo expuesto, no se informaron en la presente experiencia altas por curación sino altas por tratamiento completado dentro del contexto de éxito de tratamiento de esta cohorte.

Los esquemas en primera fase incluían rifampicina (a dosis de 10 mg/kg), isoniazida (a dosis de 5-8 mg/kg), pirazinamida (a dosis de 15-25 mg/kg) y etambutol (a dosis de

15-25 mg/kg) o estreptomina (a dosis de 15 mg/kg). En la segunda fase las estrategias fueron diferentes en el tiempo. Entre 01/01/1979 y 31/12/1999 los pacientes recibieron un esquema intermitente bisemanal de isoniazida (15 mg/kg/día) más rifampicina (10 mg/kg/día) o isoniazida más estreptomina (15 mg/kg/día) y se consideraron como el Grupo 1 (G1) para el análisis. Entre el 01/01/2000 al 31/12/2009 los pacientes, considerados el Grupo 2 (G2) para el análisis, fueron asignados en forma aleatorizada a recibir un esquema bisemanal de isoniazida y rifampicina en las mismas dosis que los del G1, o bien un esquema trisemanal de isoniazida (10 mg/kg/día) más rifampicina (10 mg/kg/día). Se asignaron vasos rotulados de color rojo y verde para diferenciar ambas modalidades terapéuticas.

La administración de la medicación era de carácter gratuito y la provisión de drogas fue aportada, en general, en tiempo y forma por el Programa de Control de Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires.

Los cultivos se solicitaban inicialmente en casos de formas pulmonares con baciloscopias reiteradamente negativas, en formas extrapulmonares y en métodos complementarios de diagnóstico tales como biopsia o lavado bronquioloalveolar. Las pruebas de sensibilidad se solicitaban en las situaciones clínicas de fracaso terapéutico, recaídas, antecedentes de abandono o tratamiento previo y en el caso de presentar el paciente baciloscopias positivas al final del segundo mes de tratamiento o, con el advenimiento de nuevas recomendaciones, al tercer mes de tratamiento si dichas baciloscopias continuaban positivas. Las muestras eran remitidas a tal efecto desde el hospital al laboratorio de referencia de la Red de Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires para su procesamiento. Diferentes métodos de cultivos y pruebas de sensibilidad fueron utilizados según el período del estudio. Entre 01-01-1979 y 31-12-1999 (Grupo G1) se utilizó para cultivo el medio sólido de Lowestein-Jensen y para pruebas de sensibilidad el Método de las Proporciones de Canetti, Rist y Grosset. Para el período 01-01-2000-31-12-2009 (Grupo 2) se dispuso de medios de cultivo líquidos como el BACTEC 460-TB que acortaron los tiempos de lectura; el mismo sistema se empleó para realizar las pruebas de sensibilidad. En los casos de resultados discordantes, MR o sospecha de micobacteriosis atípica, las cepas eran derivadas al Servicio de Micobacterias del Instituto Carlos Malbrán para su evaluación final.

En aquellos pacientes que requerían drogas de segunda línea por presentar multiresistencia (MR), se obtuvieron dos instancias de provisión diferentes según el período considerado. En los pacientes del Grupo 1, comprendidos entre los años 1979-1999, las drogas para casos de MR eran importadas e ingresadas al país a través de pilotos autorizados de la aerolínea de bandera nacional. A partir del año 2000, los pacientes del Grupo 2 tuvieron acceso a esa medicación directamente a través del Programa de Control de Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires, ya sea para drogas de segunda línea importadas, como la cicloserina (CS), o producidas en el país como kanamicina (K), moxifloxacina (MFX), ácido paramino-salicílico (PAS) y etionamida (ET).

Los pacientes con antecedentes de abandono o recaídas continuaban con los mismos regímenes terapéuticos que los pacientes vírgenes de tratamiento hasta tener los resultados de sensibilidad. En casos de resistencias bacterianas, se modificaba el tratamiento y los pacientes eran tratados en forma diaria según los fármacos disponibles y los resultados de pruebas de sensibilidad.

Efectos adversos serios fueron considerados aquellos que provocaban la muerte, hospitalización o que requerían de la suspensión definitiva o transitoria de toda la medicación.

Se tomaron en cuenta las siguientes definiciones¹⁷⁻¹⁹.

a) *Alta por tratamiento completo*: pacientes con bacteriología positiva al inicio de tratamiento que realizaron el mismo en forma regular, pero que no contaban con bacteriología negativa al finalizarlo.

b) *Alta por curación*: pacientes con bacteriología positiva al inicio que realizaron tratamiento y contaron con bacteriología negativa al final del mismo.

En esta experiencia no se construyeron tasas de curación por los motivos explicados.

c) *Traslado*: paciente que es derivado de un centro de atención a otro para la continuidad de su tratamiento.

d) *Recaída*: paciente con antecedente de tratamiento finalizado que vuelve a presentar bacteriología positiva.

e) *Fracaso terapéutico*: paciente que presenta cultivo positivo persistente al quinto mes de un tratamiento.

f) *Tratamiento previo*: paciente con antecedente de haber recibido al menos 30 (treinta) días de un esquema terapéutico para TB.

g) *Alta por defunción*: tratamiento que se interrumpe por el fallecimiento del paciente.

A los efectos de evitar un sesgo en los resultados entre ambos grupos se mantuvo la definición inicial de *Abandono de Tratamiento* durante todo el período de observación, es decir, se consideró como tal a la condición del paciente que dejaba de tomar su medicación bajo TDO por 30 (treinta) o más días.

A las definiciones operativas expuestas se agregó el ítem *Error Diagnóstico* para incluir en él a los pacientes que iniciaron tratamiento empírico para TB y en cuya evolución se descartó dicha patología, se confirmó otra enfermedad causal y por lo tanto, se discontinuó el tratamiento para TB.

Los datos se presentan como media \pm desvío estándar para variables numéricas y porcentajes para variables categóricas. Para comparar proporciones en dos grupos o más grupos se utilizó prueba de χ^2 . Para comparar medias en dos grupos se utilizó prueba t de Student para muestras independientes. En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$. Los cálculos se realizaron con el *software Statistics Stata 9.2 (Stata Corp., Texas 77845 USA)*.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan los datos descriptivos sobre los pacientes provenientes del área programática del hospital que durante el período comprendido entre 1979-2009 realizaron tratamiento bajo las modalidades TDO y autoadministrada (AUTO).

El grupo de pacientes bajo TDO presentó mayor proporción de argentinos en la muestra con respecto a los de modalidad AUTO: 404 (69.4%) vs. 294 (60.9%), ($p = 0.004$), en especial por menor presencia de pacientes de nacionalidad peruana, 75 (12.9%) vs. 87 (18%), ($p = 0.02$). La segunda comunidad extranjera bajo TDO fue la boliviana y dentro de *Otras* se agruparon a pacientes de nacionalidad paraguaya, uruguaya, brasilera, chilena y en algunos casos pacientes sin especificación de su nacionalidad que, dado el tiempo transcurrido desde su alta médica, no fue posible determinar.

En aquellos pacientes en TDO se observó menor frecuencia de antecedentes de tratamiento previo: 52 (8.9%) vs. 76 (15.7%), ($p = 0.0009$), mayor proporción de formas pulmonares: 400 (68.7%) vs. 286 (59.2%), ($p = 0.001$)

y mayores tasas de confirmación bacteriológica global: 411 (70.6%) vs. 304 (62.9%), ($p = 0.01$). En formas pulmonares, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de confirmación bacteriológica de ambos grupos. Sobre 35 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* analizadas, en pacientes en TDO se observaron 3 casos de multiresistencia (MR) (8.5%) y 4 casos de MR en 39 pacientes (10.3%) bajo modalidad AUTO con cepas tipificadas como tales ($p = NS$).

El grupo en TDO tuvo menor frecuencia de efectos adversos (E.A.): 55 (9.5%) vs. 69 (14.2%), ($p = 0.01$) con respecto al grupo AUTO, tanto reversibles como irreversibles. Entre los E.A. irreversibles bajo TDO se observó un caso de hepatitis y otro de ceguera. En los pacientes en TDO con comorbilidades, la diabetes se presentó en 19 de 36 de ellos. Ocho de los 36 pacientes con comorbilidades (22.2%) y 47 de los 546 sin comorbilidades (8.6%) del grupo TDO presentaron E.A. ($p = 0.007$).

Las tasas de tratamiento completado fueron más altas en los pacientes en TDO: 482 (82.8%) vs. 240 (49.7%), ($p \leq 0.0001$) del grupo AUTO. En aquellos casos con formas pulmonares confirmadas por bacteriología, finalizaron su tratamiento bajo TDO 334 (83.5%) vs. 140 (48.9%), ($p \leq 0.0001$) de los pacientes de la modalidad AUTO. Abandonaron el tratamiento 67 pacientes en TDO (11.5%) vs. 138 de AUTO (28.6%), ($p \leq 0.0001$), con menor frecuencia de defunciones: 6 (1%) vs. 27 (5.6%), ($p \leq 0.0001$), traslados y altas por error diagnóstico.

En la Tabla 2 se presenta la comparación de variables entre los 67 pacientes que abandonaron el TDO *versus* los 482 pacientes que finalizaron el tratamiento.

Se incluyeron pacientes atendidos entre el 01/01/1979 al 31/12/1999 (Grupo 1) y entre el 01/01/2000 al 31/12/2009 (Grupo 2).

En la Tabla 3 se presenta la comparación entre el Grupo 1 y el Grupo 2. En las formas pulmonares hubo confirmación bacteriológica en 241/277 pacientes (87%) del Grupo 1 y en 117/123 (95%) del Grupo 2 ($p = 0.02$). La confirmación por cultivo de *M. tuberculosis* se observó en 7/241 pacientes en Grupo 1 (2.9%) y en 28/117 pacientes del Grupo 2 (23.9%), ($p < 0.0001$). Completaron tratamiento 359/424 pacientes del Grupo 1 (84.8%) y 123/158 (77.8%) del Grupo 2, ($p = 0.68$). Entre aquellos pacientes con formas pulmonares abiertas, las tasas de tratamiento completo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se realizaron 35 pedidos de tipificación y antibiograma, 7 en el Grupo 1 y 28 en el Grupo 2 ($p \leq 0.001$). Todas las cepas pertenecieron al Complejo *M. tuberculosis*. De ellas, 3/35 (10%) tenían MR, todas de tipo primaria (es decir, en pacientes sin tratamiento previo), 1 en el Grupo 1 (resistencia a RHSZ) y 2 en el Grupo 2 (resistencia a RHZ y a RHSZ, $p = 0.88$ entre ambos grupos). El paciente

TABLA 1.— Descripción de la muestra de pacientes en tratamiento directamente observado (TDO) vs. pacientes bajo la modalidad autoadministrada (AUTO)

Variables	TDO n = 582	AUTO n = 483	p
Promedio de edad	36.3 ± 15.3 años	34.18 ± 17.4 años	0.87
Sexo masculino	367 (63.1%)	282 (58.4%)	0.11
Nacionalidad			
Argentina	404 (69.4%)	294 (60.9%)	0.004
Peruana	75 (12.9%)	87 (18%)	0.02
Boliviana	39 (6.7%)	36 (7.5%)	0.72
Otras [#]	64 (11%)	76 (15.7%)	0.02
Comorbilidades	36 (6.1%)	34 (7%)	0.66
Tratamiento previo	52 (8.9%)	76 (15.7%)	0.0009
Formas clínicas pulmonares	400 (68.7%)	286 (59.2%)	0.001
Confirmación bacteriológica global	411 (70.6%)	304 (62.9%)	0.01
Confirmación			
bacteriológica en formas pulmonares	358 (89.5%)	250 (87.4%)	0.46
Efectos adversos a drogas (E.A.)*	55 (9.5%)	69 (14.2%)	0.01
Gastrointestinales	23 (3.9%)	35 (7.2%)	0.02
Hepatitis	22 (3.7%)	22 (4.5%)	0.63
Neurológicos leves	14 (2.4%)	11 (2.3%)	0.94
Rush/prurito	11 (1.8%)	13 (2.3%)	0.50
Ictericia	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0.75
Oculares	2 (0.3%)	0	-
Otros	5 (0.5%)	6 (1.2%)	0.75
E.A. irreversibles	2 (0.3%)	13 (2.7%)	0.002
Altas			
Fin de tratamiento	482 (82.8%)	240 (49.7%)	< 0.0001
Fin de tratamiento en formas pulmonares	334 (83.5%)	140 (48.9%)	< 0.0001
Abandonos	67 (11.5%)	138 (28.6%)	< 0.0001
Defunciones	6 (1%)	27 (5.6%)	< 0.0001
Traslados	26 (4.5%)	71 (14.7%)	< 0.0001
Error diagnóstico	1 (0.17%)	7 (1.1%)	0.04

[#]Otras nacionalidades: paraguaya, uruguaya, brasilera, coreana, chilena y sin especificar. *E.A. entre los pacientes con comorbilidades, 8/36, (22.2%) y E.A. entre los pacientes sin comorbilidades, 47/546, (8.6%), (p = 0.007).

TABLA 2.— Comparación entre pacientes con abandono (n = 67) y tratamiento completo (n = 482).

Variables	Abandono (n = 67)	Finalización de tratamiento (n = 482)	p
Sexo masculino	53 (79.1%)	294 (61%)	0.004
Nacionalidad argentina	46 (68.6%)	337 (69.9%)	0.83
Comorbilidades	1 (1.5%)	29 (6.0%)	0.21
Tratamiento previo	10 (14.9%)	40 (8.3%)	0.07
Efectos adversos	8 (11.9%)	43 (8.9%)	0.42

del Grupo 1 negativizó el cultivo y finalizó tratamiento con las drogas de segunda línea disponibles en aquel período; de los pacientes del Grupo 2, uno abandonó el esquema de kanamicina, moxifloxacino, etambutol, cicloserina y

etionamida instaurado y no pudo ser recuperado y el restante paciente recibió el alta por traslado y volvió a su país de origen. Ninguno de los tres casos fue clasificado como fracaso terapéutico ya que los resultados de las

TABLA 3.— Comparación de resultados entre ambos grupos bajo TDO

	Grupo 1 (01/01/1979-31/12/1999) (n = 424)	Grupo 2 (01/01/2000-31/12/2009) (n = 158)	p
Edad (años)	36.5 ± 15.6	35.7 ± 14	0.69
Sexo masculino	262 (61.7%)	105 (66.4%)	0.30
Nacionalidad			
Argentina	327 (77.1%)	77 (48.7%)	< 0.0001
Peruana	20 (4.7%)	55 (34.8%)	
Boliviana	22 (5.1%)	17 (10.7%)	
Otras	55 (12.9%)	9 (5.6%)	
Tratamiento previo	35 (8.2%)	17 (10.7%)	0.44
Esquemas terapéuticos	R2H2 (n = 302)	R2H2 (n = 79)	
en segunda fase [#]	H2S2 (n = 122)	R3H3 (n = 79)	
Comorbilidades	19 (4.4%)	17 (10.7%)	0.005
Diabetes	11 (2.59%)	8 (5.06%)	0.24
Formas clínicas pulmonares	277 (74%)	123 (82.9%)	0.005
Confirmación bacteriológica global	277 (65.3%)	134 (84.8%)	< 0.0001
Confirmación bacteriológica en formas pulmonares	241/277 (87%)	117/123 (95%)	0.02
Efectos adversos a drogas	28 (6.6%)	27 (17%)	< 0.0001
Altas			
Fin de tratamiento	359 (84.6%)	123 (77.8%)	0.68
Fin de tratamiento en formas pulmonares positivas	235 (84.8%)	99/123 (80.4%)	0.25
Abandonos	48 (11.3%)	19 (12.0%)	0.82
Defunciones	5 (1.1%)	1 (0.6%)	0.48
Traslados	12 (2.8%)	14 (8.8%)	0.003
Error diagnóstico	0 (0%)	1 (0.6%)	0.27

[#]: referencia a drogas utilizadas en esquemas terapéuticos: R2H2, rifampicina e isoniazida dos veces por semana; H2S2, isoniazida y estreptomycinina dos veces por semana; R3H3, rifampicina e isoniazida tres veces por semana.

pruebas de sensibilidad se obtuvieron antes de que la persistencia de la bacteriología positiva se prolongara hasta los cinco meses.

No se registraron en esta experiencia casos de fracaso terapéutico.

Discusión

Un primer punto de interés en este trabajo se refiere a la cobertura de TDO en aquellos pacientes con TB pulmonar abierta. Según datos sobre una muestra parcial del Programa de Control de TB de nuestro país, un 60% de todos los pacientes con formas pulmonares bacilíferas fueron incluidos en la táctica TDO en el año 2008, valor que desciende al 27% en la Provincia de Buenos Aires y 37% en la ciudad de Buenos Aires. En nuestra experiencia, más de la mitad (58.8%) de los

pacientes con formas pulmonares abiertas ingresaron a la modalidad de TDO.

Los principales obstáculos para el inicio de TDO pudieron obedecer a dos tipos de factores: unos, relacionados con el paciente y otros, con el sistema de salud. La presencia de pacientes en condiciones de vulnerabilidad social, esto es, condiciones de alojamiento precaria y/o transitoria, inestabilidad laboral y muchas veces pérdida del vínculo familiar, dificultó la aplicación de la táctica TDO en nuestra área de influencia. Entre las limitaciones del sistema de salud para incluir pacientes en TDO se mencionan las mismas que obstaculizan su seguimiento y los controles posteriores al alta médica, esto es, la escasez de recursos humanos, especialmente en el sector de trabajadores sociales y enfermería, el desinterés de algunos trabajadores de la salud por esa táctica y las barreras emergentes de no poder contar con un grupo interdisciplinario sólido, bien capacitado y con fuerte

presencia de profesionales en el campo de las ciencias sociales aplicadas a la salud.

Un segundo aspecto de interés lo constituye el hecho que el 89.5% de los casos de TB pulmonar en TDO fueron confirmadas bacteriológicamente, valor superior al 70% de la estadística nacional y 71.5% de la ciudad de Buenos Aires, ambos para el año 2009²². Creemos que estas diferencias se explican por un alto porcentaje en nuestro trabajo de formas cavitadas, sensiblemente mayor, por ejemplo, a las de la estadística nacional (69.7% vs. 47.0%)²².

Cuando los resultados de la estrategia TDO son comparados con los de aquellos pacientes que rechazaron la misma y optaron por la modalidad terapéutica autoadministrada, se observa una tasa de tratamiento completado menor en esta última (49.7% vs. 82.8%), ($p = < 0.0001$), tasas de abandono mayores al doble de la modalidad TDO y mayor número de defunciones y traslados. En el análisis de la muestra de pacientes bajo la modalidad autoadministrada se advierten diferencias estadísticamente significativas frente a la de TDO, como mayor número de extranjeros, en especial de nacionalidad peruana, mayor frecuencia de tratamientos previos de efectos adversos a drogas, en especial irreversibles y mortalidad elevada. Este particular contexto nos hace suponer que estos pacientes altamente vulnerables hubieran obtenido mejores resultados con la aplicación de la estrategia supervisada que prioriza una relación más estrecha con el paciente a través del acompañamiento en la toma de medicación en tiempo y forma y la detección precoz de efectos adversos.

Cuando nuestras tasas de tratamiento completado en las formas pulmonares se comparan con las del Programa Nacional, nuestra experiencia alcanza el 83.5% frente al 75.7% notificado a nivel nacional¹⁸. Otras experiencias nacionales e internacionales muestran tasas de completamiento semejantes. En dos trabajos que resumen parte de la experiencia de la Provincia de Buenos Aires, Chirico y col. observaron en aquellos municipios con aplicación de TDO mayor o igual al 65%, porcentajes de curación del 85.7% y abandonos del 8.8%, diferencias estas estadísticamente significativas frente al 67.6% y 21.8%, respectivamente, registrados en aquellos municipios con aplicación de TDO igual o menor al 64%^{23, 24}.

En uno de los primeros trabajos nacionales publicados en revistas indexadas, Doyle y col. completaban 12 a 18 meses de tratamiento en 67/99 pacientes ingresados bajo TDO en modalidad intermitente, con 12 abandonos²⁵.

La experiencia de Lago y col. en la provincia del Chubut alcanzó 82% de tratamiento completado¹⁵. Por último, en una revisión de estudios internacionales seleccionados, Chaulk y col. reportan 86% de tasas de finalización de tratamiento sin el aporte de incentivos especiales²⁶.

Con referencia a las comorbilidades registradas, se observa entre ellas una mayor frecuencia de diabetes. Se

advierte asimismo una relación significativa entre la presencia de comorbilidades y la aparición de efectos adversos, asociación ya observada en otras experiencias^{27, 28}.

En los períodos de tiempo que se compararon no se observaron diferencias significativas en la edad y sexo. No obstante, se observó mayor frecuencia de comorbilidades en el Grupo 2 (2000 a 2009), aunque la distribución cualitativa de las mismas (diabetes y no diabetes) no alcanzó significación estadística. En dicho grupo se advirtió que más del 50% de los pacientes eran de nacionalidad extranjera, situación no observada en el Grupo 1 (1979 a 1999), donde la mayoría de los pacientes pertenecían a la nacionalidad argentina (77.1% vs. 48.7%). Este hallazgo se explicaría por la presencia de una fuerte corriente migratoria hacia nuestro país de pacientes, especialmente desde el Perú, registrada desde la década de 1990 y sostenida hasta nuestros días. No obstante estas diferencias poblacionales, la pertenencia a una u otra nacionalidad no se relacionó con diferencias significativas en las tasas de tratamiento completado o de abandonos.

Como uno de los puntos centrales de este trabajo, no se apreciaron diferencias significativas de tasas de tratamiento completado o tasas de abandonos entre quienes recibían un esquema intermitente bisemanal en segunda fase (Grupo 1) o un esquema bisemanal o trisemanal en dicha fase (Grupo 2.) La tasa de tratamiento completo en Grupo 1 fue del 84.6% vs. 77.8% de Grupo 2, ($p = 0.68$) y la tasa de abandono en Grupo 1 fue del 11.3% vs. 12% de Grupo 2 ($p = 0.82$).

Con respecto a los traslados, creemos que el mayor número de pacientes trasladados del Grupo 2 se relacionó con el mayor número de extranjeros en esa muestra que solían regresar a su país por motivos familiares.

En este trabajo, los pacientes tratados entre 2000 y 2009 tuvieron porcentajes significativamente mayores de confirmación bacteriológica que los tratados entre 1979 y 1999 (84.8% vs. 65.3%) y en lo atinente a cultivo, tipificación y pruebas de sensibilidad, 28 de los 35 pedidos totales realizados correspondieron al periodo 2000 a 2009. De las 28 muestras, 17 pertenecían a pacientes con tratamiento previo y el resto a pacientes con otras indicaciones de pedido de estos estudios. La optimización en el uso del recurso de cultivo, tipificación y pruebas de sensibilidad entre 2000 y 2009 podría explicarse por el hecho de que a partir del año 2000 la Red de Atención de la TB de la Ciudad de Buenos Aires ya contaba con sistemas de cultivos rápidos (BACTEC 460 MB), que reducen el tiempo de espera de resultados y por ende, agilizan la toma de decisiones. Por el contrario, entre 1979 y 1999 solo 8 muestras sobre 35 pacientes con tratamiento previo fueron procesadas con aquel objetivo, lo que expresaría un manejo basado más en la respuesta clínica que en la bacteriología en pacientes con recaída o bien en un subregistro en dichos pedidos y/o resultados. No obstante, el hallazgo de que sobre 52 pacientes con tratamiento

previo en el Grupo TDO solo se hayan pedido 35 estudios de cultivo y pruebas de sensibilidad, sugiere que dicha indicación médica no fue aplicada sistemáticamente.

Cuando se describen los efectos adversos a drogas, se advierte una frecuencia significativamente mayor en el Grupo 2000-2009. En el análisis de posibles factores causales, podría relacionarse a la mayor frecuencia de comorbilidades, pero la pertenencia a una determinada nacionalidad o sexo no parecieron influir en dicho resultado.

En nuestro trabajo, al comparar ambos grupos bajo estudio, se halló que los varones presentaban tasas de finalización de tratamiento menores y mayor frecuencia de abandonos. El hallazgo de mayor frecuencia de abandonos entre pacientes del sexo masculino ya ha sido observado en la literatura y coincide con lo informado por el Programa de Control de TB de la Nación²².

Una de las principales debilidades de esta experiencia resultó de nuestra imposibilidad de obtener tasas de recaídas entre los pacientes que completaron su tratamiento bajo TDO. Dicha limitación se explica por los mismos motivos que obstaculizaron la inclusión de pacientes en esa táctica: la falta de recursos humanos sustentables en el campo de los trabajadores sociales que hubiera permitido un seguimiento post-alta adecuado y, además, en el carácter de vulnerabilidad social de muchos de nuestros pacientes del área, que una vez completado su tratamiento se trasladaban a otros puntos del país o del exterior, dificultando un seguimiento posterior adecuado. Un segundo punto a considerar es la posibilidad de algún tipo de subregistro de datos, en especial en la presencia de comorbilidades, especificación de la nacionalidad o efectos adversos, defecto frecuente en trabajos de tipo retrospectivo que imposibilitan muchas veces el contacto con los pacientes para ratificar o rectificar la información contenida en las fichas de registro.

Como un aspecto positivo, esta experiencia, tanto por el período de años de inclusión como por el número de pacientes incluidos, resulta una de las más completas realizadas en la ciudad de Buenos Aires.

A pesar de los esfuerzos, nuestras limitaciones persisten. El informe del Grupo de Estudio en Quimioterapia y Quimioprofilaxis en el Control de la TB de la Organización Mundial de la Salud, en 1957, mantiene aún toda su vigencia:

“...la investigación, con el empleo de las disciplinas de las ciencias médicas y sociales, es requerida urgentemente en aquellas cuestiones concernientes a la confiabilidad de los pacientes que se autoadministran drogas por un largo período...”²⁹.

En síntesis, este trabajo presenta una experiencia en la aplicación de la táctica TDO en un hospital de la ciudad de Buenos Aires entre 1979 y 2009 con altas tasas de confirmación bacteriológica y al igual que otras experiencias, tasas de tratamiento completado más altas

que en pacientes bajo la modalidad autoadministrada, mayores tasas de abandono en el sexo masculino y mayor proporción de efectos adversos en pacientes con comorbilidades.

Agradecimientos: los autores quieren agradecer a la Dra. Marina Khoury por su colaboración en el análisis estadístico del presente trabajo.

Conflictos de interés: los autores no declaran conflictos de interés alguno.

Bibliografía

1. Fox W. The problem of self-administration of drugs; with particular reference to pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1958; 39: 269-74.
2. Home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull Wild Hlth Org* 1959; 21: 51-144.
3. Moodie AS. Mass ambulatory chemotherapy in the treatment of tuberculosis in a predominantly urban community. *Am Rev Resp Dis* 1967; 95: 384-97.
4. Canetti G, Grumbach F, Grosset J. Long-term, two-stage chemotherapy of advanced experimental murine tuberculosis with intermittent regimens during the second stage. *Tubercle* 1963; 44: 236-40.
5. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis; *Bull Wild Hlth Org* 1964; 31: 247-71.
6. Dickinson JM, Mitchison DA. In vitro studies of the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle* 1966; 47: 236.
7. Dickinson JM, Ellard GA, Mitchison DA. Suitability of isoniazid and ethambutol for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. *Tubercle* 1968; 49: 351-65.
8. Dickinson JM, Mitchison DA. Observations in vitro on the suitability of pyrazinamide for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle* 1970; 49: 389-96.
9. Humphries M. Tuberculosis: history of directly observed therapy. *The Lancet* 1995; 346: 380.
10. Miceli IP. Quousque tandem?. Tratamiento autoadministrado en tuberculosis. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 553-6.
11. British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 1976; 2: 1102-4.
12. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 727-35.
13. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1339-42.
14. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in Tuberculosis. *N England J Med* 1994; 330: 1179-84.
15. Lago JJ, Bensimón M, Villalba JC, García LB, Callejas D. Tratamiento Supervisado de la Tuberculosis integrado a los Servicios Generales de Salud en la Provincia de

- Chubut. Actas del XVI Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología, p 119-124, Córdoba, Argentina, 1977.
16. Organización Panamericana de la Salud (OPS). ¿Qué es el DOTS/TAES?. Guía para comprender la estrategia de lucha antituberculosa recomendada por la OMS y conocida como estrategia DOTS/TAES. *Washington OPS/OMS*, 1; 999: 7. En: <http://www.paho.org/spanish/dd/pub/Tuberculosis-55.pdf>; consultado el 19/07/2011.
 17. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS). Programa Nacional de Tuberculosis. Normas Técnicas 2008. En: <http://www.anlis.gov.ar/inst/iner/archivos/Normas2008Tuberculosis.pdf>; consultado el 19/07/2011.
 18. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS). Tuberculosis. Resultados del tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar ED +. República Argentina 1980-2008. En: http://www.anlis.gov.ar/inst/iner/archivos/Resultados_TratamientoTB_08.pdf; consultado el 19/07/2011.
 19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Treatment of tuberculosis guidelines for National Programmes, fourth edition, 2010. En: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf; consultado el 19/07/2011.
 20. American Thoracic Society. Guidelines for short-course tuberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 611-4.
 21. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. Proseguir la expansión y mejora de un DOTS de calidad. En: <http://www.who.int/tb/dots/es/>; consultado el 19/07/2011.
 22. ANLIS, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. Período 1980-2009. En: http://www.anlis.gov.ar/inst/iner/archivos/NotificaciónTB_09.pdf; consultado el 19/07/2011.
 23. Chirico C, Kuriger A, Fernández H, Morcillo N. Tuberculosis en la Región Sanitaria V de la Provincia de Buenos Aires. Análisis de su tendencia entre 1984 y 1996. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 332-8.
 24. Chirico C, Kuriger C, Etchavarria M, Casamayor L, Morcillo N. Evaluación del tratamiento antituberculoso en la Zona Norte del conurbano bonaerense. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 131-5.
 25. Doyle JA, Lambertini A y Dolmann A. Intermittent chemotherapy with three drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1970; 51: 397-402.
 26. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *JAMA* 1998; 279: 943-8.
 27. ATS. An official ATS statement. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Crit Care Med* 2006; 174: 945-52.
 28. Sharma PK, Balamuruan A, Saha PJ, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical immunogenic risk factors for the development of hepatitis during antituberculosis treatment. *Am J Crit Care Med* 2002; 166: 916-9.
 29. Study Group on Chemotherapy and Chemoprophylaxis in Tuberculosis Control. *WHO tech Rep* 1957; 141.

‘Dieu est ou n’est pas’ Mais de quel côté pencherons nous? Pesons le gain et la perte, en prenons croix que Dieu est. Estimons ces deux cas : si vous gagnez, vous gagnez tout ; si vous perdez, vous ne perdez rien. Gagez donc qu’il est, sans hésiter.

‘Dios está o no está’ ¿De que lado inclinarse ? Pese-mos lo ganado contra lo perdido, tomando que Dios está. Consideremos estos dos casos: si se gana, se gana todo; si se pierde, no se pierde nada. Juguemos entonces que Dios está, sin titubear.

Blaise Pascal (1623-1662)

Pensées- Pascal’s wager