

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN UN ÁREA URBANA DE BAJA PREVALENCIA. CUMPLIMIENTO Y NEGATIVIZACIÓN BACTERIOLÓGICA

CARINA STOFFEL¹, ROSANA LORENZ², MARTA ARCE³, MARINA RICO³, LILIANA FERNÁNDEZ³, MARÍA S. IMAZ²

¹Programa de Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis de Santa Fe, Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe,

²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni, ANLIS Carlos G. Malbrán, Santa Fe,

³Hospital Provincial Gumersindo Sayago, Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe, Argentina

Resumen Varios factores podrían relacionarse con la demora en la negativización bacteriológica de la tuberculosis pulmonar (TBp), aun con adecuado tratamiento. Para determinar su papel en la negativización bacteriológica al segundo mes de tratamiento, se analizaron retrospectivamente las características clínicas, demográficas, radiológicas, microbiológicas y terapéuticas de 196 casos nuevos de TBp con baciloscopia positiva bajo tratamiento directamente observado (TDO) en un área urbana de baja prevalencia de TB (tasa notificada: 14.9 casos/100 000 habitantes, 2010-2011). El porcentaje de pacientes con exámenes bacteriológicos fue 79.1% (155/196) al segundo mes y 74.7% (121/162) al final del tratamiento; aquellos con comorbilidades o que realizaban TDO en servicios con laboratorio tuvieron porcentajes significativamente mayores. La alta carga bacilar (*OR* 13.8, 95% IC 1.8–108.0) y la diabetes (*OR* 7.4, 95% IC 2.0–27.0) se asociaron a la persistencia de baciloscopia positiva; la presencia de cavernas (*OR* 4.6, 95% IC 1.1-20.5) y diabetes (*OR* 3.3, 95% IC 1.1-10.5) se relacionaron con la persistencia del cultivo positivo. La sensibilidad de la baciloscopia con respecto al cultivo positivo al segundo mes de tratamiento fue 63.9% (23/36) y su especificidad 82.4% (98/119); el limitado valor predictivo de la baciloscopia sobre los resultados del cultivo evidencia la necesidad de encontrar otros marcadores de esterilización del esputo. La identificación de los factores asociados a la persistencia de la infecciosidad contribuye al cuidado de pacientes y a la asignación de recursos. La prolongada infecciosidad de los pacientes diabéticos indicaría la necesidad de rever las estrategias de control de la TB.

Palabras clave: tuberculosis pulmonar, tratamiento, negativización bacteriológica

Abstract *Treatment of pulmonary tuberculosis in a low-prevalence urban area. Compliance and sputum conversion.* Several factors could be responsible for a delay in bacteriological conversion of sputum in patients with pulmonary tuberculosis (pTB) even under proper treatment. We aimed to determine those factors associated with follow-up test compliance and bacteriologic conversion at month two of treatment in patients with pTB who were receiving directly controlled treatment (DOT) in an urban area with low TB burden (notification rate: 14.9 cases/100 000, 2010-2011). We retrospectively analyzed the clinical, demographic, radiological, microbiological and therapeutic characteristics of 196 new smear-positive pTB cases. The proportion of patients who underwent bacteriological examination was 79.1% (155/196) and 74.7% (121/162) at the second and last month of treatment. Smear examinations were significantly more frequent in patients with co-morbidities or receiving DOT in health facilities with laboratory access.. Diabetes (*OR* 17.4, 95% CI 2.0 – 27.0) and high smear grade (*OR* 13.8, 95% CI 1.8 – 108.0) were highly associated with persistent positive smears. Cavitation (*OR* 4.6, 95%, CI 1.1-20.5) and diabetes (*OR* 3.3, 95% CI 1.1-10.5) were associated with persistent positive cultures. Smear examination results at two months of treatment indicated a sensitivity of 63.9% (23/36) and a specificity of 82.4% (98/119) in relation to culture. The limited predictive value of smear examination relative to culture results indicated the need to find other markers for sputum conversion. Identification of risk factors associated with persistent sputum positivity could contribute to patient care and resource allocation. Prolonged infectiousness in patients with diabetes could indicate the need to review TB control strategies.

Key words: pulmonary tuberculosis, therapy, bacteriological conversion

Bajo la estrategia de tratamiento directamente observado (TDO) de la tuberculosis pulmonar (TBp), los controles bacteriológicos periódicos de los pacientes son

un componente esencial de su seguimiento. Después del inicio de un tratamiento adecuado, el número de bacilos decrece rápidamente en un importante número de casos¹⁻³; por este motivo, la negativización de la baciloscopia al segundo mes de tratamiento es un indicador de la marcha del tratamiento. Se ha evidenciado que la falla en la conversión bacteriológica al segundo mes de tratamiento es un predictor de la infectividad del paciente, del fracaso del tratamiento y de las recaídas⁴⁻¹³. Sin

Recibido: 20-V-2013

Aceptado: 3-IX-2013

Dirección postal: Dra. María S. Imaz, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni, Blas Parera 8260, 3000 Santa Fe, Argentina

e-mail: suimaz@yahoo.com

embargo, se ha mostrado¹⁴⁻¹⁷ que el tiempo de negativización de la baciloscopia y el cultivo están influenciados por ciertos factores clínicos, responsables de la demora en la conversión bacteriológica aun cuando los pacientes estuvieran llevando a cabo un tratamiento adecuado. Por tanto, la identificación de los factores asociados al retraso en la conversión es muy importante para la evaluación de las políticas de control de TB y la asignación de los recursos en salud pública. En numerosos trabajos se han estudiado las variables asociadas a la negativización bacteriológica, pero sólo unos pocos emplearon el cultivo o consideraron como predictores a ciertas comorbilidades, como el alcoholismo, el tabaquismo, la diabetes o el HIV¹⁵⁻¹⁷; adicionalmente, los resultados de algunos de ellos han sido inconsistentes^{15, 16}.

De acuerdo a las normas del Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCTB) de la Argentina, el resultado de la baciloscopia al final del segundo mes de la fase intensiva de tratamiento determina si el régimen de quimioterapia puede ser cambiado a la fase de continuación (cuando el resultado de la baciloscopia es negativo) o si el paciente debe prolongar un mes más el tratamiento de la primera fase (cuando el resultado de la baciloscopia es positivo). En este último caso, además, la muestra debe remitirse para cultivo y prueba de sensibilidad adelantándose, de este modo, la identificación de fracaso debido a TB multiresistente (MR). Por otro lado, el control al finalizar el cuarto mes o posteriormente permite decidir si completar la quimioterapia o, en caso de fracaso, colocar al paciente bajo un régimen de retratamiento¹⁸. Dado, por tanto, que el seguimiento bacteriológico determina decisiones sobre el tratamiento bajo TDO es muy importante que este monitoreo se cumpla estrictamente. Sin embargo, los datos de supervisión directa de una muestra de servicios de salud de todo el país realizada en 2003 mostraron que menos de la mitad de las tarjetas de tratamiento de los pacientes tuberculosos bajo TDO tenían consignado, al menos, el resultado de la baciloscopia de control del segundo mes (Sergio Arias, comunicación personal). La ausencia de expectoración de los pacientes y las dificultades en los mecanismos de referencia y contrarreferencia entre el centro de salud en el que el paciente recibía el tratamiento y el laboratorio fueron las causas más frecuentemente indicadas para explicar estos bajos porcentajes de seguimiento bacteriológico. Estas dificultades se ven incrementadas en las grandes ciudades, y pueden ser aún mayores en áreas donde la incidencia de la enfermedad es relativamente baja y por tanto el mantenimiento de servicios especializados con experiencia es difícil^{19, 20}. El Hospital Provincial Gumersindo Sayago (HS) es referencia regional de los casos de TB; se encuentra ubicado en un área urbana densamente poblada, la ciudad de Santa Fe, con más de 500 000 habitantes, dentro del Departamento La Capital, con una baja tasa de notificación de TB (14.9

casos TB/100 000 habitantes para el bienio 2010-2011)²¹. Cuando se diagnostica un caso de TB en este hospital mediante baciloscopia, el paciente inicia tratamiento supervisado en el servicio de salud más cercano a su domicilio; y es evaluado clínicamente una vez por mes en el hospital por un médico del servicio. Los datos de las supervisiones periódicas a los servicios de atención primaria del área mostraron que, si bien en 2003, en concordancia con los datos nacionales, el porcentaje de pacientes que tenía consignado en la tarjeta de tratamiento el resultado de la baciloscopia del segundo mes post-quimioterapia era muy bajo (44%), este porcentaje se fue incrementando hasta el 75% en 2012. Para conocer la frecuencia de los controles bacteriológicos realizados y evaluar factores asociados con la ausencia del seguimiento, se decidió realizar un estudio retrospectivo en los pacientes de TB con baciloscopia positiva diagnosticados en el HS y que estuvieran realizando TDO en los servicios más cercanos a sus domicilios. Se recolectó información socio-demográfica, clínica, radiológica y bacteriológica de estos pacientes para explorar la frecuencia de la conversión bacteriológica por baciloscopia y cultivo a los dos meses de tratamiento e identificar posibles predictores de la demora en la negativización.

Materiales y métodos

Según lo establecen las políticas sanitarias de la provincia, a partir del año 2000, ante el diagnóstico de TB en el HS, el paciente debe ser notificado al Programa de Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis de Santa Fe (PERTSF), iniciar TDO en el servicio de salud más cercano a su domicilio (centro de salud u hospital) y ser evaluado mensualmente en el HS, por lo que toda la información clínica, radiológica y bacteriológica relativa al seguimiento de los pacientes queda registrada en su Historia Clínica (HC). Adicionalmente, en el centro de salud cada paciente tuberculoso que recibe TDO, cuenta con una tarjeta de tratamiento que es un registro dinámico y funcional que permite identificar al enfermo y sus contactos, su estado bacteriológico, evolución e intolerancia a los medicamentos entre otras características. Así, unos días antes de la evaluación mensual hospitalaria del tratamiento, un personal del centro solicita al paciente una muestra de catarro, la que es remitida para estudios bacteriológicos a uno de los laboratorios de la red provincial designado para ese servicio. Dicho laboratorio puede estar ubicado dentro del mismo servicio (para los hospitales) o fuera del mismo (en uno de los hospitales base del que depende el centro). Algunos de estos laboratorios en los que se realizan las baciloscopias derivan todos los esputos para cultivo al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Emilio Coni, lo que ofreció una importante oportunidad para evaluar la conversión bacteriológica por baciloscopia y cultivo.

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó todos los casos de TBp sin tratamiento previo anti-TB diagnosticados consecutivamente por baciloscopia positiva de esputo en el HS desde enero de 2000 hasta diciembre de 2010. Los mismos debían haber realizado sus controles clínicos y radiológicos mensualmente en el HS y cumplido con el tratamiento estandarizado según las normas de PNCTB bajo la modalidad estrictamente supervisada en centros de atención cuyas muestras de seguimiento bacteriológico fueran procesadas mediante baciloscopia y cultivo.

Los criterios de exclusión fueron fallecimiento, abandono o traslado del paciente para su control clínico antes del inicio de la quimioterapia. También fueron excluidos aquellos pacientes en los que, debido a intolerancia a los medicamentos, se debió modificar el esquema estandarizado de tratamiento. Los pacientes en los que este esquema debió ser cambiado a causa de la identificación de resistencia fueron incluidos, pero la información sobre su seguimiento fue sólo considerada durante el período en que recibieron el tratamiento estandarizado.

Los datos sobre el perfil demográfico, lugar de residencia, comorbilidades (diabetes mellitus (DM), coinfección con HIV, neoplasias, tratamiento prolongado con corticoides), abuso de alcohol, adicción a drogas administradas parenteralmente, tabaquismo, presentación clínica y hallazgos radiológicos y bacteriológicos (incluyendo prueba de sensibilidad) al momento del diagnóstico, así como todos los detalles del seguimiento clínico, radiológico y bacteriológico del tratamiento y resultado final del mismo, se obtuvieron de la base de datos del PERTSF, de las HC hospitalarias de los pacientes y de los registros del laboratorio del INER E. Coni. Se registró, además, si el lugar en el que el paciente estaba haciendo el TDO era un centro de salud (que derivaba las muestras de esputo al laboratorio de su hospital de base) o un hospital (con laboratorio ubicado en el mismo servicio).

Las muestras de catarro fueron examinadas por microscopía con tinción de Ziehl Neelsen y graduadas de acuerdo a las normas nacionales¹⁸ en Negativo, Positivo (+), Positivo (++) y Positivo (+++). Cuando al diagnóstico del caso se llegaba por el examen bacteriológico de más de una muestra y los resultados de las baciloscopias eran de distinta gradación, se tomó para el análisis el resultado de la de mayor valor. Para este estudio, cuando el resultado de la baciloscopia fue ++ o +++, el resultado se consignó como "numerosos BAAR", mientras que la gradación de + se consideró como "menos numerosos BAAR". Las muestras fueron cultivadas en el laboratorio del INER E. Coni utilizando medio sólido de Lowenstein-Jensen (LJ) y Stonebrink; los resultados fueron graduados en Negativo, Positivo (1-19 colonias), Positivo (+), Positivo (++) y Positivo (+++), según lo establecen

las normas nacionales¹⁸. Los resultados positivos (++ o +++) fueron considerados como "numerosas colonias", los positivos (+) y positivos (1 a 19 colonias) como "menos numerosas colonias". Los primeros cultivos positivos de cada paciente fueron sujetos a identificación y prueba de susceptibilidad empleando el método de las proporciones en medio LJ.

Los hallazgos en las radiografías de tórax fueron caracterizados de acuerdo a la extensión (unilateral, bilateral) y cavitación (ausencia o presencia).

Según lo establecen las normas del PNCTB, los pacientes recibieron un tratamiento estándar que incluyó una fase inicial de dos meses con isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), seguida de cuatro meses con H y R. A los pacientes que permanecían positivos a la baciloscopia al segundo mes de tratamiento se les extendía un mes más el tratamiento inicial con H, R, Z y E, seguido de cuatro meses con H y R. El seguimiento de los pacientes con baciloscopia positiva debía ser realizado mediante el estudio de una muestra espontánea de catarro i) a los dos meses de tratamiento, y si la fase intensiva se hubiera extendido un mes más, el paciente debía ser reevaluado a los tres meses; ii) al final del cuarto mes de tratamiento, o si la fase intensiva se hubiera extendido un mes más, al final de quinto mes, y iii) al final del tratamiento, es decir al final de sexto mes o del séptimo cuando la fase intensiva hubiera tenido una duración de tres meses.

Para cada paciente se calculó el tiempo en que fue realizado el control bacteriológico computando el período entre la fecha del informe del estudio y la del inicio de tratamiento. Se consideró que el examen de control de tratamiento fue realizado en "tiempo aceptable" cuando en la HC del paciente o en el registro del laboratorio figuraba el resultado del análisis bacteriológico de al menos una muestra de catarro durante los meses establecidos normativamente para su seguimiento. Para el examen del segundo mes, se consideró aceptable haberlo realizado en las semanas 6, 7 y 8 post-inicio de tratamiento; para el control del cuarto mes, se consideró adecuado cuando fue realizado durante los meses 4 o 5, mientras que para el último control se

TABLA 1.- Resultados del tratamiento de 196 pacientes con TBp y proporción de cumplimiento de los controles bacteriológicos en los meses establecidos

	Nº de pacientes con baciloscopia positiva al diagnóstico					
	Bajo tratamiento de 6 meses			Bajo tratamiento con fase inicial extendida		
	2do mes (n=196)	4to mes (n=153)	6to mes (n=132)	3er mes (n=43)	5to mes (n=43)	7mo mes (n= 37)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Pacientes</i>						
En tratamiento	196	132	127	43	37	35
Fallecidos	NA*	1	0	0	0	0
Trasladados	NA	19	3	0	5	1
Eliminados por cambio de tratamiento	NA	1	1	0	1	1
Abandono	NA	0	1	0	0	0
<i>En tratamiento con controles en tiempo aceptable</i>	155 (79.1)	76 (57.6)	89 (70.1)	27 (62.8)	27 (73.0)	32(91.4)
<i>En tratamiento con controles en tiempo no aceptable</i>	21 (10.7)	NA	NA	NA	NA	NA

*NA: no aplica

TABLA 2.– Número de exámenes bacteriológicos efectuados durante el tratamiento en “tiempo aceptable” y factores relacionados.

Resultados del cumplimiento de los exámenes bacteriológicos en los meses establecidos para el seguimiento (combinados)			
	Nº de baciloscopias a pacientes en tratamiento	Nº de baciloscopias realizadas en tiempo aceptable	Valor p
	n	n (%)	
Sexo			
Masculino	379	273 (72.0)	p=0.56
Femenino	191	133 (68.6)	
Edad			
< 50	440	303 (68.9)	p= 0.03
≥ 50	130	103 (79.2)	
Lugar de tratamiento			
Hospital	82	68 (82.9)	p= 0.01
Centro de salud	488	338 (69.3)	
Privado de la libertad			
No	493	358 (72.6)	p=0.08
Si	77	48 (62.3)	
Comorbilidades			
No	473	328 (69.3)	p=0.04
Si	97	78 (80.4)	
Abuso de alcohol			
No	479	335 (69.9)	p=0.13
Si	91	71 (78.0)	
Hábitos tabáquicos actuales			
No	418	285 (68.2)	p=0.01
Sí	152	121 (79.6)	
Cavidades *			
No	88	64 (72.7)	p=0.79
Si	470	332 (70.6)	
Extensión de la lesión pulmonar*			
Unilateral	231	152 (65.8)	p=0.03
Bilateral	327	244 (74.6)	
Positividad de baciloscopia al diagnóstico			
Numerosos BAAR	454	324 (71.4)	p=0.90
Menos numerosos BAAR	116	82 (70.7)	

*En 4 casos las características radiológicas de los pacientes no figuraban en la historia clínica, ni se encontraron las placas radiográficas del momento del diagnóstico. BAAR: *Bacilos ácido alcohol resistentes*.

consideró como suficiente haberlo hecho en los meses 6 o 7. En casos de extensión de la primera fase debido a un resultado positivo de la baciloscopia en el control del segundo mes, se consideró adecuado un segundo control entre las semanas 10 y 12 post-tratamiento, mientras que para los tercero y cuarto controles se consideró válido haberlos realizado durante los meses

5 o 6 (para el tercero) y 7 u 8 (para el último). En casos en que el control del segundo mes hubiera sido realizado con bastante anterioridad, es decir durante las semanas 3, 4 y 5 del inicio del tratamiento o con posterioridad, es decir durante el tercer mes de tratamiento, se consideró que “el examen fue realizado en un tiempo no aceptable”.

TABLA 3.– Características demográficas, radiológicas, bacteriológicas y comorbilidades de base de 155 pacientes con controles bacteriológicos al segundo mes de tratamiento

Característica	Todos los pacientes (n = 155)	
	n (%)	
Edad < 50 años	118 (76.1)	
Sexo femenino	52 (33.5)	
HIV		
Positivo	5 (3.2)	
Negativo/No realizado	150 (96.8)	
Diabetes mellitus	14 (9.0)	
EPOC	3 (1.9)	
Enfermedad neoplásica	4 (2.6)	
Hábitos tabáquicos actuales	43 (27.7)	
Abuso de alcohol	23 (14.8)	
TB extrapulmonar concomitante	2 (1.3)	
Involucramiento radiológico bilateral *	88 (58.3)	
Cavitación*	123 (81.5)	
Positividad de la baciloscopia inicial		
Numerosos BAAR	126 (81.3)	
Menos numerosos BAAR	29 (18.7)	
Positividad del cultivo inicial		
Numerosas colonias	131 (84.5)	
Menos numerosas colonias	24 (15.5)	
Prueba de susceptibilidad a drogas		
Sensible	148 (95.5)	
Multirresistente	2 (1.3)	
Resistente a isoniácida solamente	4 (2.6)	
Resistente a rifampicina solamente	1 (0.6)	

*En 4 casos las características radiológicas de los pacientes no figuraban en la historia clínica, ni se encontraron las placas radiográficas del momento del diagnóstico

Se definió como demora en la conversión bacteriológica a la persistencia de resultados positivos de la baciloscopia y/o del cultivo al segundo mes del tratamiento o posteriormente.

Para la comparación de variables cualitativas se emplearon las pruebas de Chi² o la exacta de Fisher, según correspondiera. La falta de cumplimiento de los controles bacteriológicos y la demora en la conversión fueron consideradas como variables dependientes. Para el análisis de los factores relacionados al cumplimiento de los controles en "tiempo aceptable" se combinaron los resultados de los exámenes efectivamente realizados a los pacientes vivos y en tratamiento durante cada uno de los meses establecidos para su seguimiento, es decir durante los meses 2, 4 y 6 para el tratamiento estándar o 3, 5 y 7 para aquellos pacientes que debieron extender la fase intensiva un mes más. Las variables que resultaron estadísticamente significativas y biológicamente plausibles en el análisis univariado fueron ingresadas a un modelo de regresión logística para identificar factores independientemente asociados a las variables resultado. Se determinaron las razones de *odds ratio* (OR) ajustadas y sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, no se requirió consentimiento informado de los pacientes.

Resultados

Se incluyeron 224 casos nuevos que cumplían con los criterios de selección del estudio. No pudieron ser localizadas las HC de 28 pacientes; según la información recogida de los registros del PERTSF y del INER, los pacientes cuyas HC no pudieron ser recabadas no diferían del resto en relación a las características demográficas (edad y sexo), a los hallazgos radiológicos y bacteriológicos al momento del diagnóstico ni al sitio donde el paciente recibía el TDO. De los 196 casos con información completa, 130 (66.3%) eran varones y 153 (78.1%) eran menores de 50 años. En la Tabla 1 se presentan los resultados de los tratamientos y la frecuencia del cumplimiento de los controles bacterio-

lógicos en los meses normativamente establecidos. Para los pacientes que permanecieron en tratamiento durante cada uno de los meses estipulados, el porcentaje que tenía exámenes bacteriológicos en un tiempo aceptable fue de 79.1%, 57.6% y 70.1% para los meses 2, 4 y 6 del tratamiento estándar, y de 62.8%, 73.0% y 91.4% para los meses 3, 5 y 7 en aquellos pacientes en los que se

extendió un mes la fase intensiva. Globalmente, 74.7% (121/162) de los pacientes que terminaron su tratamiento tuvieron un examen bacteriológico al final del mismo. La proporción de controles al final del tratamiento fue significativamente menor en los pacientes con tratamiento estándar (70.1%) que en los pacientes con tratamiento extendido (91.4%) (Chi^2 $p < 0.05$). De igual modo, para

TABLA 4.– Factores relacionados a la demora en la conversión de la baciloscopia y el cultivo en 155 pacientes con controles bacteriológicos al segundo mes de tratamiento

	Conversión demorada de la baciloscopia		Conversión demorada del cultivo	
	n (%)	valor p	n (%)	Valor p
Total	44 (28.4)		36 (23.2)	
Edad				
< 50	31 (26.3)	0.3	28 (23.7)	1
≥ 50	13 (35.1)		8 (21.6)	
Sexo				
Femenino	14 (26.9)	0.85	13 (25.0)	0.69
Masculino	30 (29.1)		23 (22.3)	
HIV				
Positivo	0 (0.0)	0.32	0 (0.0)	0.59
Negativo/no realizado	44 (29.3)		36 (24.0)	
Diabetes mellitus				
Sí	10 (71.4)	0.001	7 (50.0)	0.02
No	34 (24.1)		29 (20.6)	
Hábitos tabáquicos actuales				
Sí	11 (25.6)	0.69	7 (16.3)	0.29
No	33(29.5)		29 (25.9)	
Abuso de alcohol				
Sí	8 (34.8)	0.46	4 (17.3)	0.6
No	36 (27.3)		32 (24.2)	
Extensión radiológica *				
Bilateral	29 (33.0)	0.14	22 (25.0)	0.5
Unilateral	13 (20.6)		14 (22.2)	
Cavidades *				
Sí	39 (31.7)	0.04	34 (27.6)	0.04
No	3 (10.7)		2 (7.1)	
Positividad de la baciloscopia inicial				
Numerosos BAAR	43 (34.1)	<0.001	34 (27.0)	2(6.9)
Menos numerosos BAAR	1 (3.4)			0.04
Positividad del cultivo inicial				
Numerosas colonias	41(31.3)	0.08	31 (23.7)	1
Menos numerosas colonias	3 (12.5)		5 (20.8)	
Susceptibilidad a drogas				
Sensible	40 (27.0)	0.1	33 (22.3)	0.35
Resistencia al menos a una droga	4 (57.1)		3 (42.9)	

TABLA 5.– Análisis de regresión logística para las variables significativamente asociadas a la demora en la conversión de la baciloscopia y el cultivo al segundo mes de tratamiento

Variable dependiente	VARIABLES INDEPENDIENTES	OR	IC 95%
Demora en la conversión de la baciloscopia	Diabetes	7.4	2.0 – 27.0
	Baciloscopia diagnóstica +++ o ++	13.8	1.8 – 108.0
Demora en la conversión del cultivo	Diabetes	3.3	1.1 – 10.5
	Presencia de cavidades	4.6	1.1 – 20.5

TABLA 6.– Relación entre los resultados de la baciloscopia y el cultivo en 155 casos que contaron con muestras de catarro durante el segundo mes de tratamiento

Baciloscopia	Positivo	Cultivo Negativo	Total
Positiva	23	21	44
Negativa	13	98	111
Total	36	119	155

los regímenes estándar y extendido de tratamiento, los porcentajes de controles del cuarto (57.6%) y quinto mes (73.0%) fueron significativamente menores que los de controles al final de cada uno de los regímenes (70.1% y 91.4% para el sexto y séptimo mes respectivamente) ($\text{Chi}^2 p < 0.05$). El porcentaje de pacientes en tratamiento cuyo control del segundo mes fue realizado pero “en un tiempo no aceptable” fue de 10.7%, incrementando la proporción de pacientes con el control de segundo mes a casi el 90%.

Al comparar la información del resultado del final de tratamiento de los casos incluidos en este estudio obtenida a través de las HC y registros de laboratorios con la consignada en las tarjetas de tratamiento ubicadas en los centros de salud (información que recaba rutinariamente el PERTSF), se observó que estas fuentes tenían buena concordancia; así, globalmente, en los centros de salud, el 75.3% (122/162) de los casos incluidos en este estudio con tratamiento estándar completo para TB fueron registrados como curados, es decir contaban con una muestra evaluada bacteriológicamente al final del tratamiento.

Para el análisis univariado de los factores relacionados al cumplimiento de los controles en “tiempo aceptable”, se combinaron los resultados de los exámenes efectivamente realizados a los pacientes en tratamiento durante los meses establecidos para su seguimiento (Tabla 2); se observó que los pacientes ≥ 50 años, que hicieron TDO en el hospital, que presentaban alguna comorbilidad (DM, HIV, cáncer, EPOC), tenían hábitos tabáquicos o lesiones pulmonares de mayor extensión, presentaron un mejor cumplimiento de los controles bacteriológicos (Tabla 2). El análisis multivariado de regresión logística

mostró que el mayor cumplimiento en los controles estaba independientemente asociado a la presencia de comorbilidades ($OR = 1.6$, IC 95% 1.1-2.4) y a la realización del TDO en un servicio con laboratorio en el lugar ($OR = 2.1$, IC 95% 1.1-3.9).

De los 196 pacientes que al final del segundo mes de tratamiento continuaban siendo estudiados en el HS, 155 (79%) fueron evaluados por baciloscopia y cultivo. La proporción de pacientes evaluados anualmente al segundo mes de tratamiento no difirió significativamente a lo largo del período de estudio, obteniéndose porcentajes anuales de cumplimiento que oscilaron en un rango de 70-92% entre 2000 y 2010 (Chi^2 , $p > 0.05$). En la Tabla 3 se presentan las características demográficas, clínicas, radiológicas y bacteriológicas de los 155 casos evaluados bacteriológicamente al segundo mes de tratamiento.

El análisis univariado evidenció que el riesgo de persistencia de la baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento era mayor en los pacientes diabéticos (DM), con alta carga de baciloscopia al momento del diagnóstico y cavidades en la imagen radiológica (Tabla 4). El análisis multivariado de regresión logística mostró que sólo la alta positividad en la baciloscopia de diagnóstico (+++ o ++) y la DM estaban asociadas independientemente a la demora en la conversión de la baciloscopia (Tabla 5).

En el análisis bivariado se observó que el riesgo de un cultivo persistentemente positivo al segundo mes de tratamiento era mayor en los pacientes con DM, con alta carga de baciloscopia inicial y cavidades en la imagen radiológica (Tabla 4). El análisis de regresión logística multivariado mostró que las personas con DM o cavidades

al momento del diagnóstico presentaban mayor riesgo de demora en la conversión del cultivo (Tabla 5).

Los resultados del seguimiento bacteriológico de los 155 casos que contaron con muestras de catarro al final del segundo mes mostraron que la baciloscopia resultó positiva en 44 casos (28.4%), mientras que 36 pacientes (23.2%) presentaron cultivo positivo; 13 (36.1%) de estos 36 casos habían negativizado su baciloscopia, mientras que de los 119 restantes que resultaron cultivo negativo, 21 (17.6%) continuaban con baciloscopia positiva (Tabla 6); así, la sensibilidad de la baciloscopia con respecto al cultivo, a los dos meses de tratamiento fue 63.9% (23/36) y su especificidad 82.4% (98/119); su valor predictivo positivo fue 52.3% (23/44). No se detectaron casos que negativizaran su baciloscopia después que el cultivo entre los 24 pacientes que al momento del diagnóstico presentaron baciloscopia positiva de bajo grado (+) mientras que entre los casos con mayor carga bacilar la proporción de muestras que resultaron baciloscopia positiva/cultivo negativo alcanzó al 16% (21/131) (Chi^2 , $p = 0.01$). Se observó que entre los pacientes con cavernas, la proporción de casos baciloscopia positiva/cultivo negativo al final de segundo mes (14.6%; 18/123) era mayor, aunque no significativamente, que entre los casos sin cavernas (3.6%; 1/28) (Chi^2 , $p = 0.20$). Tampoco se observó asociación significativa entre la conversión de la baciloscopia con posterioridad al cultivo y otras variables demográficas, clínicas, radiológicas o bacteriológicas.

Discusión

El monitoreo bacteriológico durante el TDO de los pacientes con TBp puede resultar dificultoso en áreas urbanas con incidencia de la TB relativamente baja, por las dificultades para mantener en ellas recursos de laboratorio especializados en actividad^{19, 20}.

Este estudio muestra que alrededor del 75-80% de los pacientes con TBp que hacían su TDO en un área urbana de baja incidencia relativa tenían sus controles bacteriológicos en tiempo aceptable al segundo mes y al final del tratamiento; en cambio, para los controles intermedios, que permiten identificar el fracaso de tratamiento, estos porcentajes resultaron significativamente menores.

Para este estudio, y teniendo en cuenta las posibles dificultades de traslado de muestras entre los servicios y el laboratorio, la definición de control en "tiempo aceptable" incluyó un amplio período alrededor de los meses establecidos normativamente. Sin embargo, en nuestro análisis, los pacientes que hicieron su TDO en un servicio con laboratorio mostraron un cumplimiento de sus controles significativamente mayor (cerca del 85% de todos los controles) que los que lo hacían en centros que debían derivar sus muestras, lo que indicaría problemas en el transporte o la comunicación entre los centros de salud y los servicios de laboratorio.

Los resultados de este estudio mostraron que la proporción de pacientes evaluados al segundo mes de tratamiento fue cercana al 80% y resultó estable a lo largo del período de estudio, obteniéndose porcentajes anuales de cumplimiento que oscilaron en un rango de 70-92%. Sin embargo, como ya se mencionó en la Introducción, los datos de rondas de visitas a los servicios de salud local del área de estudio mostraron que, en 2003, el porcentaje de pacientes que tenía consignado en su tarjeta de tratamiento el resultado de la baciloscopia del segundo mes de quimioterapia era muy bajo (44%), mientras que esta proporción se fue incrementado, hasta alcanzar durante las visitas realizadas en 2012 un valor de cumplimiento del 75%, similar al obtenido globalmente para este estudio (79.1%); estas observaciones podrían evidenciar una mejora en la calidad de la información en el primer nivel de atención, que podría estar asociada al efecto positivo que generan las visitas regulares a los servicios. Así, Mphatswe y col, mostraron que el empleo de estrategias sencillas, asociadas a la racionalización de las herramientas de recolección de datos, continua retroalimentación, y auditorías regulares, es efectivo para mejorar la calidad de los datos en salud pública a nivel local²². En este sentido, y teniendo en cuenta que la baciloscopia del final del tratamiento es utilizada de rutina por los centros de salud para definir la condición de un paciente como "curado" o "tratamiento terminado", no resultó sorprendente que la información de la evaluación del resultado final del tratamiento, obtenida a partir de la tarjeta de tratamiento ubicada en el centro de salud, fuera coincidente con lo registrado en las HC hospitalarias. En nuestro estudio, la confiabilidad de la información alcanzada en el tiempo en los centros de salud ofrece la oportunidad de contar con una herramienta de evaluación sencilla para realizar el seguimiento de la frecuencia de los controles del tratamiento en el nivel local. Aunque estos resultados no pueden ser extrapolados a otras áreas del país, refuerzan la importancia del control con continuidad de los indicadores de salud en el nivel local.

En nuestro estudio la demora en la negativización de la baciloscopia y el cultivo al segundo mes del tratamiento fue del 28.4% y 23.2% de los pacientes, respectivamente. En diversos estudios⁷⁻¹⁵ se han documentado valores de conversión bacteriológica muy variables, y esta diversidad ha estado asociada a variaciones geográficas, distintos porcentajes de positividad de las baciloscopias de diagnóstico, diferentes metodologías y análisis estadísticos.

Nuestros resultados, al igual que los de otros autores^{4, 14, 23} mostraron que la presencia de DM, el valor inicial de la baciloscopia y la presencia de cavidades son factores asociados a la demora en la conversión de la baciloscopia.

En acuerdo con otros estudios^{14, 23, 24}, que reportaron que la presencia de cavernas estaba independientemente asociada a una prolongación en el número de días para alcanzar la esterilización del esputo, en nuestro trabajo el

hallazgo de cavernas se asoció a la demora en la conversión del cultivo. Este factor junto con la presencia de DM fueron los únicos independientemente asociados a dicho retraso en la negativización del esputo. Los estudios sobre la influencia de la DM en la conversión bacteriológica son contradictorios. En este trabajo, encontramos que la DM se asocia a la demora en la conversión de la baciloscopia y el cultivo. Del mismo modo, un estudio prospectivo reciente de importante magnitud realizado en el límite de México con EE.UU. demostró que entre los pacientes con DM, la proporción de casos cuya baciloscopia permanecía positiva durante los primeros dos meses de tratamiento era significativamente alta²⁵. Sin embargo, en ese estudio, a diferencia del nuestro, no fue posible evidenciar el efecto de la DM sobre la esterilización del esputo, ya que no se empleó el cultivo. La DM constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de la TB²⁶. Los hallazgos acerca de la prolongada infecciosidad de los pacientes con DM obligarían a revisar las estrategias de control de la TB, con el propósito de identificar tempranamente aquellos pacientes con DM a fin de optimizar el tratamiento y las medidas de control de infecciones.

El escaso número de pacientes MR (2 casos) incluidos en este estudio no permite extraer conclusión alguna sobre su asociación con demora en la conversión bacteriológica.

La conversión del cultivo con anterioridad a la de la baciloscopia es un fenómeno previamente descrito y es debido a la continua excreción de bacilos no viables. En coincidencia con lo reportado por Horne y col²³, nuestro estudio mostró que el grado de positividad de la baciloscopia al momento del diagnóstico resultó el único factor asociado a la conversión del cultivo antes que la baciloscopia. Aunque en los pacientes con cavernas la proporción de este evento era más elevada que en aquellos que no las presentaron, la diferencia no resultó significativa. Debido a la presencia de este efecto, el valor predictivo de la baciloscopia es limitado para la conversión del cultivo, especialmente en aquellos pacientes con alta carga bacilar de base; la presentación de este fenómeno, que obliga a mantener el aislamiento de pacientes que no lo requerirían, pone en evidencia la necesidad de identificar nuevos marcadores que permitan predecir la esterilización del esputo.

El conocimiento previo acerca de los factores de riesgo asociados a la demora en la conversión de la baciloscopia y el cultivo, como posibles predictores de infecciosidad, fracaso y recaída, puede resultar además de gran utilidad para planificar la evaluación de nuevas drogas, ya que pacientes con y sin estos factores de riesgo deberían estar presentes en estas evaluaciones en un número significativo, toda vez que sea necesario evaluar la eficacia de una nueva medicación o régimen de tratamiento.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, que puede conllevar a una cierta evaluación

subjetiva de algunas variables. Así, los datos de la prevalencia de DM o consumo de alcohol son auto-reportados, y por tanto pueden estar subestimando la verdadera carga de estas variables. Los autores intentaron minimizar estas limitaciones mediante la revisión cuidadosa de todos los registros y resultados utilizados en este estudio.

En conclusión, los resultados de este estudio realizado en un área urbana de prevalencia relativamente baja indican que la cobertura de los controles de tratamiento al segundo mes y al final del tratamiento resultó razonablemente buena (75-80%); sin embargo, el hecho que los pacientes con algún factor de riesgo para una evolución adversa del tratamiento o aquellos que realizaron su tratamiento en servicios con laboratorio en el lugar tengan mejores coberturas indica que estos valores podrían mejorarse si se ampliaran los esfuerzos de los servicios de salud para la obtención de muestras en todos los pacientes y se fortalecieran los mecanismos de comunicación entre los servicios. La mejora en los registros de nivel local encontrada en este estudio, asociada a una frecuencia regular de visitas de supervisión del programa provincial a los servicios, refuerza la importancia de las actividades de retroalimentación regular a los servicios de salud, como una estrategia efectiva para mejorar la confiabilidad de los indicadores de salud a nivel local. En este estudio, además, se ha intentado identificar factores clínicos, microbiológicos y radiológicos sencillos que puedan predecir la demora en la conversión bacteriológica. Estos resultados pueden contribuir a mejorar el cuidado individual de los pacientes, la eficiencia en la utilización de los recursos en las condiciones del programa y la evaluación de nuevas terapéuticas. En particular, la prolongada infecciosidad de los pacientes con DM debería ser considerada en la formulación de políticas de control por los Programas de TB.

Agradecimientos: Carina Stoffel fue becaria del Ministerio de Salud Pública (Becas Ramón Carrillo-Arturo Oñativía). Agradecemos al personal de estadística del Hospital Sayago por su colaboración en la búsqueda de las historias clínicas de los pacientes incluidos en este estudio.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar.

Bibliografía

1. Mitchison DA. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Eur Respir J* 1990; 3: 385-6.
2. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-49.
3. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 799-804.
4. Vidal R, Martín-Casabona N, Juan A, Falgueras T, Miravittles M. Incidence and significance of acid fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. *Chest* 1996; 109: 1562-5.

5. Singla R, Osman MM, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA. Factors predicting persistent sputum smear positivity among pulmonary tuberculosis patients 2 months after treatment. *Int J Tuberc Dis* 2003; 7: 58-64.
6. Mitchison DA. Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1062-3.
7. Ormerod LP, McCarthy OR, Rudd RM, Horsfield N. Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1991; 85: 291-4.
8. Warring FC, Sutramongkole U. Nonculturable acid fast forms in the sputum of patients with tuberculosis and chronic pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 102: 714-24.
9. Wang JY, Lee LN, Yu CJ, Chien YJ, Yang PC, Tami Group. Factors influencing time to smear conversion in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Respirology* 2009; 14: 1012-9.
10. Rieder HL. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 124-9.
11. Lienhardt C, Manneh K, Bouchier V, Lahai G, Milligan PJ, McAdam KP. Factors determining the outcome of treatment of adult smear-positive tuberculosis cases in The Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 712-8.
12. Ramarokoto H, Randriamiharisoa H, Rakotoarisaonina A, et al. Bacteriological follow-up of tuberculosis treatment: a comparative study of smear microscopy and culture results at the second month of treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 909-12.
13. Salaniponi FM, Christensen JJ, Gausi F, Kwanjana JJ, Harries AD. Sputum smear status at two months and subsequent treatment outcome in new patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 1047-8.
14. Su WJ, Feng JY, Chiu YC, Huang SF, Lee YC. Role of 2-month sputum smears in predicting culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2011; 37: 376-83.
15. Güler M, Unsal E, Dursun B, Aydin O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 231-5.
16. Banu Rekha VV, Balasubramanian R, Swaminathan S, et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: An analysis of risk factors. *Indian J Med Res* 2007; 126: 452-8.
17. Caetano Mota P, Carvalho A, Valente I, Braga R, Duarte R. Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. *Rev Port Pneumol* 2012; 18: 72-9.
18. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2008- 3ra ed. - Santa Fe: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni, 2008.
19. Bothamley GH, Kruijshaar ME, Kunst H, et al. Tuberculosis in UK cities: workload and effectiveness of tuberculosis control programmes. *BMC Public Health* 2011; 11: 896-908.
20. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med* 2011; 9: 127-31.
21. Bossio J, Fernández H, Arias S, et al. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina: Período 1980-2011. Santa Fe: Departamento Programas de Salud, INER Emilio Coni, ANLIS Carlos G. Malbrán; 2012.
22. Mphatswe W, Mate KS, Bennett B, et al. Improving public health information: a data quality intervention in KwaZulu-Natal, South Africa. *Bull World Health Organ* 2012; 90:176-82.
23. Horne DJ, Johnson CO, Oren E, Spitters C, Narita M. How soon should patients with smear-positive tuberculosis be released from inpatient isolation? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 78-84.
24. Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, Turett GS, Justman JE, Blum S. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 666-70.
25. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, et al. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 483-91.
26. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5:e152.

LA TAPA

Luis Hourgras. Resplandor de amarillos, 2013

Óleo sobre tela. Medidas: 60 x 70 cm. Cortesía del Autor.

Luis Hourgras vive en Alta Gracia desde 1945, allí comenzó su formación profesional junto a Gabriel Simonnet Dubois. Este parisino lo inició en el dibujo, la pintura y la cerámica desde la edad de 9 años y a través de veinte años de trabajar a su lado.

Luis Hourgras se dedicó a la escultura, al dibujo de la figura humana, pero sobre todo al paisaje, siendo reconocido como uno de los mejores paisajistas de su generación.

Fue becado en 1969 a la Cité Internacional de las Artes en París. En 2003 expuso en la *Galerie Revol de Oloron Ste Marie*, Francia y ganó el primer premio del Salón de Pau, de ese país.

Tiene en su haber más de 100 exposiciones en prestigiosas galerías de arte en la Argentina, Uruguay, Paraguay, Brasil, y Francia.

Escribir el *curriculum* de Hourgras no entra en este breve espacio pero remarcamos que sus cuadros se encuentran en colecciones privadas de Sud y Norte América, Inglaterra, Francia, Suiza, España, Suecia, Australia y Corea, entre otros.

En 2010 obtuvo el premio al Reconocimiento Artístico de la provincia de Córdoba.

En 2011 se terminó de imprimir un libro sobre su obra.