

Instituto Nacional de Salud Pública

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS” TESIS

PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE:
ESPECIALIDAD EN SALUD PÚBLICA Y
MÉDICINA PREVENTIVA

PRESENTA:

ALEJANDRO SASSOÉ GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS:

M.C. LUIS PABLO CRUZ HERVERT

ASESOR:

DRA. MARÍA DE LOURDES GARCÍA GARCÍA

MAYO 2014, MÉXICO, D.F.

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES,
ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”**

“Las grandes obras son hechas no con la fuerza, sino con la perseverancia”

Samuel Johnson (1709-1784) Escritor Inglés

“El éxito es aprender a ir de fracaso en fracaso sin desesperarse”

Winston Churchill (1874-1965) Político Británico

“La paciencia es un árbol de raíz amarga pero de frutos muy dulces”

Proverbio persa

El trabajo del pensamiento se parece a la perforación de un pozo: el agua es turbia al principio, más luego se clarifica.

Proverbio Chino

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

AGRADECIMIENTOS

Quiero empezar por aquellas personas que me brindaron la oportunidad de poder estar aquí, compartiendo este trabajo y de ser los responsables de cada etapa de mi vida como estudiante, que con su ayuda, sus desvelos, regaños, consejos, amor, paciencia, apoyo; simplemente no hubiera sido posible llegar hasta donde ahora he logrado llegar. Son las personas con las que me ha tocado compartir los éxitos y los fracasos a lo largo de mi vida, seres que con todo su amor, confiaron en mí en la decisión que yo eligiera, amigos en los que se puede confiar toda la vida y que en ningún momento me han dejado solo: mis padres (Delia y César), espero que se sientan orgullosos de mí y haré todo para no defraudarlos. Gracias por los valores que me han inculcado, éstos me han servido para vivir la vida. Gracias y muchas bendiciones.

A mis dos hermanos Julio y Carlos Omar, éstos seres han sido un ejemplo a seguir, me brindan siempre consejos para mejorar, palabras de aliento para seguir adelante y algunas veces simplemente escucharme. Representan todo aquello en lo que es posible confiar, con la disposición plena y que no caduca, sin reservas y sin esperar nada a cambio. Los amo.

La compañera fiel, que es amiga, amante, confidente. Quién me ha brindado palabras de aliento y me ha apoyado incondicionalmente, por sobre todas las cosas, que ha comprendido las noches que no estuve a su lado y que la descuide. Gracias Sandy, porque al no creer en mí, me diste el aliento para seguir adelante y demostrar que si era posible.

A mis hijas Valentina y Andrea, por ser pilar fundamental en mi vida y una luz al final del camino y un motivo más para estar vivo.

A mi director de tesis por proponerme un tema de interés en común para la realización de ésta tesis, por la paciencia, conocimientos y sobre todo por tu tiempo dedicado a este fin. Sobre todo porque siempre me brindaste el apoyo necesario para la realización de ésta tesis.

También agradezco a un compañero de trabajo que me brindó su apoyo incondicional y creyó en mi persona. Gracias Ricardo por tu ayuda. Siempre estaré agradecido.

Por último quisiera agradecer a Dios por brindarme la oportunidad de de vivir hoy y de tener un misión para mi.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

RESUMEN

Antecedentes. El diagnóstico de tuberculosis (TB) en los adultos de edad avanzada es complicado. El AM es vulnerable a la reactivación de tuberculosis latente, y la susceptibilidad de contraer de nuevo la infección tuberculosa. En México, existe desinformación sobre las características clínicas de los AM que presentan recaídas y son retratados contra la tuberculosis.

Objetivo. Identificar las características clínicas presentes en los adultos mayores de 60 años asociadas al retratamiento de TB y compararlas con las que presentan los adultos mayores de 60 años que no presentaron retratamiento.

Materiales y métodos. Análisis secundario de una base de datos poblacional, se desprende de una cohorte prospectiva de pacientes con tuberculosis pertenecientes a la Jurisdicción Sanitaria No. VII de Orizaba, Veracruz, México, periodo marzo de 1995 a febrero de 2010. El reclutamiento de pacientes que conforman la cohorte en estudio fue a partir de personas con 15 o más años de edad, se realizó una búsqueda activa de sintomáticos respiratorios (tosedores con más de 15 días de evolución), se obtuvieron muestras de esputo, el diagnóstico de TB se realizó mediante la detección de bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) a través de frotis de expectoración (ZN), confirmado bacteriológicamente mediante cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* (Lowenstein Jensen, Bactec MGIT), durante el ingreso al estudio a cada participante se efectuó una evaluación clínica que incluía un cuestionario estandarizado para recolectar información socio-demográfica y clínica, examen físico, radiografías de tórax, pruebas para detección de VIH y pruebas de embarazo. Se cuenta con una base de datos que contiene la información sociodemográfica, epidemiológica, clínica, así como los resultados de pruebas clínicas, radiológicas, bacteriológicas, microbiológicas, moleculares, y resultado de tratamiento de los pacientes registrada en los expedientes clínicos, tarjetas de control de tratamiento. Se efectuó un análisis descriptivo y se crearon modelos de regresión logística uno para recaída y otro para retratamiento, también modelos de regresión logística anidados para pacientes de edad avanzada sin diabetes mellitus y con diabetes mellitus.

Resultados. Se analizó la información de 306 AM, el porcentaje de retratamiento fue de 9.35%, el porcentaje de recaídas fue de 7.35%. En los análisis multivariados, las variables asociadas a retratamiento fueron: paciente sin retratamiento previo RM=4.25; IC95% (1.35-13.39) y la Multidrogorresistencia RM=18.67; IC95% (2.65-131.33). Otro modelo para retratamiento, los AM con DM, la variable asociada fue la multidrogorresistencia RM= 37.55; IC95% (2.40-586.60). Los modelos para recaída en AM las variables asociadas fueron personas sin retratamiento previo 8.58 (1.96-37.6). El modelo para los pacientes con recaída, sin DM la variable asociada fue: paciente sin retratamiento previo fue de RM=17.57; IC95(2.13-144.49).

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Conclusiones.

La presencia de DM, tener un retratamiento previo y la multidrogoresistencia en este estudio fueron las características que ponen en riesgo al AM de sufrir retratamiento o recaída.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Contenido

Índice de Figuras y Tablas	8
Abreviaturas	9
1. Introducción.....	10
2. Marco teórico.....	11
2.1 Antecedentes históricos y fisiopatología de la tuberculosis.....	11
2.2 Situación actual de la tuberculosis (Epidemiología).....	12
2.3 Inmunología y fisiopatología del AM con TB	19
2.4 Consideraciones clínicas del AM	21
2.5 Retratamiento de tuberculosis en el AM	24
2.6 Reactivación de TB en el AM.....	24
2.7 Recurrencia.....	25
2.8 Recaída y reinfección de tuberculosis.....	26
2.9 Asociación de TB y DM en el AM.....	27
2.10 La resistencia a fármacos del <i>M. tuberculosis</i>	30
2.11 Tuberculosis multidrogorresistente	33
3. Marco conceptual	34
Figura 8. Factores asociados en los pacientes AM con retratamiento de TB.	35
4. Planteamiento del problema.....	36
5. Justificación.....	37
6. Objetivos	38
Objetivo General.....	38
Objetivos Específicos.....	39
7. Material y métodos	39
7.1 Diseño del estudio	39

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

7.2 Población y área de estudio.....	39
7.3 Recolección de la información.....	40
7.4 Criterios de inclusión y exclusión	42
7.5 Definición operacional de las variables	42
7.6 Análisis estadístico y procesamiento de la información	44
8. Resultados	46
9. Discusión.....	51
10. Limitaciones	54
11. Conclusiones y recomendaciones.....	55
12. Referencias bibliográficas:	57

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Índice de Figuras y Tablas

FIGURAS

Figura 1. Incidencia de tuberculosis a nivel mundial, 2012.	13
Figura 2. Tasa de mortalidad por TB en el mundo (excluyendo a VIH positivos), 2012.	14
Figura 3. Tasa de incidencia de Tuberculosis pulmonar en la República Mexicana, 2010	15
Figura 4. Tasa de incidencia de TB por sexo y grupo etario en 2010	16
Figura 5. Tasa de mortalidad de Tuberculosis en México, 2009.	16
Figura 6. Tasa de mortalidad de Tuberculosis por grupo etario México, 2009.	17
Figura 7 Tasa de mortalidad de TB/DM, en México 2009.	18
Figura 8. Factores que pueden influir a que el AM no cuente con ninguna vacuna o que tenga el esquema incompleto de vacunación.....	35

TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población de Adultos mayores de 60 años.	46
Tabla 2. Descripción de características sociodemográficas y clínicas de la población mayor de 60 años con TBP con retratamiento y sin retratamiento.	47
Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes adultos mayores de 60 años que presentaron recaída de Tuberculosis Pulmonar.	49
Tabla 4. Asociación de retratamiento con características clínicas seleccionadas entre pacientes con TBP y Diabetes por análisis multivariado.	50
Tabla 5. Asociación de recaída con características clínicas seleccionadas entre los pacientes con TBP y DM por análisis multivariado.	51

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Abreviaturas

ADN	ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO
AM	ADULTOS MAYORES
BAAR	BACILO ACIDO ALCOHOL RESISTENTE
BCG	BACILLUS DE CALMETTE Y GUÉRIN
DM	DIABETES MELLITUS
IC	INTERVALO DE CONFIANZA
IMC	INDICE DE MASA CORPORAL
MDR-TB	MULTIDROGO RESISTENCIA A TUBERCULOSIS
MGIT	MYCOBACTERIA GROWTH INDICATOR TUBE
NOM	NORMA OFICIAL MEXICANA
ODM	OBJETIVOS DEL DESARROLLO DEL MILENIO
OMS	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD
OR	ODDS RATIO
SINAVE	SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA
STATA	DATA ANALYSIS AND STATISTICAL SOFTWARE
TB	TUBERCULOSIS
TBP	TUBERCULOSIS PULMONAR
VIH	VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA
TB-XFR	TUBERCULOSIS CON RESISTENCIA EXTENDIDA
XDR	EXTREMADAMENTE RESISTENTE
ZN	ZIEHL-NEELSEN

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

1. Introducción

A pesar de los conocimientos que hay sobre la Tuberculosis, y las fuertes iniciativas de control, esta enfermedad altamente infecciosa aún sigue afectando a millones de poblaciones alrededor del mundo, incluyendo a la población de edad avanzada (>65 años)[1]. Alrededor del mundo, la frecuencia de la Tuberculosis (TB) entre los adultos mayores (AM) es casi tres veces más a la observada entre los adultos jóvenes[2].

El control de la tuberculosis en los AM representa un reto clínico. El diagnóstico de TB en los AM es complicado ya que las manifestaciones son atípicas, como resultado el diagnóstico de tuberculosis se retrasa, por lo que las tasas de morbilidad y mortalidad se incrementan. Proyecciones indican un mayor número de AM, aunado al creciente número de enfermedades crónicas entre ellas diabetes mellitus (enfermedad que predispone al AM a contraer TB), la disminución inmunitaria en AM y los cambios biológicos propios de edad, por mencionar algunos de los factores que complican el enfoque clínico de la TB en pacientes de edad avanzada. Por otro lado, se ha descrito que los AM se encuentran en riesgo de reactivación de tuberculosis latente y son susceptibles a contraer de nuevo la infección tuberculosa.

En México, existe desinformación sobre las características clínicas de los AM que presentan recaídas y son retratados contra la tuberculosis. El objetivo de esta investigación es tratar de identificar las características clínicas presentes en los adultos mayores de 60 años asociadas al retratamiento de TB y compararlas con las que presentan los AM ≥ 60 años que no presentaron retratamiento.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

2. Marco teórico

2.1 Antecedentes históricos y fisiopatología de la tuberculosis

La evidencia más temprana de *Mycobacterium tuberculosis* fue encontrada en el esqueleto de una mujer de 30 años de edad, en Italia, que data del año 5800 A.C. El 24 de marzo de 1882, el Dr. Robert Koch descubrió *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria causante de la tuberculosis, en esta época tan sólo en Europa y Estados Unidos fallecía una de cada siete personas, a causa de la TBP (Tuberculosis pulmonar). En el siglo XIX, la TB fue la causante del 25% de las muertes en Europa[3].

La TB es una enfermedad infecciosa, causada por los siguientes microorganismos: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae* y *M. pinnipedii*, que en conjunto forman el denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis afecta mayormente a los pulmones, también ganglios hiliares vecinos, bronquios y a la pleura. Las lesiones que pulmones que podemos encontrar son: Proliferación celular, exudación, cavernización.

Existen otras formas de tuberculosis que afectan sistemas como el sistema nervioso central, linfático, circulatorio, genitourinario, aparato digestivo, huesos, articulaciones e incluso la piel. La comprobación de un caso probable de TBes a través de realización de una baciloscopía BAAR (Bacilo Acido Alcohol Resistente), y cultivo (tejidos, fluidos, secreciones de órganos).

Existen dos tipos de TB, la TB activa y la TB latente, las diferencias entre ellas es que las personas con TB activa tienen la capacidad de transmitir los gérmenes de TB a otras. Las personas que solo tienen la infección cuentan con menor número de gérmenes y no son capaces de infectar a otras personas pues los gérmenes permanecen latentes (dormidos).

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Su manera de transmisión es de persona a persona a través de las gotículas generadas en el aparato respiratorio de pacientes con la enfermedad activa. La transmisión de TB se ve influenciada por una serie de determinantes ambientales y sociales, y factores biológicos de la TB.

La infección de los contactos es más probable cuando conviven o permanecen durante un tiempo prolongado cerca del enfermo que está expectorando bacilos y en un ambiente poco ventilado.

Los grupos de riesgo para adquirir TB, son aquellas personas con sistema inmunitario inmunodeprimido por ejemplo personas infectadas por VIH con malnutrición, presencia de enfermedades crónicas degenerativas como la DM y en pacientes que consumen tabaco.

2.2 Situación actual de la tuberculosis (Epidemiología)

A pesar del conocimiento y tratamiento farmacológico que se tiene de la TB, ésta enfermedad sigue siendo un problema de salud pública alrededor del mundo.

A nivel mundial, aproximadamente 9.4 millones de personas enferman de TB cada año, la mayoría de personas enfermas pertenecen a países de bajos y medianos ingresos. La TB es la responsable de 1.7 millones de muertes cada año y de las cuales el 20% de estas muertes corresponde a personas que tienen Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).[4]

La mayoría de los casos de TB se encuentran concentrados en las regiones de Asia y África, un menor de casos se reportan en la Región mediterránea, Región europea y en las Américas. Aproximadamente 22 países representan el 80% de la carga mundial y cinco de éstos países ocupan los primeros lugares en términos de número total de casos nuevos de TB, éstos fueron en 2009 India, China, Sudáfrica, Nigeria, e Indonesia.[5]

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

En países desarrollados como Europa y Estados Unidos reportan que el 80% de las personas infectadas con el bacilo de *M. tuberculosis* son mayores de 50 años de edad. Otras regiones del mundo también han reportado un incremento en la incidencia de tuberculosis en asociación con la edad avanzada como en el sudeste de Asia. [6]

Un porcentaje elevado de los casos de TB(80%-90%) corresponden a los AM, se producen entre los habitantes de la comunidad en donde hay una incidencia relativamente alta de la TB activa entre los residentes de hogares de ancianos. En América latina y el Caribe se reportaron 268mil casos nuevos de TB activa.

En la **figura 1** se muestra la incidencia de TB en el año 2012. Se considera que un enfermo de TB que no recibe tratamiento puede infectar de 10 a 15 personas en el transcurso de un solo año, esta enfermedad es más común en hombres que en mujeres. La edad poblacional que mayormente padece esta enfermedad, son adultos en edades productivas.[7]

Figura 1. Incidencia de tuberculosis a nivel mundial, 2012.

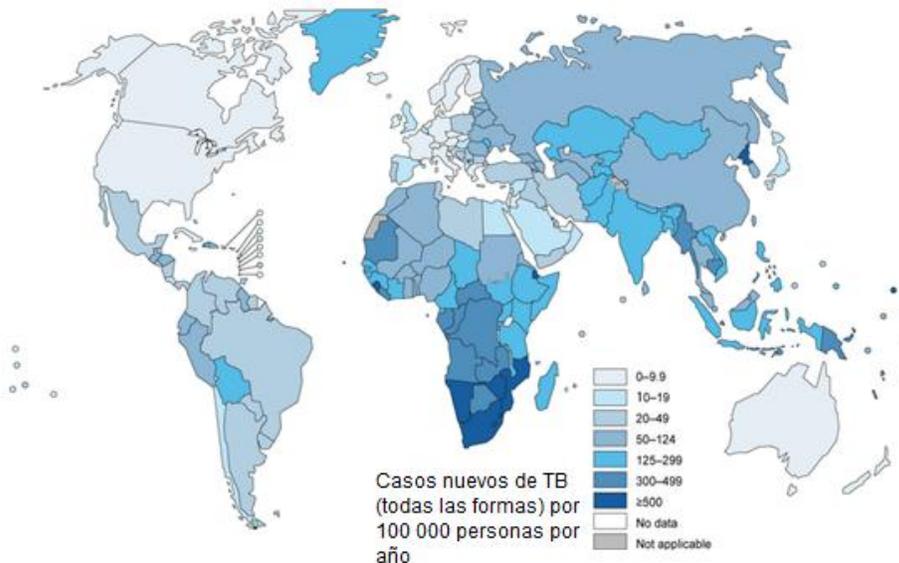


Imagen tomada del sitio web: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9112&Itemid=40097&lang=en

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

En el 2012 se reportó que la TB causo alrededor de 1.3 millones de muertes en el mundo. Más del 95% de las muertes por TB ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos. Para ese mismo año en América Latina y el Caribe se registraron 30 mil muertes. En la figura 2 se muestra la tasa de mortalidad por TB para el 2012.

Figura 2. Tasa de mortalidad por TB en el mundo (excluyendo a VIH positivos), 2012.

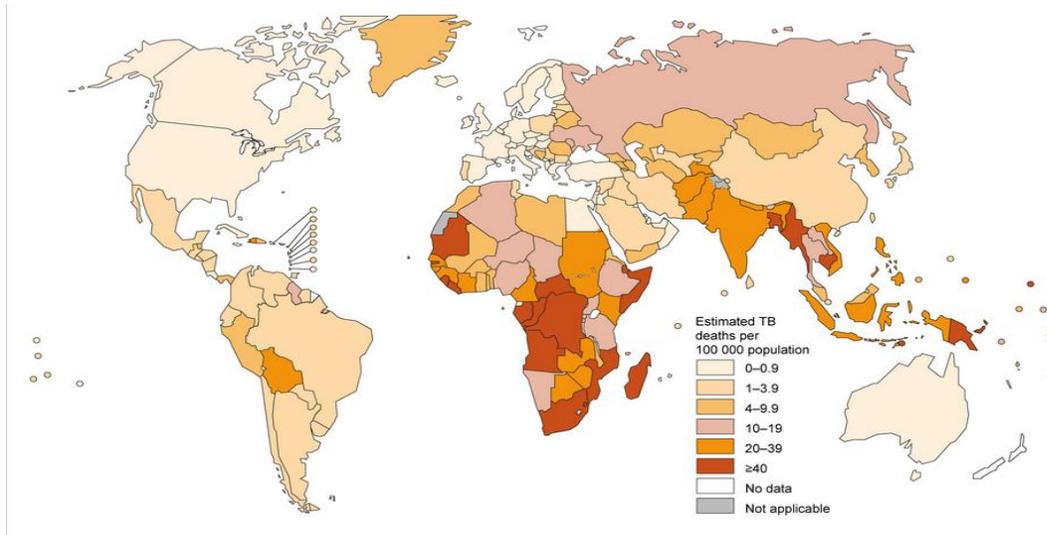


Imagen tomada de sitio web: http://www.who.int/gho/map_gallery/en/

Informes de Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), en nuestro país se registran cada año aproximadamente 15 mil casos nuevos de TB y cerca de dos mil defunciones son atribuibles por esta causa, El promedio de edad de muerte por este padecimiento es de 54 años lo que representa pérdida de años potenciales de vida saludable y un obstáculo para el desarrollo socioeconómico de México.

En el 2010 se registraron 18,848 casos nuevos de TB activa en México, es importante mencionar que nuestro país ocupa el tercer lugar con mayor número de casos de TB activa en la región de las Américas. En la figura 3 se muestra la incidencia de TB en 2010, en los estados de la República Mexicana, los estados con mayor número de casos nuevos (por mencionar algunos) fueron Baja California Norte, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas, Veracruz, Tabasco y Chiapas.[8]

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Figura 3. Tasa de incidencia de Tuberculosis pulmonar en la República Mexicana, 2010.



Figura tomada de: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. 2012.

En el 2010 el SINAVE reportó una tasa de incidencia mayor en los AM y el mayor número de casos fue en hombres (Ver figura 4). La tasa de detección de TB en América es de 79% (74 – 85%) y en México es del 75% (64% - 87%).

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Figura 4. Tasa de incidencia de TB por sexo y grupo etario en 2010

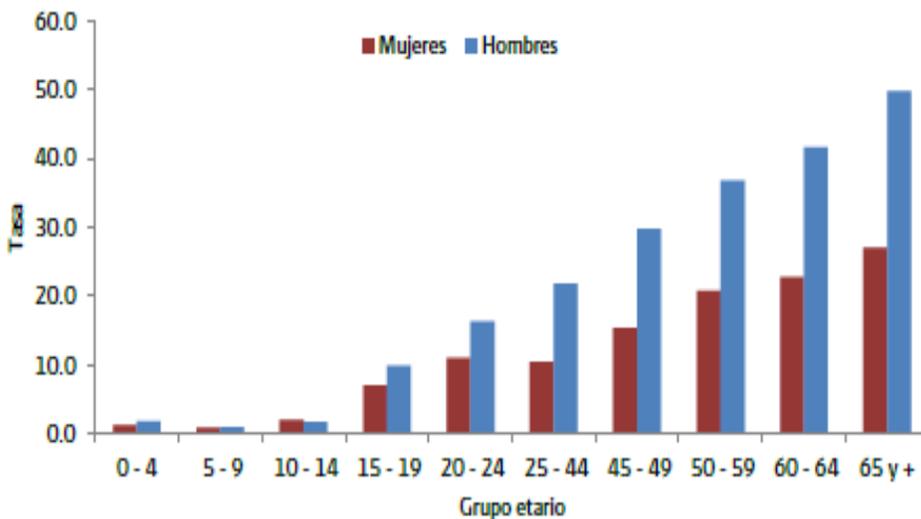


Figura tomada de: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. 2012.

El dato de mortalidad en México más actual es del año 2009, donde el SINAVE reportó 2,225 defunciones por TB todas las formas, se reportan 2.1 muertes x 100 mil habitantes (Ver figura 5). Diecisiete estados de la republica superaron la media nacional, nueve estados alcanzaron las cifras más altas (≥ 2.8 defunciones por 100 mil habitantes).

Figura 5. Tasa de mortalidad de Tuberculosis en México, 2009.

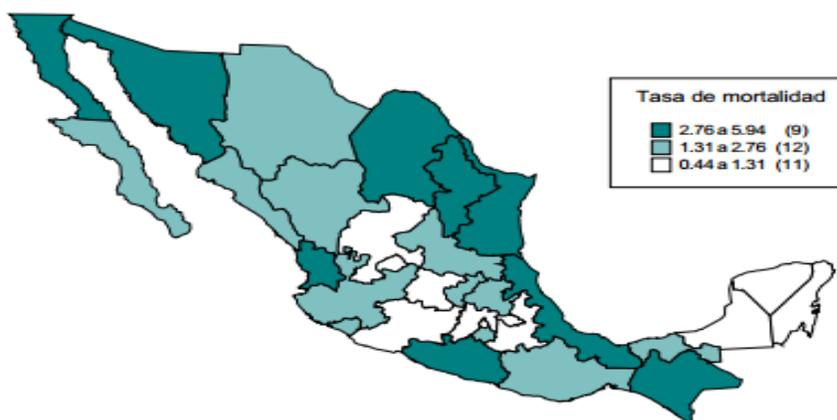


Figura tomada de: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. 2012.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

La distribución de TB en todas las formas de presentación de la enfermedad por grupo etario fue de 2,225, con una tasa de mortalidad de 2.1 defunciones por cada 100 mil habitantes. Las defunciones se incrementaron conforme aumentó la edad, pero a partir de los 80 años se presentó una caída, sin embargo, al observar el indicador: tasa de mortalidad se identificó una tendencia creciente conforme aumenta la edad y alcanza los mayores registros después de los 75 años. El grupo etario que reporta el mayor número de defunciones se encuentra entre los 45 y 49 años y la tasa más elevada se ubica en el grupo de mayores de 85.5 años (17.7 defunciones)

Figura 6. Tasa de mortalidad de Tuberculosis por grupo etario México, 2009.

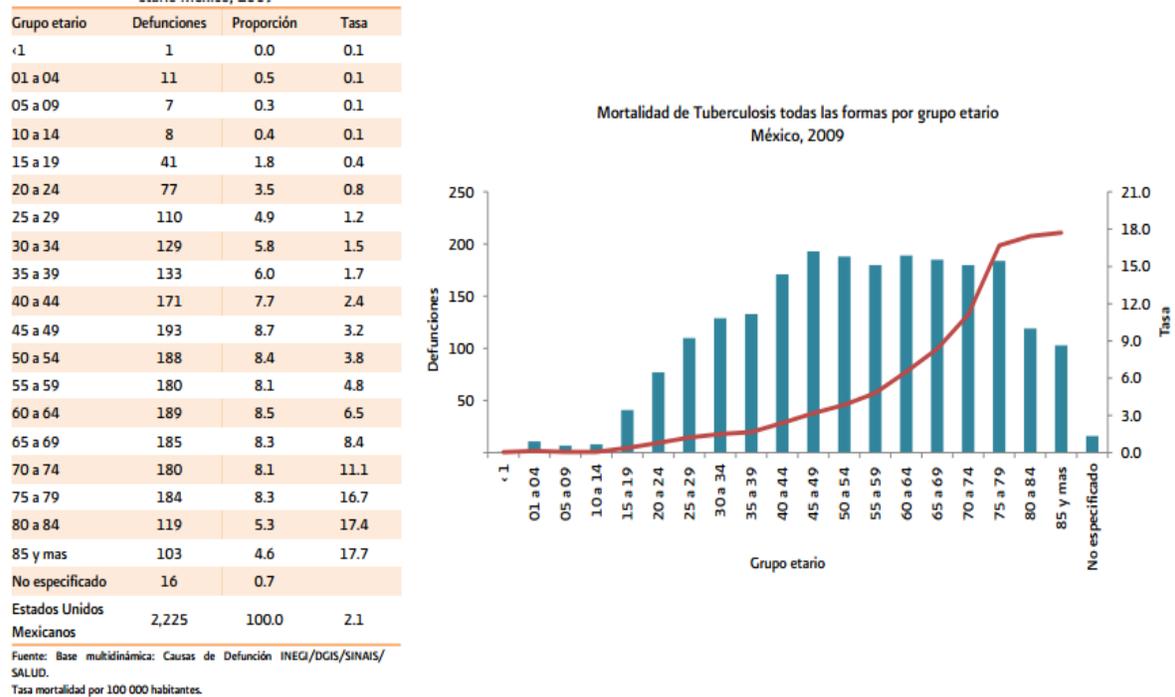


Figura tomada de: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. 2012

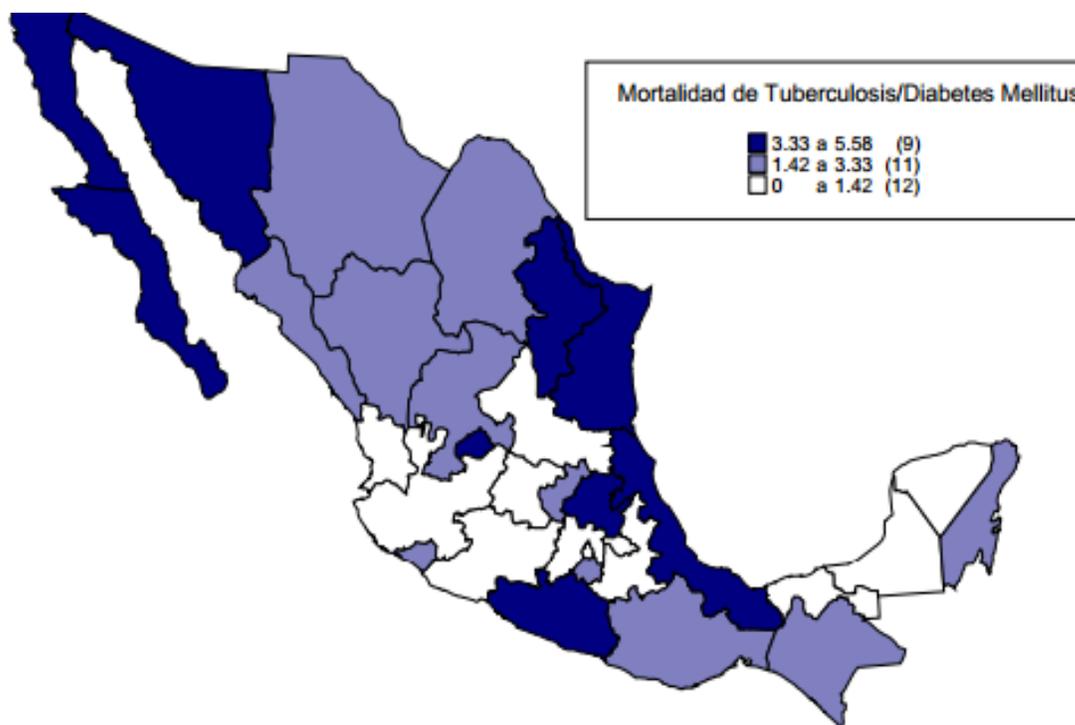
Otro problema observado es que las enfermedades crónicas que se han relacionado con la TB están en aumento, una de las enfermedades más frecuentes es la Diabetes mellitus tipo 2 (DM). En el 2011, se registraron 366 millones de casos y hay proyecciones realizadas que indican que para el 2030 habrá alrededor de 552 personas con esta enfermedad. Se ha observado que la

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

frecuencia de la presencia TB es mayor en personas con DM que en personas que no tienen DM.[9] La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido el binomio TB/DM como un problema de salud pública que requiere atención, investigación y propuestas de intervenciones viables y efectivas, ya que a mayor número de casos de DM, mayores casos de TB.

También se han realizado proyecciones sobre los cambios demográficos, estimándose que el número de AM aumentará, en México este cambio demográfico está ocurriendo a gran velocidad y el sistema de salud debe estar preparado para dar respuesta a estos problemas

Figura 7. Tasa de mortalidad de TB/DM en México, 2009.



“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

2.3 Inmunología y fisiopatología del AM con TB

El AM presenta características de salud que lo hacen diferente al resto de la población. Estas características son: deterioro del sistema inmune, disminución de la producción de anticuerpos, disminución de la memoria inmune en respuesta a la vacunación. Hay una disminución de la respuesta de las células T (contribuyen a la defensa contra infecciones con la producción de patrones específicos de citoquinas).

Además se deben de tomar en cuenta otros factores biológicos que se presentan con gran frecuencia y que están asociados a la edad y en la TB, como son: la presencia de estado de malnutrición, , escasa actividad física y presencia de comorbilidades[10].

El proceso de envejecimiento se manifiesta en varias áreas inmunológicas:

- a) En los centros germinales existe una disminución del procesamiento de complejos inmunes, disminución del tráfico de células dendríticas y disminución de hipermutaciones de inmunoglobulinas.
- b) En el cortex, afectando la producción de linfocitos T. Se ha notado pérdidas cualitativas con linfocitos T en estadio postmaduro, no tienen capacidad de replicación e incapaces de cumplir su función inmunocompetente de manera adecuada, hay menor actividad de los CD4+ cooperadores, una probable mayor actividad de los fenotipos CD8+ supresores y menor actividad de CD8 citotóxicos. La producción de IL-4 (Interleuquina 4) e IFN- γ (Interferon γ) a la relación CD4/CD8 hay discrepancias, algunos autores las han encontrado disminuidas y otras aumentadas. También se ha descrito aumento de las células T de memoria, un descenso de las células “inexpertas”, disminución de las señales de calcio, de su movilización y de la fosforilización proteica.
- c) En los folículos primarios, hay una falta de hipermaduración de los linfocitos T quizá por la disminución de la molécula B7-2, a través de la cual

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

las células B reciben las señales de activación y diferenciación, de la molécula de superficie CD28 de las células T. Con la edad, hay una pérdida para producir anticuerpos ante nuevos antígenos. con aumento de autoanticuerpos y de inmunocomplejos circulantes y perdida de la capacidad de duplicación ante la estimulación con mitógenos, por menos capacidad de fosforilización[11].

En una infección de TB, el sistema inmune empieza un reacción cuando ingresan los bacilos de TB a los alveolos a través de las gotitas de “Flügge”, los cuales son fagocitados por los macrófagos alveolares. Dependiendo la cantidad bacilar será la respuesta de sistema inmune, si es escasa y de baja virulencia, la infección puede ser controlada; pero si hay muchos bacilos y muy virulentos pueden sobrevivir dentro del macrófago e incluso destruirlo, así se liberan las enzimas macrofágicas y proteínas bacilares, dando lugar a una respuesta inflamatoria inespecífica, hay un aumento de permeabilidad capilar y reclutamiento de linfocitos T, con exudado alveolar y migración desde la sangre de neutrófilos, linfocitos y mononucleares[12].

La TB puede llegar a otros órganos del cuerpo por medio de células cargadas de bacilos que puede escapar del foco alveolar y llegar a los ganglios regionales, donde interactúan con los antígenos bacilares y el sistema inmunitario. Los bacilos pueden pasar a la sangre lo cual es conocido como un bacteremia primaria y luego van y se alojan en diferentes órganos; entre ellos el intersticio pulmonar: tuberculosis miliar de diversa evolución.

Los macrófagos, cuando muestran los antígenos del bacilo *M. tuberculosis* dan lugar a una proliferación clonal de linfocitos T que se diferencia en: linfocitos T de memoria, linfocitos T cooperadores (CD4+) y linfocitos T (CD+8) citotóxicos y supresores.

Los linfocitos T CD8+ supresores muestran gran actividad con poca respuesta de los CD4+, como puede ocurrir con la edad, se liberan grandes cantidades de bacilos y aparecen formas graves de la enfermedad. La función de los linfocitos T

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

es la vigilancia inmunológica y responder de manera rápida y adecuada ante una nueva entrada bacilar.

Las células dendríticas también participan en la contención bacteriana, principalmente y una gran cantidad en las vías aéreas, y que disminuyen con la edad por derivarse hacia la formación de monocitos, que aún son capaces de poner en marcha una función residual en las células T senescentes.

El mayor papel es desempeñado por los monocitos y los macrófagos. Los Th1 (linfocitos T tipo1 CD4+ $\alpha\beta$ y linfocitos *natural killer* T NK), conocidos como productores de linfocinas o citoquinas tipo1, como IFN- γ , y factores de necrosis tumoral (TNF- α) y otros, activan a los macrófagos alveolares. Los fagosomas, que engloban las bacterias, las aniquilan por varios mecanismos. Estos mecanismos inhiben el crecimiento bacteriano o eliminación de mycobacterias tras la apoptosis o muerte celular programada. La mayoría de los individuos gracias a las funciones que realiza el sistema inmune (elevación de valores plasmáticos de IFN- γ) la infección es controlada y clínicamente latente. Pero la TB se puede activar en el transcurso de la vida. Especialmente en la vejez por las alteraciones que sufre el sistema inmune[13].

2.4 Consideraciones clínicas del AM

La tuberculosis en los AM se puede presentar de forma atípica. Aproximadamente el 75% de los AM con tuberculosis manifiesta un compromiso pulmonar. La TB miliar o diseminada, meningitis tuberculosa y la tuberculosis ósea y genitounitaria aumentan con la edad.

Los AM no muestran las características clásicas de la TB (por ejemplo, tos, hemoptisis, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso). Las características que con frecuencia se presentan son cambios en la capacidad funcional, fatiga crónica, deterioro cognitivo, anorexia, fiebre inexplicable. Estos signos son variantes en la severidad pueden ser sub-agudos a crónicos y persisten durante semanas a meses, esto es una alerta para los médicos sobre la posibilidad de que la infección por TB este presente[1].

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Tuberculosis pulmonar (TBP): Es la forma de presentación más común de la TB en los AM. Puede presentarse con síntomas respiratorios típicos y síntomas sistémicos (Por ej. Espujo, hemoptisis, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y anorexia), sin embargo un gran número de estos pacientes solo presentan algunos de ellos, por lo que presentan manifestaciones atípicas de la enfermedad el mínimo de síntomas pulmonares.

Tuberculosis miliar o diseminada: Se presenta con gran frecuencia en los AM; desafortunadamente muchos de estos casos se detectan post-mortem. Esta asociada a fiebre alta e intermitente y la evidencia clínica meníngea o participación serosa. La infección generalizada en numerosas lesiones caseosas que albergan miles de bacilos tuberculosos. Entre las características clínicas se incluyen: fiebre inexplicable, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia, sin otros signos focales; esta forma de TB debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido.

Meningitis tuberculosa: En los AM resulta de la reactivación de un foco latente primario o se asocia con infección miliar. Los síntomas son iguales que los pacientes más jóvenes, hay presencia de fiebre, dolor de cabeza y confusión, síntomas sistémicos concomitantes o precedentes de debilidad, anorexia y fatiga. Sin embargo algunos AM también pueden manifestar demencia inexplicable o rigidez en la nuca. La meningitis tuberculosa se asocia altamente a la mortalidad entre los AM; y también se caracteriza por causar secuelas neurológicas o déficits entre los sobrevivientes.

Tuberculosis ósea: En los AM, principalmente afecta la espina dorsal. Las vértebras dorsal y lumbar son comúnmente las involucradas, la cervical es inusual. Los síntomas primarios de la TB espinal incluyen dolor en las vértebras involucradas; mientras avanza la enfermedad se pueden presentar déficits

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

neurrológicos y fístulas. El AM puede presentar fiebre, pérdida de peso, fatiga y anorexia. La artritis tuberculosa en el AM implica articulaciones periféricas (Rodillas, muñecas, tobillos y articulaciones metatarsofalángicas). Existe dolor e hinchazón de las articulaciones afectadas y la pérdida de la amplitud de movimiento. Muchas veces debido a la presencia de enfermedades crónicas degenerativas en las articulaciones o artritis, el diagnóstico de artritis TB es fácilmente pasado por alto.

Tuberculosis genitourinaria: Un 20-30% de los AM que sufren TB genitourinaria son asintomáticos. Esta forma de TB puede afectar los uréteres, la vejiga, la próstata, el epidídimo y vesículas seminales. Los síntomas que se pueden presentar son disuria, polaquiuria, dolor en el flanco y hematuria.

Otros sitios: La TB en AM, al igual que en pacientes de menor edad, puede afectar cualquier órgano del cuerpo. Comprometiendo ganglios linfáticos, pleura, hígado, vesícula biliar, intestino delgado y grueso, pericardio, oído medio y túnel carpiano.

2.5 Retratamiento de tuberculosis en el AM

De acuerdo con la NOM-006-para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud define *Retratamiento* como aquel que se instituye por el médico especialista a un caso de tuberculosis multitratado, o en el que fracasó el tratamiento de corta duración. De acuerdo a la clasificación de tratamiento previo de la OMS se dividen en dos grupos[14]:

1. **Pacientes nuevos:** Personas que nunca han recibido tratamiento para TB, o que han recibido tratamiento contra la TB durante menos de un mes.

2. **Pacientes previamente tratados:** Personas que recibieron tratamiento contra TB con duración de un mes o más, estas personas se subclasifican de acuerdo a los resultados de su último tratamiento:

- **Pacientes con recaída:** Pacientes tratados previamente contra TB, presentaron curación o completaron tratamiento, después son diagnosticados con episodio recurrente de TB, puede ser por la misma cepa (recaída), o cepa diferente (reinfección).
- **Pacientes con tratamiento después de un fracaso:** Pacientes tratados previamente contra TB, cuyo resultado de tratamiento fue un fracaso.
- **Pacientes con tratamiento después de pérdida al seguimiento:** Tratados previamente por TB y declarados pérdida al seguimiento final de su tratamiento más reciente (conocidos anteriormente como pacientes tratados después de abandono).
- **Otros pacientes previamente tratados:** Previamente tratados por Tb pero sus resultados después del tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado.

2.6 Reactivación de TB en el AM

La mayoría de casos de tuberculosis en los AM son causados por cepas sensibles a los medicamentos. La evidencia sugiere que la mayoría de los casos de tuberculosis activa en pacientes de edad avanzada son el resultado de la

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

reactivación de la infección latente[15]. Probablemente estos AM con reactivación de la infección, probablemente adquirieron el bacilo antes de ser sometidos a sesiones de quimioterapia antituberculosa. Los AM que provienen de países o regiones donde la prevalencia a la resistencia de *M. tuberculosis* es alta, y que previamente han sido tratados de forma inadecuada contra *M. tuberculosis* o que adquirieron la infección a partir de un contacto conocido infectado con MDR-TB, son altamente susceptibles a la isoniazida y la rifampicina. Sin embargo los AM tienen un mayor riesgo de toxicidad hepática de la isoniazida aunque la frecuencia es baja y la gravedad leve.

Por lo que antes de establecer un régimen de tratamiento contra TB en el AM se recomienda una evaluación clínica y pruebas de función hepática antes de administrar isoniazida y la rifampicina (y pirazinamida)[1].

En un estudio realizado en nuestro país, los individuos que tenían ≥ 65 años tuvieron tasas significativamente más altas de transmisión recientemente y reactivaron la tuberculosis [16].

2.7 Recurrencia

La recurrencia de TB puede ser a la misma cepa de *M. tuberculosis* que causó el episodio previo de TB ha vuelto a crecer, conocido como “Recaída” o “Reinfección” a través de una cepa diferente.

La TB tiene las características de reaparecer después del tratamiento con éxito inicial. En el 2011 la OMS estimó que de 6.2 millones de casos de TB, aproximadamente el 5% se atribuían a las recurrencias. Una recurrencia puede ocurrir por dos medios: la recaída de la infección primaria por fracaso del tratamiento o por reinfección de una cepa exógena relacionada[17].

Los datos reportados indican que la tasa de recurrencia es baja en los países con una baja incidencia de la TB y la causa principal está asociada a recaída de un episodio de TB que fue previamente curado.[18] [19]

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Los estudios llevados a cabo en países de incidencia media de TB sugieren también, que la recaída es la causa más frecuente de la recurrencia de la enfermedad; sin embargo la tasa de reinfección sigue jugando un papel importante en la recurrencia de la TB.[20]

La Información referente a las características epidemiológicas y microbiológicas de la recurrencia de TB es un tema trascendental para los programas de Salud Pública debido a que permite asegurar estrategias de control adecuadas para la salud de la población.

La contribución relativa en lo que respecta a la reinfección y a la recaída de TB a la incidencia global de TB y los factores de riesgo asociados con la recurrencia de TB no son bien conocidos.[21]

Debido a que la recurrencia de la tuberculosis (recaída y reinfección) depende de diferentes causas (comorbilidades, antecedentes de tratamiento, el cumplimiento, la nueva exposición al microorganismo, etc.) las manifestaciones clínicas de la enfermedad no se distinguen con gran frecuencia y a menudo no proporcionan información útil para diferenciar los dos tipos de recurrencia de la enfermedad.

2.8 Recaída y reinfección de tuberculosis

La NOM-006 Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud define *Recaída* como la reaparición de bacilos en la expectoración o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación.

A pesar del éxito que se puede tener a través de fármacos antimicrobianos para finalizar un tratamiento contra TB, existe la posibilidad de recaída de TB. Las recaídas de TB también representan un gran reto para el control de la TB.

La incidencia de TB recurrente en los pacientes que completan el tratamiento previo puede ser 30 veces mayor que la incidencia de la TB en la población general.[22]

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

La recaída de TB se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, debido a que anteriormente hubo una exposición a la quimioterapia de primera línea contra la TB. A nivel mundial se la TB MDR, el 7.9% de los casos de recaída de los casos de recaída fueron multirresistentes.

Otro problema de los pacientes que recaen es que presentan una menor tasa de curación de TB incidente y tienen mayor cantidad de efectos secundarios durante el tratamiento con costosos medicamentos de segunda línea[23].

Investigaciones han asociado la reinfección de un paciente con TBP a la exposición de una nueva cepa de *M. tuberculosis* (diferente a la cepa que presentó en la anterior infección). Este desenlace ocurre con menor frecuencia comparándola con la presencia de recaída. Sin embargo se ha observado que en áreas donde la enfermedad de TB tiene una alta incidencia entre la población, los casos de reinfección pueden superar incluso la de los casos nuevos TB, por lo que este tema ha generado gran interés.[24] [25]

Es importante la correcta y temprana identificación de los casos de recurrencia por *M. tuberculosis* para poder establecer una nueva terapéutica en el paciente, formular estrategias o implementar intervenciones.[26]

El tratamiento completado de un esquema para TB después de un primer episodio de TB no garantiza la protección de un segundo episodio debido a una cepa diferente por *M. tuberculosis*. [27]

2.9 Asociación de TB y DM en el AM

La presencia de DM representa una enfermedad que es cada vez más frecuente en los países de medianos y bajos ingresos, que suelen ser donde se concentra el mayor número de casos de TB.

En el 2011, 336 millones de personas presentaban DM, proyecciones indican que para el 2030 habrá 552 millones de personas con esta enfermedad. Investigaciones han documentado que la DM en 80% de los países de bajos y

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

medianos ingresos, en donde igual la tuberculosis es altamente endémica. Por lo que se ha considerado el resurgimiento del vínculo entre la TB-DM.[28]

Existen datos reportados en la literatura de que el envejecimiento y la DM comparten una gran cantidad de consecuencias morfológicas y funcionales en el pulmón, entre los que destacan el incremento del tamaño alveolar, la microangiopatía y macroangiopatía, y menos intercambio de gas, ocasionado por la ruptura de la pared alveolar, arterioesclerosis y aterosclerosis entre otras.[29]

La presencia de enfermedad cavitaria se observa con mayor frecuencia en los pacientes con TB con DM.[29] La baja frecuencia de la presencia de cavitación en los ancianos parece estar relacionada a una respuesta inmune deficiente, lo que resulta en una menor frecuencia de fiebre, hemoptisis o prueba cutánea de la tuberculina positiva, y la más baja cifra de leucocitos de la sangre. En contraste, el aumento en el desarrollo de cavitación en los diabéticos e incluso en las personas de edad avanzada cuando son diabéticos, nos lleva a especular que la DM activa presenta diferentes factores que promueven la cavitación del parénquima pulmonar. [29]

En los AM que tienen DM con control glucémico aceptable, la frecuencia de infecciones es similar a la encontrada entre la población general, pero si existe un descontrol glucémico la incidencia de infecciones aumenta en gran medida. De la misma manera, se ha señalado que los sujetos con DM muestran una mayor susceptibilidad y frecuencia de infecciones bacterianas y cuadros de mayor gravedad, siendo la TBP la que tiene la mayor asociación.

La participación del sistema inmune para contener la infección por TB en los adultos mayores (Inmunosenescencia) y el descontrol glucémico de los pacientes juega un rol muy importante en la función del sistema inmune y en el desarrollo de esta enfermedad. Por lo que la DM en este particular grupo de edad está asociada a un mayor tiempo para que los cultivos de *M. tuberculosis* sean negativos, pueden presentar más fracaso en el tratamiento y además, una tasa de mortalidad elevada en pacientes sometidos al tratamiento de la TB. Un estudio asocia la DM a un mayor riesgo de recaída (RR , 3,89 , IC 95 % 2,43 a 6,23).[30]

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

En la actualidad existe un gran incremento de la TB farmacorresistente en adultos mayores con DM, siendo hasta ocho veces más el riesgo de desarrollarla. Es por ello que se plantea que la DM altera la respuesta al tratamiento para la TB ocasionado por una disminución en los niveles del antibiótico en la sangre; por ejemplo, en el caso del antibiótico rifampicina, se ha observado una disminución de 53% en su concentración habitual en los pacientes con el binomio TB-DM. Este comportamiento parece estar relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia.

Se sabe en la actualidad que la presencia de DM en los pacientes aumenta el riesgo de presentar TB. un metaanálisis reciente mostró que los pacientes con diabetes tienen 3.1 veces más probabilidad de presentar TB, que los controles. Sin embargo los estudios que existen sobre la presencia DM y la presencia de recaída de TB son pocos relativamente y presentan ciertas limitaciones por el tamaño de muestra y ciertos factores que son confusores. [31]

Por otro lado se ha reportado que en pacientes ancianos el riesgo que existe de desarrollar TB se encuentra aumentado en aquellos pacientes diabéticos que se encuentran mal controlados (hemoglobina A1c \geq 7%).[32]

En un estudio publicado por Ponce de León y colaboradores, donde se tomaron muestras de varios municipios cercanos a Orizaba, en Veracruz, se demostró que la diabetes estaba presente en 29.6% de los 581 casos detectados con TB. Este porcentaje es significativamente mayor cuando se compara con el que se presenta en la infección por VIH (2%). Cabe destacar que el riesgo, atribuible a la presencia de diabetes, para sufrir TB fue de 25%, muy por encima del valor observado para la infección por VIH (2%). Estas observaciones han sido confirmadas además en poblaciones de Tamaulipas, y en el norte del país

Un paciente con TBP con frecuencia presenta diferentes manifestaciones clínicas que están relacionadas a la presencia de ciertas condiciones, entre las que destacan la DM y el envejecimiento. Aunque los mecanismos específicos por los

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

cuales se presentan ciertas características clínicas o radiológicas de TBP están siendo cada vez más claros en la actualidad, los médicos deberán de poner más atención a estas características clínicas atípicas de la TBP, especialmente en los pacientes con DM.[33]

Es por ello que existe la necesidad de poner mayor atención al tratamiento que se otorga a los pacientes con TB-DM que pueden incluir la realización de pruebas ante la sospecha de la DM, en los pacientes que ya la presentan la enfermedad, se recomienda un mejor control de la glucosa, el aumento de clínica y el monitoreo de la terapéutica.

2.10 La resistencia a fármacos del *M. tuberculosis*

Otro de los problemas con el retratamiento de la *M. tuberculosis* es la resistencia a fármacos. Esta resistencia se da por mutaciones cromosómicas aleatorias. Se define como la condición que en la que *in vitro* se confirma la presencia de cepas infectantes de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos de primera y/o segunda línea, se clasifica en las siguientes cuatro definiciones:

1. **Monorresistencia confirmada:** Enfermos de TB, confirmados con cepas infectantes de *M. tuberculosis* resistentes *in vitro* a un medicamento antituberculosis de primera línea.
2. **Polirresistencia confirmada:** Enfermos de TB, confirmados con cepas infectantes de *M. tuberculosis* resistentes *in vitro* a más de un medicamento antituberculosis de primera línea distinto de la isoniazida y la rifampicina.
3. **Multifármacorresistencia confirmada (TB-MRF):** Son aquellos enfermos que fueron confirmados con cepas infectantes de *M. tuberculosis* resistentes *in vitro* como mínimo la isoniazida y a la rifampicina, simultáneamente.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

4. ***Tuberculosis con resistencia extendida (TB-XFR)***: Resistencia a isoniazida y rifampicina (MRF) más una quinolona y uno o más de los tres inyectables de segunda línea (kanacina, amikacina, y capreomicina).[34]

La resistencia a los medicamentos anti-tuberculosis, también se puede clasificar de la manera siguiente:

- a) Aquella donde la resistencia se presenta en pacientes que nunca han sido tratados previamente contra la TB por un periodo no mayor a un mes (pacientes nuevos).
- b) Resistencia en pacientes tratados previamente por TB por un periodo mayor a un mes (pacientes previamente tratados).[35]

En el año de 1997 la OMS realizó una encuesta.[36, 37] donde la prevalencia de TB-MFR en casos nuevos fue de 2.4% mientras que los casos previamente tratados fue de 22.4%, con un número de casos nuevos de TB-MFR de 670 (310-1000), motivo por el cual se establecieron estrategias específicas orientadas al diagnóstico, tratamiento, seguimiento y vigilancia epidemiológica de esta enfermedad.[9, 38]

Para el año 2008, se realizó una encuesta nacional de farmacorresistencia, en los pacientes nuevos la resistencia a algún fármaco fue de 11.2% y la frecuencia de multirresistencia (MDR) fue de 2.3%. En el caso de los pacientes con tratamiento previo la resistencia a algún fármaco fue de 16.8% y la frecuencia de multirresistencia (MDR) fue de 7.2%.[39]

En México se han hecho investigaciones sobre la farmacorresistencia, los resultados de estos estudios indican el impacto negativo en la sobrevida y evolución clínica de los pacientes, debido que la cepa resistente de *M. tuberculosis* ha incrementado también la probabilidad de falla en el tratamiento[40],[41]. Otros estudios realizados en nuestro país sugieren que las tasas de resistencia a los fármacos de primera línea son mayores a los reportados

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

en las encuestas globales de la OMS, situación que te representa un problema ante la emergencia mundial de la farmacorresistencia.

2.11 Tuberculosis multidrogorresistente

La tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) es definida como la TB resistente a isoniacida y/o rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos más potentes.

En 2011, la incidencia mundial de la tuberculosis se estima en 125 casos por 100.000 habitantes, con unos 12 millones de casos prevalentes de TB [1]. De los casos prevalentes, 630.000 (5,3%) se estima que son multirresistentes (MDR-TB)

Tuberculosis extremadamente fármacorresistente (XDR) se refiere a una cepa que es resistente a la isoniacida, rifampicina; una fluoroquinolona y al menos uno de,

Existen algunos estudios que han confirmado que el desarrollo de múltiples resistencias constituye un factor de riesgo para la recurrencia de TB, aunque en ocasiones los datos obtenidos no alcancen una significancia estadística. [19]

En lo referente a la vigilancia mundial de la TB resistente a medicamentos, se estima que el 7.9% de los casos que presentaron recaída de la enfermedad fueron multirresistentes (MDR, cepas resistentes a la isoniazida y a la rifampicina).[42]

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

3. Marco conceptual

Para analizar los factores que pudieran estar asociadas con el retratamiento en el AM se realizó una clasificación de las variables incurrentes o confusoras en cuatro grupos:

- a) Variables relacionadas a las características sociodemográficas del individuo mismo.
- b) Características propias de los AM y su estado de salud (Características clínicas)
- c) Características bacteriológicas
- d) Las variables de contexto

En el grupo de variables sociodemográficas del individuo se consideraron la edad, el sexo, la escolaridad, si el AM pertenecía a algún grupo étnico, si contaba con la vacuna de BCG, uso de drogas ilegales, si es un paciente sin retratamiento al inicio del estudio, consumo de alcohol y consumo de cigarrillo.

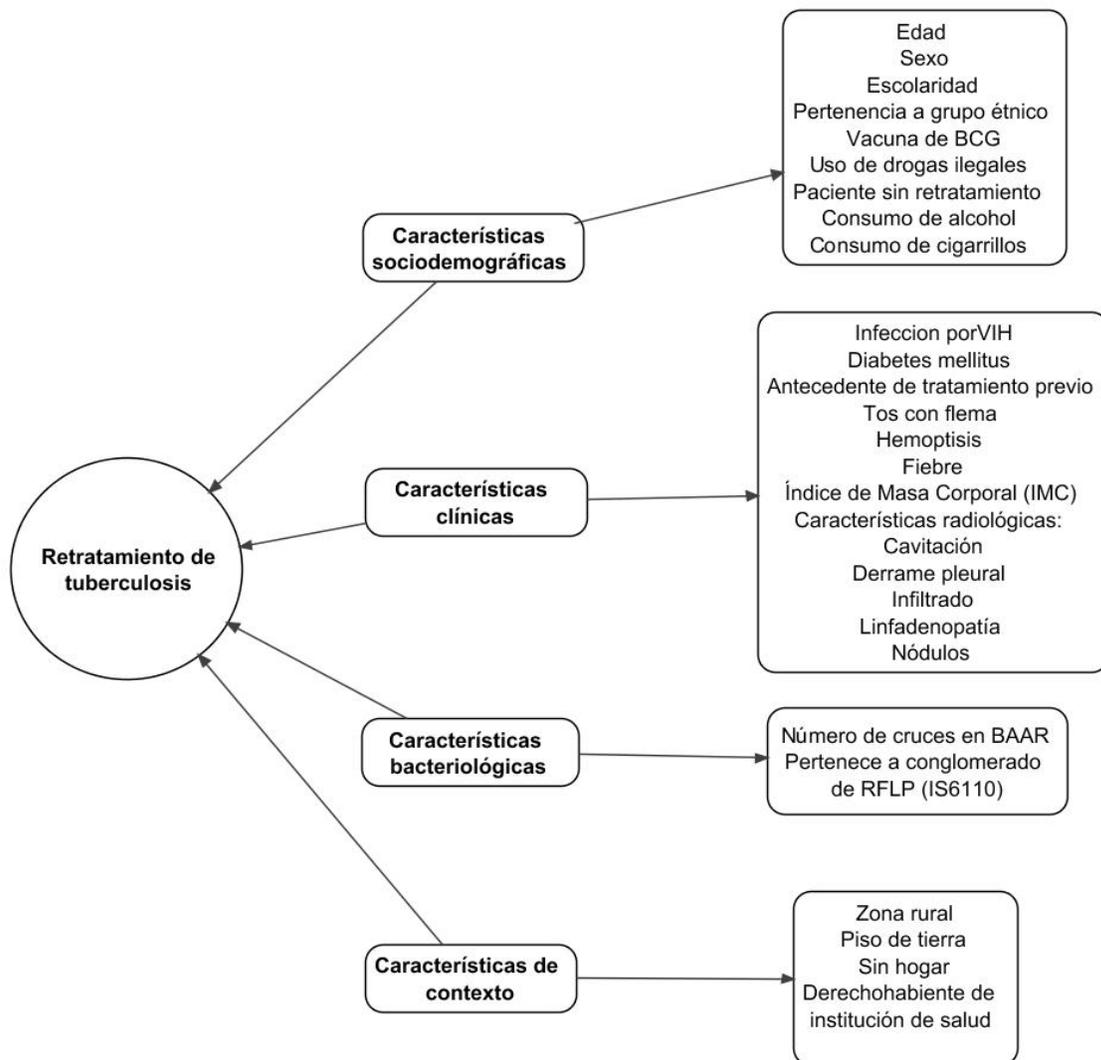
Las características clínicas fueron infección por VIH, presencia de DM, antecedente de tratamiento previo, tos con flema, hemoptisis, fiebre, IMC, se incluyeron características radiológicas: Cavitación, derrame pleural, infiltrado, linfadenopatía, nódulos.

Dentro de las características biológicas se considero el número de cruces en el BAAR y si pertenecía a un conglomerado.

Las características de contexto, fueron si el paciente venía de una zona rural, piso de tierra, si el paciente tenía hogar, si el paciente tenía derechohabencia.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Figura 8. Factores asociados en los pacientes AM con retratamiento de TB.



4. Planteamiento del problema

Los AM son un grupo poblacional vulnerable, con características de salud diferentes al resto de la población, su sistema inmune se encuentra disminuido y son propensos a contraer enfermedades en su mayoría del tipo infeccioso, una de estas enfermedades es la TB.

Además un gran número de AM padece enfermedades crónico degenerativas, entre ellas la Diabetes mellitus tipo 2 (DM). La DM ocupan los primeros lugares de morbi-mortalidad entre los AM. Se sabe que la DM triplica el riesgo de contraer tuberculosis (TB). El binomio DM/TB ha sido reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un grave problema de salud pública que requiere atención y estrategias de salud. El aumento de la población de AM va en aumento junto con esto el aumento de la DM. Lo que provocará fuertes demandas al sistema de salud[43].

El control de Tuberculosis en el AM representa un gran reto para el sistema de salud en nuestro país, ya que los AM con TB presentan características clínicas atípicas diferentes al resto de la población, presenta: menor carga bacilar, sintomatología menos evidente, ausencia de fiebre, sudores, hemoptisis, enfermedad cavitaria, prueba de tuberculina positiva y presentan más síntomas inespecíficos como disnea y fatiga, inmunosenescencia, presencia mayor número de comorbilidades etc. lo cual representa un retraso para el diagnóstico de TB, también es importante mencionar que éste grupo de edad que puede condicionar la propagación de *M. tuberculosis*[44].

Los AM se encuentran en un estado de inmunosenescencia y los que han sufrido de TB, tienen mayor probabilidad de reactivación endógena de la infección por *M. tuberculosis* (Recaída) y padecer nuevamente TB activa.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Desafortunadamente no existen estudios en nuestro medio que permitan identificar a los pacientes que presentan mayor riesgo de retratamiento, la información sobre las características clínicas de la tuberculosis recurrente es un tema fundamental para el desarrollo e implementación de los programas de salud pública a nivel mundial que permitan la identificación temprana de la recurrencia de la enfermedad.

Por lo que se debe considerar a este grupo de edad, como un grupo de riesgo para el desarrollo de TBP por reactivación endógena (recaída) o por vía exógena (reinfección). Por ello es importante identificar las características de los pacientes que están en mayor riesgo de sufrir recaídas, ya que esto permitiría poder establecer estrategias que permitan prevenir la aparición de ésta enfermedad.

Por lo antes descrito se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes de 60 años y más que se asocian a que se les administre retratamiento antituberculoso en comparación con las características de los pacientes del mismo grupo de edad que no requieren retratamiento?

5. Justificación

El AM es un grupo vulnerable con características de salud diferentes al resto de la población. El AM padece inmunocenesencia, que es un deterioro del sistema inmune, y lo vuelve vulnerable a contraer enfermedades en su mayoría del tipo infeccioso. Los problemas de salud que sufre el AM a menudo son desatendidos por falta de información. La TB representa un grave problema de Salud Pública, y aún más en los AM, ya que no se le da la atención que merece.

México está sufriendo cambios importantes, la población mexicana está envejeciendo a gran velocidad. El número de AM va en aumento, aunada las características de ésta población (inmunosenescencia, malnutrición y presencia de comorbilidades), es un grupo de edad sumamente endeble a padecer TB. Se han

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

realizado estimaciones donde la prevalencia de TBP en AM va en aumento y de no darle la atención necesaria a este problema de salud pública, se esperan repercusiones graves a los servicios de Salud en México.

México es uno de los países a nivel de Latinoamérica, que adquirió un compromiso con la OMS para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), entre los cuales destaca, la reducción de la prevalencia de TB y del número de defunciones ocasionadas por ésta enfermedad, para el año 2015.

A nivel mundial, la literatura publicada acerca de las características clínicas que se presentan en los AM de 60 años con TBP recurrente (Recaída y Reinfeción) es escasa. Además en nuestro país, el tema de retratamiento en los AM que presentan recaída o reinfeción de TB, es un tema poco explorado.

El conocimiento que se pretende obtener, es lograr identificar aquellas características clínicas que presentaban los adultos mayores de 60 años, al momento de haber presentado una recaída o reinfeción de la enfermedad de TB, compararlas con las encontradas en los adultos mayores de 60 años y ver si existen diferencias. Este tipo de conocimiento generado puede resultar de gran valor para el control de la TB en México y en éste particular grupo de edad.

Tambiéanse pretenden proponer estrategias específicas para el abordaje diagnóstico, de seguimiento y control de la población de adultos mayores de 60 años con TBP, con el propósito de interrumpir la cadena de transmisibilidad de ésta enfermedad y disminuir su carga negativa en este grupo de edad.

6. Objetivos

Objetivo General

El objetivo del presente estudio es identificar las características clínicas presentes en los adultos mayores de 60 años asociadas al retratamiento de TB y

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

compararlas con las que presentan los adultos mayores de 60 años que no presentaron retratamiento.

Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de retratamiento en pacientes mayores de 60 años con TBP.
- Comparar las características sociodemográficas y clínicas entre los pacientes mayores de 60 años con retratamiento y los que no presentaron retratamiento con TBP.
- Determinar la frecuencia de recaída y reinfección de TBP en pacientes mayores de 60 años de edad.
- Comparar las características sociodemográficas y clínicas entre los pacientes mayores de 60 años que presentaron recaída y reinfección de TBP con los pacientes mayores de 60 años que no desarrollaron una recaída y reinfección de la enfermedad.

7. Material y métodos

7.1 Diseño del estudio

El tipo de estudio es un análisis secundario de una base de datos poblacional, se desprende de una cohorte prospectiva de pacientes con tuberculosis pertenecientes a la Jurisdicción Sanitaria No. VII de Orizaba, Veracruz, México, abarca el periodo marzo de 1995 a febrero de 2010.

7.2 Población y área de estudio

La información contenida en la base de datos secundaria fue recolectada en 12 municipios de Orizaba, Veracruz, México. Los municipios son: Orizaba, Río Blanco, Nogales, Cd. Mendoza, Ixtaczoquitlán, Huiloapan, Ixhuatlancillo, Mariano Escobedo, Santa Ana Atzacán, Rafael Delgado, Tlilipan y San Andrés Tenejapan.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

La tasa de incidencia notificada por el Estado de Veracruz en 2010 fue de 28/100, la tasa media nacional fue de 17.4/100,000 habitantes. La política de control de la tuberculosis en esta región cumple con el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, que incluye la detección pasiva de casos.

7.3 Recolección de la información

El reclutamiento de pacientes que conforman la cohorte en estudio fue a partir de personas con 15 o más años de edad, se realizó una búsqueda activa de sintomáticos respiratorios (tosedores con más de 15 días de evolución), de los cuales se obtuvieron muestras de esputo, el diagnóstico de TB se realizó mediante la detección de bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) a través de frotis de expectoración con tinción Ziehl-Neelsen (ZN), confirmado bacteriológicamente mediante cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* (Lowenstein Jensen, Bactec MGIT- Mycobacteria Growth Indicator Tube), durante el ingreso al estudio a cada participante se efectuó una evaluación clínica que incluía un cuestionario estandarizado para recolectar información socio-demográfica y clínica, examen físico, radiografías de tórax, pruebas para detección de VIH y pruebas de embarazo. Además se cuenta con la información sobre la drogo-susceptibilidad y geno-tipificación. Todos los pacientes que aceptaron previa firma de consentimiento informado fueron ingresados al estudio fueron referidos al centro de salud y fueron tratados de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM) y al Programa Nacional de México para el Control de la Tuberculosis. Una vez terminado el tratamiento se realiza una visita anual al hogar del paciente, donde se le administra un cuestionario estandarizado, baciloscopía o cultivo y pruebas de genotipificación de ADN (basado en la detección de la secuencia IS6110), para investigar recurrencias, recaídas o defunción a causa de la TB.

La información sociodemográfica, epidemiológica, clínica, así como los resultados de pruebas clínicas, radiológicas, bacteriológicas, microbiológicas, moleculares, y resultado de tratamiento de los pacientes ha sido registrada en los expedientes

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

clínicos, tarjetas de control de tratamiento, se encuentra almacenada en una base de datos.

La definición operacional de Tratamiento fue tomada del Programa Nacional de Tuberculosis, para Abandono y Defunción se consideraron definiciones internacionales.

Curación: Tratamiento completado con desaparición de signos y síntomas, con dos o más baciloscopias o cultivos negativos al término del tratamiento.

Fracaso: Baciloscopía o cultivo positivo 5 meses o después de iniciado el tratamiento.

Tratamiento terminado (tratamiento completo): Tratamiento completado sin cumplir los criterios para ser clasificado como curación o fracaso.

Éxito: Curados y tratamiento terminado.

Defunción: Muerte por cualquier causa durante el tratamiento.

Abandono: A la interrupción del tratamiento contra la tuberculosis, durante 30 días o más.

Traslado:/referido: Paciente trasladado a otra institución fuera de la región de estudio.

Las definiciones utilizadas para después de completado el tratamiento anti tuberculosis fueron las siguientes:

Recurrencia: Episodio segundo o subsecuente de TB confirmado por baciloscopía o cultivo en un paciente con antecedente de tratamiento previo.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

7.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes con tuberculosis que formaran parte de la cohorte, a partir del periodo marzo de 1995 a febrero de 2010, y además que contaran con el diagnóstico de TB mediante las técnicas antes descritas y tener más de 60 años cumplidos.

Criterios de exclusión

Los datos de pacientes que no acreditaron los criterios de inclusión, así como aquellos datos faltantes o inconsistentes de acuerdo a la operacionalización establecida de las variables de estudio.

7.5 Definición operacional de las variables

Variable	Definición operacional	Ítems	Tipo de variable	Escala de medición
Recaída	Reaparición de bacilos en la expectoración o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación.	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Retratamiento	El que se instituye por el médico especialista a un caso de tuberculosis multitratado, o en el que fracasó el tratamiento de corta duración	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Resultado de tratamiento	Derivación al final del tratamiento	1= Abandono 2= Cura bacteriológica 3= Cura probable 4= Fracaso 5= Suspensión de tratamiento 6= Traslado 9= No hay dato o No sabe	Cualitativa	Nominal- Politómica
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS				
Sexo	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	0=Hombre, 1=Mujer	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	60 a 90 años años	Cuantitativa	Numérica Discreta
Escolaridad	Total de años cursados en educación formal	0=menor a 6 años 1=Mayor o igual a 6 años	Cualitativa	Nominal dicotómica
Pertenencia a grupo étnico	Personas que comparten rasgos culturales, idioma, religión, celebración de ciertas festividades, expresiones artísticas (como música), vestimenta, nexos históricos, tipo de alimentación, y, muchas veces, un territorio.	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Vacuna BCG	Antecedente de aplicación de vacuna de	0=No	Cualitativa	Nominal

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

	BCG y presencia de cicatriz atribuible a la vacuna en el sitio de la aplicación	1=Sí		Dicotómica
Paciente con retratamiento previo	Información del paciente de ser tratado previamente	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Usos de drogas ilegales	Dependencia al consumo de alguna droga no legal	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Consumo de alcohol	Dependencia de adicción al alcohol etílico, se refiera al consumo de bebidas alcohólicas mayor de 10 copas en la última semana	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Consumo de cigarrillos	Dependencia a la nicotina de tabaco o cigarrillos con un consumo habitual mayor a 10 cigarrillos en la semana	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS				
Infección por VIH	Condición de presentar el diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Diabetes mellitus	Conjunto de trastornos metabólicos, caracterizada aumentar los niveles de glucosa en sangre, es de larga duración y provoca falla orgánica	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Tos con flema	Presencia de tos con flema	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Hemoptisis	Presencia de tos con flema y sangre	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Índice de masa Corporal	Medida de asociación entre peso y talla del individuo	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal politomía
Cavitación	Lesión de contenido aéreo con una pared relativamente gruesa (superior a 4 mm),o que se rodea de un infiltrado o una masa pulmonar	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Derrame pleural	Acumulación patológica de líquido en el espacio pleural	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Infiltrado	Presencia de opacidad pulmonar mal definida que no desplaza ni destruye la arquitectura pulmonar en rx.	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Linfadenopatía	Trastorno inespecífico de los ganglios linfático	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Nódulos	Agrupación de bacterias fijadoras de nitrógeno	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
CARACTERÍSTICAS BACTERIOLÓGICAS				
Número de cruces en BAAR	Demostración de número de bacilos ácido-alcohol resistentes en la lectura de 100 campos del frotis de expectoración	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Pertenece a conglomerado de RFLP (IS6110)	Pacientes en los que se aplico la identificación molecular RFLP.	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
CARACTERÍSTICAS DE CONTEXTO				
Zona rural	Característica de la zona donde se encuentre la vivienda del paciente, ya	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

	sea urbana o rural			
Piso de tierra	La vivienda del participante cuenta con piso de tierra	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Sin hogar	Personas que no cuentan con hogar	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Derechohabiente de institución de salud	Beneficiario de los servicios de salud directo y legal en su calidad de cónyuge o conviviente o sus hijos	0=No 1=Sí	Cualitativa	Nominal Dicotómica

7.6 Análisis estadístico y procesamiento de la información

El procesamiento de los datos fue realizado en el paquete estadístico STATA V.12.

El análisis consistió fundamentalmente en tres pasos:

- 1) Análisis descriptivo simple
- 2) Análisis bivariado
- 3) Análisis multivariado

El análisis descriptivo consistió en la validación de la base de datos, mediante un análisis exploratorio de datos se identificaron los valores extremos y descartaron errores de captura.

El análisis descriptivo contenía las características sociodemográficas, variables relacionadas al estado de salud y variables de contexto, según su tipo relacionadas al estado de salud y variables de contexto de la población de AM que presentaba recaída y retratamiento, se calcularon frecuencias simples, medias o medianas. Las variables incluidas se expresaron en frecuencias, razones y proporciones (%).

Posteriormente se realizó el análisis bivariado, para comparar las frecuencias, razones y proporciones de los AM con recaída y retratamiento con las demás variables independientes a fin de identificar una posible asociación mediante la

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

prueba chi cuadrada (χ^2) de Pearson para las variables categóricas, para las variables continuas se utilizó la prueba t de student o prueba de Kruskal Wallis.

Se consideraron las asociaciones con valor de p estadísticamente significativo (<0.20) en el análisis bivariado y con pausibilidad biológica, para ser incluidas en un modelo saturado, mediante el análisis multivariado de regresión logística no condicional, se obtuvo un modelo reducido, por último el modelo fue evaluado mediante la razón de verosimilitud. La bondad de ajuste del modelo de regresión se evaluó con la prueba de Hosmer y Lemeshow.

El nivel de la estadística significación se fijó en $P<0,05$.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

8. Resultados

Se analizó la información de 306 AM, de los cuales 192 eran hombres, la media de edad (años) fue de 70.0. El porcentaje retratamiento fue de 9.35%, el retratamiento en hombres y mujeres fueron 10 y 8 mujeres respectivamente. El porcentaje recaídas 7.35%, las recaídas en hombres y mujeres fueron de 16 y 10 respectivamente. El porcentaje de personas con derechohabiencia fue de 49.02%. Demás características de la población se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características generales de la población de Adultos mayores de 60 años y más.

Características	Frecuencia	Porcentaje (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)
Sexo				
Hombres	192	62.75%	-----	-----
Mujeres	114	37.25%	-----	-----
Edad, me	70	-----	-----	-----
Derechohabiencia	150	49.02%	92 (61.33)	58 (38.67)
Personas con retratamiento	26	9.35%	16 (61.54)	10 (38.46)
Personas con recaídas	18	7.35%	10 (55.56)	8 (44.44)
Escolaridad	283	92.79%	175 (61.84)	108 (38.16)
Zona rural	80	26.85%	23 (69.70)	10 (30.30)
> 10 copas por semana	100	32.79%	90 (90.0)	10 (10.0)
> 10 cigarrillos por semana	38	12.46%	31 (81.58)	7 (18.42)
Uso de drogas ilegales	2	0.66%	2 (100)	0 (0.00)
Personas sin hogar	8	2.62%	7 (87.50)	1 (12.50)
Abandono	29	9.93%	20 (68.97)	9 (31.03)
Personas con Diabetes mellitus	121	39.54%	59 (48.76)	62 (51.24)
Multi-drogo resistencia	9	4.21%	4 (44.44)	5 (55.56)
Sensibilidad	173	80.84%	107 (61.85)	66 (38.15)
>10 bacilos por campo de inmersión	58	18.95%	45 (77.59)	13 (22.41)

El porcentaje de hombres con retratamiento fue de 62%, las personas con derechohabiencia fue de 49%, el mismo porcentaje fue para las personas con derechohabiencia y retratamiento. Un 12% de personas provenía de zonas rurales y un 13% de estas personas presento retratamiento. El porcentaje de

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

retratamiento en las personas con DM fue de 42%. En cuanto al peso de las personas, los AM con sobrepeso el porcentaje de retratamiento fue mayor que los AM con sobrepeso y sin retratamiento.

El porcentaje sin retratamiento para las personas con multidrogoresistencia fue mayor al de las personas con retratamiento. Dentro de los porcentajes encontrados en el apartado resultado de tratamiento, el porcentaje de las personas con abandono y retratamiento fue de 19.2%. El porcentaje de las personas con fracaso y retratamiento fue de 11.5% y el porcentaje de las personas con fracaso y sin retratamiento fue de 2.7%.

Las variables de este estudio con significancia estadística ($p < 0.05$) fueron la edad, paciente sin retratamiento al ingreso del estudio, multidrogoresistencia, el resultado del tratamiento, pacientes con síntomas y sin BAAR, 1er BAAR e inicio de tratamiento, inicio de síntomas e inicio de tratamiento. Las demás características sociodemográficas y clínicas de los AM se incluyen en la **tabla 2**.

Tabla 2. Descripción de características sociodemográficas y clínicas de la población mayor de 60 años y más con TBP con retratamiento y sin retratamiento.

Características	Total n/total (%)	Retratamiento n/total (%)	Sin Retratamiento n/total (%)	Valor de p^*
Hombres	173/278 (62.0)	157/252 (62.0)	16/26 (62.0)	0.939
Edad, Media (RIQ) †	69 (64-74)	63.5 (62-69)	70 (64-75)	0.0048
>6 años en educación formal	257/278 (92.0)	235/252 (93.0)	22/26 (85.0)	0.113
Con derechohabencia	135/278 (49.0)	123/252 (49.0)	12/26 (46.0)	0.796
Piso de tierra	57/270 (21.0)	49/244 (20.0)	8/26 (31.0)	0.204
Zona rural	33/272 (12.0)	32/247 (13.0)	1/25 (4.0)	0.191
Falta de vivienda	7/277 (3.0)	7/251 (3.0)	0/26 (0.0)	0.388
>10 copas por semana	42/277 (15.0)	38/251 (15.0)	4/26 (15.0)	0.974
>10 cigarrillos por semana	11/278 (4.0)	10/252 (4.0)	1/26 (4.0)	0.976
Uso de drogas ilegales	2/278 (1.0)	2/252 (1.0)	0/26 (0.0)	0.648
Diabetes tipo II	116/278 (42.0)	106/252 (42.0)	10/26 (38.0)	0.723

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Fiebre	162/278 (58.0)	148/252 (59.0)	14/26 (54.0)	0.631
Hemoptisis	80/277 (29.0)	70/251 (28.0)	10/26 (38.0)	0.257
Cavidades	101/244 (41.0)	91/220 (41.0)	10/24 (42.0)	0.977
Cicatriz de BCG	42/278 (15.0)	40/252 (16.0)	2/26 (8.0)	0.267
Paciente sin retratamiento al ingreso del estudio	36/278 (13.0)	25/252 (10.0)	11/26 (42.0)	<0.001
IMC (kg/m ²)				
Bajo peso	59/277 (21.0)	53/251 (21.0)	6/26 (23.0)	0.689
Normal	169/277 (61.0)	152/251 (61.0)	17/26 (65.0)	
Sobrepeso/obesidad	49/277 (18.0)	46/251 (18.0)	3/26 (12.0)	
Infección por VIH	1/274 (0.0)	1/248 (0.0)	0/26 (0.0)	0.746
>10 bacilos por campo de inmersión	49/278 (18.0)	45/252 (18.0)	4/26 (15.0)	0.753
Multi drogo-resistencia	8/202 (4.0)	2/180 (1.0)	6/22 (27.0)	<0.001
Resultado de tratamiento				
Abandono	19/278 (6.8)	5/26 (19.2)	14/252 (5.5)	0.018
Cura bacteriológica	215/278 (77.3)	17/26 (65.3)	198/252 (78.5)	
Posible cura	30/278 (10.7)	1/26 (3.8)	29/252 (11.5)	
Fracaso	10/278 (3.6)	3/26 (11.5)	7/252 (2.7)	
Suspensión de Tx	3/278 (1.0)	0/26 (0.0)	3/252 (1.1)	
Traslado	1/278 (0.3)	0/26 (0.0)	1/252 (0.4)	
Pertenece a cluster	39/222 (18.0)	37/198 (19.0)	2/24 (8.0)	0.208
Inicio de síntomas y el 1er BAAR(sinbaar)†	100 (56-167)	93 (54-161)	191 (115-376)	0.0006
1er BAAR e inicio de tratamiento(tpbarini)†	7 (3-13)	7 (3-14)	3 (1-7)	0.0861
Inicio de síntomas e inicio de tratamiento(sintmtx)†	111 (69-178)	106 (65-168)	197 (115-403)	0.0008

*prueba de chi²

† prueba Kruskal-wallis

SD, desviación estándar; BCG, Bacillus de Calmette y Guerin; IMC, índice de masa corporal; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con recaídas se encuentran en la **tabla 3**. Un porcentaje menor de hombres presento recaída (56%) comparado a los hombres que no tuvieron recaída (62%). Un total de 93% de los AM contaba con derechohabencia, de los cuales el 39% presentó recaída de TB. Las variables con significancia estadística fueron la edad, pacientes sin retratamiento al ingreso del estudio, personas con multidrogoresistencia, inicio de síntomas y el 1er. BAAR y el inicio de síntomas e inicio de tratamiento.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes adultos mayores de 60 años que presentaron recaída de Tuberculosis Pulmonar.

Características	Total n/Total (%)	Recaída n/Total (%)	Sin recaída n/Total (%)	Valor de <i>p</i> *
Hombres	151/245 (62.0)	10/18 (56.0)	141/227 (62.0)	0.582
Edad, Me (RIQ)†	69 (64-75)	64 (62-69)	70 (64-75)	0.0050
>6 años en educación formal	228/245 (93.0)	16/18 (89.0)	212/227 (93.0)	0.469
Con derechohabiencia	122/245 (50.0)	7/18 (39.0)	115/227 (51.0)	0.336
Piso de tierra	54/239 (23.0)	6/18 (33.0)	48/221 (22.0)	0.257
Zona rural	28/239 (12.0)	1/17 (6.0)	27/222 (12.0)	0.438
Falta de vivienda	4/245 (2.0)	0/18 (0.0)	4/227 (2.0)	0.57
>10 copas por semana	37/244 (15.0)	3/18 (17.0)	34/226 (15.0)	0.853
>10 cigarrillos por semana	8/245 (3.0)	1/18 (6.0)	7/227 (3.0)	0.57
Uso de drogas ilegales	2/245 (1.0)	0/18 (0.0)	2/227 (1.0)	0.689
Diabetes tipo II	103/245 (42.0)	5/18 (28.0)	98/227 (43.0)	0.203
Fiebre	141/245 (58.0)	10/18 (56.0)	131/227 (58.0)	0.859
Hemoptisis	69/244 (28.0)	6/18 (33.0)	63/226 (28.0)	0.621
Cavidades	88/217 (41.0)	8/16 (50.0)	80/201 (40.0)	0.424
Cicatriz de BCG	37/245 (15.0)	1/18 (6.0)	36/227 (16.0)	0.24
Paciente sin retratamiento al ingreso en el estudio	24/245 (10.0)	6/18 (33.0)	18/227 (8.0)	<0.001
IMC (kg/m ²)				
Bajo peso	52/244 (21.0)	6/18 (33.0)	46/226 (20.0)	0.369
Normal	146/244 (60.0)	10/18 (56.0)	136/226 (60.0)	0.369
Sobrepeso/obesidad	46/244 (19.0)	2/18 (11.0)	44/226 (19.0)	0.369
Infección por VIH	1/242 (0.0)	0/18 (0.0)	1/224 (0.0)	0.776
>10 bacilos por campo de inmersión	43/245 (18.0)	3/18 (17.0)	40/227 (18.0)	0.918
Multidrogoresistencia	2/175 (1.0)	2/14 (14.0)	0/161 (0.0)	<0.001
Resultado de tratamiento				
Cura bacteriológica	215/245 (87.76)	17/18 (94.4)	198/227 (87.22)	0.368
Cura probable	30/245 (12.24)	1/18 (5.56)	29/227 (12.78)	
Pertenece a cluster	34/196 (17.0)	2/17 (12.0)	32/179 (18.0)	0.525
Inicio de síntomas y el 1er BAAR(sinbaar)Me (RIQ) †	96.5 (54-174)	170 (84-376)	92.5 (50-164.5)	0.0062
1er BAAR e inicio de tratamiento(tpbarini)Me (RIQ) †	7 (3-15)	6 (1-23)	7 (3-15)	0.4371
Inicio de síntomas e inicio de tratamiento(sintmtx)Me (RIQ) †	111 (69-180)	197 (115-379)	104 (62-171)	0.0001

*prueba de chi²

†prueba Kruskal-wallis

SD, desviación estándar; BCG, Bacillus de Calmette y Guerin; IMC, índice de masa corporal; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Finalmente se estudió la asociación entre la presencia de recaída de TBP y algunas características clínicas mediante una razón de momios (OR).

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

En la tabla 3 se presentan los resultados de las variables asociadas al retratamiento en los AM, se muestran tres modelos de regresión logística, uno para el total de pacientes con retratamiento, otro para pacientes con retratamiento y DM y otro para pacientes con retratamiento pero sin DM. Se observó que el paciente sin retratamiento al inicio del estudio tenía mayor probabilidad de presentar retratamiento, también los pacientes que presentaron multidrogoresistencia constituyó el predictor principal para que el paciente con DM presentara retratamiento de la TB.

Tabla 4. Asociación de retratamiento con características clínicas seleccionadas entre pacientes con TBP y Diabetes por análisis multivariado.

Variable	Retratamiento OR (IC) No. Obs= 202	Retratamiento con DM OR (IC) No. Obs= 94	Retratamiento sin DM OR (IC) No. Obs= 108
Edad	0.94 (0.86-1.02)	0.93 (0.80-1.09)	0.94 (0.85-1.04)
Sexo	1.22 (0.39-3.79)	1.40(0.22-8.64)	1.13 (0.26-4.85)
Diabetes mellitus tipo II	0.54 (0.18-1.61)	----	----
Paciente con retratamiento previo	4.25 (1.35-13.39)*	3.92 (0.58-26.50)	4.21 (0.98-18.09)
Multidrog-resistencia	18.67 (2.65-131.33)**	37.55 (2.40-585.60)*	6.23 (0.28-134.84)

*p<0.05

**p<0.005

OR, Odds ratio; IC, intervalo de confianza.

Se establecieron otros modelos de regresión logística para ver la asociación de las variables con significancia estadística o plausibilidad biológica a recaídas en pacientes con DM y pacientes sin DM. Los pacientes que no tuvieron antecedente de haber recibido retratamiento de TB al inicio del estudio y que tuvieron como desenlace una recaída de la enfermedad, el valor de OR fue de 8.58 (IC 1.96-37.60), siendo los valores de los intervalos de confianza estadísticamente significativos (p< 0.05).

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Las personas que no tenían antecedente de haber tenido un retratamiento al inicio del estudio y que presentaron recaída de TB yDM el valor de OR fue de 3.12 (IC 0.27-35.91) y en los pacientes que no tuvieron el antecedente de retratamiento al inicio del estudio y que presentaron recaída de TB y que no tenían DM fue de 17.57 (IC 2.13-144.49), el valor p fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$). (Ver **Tabla 5**)

Tabla 5. Asociación de recaída con características clínicas seleccionadas entre los pacientes con TBP y DM por análisis multivariado.

Variable	Recaída OR (IC) No. obs= 173	Recaída con DM OR (IC) No. obs= 81	Recaída sin DM OR (IC) No. obs= 92
Edad	0.89 (0.79-1.00)	0.96 (0.80-1.16)	0.85 (0.73-1.00)
Sexo	0.78 (0.19-3.13)	0.92 (0.12-7.16)	0.52 (0.07-3.56)
Diabetes mellitus tipo II	0.38 (1.98-1.53)	---	---
Paciente con retratamiento previo	8.58 (1.96-37.6)*	3.12 (0.2735.91)	17.57 (2.13-144.49)*
Multidrogoresistencia	----	---	---

$p < 0.05$

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza.

9. Discusión

En la presente investigación, evidenciamos que el porcentaje de retratamiento y de recaídas de TB en los AM fue de 9.35% y 7.35% respectivamente.

Encontramos que las variables asociadas significativamente al retratamiento fueron los pacientes con retratamiento previo y los pacientes con multidrogoresistencia.

La multidrogoresistencia se asoció significativamente a los pacientes con retratamiento y con la presencia de DM.

Las variables asociadas a la presencia de recaída fue ser paciente con retratamiento; esta misma variable se asoció a pacientes con recaída sin DM.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

En México se realizó un estudio donde se describieron las consecuencias clínicas y epidemiológicas de la TBP en las personas mayores. En este estudio se encontró que la incidencia de tuberculosis tanto para la transmisión como para la tuberculosis recientemente reactivada aumentaba con la edad y fue estadísticamente significativa entre los grupos de mayor edad (<0.001), además se hizo un seguimiento de 39-98 meses donde 69 pacientes desarrollaron síntomas y fueron re-tratados para TB.

La multidrogoresistencia de TB es un importante problema de salud pública, implica mayor tiempo para que un paciente cure. Los regímenes de tratamiento son costosos y muestran los resultados del tratamiento más pobres.[45] Existen pocos estudios donde reporten asociación entre la multidrogoresistencia y el retratamiento, estudios enfocados a la MDR-TB en el AM es nula.

En Harare, Zimbabwe 2012, un estudio reunió a 240 pacientes para estimar la prevalencia de MDR-TB, entre los 84 casos TB, 20 (24%, IC95%:15%-30%) fueron consistentes con MDR-TB; Zimbabwe tienen una de la más alta incidencia estimada de TB por habitante (603/100, 000 habitantes) en el mundo. En este país la OMS estima que la prevalencia de MDR-TB en pacientes con retratamiento es de 8.3%, la cual se basa en una encuesta realizada en 1995 en la que 3 pacientes con baciloscopia positiva 3 de 36 tenían MDR-TB. En este estudio, estimaron 970 casos de MDR-TB, aunque solo $\approx 10\%$ se detectan en la actualidad, una cuarta parte de los pacientes tratados previamente con baciloscopia positiva tuvo MDR-TB, lo que sugiere que los casos de MDR-TB en el país pueden exceder de 1000 entre los pacientes con re-tratamiento.[46]

La OMS recientemente ha informado que a nivel mundial la MDR-TB el 3.4% corresponde a nuevos pacientes de tuberculosis y el 19.8% son casos previamente tratados con MDR-TB.[47]

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Otro estudio mostró que por cada 10 pacientes en retratamiento hay 3 casos con presencia de MDR-TB. Uno de los problemas planteados es atribuible a la estrategia DOTS (Tratamiento Acortado y Estrictamente Supervisado en español) durante el periodo de estudio, los pacientes se retrasan 4 meses en el inicio de la categoría IV (categoría cuatro). La posibilidad de que los casos positivos de TB puedan infectar a 10 o más personas en un año. Este estudio indica que el retraso en el diagnóstico en un paciente (4 meses) puede infectar aproximadamente de 3 a más personas con MDR-TB durante este período tardío. [48]

En otra investigación realizada en la ciudad de Malawi, se encontró que de 165 pacientes estudiados, 88% eran pacientes con retratamiento y de ellos el 8% presentaba TB-MDR, cifra similar a la propuesta por la OMS sobre la base de estimaciones regionales (7,7%; IC del 95%: 0-18,1).[49]

Nuestro estudio a diferencia de lo anteriormente mencionado es el enfoque de retratamiento en los AM, sin embargo los resultados obtenidos son semejantes ya que las personas que han sufrido retratamiento han tenido al menos un tratamiento previo o la presencia de multidrogoresistencia.

En México existen alrededor de 2.3% de casos nuevos de TB y 7.2% de las personas que fueron previamente tratados presentaron multi-drogo-resistencia (MDR) (de 18,210 casos de TB 441 casos con MDR).

La presencia de MDR-TB es un riesgo importante que provoca la desestabilización de los programas de control de la TB, el aumento de la prevalencia y la propagación de la epidemia de MDR-TB en el país, inestabilidad sociopolítica con el colapso del sistema económico y afectaciones del sistema de salud graves.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

Es importante identificar los predictores de recaída para poder evaluar nuevos medicamentos y replantear el esquema de tratamiento de los pacientes con TB, ya que se han realizado estudios en los que la recaída ha sido asociada a una mayor carga de retratamiento.

Otros estudios realizados en países con incidencia media señalan que la recaída, causa reincidencia, La TB recurrente contribuye a la incidencia de TB mundial y la influencia de la recaída o reinfección puede variar dependiendo de las características epidemiológicas de la zona.[50, 51]

Los resultados obtenidos en el modelo multivariado para recaída fueron semejantes a los obtenidos en los estudios anteriormente mencionados, lo que indica que puede existir un desapego al tratamiento, abandono de tratamiento y en consecuencia obtener diferentes resultados no exitosos en este caso recaídas.[20, 52]

10. Limitaciones

La presente tesis deriva de un estudio de cohorte, dentro de las limitaciones se deben resaltar las atribuibles al tipo de población estudiada, es decir pacientes con TB pertenecientes a la Jurisdicción Sanitaria No. VII de Orizaba, Veracruz, México, por lo que su validez se limita a la población de esta región y no es recomendable realizar inferencias para otras regiones del País.

Otro tipo de limitación es lo relacionado a las características de los pacientes incluidos en el estudio. La edad está relacionada con lo que se conoce como sesgo de sobrevivencia, ya que es posible que los pacientes seleccionados en el estudio (Adultos Mayores de 60 años) corresponden solo a pacientes con TBP que

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

tuvieron mejores resultados de tratamiento y dejando fuera a aquellos que presentaron un desenlace fatal. Esto abre la puerta a una línea de investigación en los pacientes que fallecieron con antecedente de TB.

Un factor de riesgo clave que se ha reportado a nivel mundial y que se asocia a la presencia de TB es la pobreza, en este estudio no se midió el nivel de pobreza de manera específica, solo se utilizaron variables como: piso de tierra, falta de vivienda y zona rural para acercarnos a la variable pobreza.

11. Conclusiones y recomendaciones

Este estudio logró cumplir con los objetivos planteados. De acuerdo a los resultados de este estudio, los pacientes con retratamiento previo tienen 4.25 veces más riesgo de sufrir retratamiento, los pacientes con multidrogorresistencia tiene 18.67 veces más probabilidad de ser retratados. En el modelo anidado de retratamiento y la presencia de DM, los pacientes con multidrogoresistencia tienen 37.55 veces más riesgo de ser retratados.

En cuanto a la recaída, los resultados obtenidos en este estudio muestran que los pacientes con previo retratamiento tienen 8.58 veces más riesgo de presentar una recaída que los pacientes que no tuvieron retratamiento. En el modelo anidado para recaída, sin presencia de DM, los pacientes sin retratamiento previo tenían 17,57 veces más riesgo de presentar una recaída.

En nuestro país aun hay desinformación y una gran brecha para brindar la atención necesaria a los AM. Los resultados aquí expuestos sugieren un seguimiento del progreso del paciente, así como la individualizar los esquemas terapéuticos, con la finalidad de reducir las tasas de mortalidad y evitar la propagación de las cepas resistentes a *M. tuberculosis*. También es importante

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

mejorar la capacidad para realizar el diagnóstico, para ofrecer un tratamiento oportuno. Se sugiere la implementación de nuevas alternativas de diagnóstico en el AM, que facilite enfrentar esta problemática de salud en nuestro país.

Establecer a nivel nacional un sistema de vigilancia sobre la resistencia a la TB que pueda estimar la prevalencia de MDR-TB en el AM y en la población general, se necesita además una respuesta integral, incluyendo capacitación de los laboratorios para mejorar los procedimientos y las técnicas de las pruebas para mejorar la calidad de los resultados.

Es importante detener la transmisión de la MDR-TB en pacientes con re-tratamiento, se hace hincapié en la importancia de la detección temprana y la necesidad de control de la infección. También es necesario fortalecer y consolidar las acciones en salud dirigidas al grupo de los AM, de lo contrario el costo de gasto en salud para la atención y cuidado de los mismos serán un reto para el sistema de salud en México.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

12. Referencias bibliográficas:

1. Thomas, Y., *Tuberculosis and aging: A global health problem*. Aging and infectious diseases, 2001. **33**: p. 1034-39.
2. Gavazzi G, H.F., Krause KH, *Aging and infectious diseases in the developing world*. Clin Infect Dis, 2004. **39**: p. 83-91.
3. CDC, *Día Mundial de la Tuberculosis 2014, detectemos la Tb. tratemos la Tb.*, 2014.
4. Fox G J, M.D., *Epidemiology of tuberculosis immunology*. The New Paradigm of Immunity to Tuberculosis, Advances in Experimental Medicine and Biology 2013: p. 783.
5. Lawn Stephen D, Z.I.A., *Tuberculosis, seminar*. The lancet, 2011
6. PD, D., *Tuberculosis in the elderly: an international perspective*. Clin Geriatr, 1997. **5**: p. 15-26.
7. Organization, W.H. *Global tuberculosis report 2013*. . 2013.
8. SINAVE/DGE/SALUD, *Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México*, 2012.
9. Federation, I.D. *Diabetes Atlas 5°*. 2012.
10. M, S.R., *Tuberculosis en pacientes ancianos*. An Med Interna, 2002. **19**(3): p. 107-110.
11. A, M.R., *The aging immune system: primer and prospectus*. Science, 1997. **273**: p. 70-4.
12. Es., H., *Tuberculosis*. 2nd ed. 2000, New York. Basel.
13. Schluger NW, R.W., *State of the Art. The host immune response to tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157** p. 679-91.
14. OMS, *Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis*, in *Revision 2013*, OMS, Editor 2013.
15. Harald G Wiker, T.M., Gunnar A Bjune, Morten Harboe *Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis*. BMC Infectious Diseases 2010: p. 10-37.
16. Cruz-Hervert LP1, G.-G.L., Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, Cano-Arellano B, et al., *Tuberculosis in ageing: high rates, complex diagnosis and poor clinical outcomes*. Age Ageing, 2012. **41**(4): p. 488-95.
17. Bryant JM, H.S., Parkhill J, Dawson R, *Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with Mycobacterium tuberculosis: a retrospective observational study*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(10): p. 786-92.
18. Bandera A, G.A., Catozzi, Esposti AD, Marchetti G, Molteni C, et al *Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis*. J Clin Microbiol., 2001. **39**: p. 2213-18.
19. Jasmer RM, B.L., Schwartzman K, *Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection?* Am J Respir Crit Care Med. , 2004. **170**: p. 1360-66.
20. Caminero JA, P.M., Campos-Herrero MI, Rodriguez JC, Afonso O, Martin C, et al, *Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**: p. 717-20.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

21. Millet J P, S.E., Orcau À, Casals M., *Tuberculosis Recurrence after Completion Treatment in a European City: Reinfection or Relapse?* PLoS ONE, 2013. **8**(6): p. 1-8.
22. Crofts JP, A.N., Barker RD, Delpech V, Abubakar *Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005.* Thorax, 2010. **65**: p. 310–314.
23. Lee Pin-H , L.H.-C., Song-En Huang A ,Wei Sung-Hsi, et al *Diabetes and Risk of Tuberculosis Relapse: Nationwide Nested Case-Control Study.* PLoS ONE, 2014. **9**(3 e92623): p. 1-7.
24. Verver S, W.R., Beyers N, et al *Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis.* Am. J. Respir, 2005. **171**: p. 1430-1435.
25. Panjabi R, C.G., Golub JE *Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk.* Int. J. Tuberc. Lung Dis, 2007. **11**(8): p. 828-837.
26. Schioli Consuelo , F.F., *La tubercolosi ricorrente: recidiva o reinfezione esogena?* Le Infezioni in Medicina, 2013. **4**: p. 251-260.
27. Lambert M.L., H.E., Van Deun A., Roberfroid D., Boelaert M., Van der Stuyft P, *Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection?* Lancet Infect. Dis, 2003. **3**: p. 282-287.
28. Goldhaber-Fiebert JD, J.C., Cohen T, Murray MB *Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants.* D. Int J Epidemiol, 2011. **40**: p. 417-428.
29. Perez-Guzman C, T.-C.A., Villarreal-Velarde H, Vargas MH, *Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**: p. 1738-40.
30. Baker MA, H.A., Jeon CY, Hart JE, Kapur A, et al. , *The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review.* BMC Medicine, 2011. **9**: p. 81.
31. Jeon CY, M.M., *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies.* PLoS ONE, 2008. **5**(7): p. 1091-1101.
32. Leung CC, L.T., Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al, *Diabetic control and risk of tuberculosis: A cohort study.* Am J Epidemiol, 2008. **167**: p. 1486-94.
33. Pérez-Guzmán C, V.M., *Diabetes, aging, and tuberculosis.* Lung India, 2011. **28**: p. 191-2.
34. México, S.d.S.d., *Guía para la atención de personas con tuberculosis resistente a fármacos,* 2010.
35. Aït Khaled N, A.E., Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, *Manejo de la Tuberculosis. Una guía esencial de Buenas Prácticas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades respiratorias.* 2010.
36. Fisher Hoch SP, W.E., McCormick JB, Crespo G, et al., *Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis.* Scand J Infect Dis, 2008. **40**((11-12)): p. 888-893.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

37. M, C.J., *Situación social de la tuberculosis en México, avances y desafíos. Ponencia presentada en: , X.C.d.a.e.e.d.y.T.d.l.T.y.e.e.n.y.e. Adulto., Editor 2012.*
38. Pablos Mendez A, B.J.K.C., *The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics.* American Journal of public Health, 1997. **87**: p. 574-579.
39. Bojorquez-Chapela I, B.C., Orejel I, López A, et al., *Drug resistant Tuberculosis.* The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the international Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2013. **17**(4): p. 514-9.
40. García García ML, S.O.J., Jiménez Corona ME, Ponce de León A et al., *Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Orizaba, Veracruz. Implications for tuberculosis prevention and control program.* Rev Invest Clin, 2001. **53**((4)): p. 315-23.
41. García García ML, P.d.L.A., Jimenez Corona ME, Jimenez Corona A, et al., *Clinical consequences and transmissibility of drug.-resistant tuberculosis in South Mexico.* Arch Intern Med., 2000. **160**: p. 630-636.
42. WHO, *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response*, W.H. Organization, Editor 2010.
43. OMS. *Tuberculosis.* 2014; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>.
44. PAHO-OMS, *La tuberculosis en la Región de las Américas.* , in *Epidemiología, control y financiamiento*, PAHO, Editor 2013: Washington, DC.
45. Marks M S, F.J., Seaworth B , Hirsch-Moverman Y, et al *Treatment Practices, Outcomes, and Costs of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, United States, 2005–2007.* Emerging Infectious Diseases, 2014. **5**: p. 812-821.
46. Metcalfe JZ, M.S., Makamure B, Sandy C, et al, *Drug-resistant tuberculosis in high-risk groups, Zimbabwe.* Emerg Infect Dis, 2014. **20**(1): p. 135-7.
47. Zignol M, v.G.W., Falzon D, Sismanidis C, Glaziou P et al., *Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010.* Bull World Health Organ, 2012. **90** p. 111-119.
48. Subhakar K, S.V.P., . Vishnu P. H, *Prevalence of multidrug resistance among retreatment pulmonary tuberculosis cases in a tertiary care hospital, Hyderabad, India.* Lung India, 2013. **30**(4): p. 277-279.
49. Selamawit H, G.M., Belaineh G, Muluken M, et al, *Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in patients who underwent first-line treatment in Addis Ababa: a case control study.* BMC Public Health, 2013. **13**: p. 782.
50. Aber VR, N.A., *Factors affecting relapse following short term chemotherapy.* Bull. Int. Union Tuberc., 1978. **53**: p. 260–264.
51. Zierski M, B.E., Long MW, Snider DE Jr, *hort-course (6 month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 18 months after completion of treatment.* Am. Rev. Respir. Dis., 1980. **122**:: p. 879–889.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADULTOS MAYORES, ASOCIADAS A RETRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS”

52. García de Viedma D, M.M., Hernangómez S, Díaz M, Ruiz-serrano MJ, Alcalá L, et al, *Tuberculosis recurrences. Reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection.* Arch Intern Med, 2002. **162**: p. 1873-79.