

**Segunda Encuesta Nacional de Resistencia a las drogas
anti-tuberculosas en la República Dominicana***

Informe Final

Santo Domingo, República Dominicana

Febrero, 2011.

* Informe preparado por el Dr. Eddy Pérez Then, Director Ejecutivo, del Centro Nacional de Investigaciones en Salud Materno Infantil Dr. Hugo Mendoza (CENISMI).

**Segunda Encuesta Nacional de Resistencia a las drogas
anti-tuberculosas en la República Dominicana**

Investigador Principal

Dr. Eddy Pérez-Then

Co-investigadores

Dra. Jeannette Báez

Dr. Vicente García-Siragusa†

Dra. Yadira Medina

Encargadas de Laboratorios de Referencia

Lic. Ana Frías

Lic. Carmen Herasme

Lic. Rosa Marrero

Consultores Internacionales (Cuba)

Dr. Ernesto Montoro

Lic. Miguel Echemendia

Dra. Dihadenys Lemus

Comité Coordinador de Logística e implementación

Dr. Juan José Cordero

Dra. Belkys Marcelino

Dra. Maria Rodríguez

Dra. Ivelisse Acosta

Lic. Ana Frias

Dr. Ricardo Elias-Melgen

Lic. Maria Castillo

Dr. Miguel Machuca

Digitación

Lic. Mélida Pérez

Punto Focal

PROFAMILIA-FONDO MUNDIAL

Dra. Ivelisse Acosta

Dr. Ricardo Elías-Melgen

Punto Focal USAID

Lic. Maria Castillo

Punto Focal OPS

Dr. Miguel Machuca

PARTICIPACION INDIVIDUAL E INSTITUCIONAL

La Segunda Encuesta Nacional de Resistencia a las Drogas Anti-TB de la República Dominicana fue elaborada por el Dr. Eddy Pérez Then, con la colaboración del Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis (PNCTB), El Fondo Global/PROFAMILIA y la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/USAID, en diciembre del año 2006. La implementación de la propuesta se aprueba a finales de junio del año 2007, iniciándose la ejecución a principios de julio de ese mismo año. La inclusión de pacientes finalizó el 16 de agosto del año 2008.

El tiempo que se estimó para completar la investigación, incluyendo el informe final, fue de 10 meses. Sin embargo, un retraso en la aprobación ética del proyecto, problemas en el desembolso por parte de las agencias patrocinadoras, algunos problemas logísticos relacionados con el entrenamiento de algunos centros seleccionados para el estudio y el control de calidad y certificación del Laboratorio de Referencia Nacional para Enfermedades Respiratorias (LARNER), con sede en las instalaciones del Laboratorio Dr. Defilló, en Santo Domingo, capital de la República Dominicana, por parte del Laboratorio Regional Supranacional de Chile (LRSN) retrasaron la recolección de información, tomándose 12 meses la inclusión de pacientes.

Se solicitaron tres enmiendas a PROFAMILIA y a la OPS/USAID para el pago del personal consultante internacional para el LARNER, para aumentar las horas de trabajo del personal que realizó las pruebas de sensibilidad en el LARNER y para costear el salario del Investigador Principal que no fue estimado en la propuesta original. La entrega del informe técnico preliminar se realizó para mediados de octubre del año 2008.

El informe final se completó dos años después de la culminación del informe preliminar, debido, por un lado, a que el Investigador Principal esperó por alrededor de un año por los resultados de todas las pruebas de sensibilidad de las muestras recolectadas en la encuesta, y, por el otro lado, a que tuvo que realizar un análisis exhaustivo de los datos, así como verificar cada dato suministrado, para estar completamente seguro de que la información aportada por los responsables de laborar en las instituciones que se

seleccionaron para realizar la encuesta, incluyendo el LARNER, fuese la real y correcta. La validación de este informe final llevó alrededor de tres meses más, en el cual tuvo participación activa el PNCT, específicamente la Dra. María Rodríguez y la Dra. Belkys Marcelino, así como el personal técnico de la OPS, Dr. Miguel Machuca, y la Dra. Ivelisse Acosta.

El Dr. Eddy Pérez Then, Investigador Principal, fue responsable de vigilar por todo el proceso de investigación, monitoreando el cumplimiento en el calendario de actividades, la recolección de los datos, participando además en los grupos de discusión, análisis de la información y publicación de los informes (técnicos y financieros). También estuvo en contacto permanente con el personal del PNCT, el punto focal de PROFAMILIA, la Dra. Ivelisse Acosta, con el punto focal de la OPS, Dr. Miguel Machuca, y con el punto focal del USAID, la Lic. Maria Castillo, responsables de monitorear las actividades relacionadas con la implementación del estudio, garantizando así el cumplimiento de las actividades según lo estipulado en la propuesta de investigación.

La Dra. Jeannette Báez, el Dr. Vicente García (fallecido antes de la culminación de la encuesta) y la Dra. Yadira Medina, Co-Investigadores Principales, fueron responsables de coordinar todas las actividades relacionadas con el manejo de los datos y la calidad de la información, incluyendo la verificación del llenado de los formularios, y planificación y conducción de los talleres de entrenamiento del personal encuestador que participó en la investigación. La Doctora Báez y la Dra. Medina fueron además responsables de de coordinar la doble digitación de los datos.

El proyecto contó con el apoyo técnico y financiero de PROFAMILIA/Fondo Global, del PNCTB, de la OPS/USAID, del Consejo Presidencial del SIDA (COPRESIDA) y del Programa de Entrenamiento John Fogarty de la Universidad de Miami. El Centro Nacional de Investigaciones en Salud Materno Infantil Dr. Hugo Mendoza (CENISMI) fue la institución responsable del manejo de los fondos, del pago del personal que laboró en el proyecto y de la presentación de los informes técnicos y administrativos a las agencias patrocinadoras.

RESUMEN

Antecedentes. La fuente que se ha utilizado como referencia en la República Dominicana sobre el tema de resistencia a las drogas anti-tuberculosis es la encuesta realizada por el CENISMI a mediados de los años noventa, existiendo la necesidad de conocer la situación actual sobre el tema, motivo por el cual se realiza la presente encuesta.

Materiales y Métodos. Se trata de una encuesta, cuyo diseño observacional, descriptivo y transversal incluyó la realización de un método de selección polietápico, proporcional y ajustado al número de instituciones que diagnostica tuberculosis (TB) pulmonar y al número de casos reportados en el año 2005. El número de centros resultante de este proceso fue de 132, esparcidos por 21 provincias de las nueve regiones de salud del país, con lo cual se esperaba recolectar la muestra en 10 meses y balancear la posibilidad de participación de centros con niveles bajos, intermedios y elevados de resistencia a las drogas y con afluencia de pacientes en los tres niveles de atención del país. Previo a la instauración de la terapia anti-TB, a los participantes se les tomó una muestra de esputo. El Laboratorio de Referencia Regional (LRR) realizó el cultivo a cada una de las dos muestras, inoculando dos tubos por muestra. Los laboratorios locales realizaron las Bk mediante coloración de Ziehl Neelsen. Los laboratorios de referencia realizaron el cultivo utilizando el método de Petroff modificado para el tratamiento de la muestra y siembra en medio sólido de Lowenstein-Jensen. Las pruebas de sensibilidad se efectuaron por el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset, en su variante económica. El control de calidad internacional para las pruebas de sensibilidad se realizó en la Sección de Micobacterias del Instituto de Salud Pública de Chile que funge como el Laboratorio Regional Supra Nacional (LRSN). El LRSN reexaminó *al menos un 10% de las muestras del estudio*. También se tamizó para VIH para estimar la co-infección VIH y TB.

Resultados. Durante el período Julio, 2007 – Agosto, 2008, 451 personas con Bk positiva se invitaron a participar en la Segunda Encuesta Nacional de Resistencia a las Drogas anti-TB de la República Dominicana. De los 451 participantes, a 323 (72%) se le realizaron muestras de esputo (Bk positivas) y pruebas de sensibilidad a las drogas, observándose que en 115 (36%; IC95%:30.4%, 40.8%) de estos últimos, que fueron identificados en seis de las nueve regiones de salud de la República Dominicana, se reportó resistencia a una o más drogas anti-TB. El 23% de todos los participantes en la encuesta (n = 323) fue resistente a una sola droga, el 7% a dos drogas, el 5% a tres drogas y el 2% a cuatro drogas. Del total de pacientes resistentes (n = 115), 57% (n = 66) se identificó en la Región Cero (0), el 13% (n = 15) en la Región II, el 10% (n = 12) en la Región V y el 9% en la Región I (n = 10). La mayor resistencia informada, a una sola droga, fue a la estreptomycin (50%, n = 58), a dos drogas la combinación de isoniacida más estreptomycin (15%, n = 17), y, a tres drogas, la combinación de isoniacida más rifampicina y y estreptomycin (9%, n = 10). La resistencia a las cuatro drogas anti-TB de primera línea, se informó en el 4% (n = 5) de los pacientes que se le identificó resistencia a estos medicamentos. El 50% de los pacientes diagnosticados como resistentes a las drogas anti-TB (n = 115), se presentó en centros de salud de tercer nivel de atención, mientras que, un 30% (n = 35) y 20% (n = 22) de los mismos, se identificó en centros de

primer y segundo nivel de atención, respectivamente. Al comparar los resultados de las dos encuestas, para la resistencia inicial de las drogas anti-TB de primera línea, se observó que los resultados porcentuales de resistencia informados en la primera encuesta fueron significativamente mayores que los registrados en la segunda, siendo casi ocho veces más la probabilidad de presentar resistencia inicial a la isoniacida (19.8% vs 3.1%, OR = 7.8; IC95%:3.5, 17.9, p = 0.000001) en la primera que en la segunda. Asimismo, en la primera encuesta hubo 48 veces más probabilidad de presentar resistencia inicial a la rifampicina (16.2% vs 0.4%, OR = 48.2; IC95%:8.1, 1950.9, p = 0.000001) que en la segunda encuesta. De igual forma, hubo dos veces más probabilidad (21.1% vs 11.6%, OR = 2.04; IC95%:1.3, 3.4, p = 0.004) de presentar resistencia inicial a la estreptomina en los pacientes con TB incluidos en la primera encuesta que en aquellos incluidos en la segunda. En lo que respecta a la resistencia adquirida, fue aproximadamente ocho veces más probable (36.8% vs 6.3%, OR = 8.5; IC95%:2.8, 34, p = 0.00002) informar la resistencia adquirida a la isoniacida en la primera encuesta que en la segunda. De igual forma, fue cuatro veces más probable (36.8% vs 6.3%, OR = 8.5; IC95%:2.8, 34, p = 0.00002) que un paciente de la primera encuesta presentara resistencia adquirida a rifampicina que un paciente incluido en la segunda encuesta. Por el contrario, el valor porcentual de resistencia a la estreptomina notificado en la primera encuesta fue significativamente menor que el reportado en la segunda (25.6% vs 43.8%, OR = 0.44; IC95%:0.2, 0.9, p = 0.02). No se observó diferencia en el valor porcentual de resistencia adquirida al etambutol reportado en la primera encuesta en comparación con el reportado en la segunda (12.8% vs 18.7%, OR = 0.64; IC95%:0.3, 1.6, p = 0.39). De igual forma, no se observó diferencias significativas en los resultados informados en la primera encuesta y los registrados en la segunda para resistencia a isoniacida y rifampicina (10.2% vs 6.2%; OR = 1.7, IC95%:0.9, 3.06, p = 0.08), resistencia inicial a MDR (6.6% vs 5.8%; OR = 1.2, IC95%: 0.6, 2.4, p = 0.83) y resistencia adquirida a MDR (19.7% vs 7.8%; OR = 2.7, IC95%: 0.9, 8.7, p = 0.08). En la presente encuesta, el 10% de los 176 pacientes con TB que se tamizaron para la prueba del VIH, estaban co-infectados por ambas enfermedades, a diferencia de lo reportado en la primera encuesta en que sólo el 1.4% de los pacientes reportó estar positivo al VIH al momento en que se realizaba la encuesta (1.45% vs 10%; OR = 0.13, IC95%:0.04, 0.35, p = 0.000002)

Conclusiones. No se observaron diferencias entre los valores porcentuales de MDR (isoniacida y rifampicina) inicial y adquirida notificados, tanto en la primera, como en la segunda encuesta sobre fármaco-resistencia a las drogas anti-TB realizadas en la República Dominicana, aunque si en los valores porcentuales de mono-resistencia inicial y adquirida a la isoniacida y a la rifampicina, los cuales fueron significativamente mayores en la primera encuesta realizada a mediados de los años noventa que en el presente estudio. También se observa un valor porcentual de resistencia adquirida a la estreptomina mayor en la presente encuesta que en los valores informados en la primera encuesta, lo cual mueve a sugerir re-evaluar el uso de este medicamento en el tratamiento de personas con TB residiendo en la República Dominicana. Las limitaciones en la muestra, así como las restricciones en la comparación de los parámetros informados en la primera encuesta con los registrados en el presente estudio, mueven a sugerir la realización de una tercera encuesta que tome en consideración las especificaciones que se describen en este informe y verifique la veracidad de los hallazgos encontrados en esta investigación.

INTRODUCCIÓN

La República Dominicana ocupa la parte occidental y el 74% de la isla La Hispaniola, la cual comparte con Haití, con una superficie territorial de 48.670,82 km² y una población estimada para el 2002 de 8.562,541 habitantes, de los cuales 3.220.895 son menores de 15 años. Muestra un crecimiento anual de 2.3% y una densidad poblacional 173.3 habitantes por km².¹

En relación a la tuberculosis (TB), es mucho el progreso que se ha observado en el control de la enfermedad en la República Dominicana desde la implementación de la terapia de observación directa (DOTS, por sus siglas en inglés) en el año 1999. Entre el 2002 y el 2004, la tasa de detección de Bk (+) aumentó de 42 a 72 por 100,000 habitantes, excediendo las metas internacionales de 70%. Para el año 2005, los servicios de salud que implementaban DOTS estuvieron disponibles para el 80% de la población, siendo la tasa de detección de pacientes infecciosos de 83% para todo el país y de 76% en áreas implementando DOTS. Para finales del año 2006, el análisis de las cohortes refleja un 84% de éxito de tratamiento, muy cercano a la meta de un 85% propuesta por la OMS.²

No hay dudas de que los logros alcanzados en la República Dominicana en un período de tiempo relativamente corto son impresionantes. Para asegurar la sostenibilidad de las acciones, sin embargo, debe planificarse en armonía con el Plan Global del Paro de la TB (Stop TB) 2006-15 y la implementación de la nueva estrategia de STOP TB si se quiere alcanzar la metas del milenio para o antes del 2015.³

El fortalecimiento de las redes de laboratorio, la cooperación pública-pública y pública-privada, la capacitación de los recursos humanos, y el involucramiento de la sociedad civil son de las áreas de mayor necesidad para garantizar la sostenibilidad y el mejoramiento de los indicadores.

Otro factor importante es la multirresistencia a las drogas anti-TB (MDR-TB, por sus siglas en inglés) el cual se ha convertido en el reto más importante para el Programa Nacional para el Control de la TB (PNCT). A mediados de los años 90, la OMS clasificó

al país como uno de los lugares de mayores problemas para la resistencia a las drogas anti-TB, después de que a través de una encuesta nacional se informara que el 40.6% de 303 casos nuevos presentó Resistencia Primaria (RP) total y un alarmante 6.6% de Multi-Resistencia Primaria (MRP-Isoniacida y Rifampicina). En 117 casos antes tratados incluidos en el estudio, la Resistencia Adquirida (RA) se elevó a un 52.1%, con MR Adquirida (MRA) de 19.7%.⁴

Más de 10 años han pasado desde que se realizó esta encuesta, existiendo la necesidad de conocer la magnitud actual de la resistencia y MRP en el país. En este contexto se decide realizar el segundo estudio, a iniciarse en sus fases preparatorias en el 2007 y concluir a finales de este mismo año. La realización de este estudio obedece no sólo a conocer la resistencia a los fármacos, posibles perfiles epidemiológicos y áreas de mayor vulnerabilidad, sino también a la necesidad de implementar las técnicas de referencia, cultivo y pruebas de sensibilidad (PS), en el Laboratorio de Referencia Nacional de TB.

MATERIAL Y MÉTODOS

a. Descripción del Estudio

La encuesta se diseñó para ser implementada en diez meses (Febrero-Diciembre del 2007), pero un retraso de cuatro meses para la aprobación ética conllevó a que la misma no se iniciara sino hasta principios de Julio del 2007 y finalizara la inclusión de pacientes a mediados de Agosto del 2008. Los objetivos de la encuesta fueron determinar la resistencia a los fármacos anti-TB en los pacientes nuevos y antes tratados que presentaron una baciloscopía positiva y que recibieran atención en 132 establecimientos de salud de la Secretaria de Estado de Salud Pública y Asistencia Social (SESPAS), Instituto Dominicano de Seguridad Social (IDSS), Fuerzas Armadas (FFAA) y Organizaciones No Gubernamentales (ONGs) de la República Dominicana, seleccionados mediante un procedimiento aleatorio y polietápico, proporcional al número de casos de TB pulmonar.

b. Diseño de la muestra y población de estudio

Para lograr la representatividad nacional, el muestreo de los participantes siguió un procedimiento polietápico, proporcional y ajustado al número de casos de TB pulmonar reportados en el año 2005 y al número de instituciones disponibles que diagnostican la enfermedad.

El tamaño muestral fue calculado con el total de pacientes TB pulmonar BK(+) nuevos del año 2005 ($n = 2,946$), 6.6 % de resistencia a Isoniacida y Rifampicina (datos de la Primera encuesta),⁴ con un 95 % de confianza y un error de 1%. La muestra total fue de 926 pacientes.

Para medir la resistencia en pacientes antes tratados (AT) se incluyó en el muestreo todos los pacientes AT que se identificaron en la primera encuesta nacional de resistencia a las drogas anti-tuberculosas por provincias incluidas (21% de los casos nuevos), cuyo tiempo de recolección se estimó de 4 a 6 meses.

Después del cálculo muestral fue necesario determinar el número de centros diagnósticos a participar en el estudio para lo cual se multiplicó el tamaño de la muestra por el número de instituciones diagnósticas existentes en ocho áreas de salud, correspondientes a la provincia de Santo Domingo, y otras 20 provincias del país, incluyendo el Distrito Nacional donde se reporta una mayor prevalencia de casos de TB. El número de centros resultante de este proceso fue de 132, esparcidos por 21 provincias de las ocho regiones de salud del país, con lo cual se esperaba recolectar la muestra en 10 meses y balancear la posibilidad de participación de centros con niveles bajos, intermedios y elevados de resistencia a las drogas y con afluencia de pacientes en los tres niveles de atención del país.

Los establecimientos fueron seleccionados por nivel de atención dándole mayor peso a aquellos en que el PNCTB reportó una mayor detección del número de casos sintomáticos respiratorios. En algunas provincias se incluyó centros de salud cuya población blanco eran presidiarios, personas aseguradas (i.e. trabajadores haitianos) y militares para establecer asociaciones en estos grupos.

c. Definiciones operacionales

Las definiciones operacionales utilizadas para la clasificación de pacientes en la encuesta fueron las siguientes:

- **Caso de TB:** toda persona a la que se diagnosticó TB, con o sin confirmación bacteriológica, y a quien se le indicó y administró un tratamiento anti-TB.
- **Caso de TB pulmonar:** paciente del que se obtuvo confirmación de la enfermedad por clínica, radiológica y bacteriológica a través de una Bk positiva.
- **Caso nuevo:** paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o sólo lo recibió por menos de un mes.

- **Caso antes tratado:** enfermo que recibió tratamiento anti-TB por más de un mes; incluyó recaídas, y abandonos recuperados.
- **Fracaso:** paciente que presentó persistencia o reaparición de Bk positiva a partir del cuarto mes de tratamiento y se confirmó por cultivo.
- **Recaída:** paciente que habiendo sido declarado curado de TB después de un tratamiento completo, presentó Bk positiva.
- **Abandono recuperado:** paciente que habiendo interrumpido tratamiento durante más de un mes, reingresa nuevamente a iniciar un esquema de tratamiento anti-TB.
- **Caso crónico:** Paciente que siguió presentando o volvió a presentar Bk positiva tras haber terminado un régimen de retratamiento.
- **Tuberculosis Fármaco resistente:** caso de TB que excretó bacilos resistentes a uno o más de los fármacos anti-TB.
- **Resistencia Inicial (RI):** la que se encuentra en los casos nuevos. Se decidió utilizar el indicador de Resistencia Inicial, y no el de Resistencia Adquirida, que es aquella observada en pacientes con TB que ciertamente nunca han ingerido drogas anti-TB, siguiendo las recomendaciones actuales de considerar como casos nuevos aquellos en que no se demuestra por historia o revisión de expedientes la existencia de un tratamiento previo, pero que pudieron haberlo tenido.
- **Resistencia adquirida (RA):** la que se determina en los enfermos antes tratados.
- **Multi-Resistencia (MR):** resistencia a Isoniacida y Rifampicina a la vez, con o sin resistencia simultanea a otras de las drogas de primera línea.

- **Infección por VIH:** Persona con presencia de anticuerpos al VIH en su sangre identificado por un resultado positivo a dos pruebas rápidas para el diagnóstico de VIH con principios activos diferentes o por una prueba de ELISA.

e. Recolección de datos y aspectos de laboratorio

En lo que concierne a la inclusión de pacientes en la encuesta, a toda persona entre 15 y 55 años de edad,** con TB pulmonar con Bk positiva, diagnosticada en los establecimientos seleccionados, se le invitó a participar, y, previo proceso de consentimiento informado, se le realizó una entrevista utilizando un formulario diseñado para tal fin. Además, al paciente con TB se le invitó a realizarse una prueba de VIH para conocer su estatus de co-infección. El procedimiento de inclusión del paciente, toma de muestra para TB y VIH, así como su referimiento dependiendo de su estatus de resistencia a las drogas y de su condición de VIH se realizó de la forma siguiente:

A todo paciente diagnosticado con TBP-BK (+), en cualquier establecimiento de salud de cada provincia y área seleccionado para el estudio, a partir del 1ro de Julio del 2007, ingresó al estudio en forma secuencial, hasta el 15 de Agosto del 2008 cuando se incluyó el último paciente. Una vez conocido el resultado positivo de la baciloscopía, el bioanalista conservó una parte de la muestra para ser referida al laboratorio asignado como referencia para cultivo, junto con una segunda muestra recolectada al día siguiente. En caso de que no poder conseguir una segunda muestra este paciente era excluido del estudio y reemplazado por el próximo. Estos pacientes fueron registrados por la persona encargada del estudio como casos sin segunda muestra.***

Al momento de entregar la segunda muestra, el paciente fue invitado a participar en la encuesta, mediante el proceso de consentimiento informado, a la realización de una entrevista y de la prueba del VIH. El paciente se le daba la opción de participar en la

** Durante el proceso de implementación de la encuesta, el grupo técnico encargado de darle seguimiento a las actividades relacionadas con la conducción de la misma, recomendó incluir pacientes por encima de 55 años, siendo este grupo de edad el 2% de la población incluida en el estudio.

*** Algunos casos difíciles para tomar una segunda muestra fueron incluidos en el estudio (alrededor del 5% de la muestra total que fue incluida en el estudio).

encuesta sobre resistencia a las drogas antituberculosas y declinar la realización de la prueba de VIH.

Luego de que el paciente aceptaba participar en la encuesta, la persona designada por el PNCT en uno de los establecimientos de salud seleccionados, completaba el formulario de recolección de datos, el cual seguía el formato de un formulario-manual que servía de guía para el entrevistador en cuanto a la forma de preguntar a la persona entrevistada y a la manera de llenar el formulario según la respuesta del entrevistado. Posteriormente, si el paciente había aceptado realizarse la prueba del VIH, la persona designada por el PNCTB acompañaba al paciente a tomarse una muestra de 5 cc de sangre de la vena cubital, previa consejería pre prueba, para el tamizaje del paciente para VIH.

Todas las muestras de sangre se les realizó una prueba rápida (DETERMINE, Abbot) y si resultaba positiva se confirmaba con otra prueba rápida de principio activo diferente (UNIGOLD). En caso de que el resultado fuese indeterminado (una prueba positiva por DETERMINE y negativa por UNIGOLD), entonces se procedió a realizar una prueba de ELISA.

Como la prueba del VIH era confidencial, cada muestra fue codificada con el nombre del establecimiento de salud y tres dígitos en forma correlativa. Este código correspondía al código anotado en el instrumento de recolección de datos. La bioanalista tomaba la muestra de sangre, enviaba a procesar las muestras de sangre con las pruebas rápidas anteriormente descritas y reportaba a la persona designada por el PNCTB el resultado, quien posteriormente lo anotaba en el formulario de recolección de datos.

El consejero, previo re-entrenamiento en consejería pre y post prueba de VIH, entregaba al paciente el resultado de la prueba VIH el mismo día de realización de la prueba. Si el resultado era indeterminado, entonces se procedía a tomar una segunda muestra de sangre para realizar una prueba de ELISA y se le entregaba el resultado después de realizada la prueba.

Una vez realizado los procedimientos anteriores, la persona designada por el PNCT remitía los formularios de recolección de datos y consentimiento informado, junto con las muestras para el cultivo, al Laboratorio de Referencia asignado.**** Una copia del formulario de recolección de datos se conservaba en el establecimiento de salud donde se hizo el diagnóstico.

Los envíos de las muestras de esputo al laboratorio de referencia regional para cultivos se realizaron lo más rápido posible; y, si no se hacía en forma inmediata por la distancia, se conservaba en refrigeración o en su defecto, en un lugar fresco (neveras portátiles con pilas de hielo) y al abrigo de la luz solar directa. Después de recibir la segunda muestra se hacía el envío de ambas muestras antes de las 24 horas (2 por paciente), en una caja para transporte de muestras que reunía las condiciones adecuadas de bioseguridad y de refrigeración (conservadora térmica).

El Laboratorio de Referencia Regional (LRR) realizó el cultivo a cada una de las dos muestras, inoculando dos tubos por muestra. Una vez se obtenía el cultivo positivo, el LRR llenaba un formulario diseñado para estos fines y seleccionaba, de los cuatros tubos sembrados, dos tubos con buen crecimiento para ser enviados al Laboratorio de Referencia Nacional (LRN) para Pruebas de Sensibilidad (PS). Los envíos de cepas se hacían semanalmente, en cajas herméticas, con las condiciones adecuadas de bioseguridad.

Los laboratorios locales realizaron las Bk mediante coloración de Ziehl Neelsen. Los laboratorios de referencia realizaron el cultivo utilizando el método de Petroff modificado para el tratamiento de la muestra y siembra en medio sólido de Lowenstein-Jensen. Las pruebas de sensibilidad se efectuaron por el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset, en su variante económica.

**** Tres laboratorios de referencia realizaron cultivos: El Laboratorio Regional de Azua, ubicado en la Provincia de Azua en el Sur del país, el Laboratorio del Hospital Luís Eduardo Aybar, ubicado en Santo Domingo, y el Laboratorio de Referencia Nacional de Enfermedades Respiratorias (LARNER) ubicado el Laboratorio Dr. Defilló de la Ciudad de Santo Domingo, capital de la Republica Dominicana.

Las concentraciones y criterios de resistencia fueron los siguientes:

Medicamento	Concentración (mcg/ml)	Proporción crítica
Isoniacida(H)	0.2	1%
Rifampicina(R)	40.0	1%
Etambutol(E)	2.0	1%
Estreptomicina(S)	4.0	1%

El control de calidad internacional para las pruebas de sensibilidad se realizó en la Sección de Micobacterias del Instituto de Salud Pública de Chile que funge como el Laboratorio Regional Supra Nacional (LRSN). El LRSN reexaminó *al menos un 10% de las muestras del estudio*. En este caso, todo lo resistente (100 %) y un 10 - 20% de lo sensible se re-chequearon por el LRSN. La salida de la tecnología certificada por el LRSN no permitió el envío de las muestras de MDR, con poli resistencia a 3 o más drogas, ni de casos especiales, como co-infectados con VIH, para el estudio de tipificación en el LRSN de Chile. Tampoco se enviaron los MDR para drogas de segunda línea en el LRSN.

Todo paciente que resultó positivo al VIH fue referido a la Unidad de Atención Integral, para el cuidado de personas seropositivas al virus, que le correspondía según el centro de salud donde fue diagnosticado. En esta unidad el paciente recibió las atenciones estándares de Salud Pública que reciben las personas positivas al VIH, dentro de las que se incluyen la realización del conteo de células de CD4 y carga viral para conocer la necesidad de iniciar terapia antirretroviral.

De igual forma, toda persona diagnosticada como MDR-TB fue referida a la Unidad del Programa de Tuberculosis que se encarga del cuidado de estos pacientes, para recibir las atenciones estándares de Salud Pública que actualmente se implementan en el país.

f. Control de calidad, procesamiento de los datos y análisis de la información

El Coordinador de Actividades de Campo de la propuesta se encargó de visitar periódicamente los establecimientos de salud y laboratorios, y de revisar que los instrumentos de recolección de la información estuviesen correctamente llenados para proceder a digitar doblemente los datos.

Una vez recolectado los datos, estos se incluyeron en una base de datos elaborada con el programa estadístico Epi-Info 6.0 y se analizaron con los programas SPSS 13.0, CIA 1.0, NCSS 2004 y PASS 2002. El análisis estadístico incluyó el cálculo de promedios, medianas, razones cruzadas (Odds Ratios) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Las pruebas de la “t” de student y del Chi-cuadrado se utilizaron para la comparación de variables continuas y categóricas, respectivamente. Se utilizó también la prueba exacta de Fisher cuando las celdas esperadas fueron < 5 . Todo valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

g. Consideraciones Éticas

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Organización Panamericana de la Salud, de PROFAMILIA y del Centro Nacional de Investigaciones en Salud Materno Infantil (CENISMI). El proyecto recibió además la aprobación del Consejo Nacional de Bioética en Salud (CONABIOS).

RESULTADOS

Características generales de los participantes en la encuesta y porcentaje de resistencia según región de salud.

Durante el período Julio, 2007 – Agosto, 2008, 451 personas con Bk positiva se invitaron a participar en la Segunda Encuesta Nacional de Resistencia a las Drogas anti-TB de la República Dominicana. De los 451 participantes, a 323 (72%) se le realizaron muestras de esputo (Bk positivas) y pruebas de sensibilidad a las drogas, observándose que en 115 (36%; IC95%:30.4%, 40.8%) de estos últimos, que fueron identificados en seis de las nueve regiones de salud de la República Dominicana, se reportó resistencia a una o más drogas anti-TB (Cuadro 1).

Cuadro 1. Resistencia a una o más drogas en los casos de TB según Región de Salud.

Region de Salud	Resistencia	
	n	(%)
0	66/172	(38)
I	10/30	(33)
II	15/47	(32)
III	2/7	(29)
IV	7/21	(33)
V	12/35	(34)
VI	3/9	(33)
VII	0/0	(0)
VIII	0/2	(0)
TOTAL	115/323	(36)

En el cuadro 1 se observa también, que en las Regiones de Salud donde se informó mayor porcentaje de resistencia a las drogas anti-TB fueron la Región Cero (38%) y la Región V (34%), seguidas de las regiones I, IV y VI con un 33% de resistencia a estos medicamentos. Característicamente, en la región de salud VIII no se informó resistencia a las drogas anti-TB, mientras que la región VII no se identificaron pacientes con TB.

Características sociodemográficas, clínicas y resultados de VIH según la región de salud, nivel de atención y estatus de resistencia (inicial o adquirida) de los participantes en la encuesta.

En el cuadro 2 se presenta la distribución por las características sociodemográficas de género, edad y país de origen, observándose que del total de participantes que se le realizaron muestras de esputo y pruebas de sensibilidad ($n = 323$), el 64% (284) eran masculinos, siendo la media y la desviación estándar de edad de 33 ± 11 años. En el cuadro 3 se observa además, que no hubo diferencias entre las características de género y país de origen, según las regiones de salud, que los grupos de edad más afectados oscilaban entre 20 y 39 años de edad y que, los participantes de la Región VI, fueron de mayor edad (33 ± 18 años) que los de otras regiones ($p < 0.05$).

En el cuadro 3 se presenta, entre otras variables, la información sobre sensibilidad a las drogas anti-TB, no observándose diferencias entre el porcentaje de pacientes sensibles y resistentes entre las diferentes regiones de salud de la República Dominicana. En el cuadro 3 se describe también la distribución, por región de salud, de la historia previa de TB y diabetes de los participantes en la encuesta, observándose que el 20% y el 9% de los mismos reportó haber padecido TB y diabetes previamente a la realización de la encuesta, respectivamente. Un 10% de los pacientes con TB incluidos en la encuesta resultó positivo a la prueba de VIH.

El 23% de todos los participantes en la encuesta ($n = 323$) fue resistente a una sola droga, el 7% a dos drogas, el 5% a tres drogas y el 2% a cuatro drogas (Cuadro 4). Del total de pacientes resistentes ($n = 115$), 57% ($n = 66$) se identificó en la Región Cero (0), el 13% ($n = 15$) en la Región II, el 10% ($n = 12$) en la Región V y el 9% en la Región I ($n = 10$).

La mayor resistencia informada, a una sola droga, fue a la estreptomycin (50%, $n = 58$), a dos drogas la combinación de isoniacida más estreptomycin (15%, $n = 17$), y, a tres drogas, la combinación de isoniacida más rifampicina y y estreptomycin (9%, $n = 10$).

La resistencia a las cuatro drogas anti-TB de primera línea, se informó en el 4% (n = 5) de los pacientes que se le identificó resistencia a estos medicamentos (Cuadro 4).

En el cuadro 5 se muestra la información sobre el patrón de resistencia de los participantes en la encuesta según el nivel de atención, observándose que el 50% de los pacientes diagnosticados como resistentes a las drogas anti-TB (n = 115), se presentó en centros de salud de tercer nivel de atención, mientras que, un 30% (n = 35) y 19% (n = 22) de los mismos, se identificó en centros de primer y segundo nivel de atención, respectivamente.

Cuadro 2. Características sociodemográficas de los participantes en la segunda encuesta de resistencia a las drogas anti-TB según la región de salud de la República Dominicana.

Característica	Regiones de Salud									
	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Genero										
Masc.	112 (65)	18 (61)	30 (64)	5 (83)	17 (79)	19 (53)	6 (67)	-	-	207/321 (64)
Fem.	60 (35)	12 (39)	17 (36)	2 (17)	4 (21)	16 (47)	3 (33)	-	-	114 (36)
Edad										
Media ± DE*	34 ± 11	35 ± 12	35 ± 11	32 ± 7	34 ± 10	31 ± 11	33 ± 18**	-	-	33 ± 11 años
Grupos de Edad										
15-19	12 (7)	3 (7)	4 (7)	0 (0)	1 (5)	2 (5)	2 (23)	-	-	24/319 (8)
20-24	30 (16)	5 (17)	4 (7)	1 (17)	3 (14)	8 (22)	3 (33)	-	-	54 (17)
25-29	30 (18)	5 (17)	7 (15)	1 (17)	3 (14)	9 (23)	1 (11)	-	-	56 (18)
30-34	20 (12)	4 (13)	10 (20)	1 (17)	3 (14)	5 (15)	0 (0)	-	-	43 (13)
35-39	29 (17)	5 (17)	7 (15)	4 (49)	4 (18)	3 (13)	0 (0)	-	-	52 (16)
40-44	15 (9)	3 (10)	5 (12)	0 (0)	2 (10)	2 (6)	0 (0)	-	-	27 (9)
45-49	14 (8)	2 (8)	5 (12)	0 (0)	2 (10)	1 (3)	0 (0)	-	-	24 (8)
50-54	14 (8)	2 (8)	5 (12)	0 (0)	1 (5)	1 (3)	3 (33)	-	-	24 (8)
> 54	5 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	-	-	8 (2)
No reportado	3 (2)	-	-	-	2 (10)	2 (5)	-	-	-	7 (1)
País de Origen										
República Dominicana	163 (95)	27 (91)	42 (91)	7 (100)	19 (90)	28 (81)	9 (100)	-	-	292/321 (91)
Otro	9 (5)	3 (9)	5 (9)	0 (0)	2 (10)	7 (19)	0 (0)	-	-	29 (9)
Total	172 (53)	30 (9)	47 (15)	7 (2)	21 (7)	35 (11)	9 (2)	0 (0)	2 (1)	323 (100)

* Desviación Estándar

** Estadísticamente Significativo (p < 0.05)

Cuadro 3. Sensibilidad a las drogas anti-TB, historia de TB, historia de diabetes y resultado de VIH, según la región de salud, de los participantes en la segunda encuesta de resistencia a las drogas anti-TB de la República Dominicana.

Característica	Regiones de Salud									
	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n* (%)
Sensibilidad a las Drogas										
Sensibles	106 (62)	20 (67)	32 (68)	5 (71)	14 (67)	23 (66)	6 (67)	-	2 (100)	208 (64)
Resistentes	66 (38)	10 (33)	13 (32)	2 (29)	7 (33)	12 (34)	3 (33)	-	0 (0)	115 (36)
Historia de tuberculosis										
No	138 (80)	25 (82)	36 (90)	6 (83)	16 (74)	32 (91)	4 (44)	-	-	259 (80)
Si	34 (20)	5 (18)	11 (10)	1 (17)	5 (26)	3 (9)	5 (56)	-	-	64 (20)
Historia de Diabetes										
No	127/141 (90)	17/18(94)	36/39 (92)	2 /4 (50)	13 /14 (93)	21/22 (96)	6/6 (100)	-	-	222/244 (91)
Si	14 (10)	1 (6)	3 (8)	2 (50)	1 (7)	1 (4)	0 (0)	-	-	22 (9)
Resultado de VIH										
Negativo	109/117 (93)	5/6 (83)	19/23 (83)	0/0 (0)	11/14 (79)	13/14 (93)	1/2 (50)	0/0 (0)	0/0 (0)	158/176 (90)
Positivo	8 (7)	1 (17)	4 (17)	0 (0)	3 (21)	1 (7)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	18 (10)
Total	172 (53)	30 (9.3)	47 (14.6)	7 (2.2)	21 (6.5)	35 (10.8)	9 (2.8)	0 (0)	2 (0.6)	323 (100)

Cuadro 4. Patrón de Resistencia de los participantes en la segunda encuesta de resistencia a las drogas anti-TB según la región de salud de la República Dominicana.

Característica	Regiones de Salud									
	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patrón de Resistencia*										
A ninguna droga	106 (62)	20 (67)	32 (68)	5 (71)	14 (67)	23 (66)	6 (67)	-	2 (100)	208/323 (64)
Resistencia a una droga	37 (22)	7 (23)	12 (26)	0 (0)	5 (24)	11 (31)	1 (11)	-	0 (0)	73 (23)
Resistencia a dos drogas	17 (10)	1 (3)	1 (2)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	21 (7)
Resistencia a tres drogas	8 (5)	2 (7)	1 (2)	0 (0)	2 (10)	1 (3)	2 (22)	-	0 (0)	16 (5)
Resistencia a cuatro drogas	4 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	5 (2)
A una sola droga**										
INH ⁺	7 (11)	1 (10)	1 (7)	0 (0)	1 (14)	2 (17)	0 (0)	-	-	12 (10)
RIF ⁺	0 (0)	1 (10)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	2 (2)
EST ⁺	30 (45)	4 (40)	10 (67)	0 (0)	4 (58)	9 (75)	1 (33)	-	-	58 (50)
ETA ⁺	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		-	-	1 (1)
A dos drogas**										
INH + RIF	1 (33)	1 (10)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	3 (3)
INH + EST	15 (23)	0 (0)	1 (7)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	17 (15)
RIF + EST	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (1)
A tres drogas**										
INH + RIF + EST	6 (9)	2 (20)	1 (7)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	-	-	10 (9)
INH + RIF + ETA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	-	-	2 (2)
INH + EST + ETA	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (8)	0 (0)	-	-	4 (4)
A cuatro drogas**										
INH + RIF + EST + ETA	4 (6)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	5 (4)
Total	66 (57)	10 (9)	15 (13)	2 (2)	7 (6)	12 (10)	3 (3)	-	-	115 (100)

* n = 323

** n = 115

⁺ INH = Isoniazida; RIF = Rifampicina; EST = Estreptomycin; ETA = Etambutol.

Cuadro 5. Patrón de Resistencia de los participantes en la segunda encuesta nacional de resistencia a las drogas anti-TB de la República Dominicana, según el tipo de nivel de atención del establecimiento de salud donde se identificó el paciente.

Característica	Nivel de Atención							
	3er nivel		2do nivel		1er nivel		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Patrón de Resistencia								
A ninguna droga	126/184	(69)	41/63	(65)	41/76	(53)	208/323	(64)
Resistencia a una droga	36	(20)	13	(21)	24	(32)	73	(23)
Resistencia a dos drogas	9	(5)	5	(8)	7	(9)	21	(7)
Resistencia a tres drogas	10	(5)	3	(5)	3	(4)	16	(5)
Resistencia a cuatro drogas	3	(2)	1	(2)	1	(2)	5	(1)
Tipo de Resistencia a las drogas anti-TB								
A una sola droga*								
INH	5/58	(9)	3/22	(14)	4/35	(11)	12/115	(10)
RIF	2	(3)	0	(0)	0	(0)	2	(2)
EST	29	(50)	9	(41)	20	(57)	58	(50)
ETA	0	(0)	1	(5)	0	(0)	1	(1)
A dos drogas								
INH + RIF	2	(3)	1	(5)	0	(0)	3	(3)
INH + EST	6	(10)	4	(18)	7	(20)	17	(15)
RIF + EST	1	(2)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
A tres drogas								
INH + RIF + EST	4	(7)	3	(14)	3	(9)	10	(9)
INH + RIF + ETA	2	(3)	0	(0)	0	(0)	2	(2)
INH + EST + ETA	4	(7)	0	(0)	0	(0)	4	(4)
A cuatro drogas								
INH + RIF + EST + ETA	3	(5)	1	(5)	1	(3)	5	(4)
Total (n = 115)	58	(50)	22	(19)	35	(30)	115	(100)

* INH = Isoniazida; RIF = Rifampicina; EST = Estreptomina; ETA = Etambutol.

La resistencia inicial se informó en 62 de 83 pacientes (75%) en los cuales se confirmó su estatus de la enfermedad, mientras que la resistencia adquirida se comunicó en el 25% (n = 21) restante. No se encontró diferencias estadísticas al evaluar la asociación del estatus de TB (resistencia inicial o adquirida) y la probabilidad de tener resistencia a cualquiera de las drogas anti-TB de primera línea (Cuadro 6).

Cuadro 6. Resistencia a una droga según la clasificación de resistencia inicial (casos nuevos) y resistencia adquirida (casos antes tratados por tuberculosis).

Drogas anti-tuberculosis	Total		Resistencia Inicial		Resistencia Adquirida		OR	IC	p
	n* = 115	%	n* = 62	% (75)	n* = 21	% (25)			
INH ⁺	73	(63)	41	(66)	14	(67)	0.98	0.3, 3.1	0.82
RIF ⁺	21	(18)	10	(16)	3	(14)	1.15	0.3, 7	1.00**
EST ⁺	16	(17)	9	(15)	1	(5)	3.4	0.4, 76	0.43**
ETA ⁺	5	(2)	2	(3)	3	(14)	0.2	0.02, 1.6	0.10**

* Las diferencias en la muestra total de pacientes resistentes (n = 115) y de pacientes con resistencia inicial y adquirida (62 + 21 = 83) fue por que a 83 de los 115 pacientes resistentes se les pudo confirmar su estatus de tuberculosis

** Prueba Exacta de Fisher.

⁺ INH = Isoniazida; RIF = Rifampicina; EST = Estreptomina; ETA = Etambutol.

De igual forma, no se observó diferencias estadísticas al evaluar la asociación del estatus de TB (resistencia inicial y adquirida) y la probabilidad de presentar resistencia a la combinación de dos, tres y cuatro drogas de primera línea anti-TB (Cuadro 7).

Cuadro 7. Resistencia a dos o más drogas según la clasificación de los casos de TB en nuevos (resistencia inicial) y antes tratado (resistencia adquirida).

Patrón de Resistencia a las drogas anti-TB*	Estatus de Casos de TB		
	Resistencia Inicial n %	Resistencia Adquirida n %	Total n %
A dos drogas			
INH + RIF	1 (2)	0 (0)	1 (1)
INH + EST	9 (15)	3 (14)	12 (15)
RIF + EST	6 (10)	1 (5)	7 (8)
A tres drogas			
INH + RIF + EST	6 (10)	1 (5)	7 (8)
INH + EST + ETA	3 (5)	0 (0)	3 (4)
A cuatro drogas			
INH + RIF + EST + ETA	2 (3)	3 (14)	5 (6)
Total	62 (75)	21 (25)	83 (100)

* INH = Isoniazida; RIF = Rifampicina; EST = Estreptomina; ETA = Etambutol.

Al analizar la monoresistencia a las drogas de primera línea (Cuadro 8), se observó que de los pacientes que presentaron resistencia a una o más drogas anti-TB, en 12 (3.7%) se notificó resistencia a isoniacida, en 2 (0.6%) participantes resistencia a rifampicina, en 58 (17.9%) pacientes resistencia a estreptomycin, y en 12 pacientes (3.7%) resistencia al etambutol. La distribución de la monoresistencia según resistencia inicial o adquirida, se presenta en el cuadro 8.

Cuadro 8. Monoresistencia a las drogas de primera línea anti-tuberculosis, según la clasificación de los casos de tuberculosis en nuevos (resistencia inicial) y antes tratado (resistencia adquirida).

Monoresistencia a las drogas anti-tuberculosis	Estatus de Casos de Tuberculosis				
	Resistencia Inicial n = 259 %		Resistencia Adquirida n = 64 %		Total n = 323 %
Isoniacida	8	(3.1)	4	(6.3)	12 (3.7)
Rifampicina	1	(0.4)	1	(1.6)	2 (0.6)
Estreptomycin	30	(11.6)	28	(43.8)	58 (17.9)
Etambutol	0	(0)	12	(18.7)	12 (3.7)

Comparación de los resultados de la primera con la segunda encuesta de resistencia a las drogas anti-TB en la República Dominicana.

Al comparar los valores porcentuales de resistencia de la dos encuestas realizadas en la República Dominicana (Cuadro 9), se observó que los porcentajes de resistencia, notificados en la primera encuesta, para la isoniacida y rifampicina fueron aproximadamente dos (24.5% vs 15.2%; OR = 1.8, IC95%: 1.2, 2.7, p = 0.002) y tres (OR = 20.5% vs 7.1%; OR = 3.4, IC95%: 2.03, 5.7, p = 0.00001) veces significativamente mayor, respectivamente, que los reportados en la primera encuesta sobre farmacoresistencia a las drogas anti –TB. Por el contrario, el porcentaje de resistencia observado en la segunda encuesta para la estreptomycin fue significativamente menor que el informado en la primera encuesta (22.4% vs 29.4%; OR = 0.7, IC95%: 0.4, 0.9, p = 0.04). No se observó diferencias entre los valores porcentuales de resistencia al etambutol informados en la primera encuesta y los notificados en la segunda (6.2% vs 3.7%; OR = 1.7, IC95%: 0.8, 3.6, p = 0.18).

Cuadro 9. Comparación del porcentaje de resistencia a las drogas anti-tuberculosis en las dos encuestas realizadas en la República Dominicana.

Droga Anti-TB	1ra Encuesta* n = 420 %	2da Encuesta** n = 323 %	OR	IC95%	p
Isoniacida	103 (24.5)	49 (15.2)	1.8	1.2, 2.7	0.002
Rifampicina	86 (20.5)	23 (7.1)	3.4	2.03, 5.7	0.00001
Estreptomicina	94 (22.4)	95 (29.4)	0.7	0.4, 0.9	0.04
Etambutol	26 (6.2)	12 (3.7)	1.7	0.8, 3.6	0.18

*Espinal M (Ed). Estudio Nacional sobre Resistencia a las Drogas Antituberculosas en República Dominicana. CENISMI 1996. Serie de Publicaciones Técnicas IV, Santo Domingo, República Dominicana.

** Se incluyeron todas las muestras realizadas en el laboratorio, independientemente de su estatus de tuberculosis (nuevos o viejos).

En el cuadro 10 se observa que los resultados informados en la primera encuesta sobre los porcentajes de resistencia a una o mas drogas anti-TB fueron significativamente mayor que los registrados en la segunda (43.8% vs 35.6%; OR = 1.4, IC95%: 1.03, 1.92, p = 0.03). No se observó diferencias significativas en los resultados informados en la primera encuesta y los registrados en la segunda para resistencia a isoniacida y rifampicina (10.2% vs 6.2%; OR = 1.7, IC95%:0.9, 3.06, p = 0.08), resistencia inicial a MDR (6.6% vs 5.8%; OR = 1.2, IC95%: 0.6, 2.4, p = 0.83) y resistencia adquirida a MDR (19.7% vs 7.8%; OR = 2.7, IC95%: 0.9, 8.7, p = 0.08), (Cuadro 10).

En cuanto a la co-infección VIH y TB (Cuadro 10), en la segunda encuesta, el 10% de los 176 pacientes con TB que se tamizaron para la prueba del VIH, estaban co-infectados por ambas enfermedades, a diferencia de lo reportado en la primera encuesta en que sólo el 1.4% de los pacientes reportó estar positivo al VIH al momento en que se realizaba la encuesta (1.45% vs 10%; OR = 0.13, IC95%:0.04, 0.35, p = 0.000002).

Cuadro 10. Comparación del porcentaje de resistencia a las drogas anti-TB en las dos encuestas realizadas en la República Dominicana.

Característica	1ra Encuesta*		2da Encuesta		OR	IC95%	p
	n	%	n	%			
Resistencia a una o mas drogas anti-TB	184/420	(43.8)	115/323	(35.6)	1.4	1.03, 1.9	0.03
Resistencia a Múltiples drogas (Isoniacida + Rifampicina)	42/420	(10.2)	20/323	(6.2)	1.7	0.9, 3.06	0.08
Resistencia inicial MDR	20/303	(6.6)	15/259	(5.8)	1.2	0.6, 2.4	0.83
Resistencia Adquirida MDR	22/117	(19.7)	5/64	(7.8)	2.7	0.9, 8.7	0.08
Co-infeccion VIH	6/420	(1.4%) **	18/176	(10)	0.13	0.04,0.35	0.00002

*Espinal M (Ed). Estudio Nacional sobre Resistencia a las Drogas Antituberculosas en República Dominicana. CENISMI 1996. Serie de Publicaciones Técnicas IV, Santo Domingo, República Dominicana.

** No se tamizó el paciente para VIH. Sólo se tomó el dato por historia.

Al comparar los resultados de las dos encuestas, para la resistencia inicial de las drogas anti-TB de primera línea, se observó que los resultados porcentuales de resistencia informados en la primera encuesta fueron significativamente mayores que los registrados en la segunda (Cuadro 11).

En este sentido, en la primera encuesta hubo casi ocho veces más probabilidad de presentar resistencia inicial a la isoniacida (19.8% vs 3.1%, OR = 7.8; IC95%:3.5, 17.9, p = 0.000001) que en la segunda (Cuadro 11). Asimismo, en la primera encuesta hubo 48 veces más probabilidad de presentar resistencia inicial a la rifampicina (16.2% vs 0.4%, OR = 48.2; IC95%:8.1, 1950.9, p = 0.000001) que en la segunda encuesta (Cuadro 11). De igual forma, hubo dos veces más probabilidad (21.1% vs 11.6%, OR = 2.04; IC95%:1.3, 3.4, p = 0.004) de presentar resistencia inicial a la estreptomocina en los pacientes con TB incluidos en la primera encuesta que en aquellos incluidos en la segunda. En la segunda encuesta, no se pudieron identificar pacientes con resistencia inicial al etambutol, no así en la primera encuesta en la que el 3.6% (n = 11/303) se informó con resistencia inicial a este medicamento (3.6% vs 0%, p = 0.005).

Cuadro 11. Comparación de los resultados notificados en las dos encuestas sobre resistencia a una droga según la clasificación de resistencia inicial (casos nuevos).

Drogas Anti-tuberculosis	Resistencia inicial en la primera encuesta*		Resistencia Inicial en la segunda encuesta		OR	IC	P
	N = 303	%	n = 259	%			
Isoniacida	60	(19.8)	8	(3.1)	7.8	3.5, 17.9	0.0000001
Rifampicina	49	(16.2)	1	(0.4)	48.2	8.1, 1950.9	0.0000001
Estreptomycin	64	(21.1)	30	(11.6)	2.04	1.3, 3.4	0.004
Etambutol	11	(3.6)	0	(0)	-	-, -	0.005

*Espinal M (Ed). Estudio Nacional sobre Resistencia a las Drogas Antituberculosas en República Dominicana. CENISMI 1996. Serie de Publicaciones Técnicas IV, Santo Domingo, República Dominicana.

En lo que respecta a la resistencia adquirida, fue aproximadamente ocho veces más probable (36.8% vs 6.3%, OR = 8.5; IC95%:2.8, 34, p = 0.00002) informar la resistencia adquirida a la isoniacida en la primera encuesta que en la segunda (Cuadro 12). De igual forma, fue cuatro veces más probable (36.8% vs 6.3%, OR = 8.5; IC95%:2.8, 34, p = 0.00002) que un paciente de la primera encuesta presentara resistencia adquirida a rifampicina que un paciente incluido en la segunda encuesta. Por el contrario, el valor porcentual de resistencia adquirida a la estreptomycin notificado en la primera encuesta fue significativamente menor que el reportado en la segunda (25.6% vs 43.8%, OR = 0.44; IC95%:0.2, 0.9, p = 0.02). No se observó diferencia en el valor porcentual de resistencia adquirida al etambutol reportado en la primera encuesta en comparación con el reportado en la segunda (12.8% vs 18.7%, OR = 0.64; IC95%:0.3, 1.6, p = 0.39).

Cuadro 12. Comparación de los resultados notificados en las dos encuestas sobre resistencia a una droga según la clasificación de resistencia adquirida (casos antes tratados por tuberculosis).

Drogas anti-tuberculosis	Resistencia adquirida en la primera encuesta*		Resistencia adquirida en la segunda encuesta		OR	IC	P
	n = 117	%	n = 64	%			
Isoniacida	43	(36.8)	4	(6.3)	8.5	2.8, 34	0.00002
Rifampicina	37	(31.6)	1	(1.6)	4.16	1.7, 11.7	0.001
Estreptomycin	30	(25.6)	28	(43.8)	0.44	0.2, 0.9	0.02
Etambutol	15	(12.8)	12	(18.7)	0.64	0.3, 1.6	0.39

*Espinal M (Ed). Estudio Nacional sobre Resistencia a las Drogas Antituberculosas en República Dominicana. CENISMI 1996. Serie de Publicaciones Técnicas IV, Santo Domingo, República Dominicana.

Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con MDR

En el cuadro 14 se presenta la distribución de los pacientes MDR por género, grupo de edad, región de salud, estatus de TB y la historia previa al tratamiento anti-TB, observándose que en su mayoría eran masculinos (75%), entre 25 y 29 años de edad (25%), residentes en la región de salud cero (60%), detectados en el tercer nivel de atención (55%), clasificados como pacientes nuevos (40%) y sin historia previa de tratamiento (75%). Característicamente, se notificó pacientes con MDR en seis de las nueve regiones de salud del país.

Cuadro 14. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con MDR

Características	n = 20	%
Género		
Masculino	15	75
Femenino	5	25
Grupo de Edad		
15-19	1	5
20-24	2	10
25-29	5	25
30-34	1	5
35-39	4	20
40-44	2	10
45-49	1	5
50-54	2	10
> 54	0	0
No Reportado	2	10
Región de Salud		
0	12	60
I	3	15
II	1	5
III	1	5
IV	1	5
V	0	0
VI	2	10
VII	-	-
VIII	0	0
Nivel de Atención		
Terciario	11	55
Secundario	5	25
Primario	4	20
Estatus de TB		
Nuevo	8	40
Antes Tratado	4	20
No Reportado	8	40
Historia de Tratamiento		
No	15	75
Si	5	25

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La segunda encuesta de resistencia a las drogas anti-TB se realizó bajo la premisa de que la información sobre el tema necesitaba ser actualizada. En este sentido, se estimó una muestra que fuese representativa de los pacientes con TB en el país para alcanzar el poder suficiente para hacer asociaciones y comparar los resultados obtenidos con los informados en la primera encuesta realizada en el país a mediados de la década de los noventa.

La estimación inicial de la cantidad de personas que se necesitaba en el estudio para hacer inferencias en la población que padece de la enfermedad era de aproximadamente 900 personas con TB. Algunas dificultades en la logística de reclutamiento e identificación de los pacientes con signos y síntomas de la enfermedad en los centros de salud seleccionados, así como en la coordinación del envío de muestras a los laboratorios de referencias locales por parte del personal del PNCTB designado para esos fines, mermaron la posibilidad de incluir esa cantidad de pacientes, reclutándose, durante aproximadamente un año, el 50% de lo estimado ($n = 451$ participantes).

Además de no incluirse la cantidad de pacientes estimada, 100 muestras de esputo no pudieron ser procesadas al ser descartadas por el personal que laboraba en el laboratorio para el periodo en que se realizaba la encuesta. El resto de las muestras se contaminaron, quedando 323 disponibles para determinar la resistencia a las drogas anti-TB de primera línea que incluye el PNCT dentro del esquema farmacológico de tratamiento para reducir el impacto de la enfermedad en la República Dominicana.

A pesar de las limitaciones en la muestra y en el poder estadístico del estudio para hacer inferencias, varios puntos merecen ser mencionados de los hallazgos observados en esta segunda encuesta nacional de resistencia a las drogas anti-TB.

Primero, un poco más de la tercera parte de los pacientes con TB presentaron resistencia a una o más drogas de primera línea. Más preocupante aún, es el hecho de que se registró resistencia a una o más drogas y a MDR en seis de las nueve regiones de salud del país,

lo cual refleja que los pacientes resistentes están distribuidos prácticamente por todo el territorio nacional, residiendo la mayor cantidad de pacientes en la capital del país, que es donde existe la mayor densidad poblacional, mayor hacinamiento y, por consiguiente, la mayor probabilidad de diseminación de la enfermedad.

En segundo lugar, la presencia de co-morbilidades, como la diabetes y el VIH, fue, en términos porcentuales, muy similar a lo reportado por otros autores. La prevalencia de diabetes en los pacientes con TB fue de 9%, lo cual no parece ser diferente a la informada en 1998 en la población general de la República Dominicana entre un 8% y 9%.⁵ La co-infección por VIH fue de un 10%, lo que corrobora lo reportado por Pérez-Then et al de que entre un 6 a un 11% de los pacientes con TB son positivos al VIH en República Dominicana.⁶ Es probable que si el número de participantes en la encuesta hubiese sido mayor, se hubiese podido establecer, en la presente encuesta, asociación entre la historia de padecer de diabetes y el estatus de VIH con la resistencia a las drogas anti-TB, lo cual ha sido reportado en estudios de otras series.^{7,8}

En tercer lugar, se observó que el 50% de los pacientes con TB resistente, a una o mas drogas, y el 55% de los casos TB MDR fueron diagnosticados en el tercer nivel de atención, lo cual refleja la carga de pacientes que se recibe en este nivel y mueve a sugerir estrategias de salud pública orientadas a mejorar los servicios de atención terciaria (i.e. infraestructura, equipamiento, recursos humanos), reforzar el tratamiento estrictamente supervisado, mejorar la contrarreferencia de pacientes al primer nivel de atención y la búsqueda de los contactos del caso índice, entre otras.

Lo anterior debe ir aunado a un reforzamiento de las actividades relacionadas con el control de la enfermedad TB en el primer nivel de atención, incluyendo algunas de las acciones recomendadas previamente para el tercer nivel, como fortalecer el tratamiento estrictamente supervisado, establecer la referencia y contrarreferencia de pacientes, así como también mejorar la identificación de casos, de contactos y de sintomáticos respiratorios en la comunidad.

En cuarto lugar, los resultados de resistencia las drogas anti-TB notificados en esta segunda encuesta, podrían servir como parámetros de comparación con los hallazgos informados en la primera encuesta realizada en el país.

Al comparar los valores porcentuales informados por Espinal et al⁴ y los registrados en esta segunda encuesta nacional sobre fármaco resistencia a las drogas anti-TB se observa menores porcentajes de resistencia a una o mas drogas anti-TB, a la isoniacida y a la rifampicina en la presente encuesta que en los informados en la primera encuesta, mientras que los valores porcentuales de resistencia adquirida de la estreptomycin fueron significativamente mayores en la segunda encuesta. Lo anterior refleja, por un lado, una posible reducción de la resistencia inicial y adquirida de las dos drogas principales para el tratamiento de la enfermedad TB, y, por el otro lado, una mayor resistencia a la estreptomycin, lo que mueve a reflexionar sobre su utilización en el tratamiento de las personas con TB en la República Dominicana.

Llama la atención, sin embargo, que aunque los porcentajes registrados en la presente encuesta sobre resistencia inicial y adquirida a la isoniacida y a la rifampicina fueron menores que los informados en la primera encuesta realizada por Espinal et al,⁴ no se obtuvo diferencias significativas entre la comparación de los porcentajes reportados en las dos encuestas sobre resistencia inicial y adquirida a MDR (isoniacida y rifampicina).

Lo anterior mueve a considerar las diferencias en la metodología utilizada para la inclusión de pacientes en la primera encuesta (sólo se incluyó personas en el tercer nivel de atención), las restricciones en el poder estadístico y de extrapolación de la segunda encuesta, y las variaciones en los métodos de identificación de pacientes con la enfermedad y de la sensibilidad a las drogas anti-TB de ambas encuestas, aspectos que podrían limitar las comparaciones realizadas entre uno y otro estudio.

A pesar de las limitaciones en la comparación de las dos encuestas, llama la atención que en seis de las nueve regiones de salud se registró un 30 % o más de casos resistentes. Las altas tasas de resistencia observadas a una o más drogas mueve a considerar el desarrollo

de estrategias que fortalezcan las acciones del tratamiento supervisado de la TB en el país y, sobre todo, vislumbra la necesidad de ejecutar acciones tendientes a mejorar la pobre calidad asistencial que se ofrece en los diferentes niveles de atención del sistema de salud la República Dominicana.⁹

Otro punto a destacar es que, según los resultados del presente estudio, se sigue observando en el país una tasa de resistencia inicial a MDR mayor de un 5%, lo cual plantea la posibilidad de que un grupo de pacientes nuevos estén expulsando bacilos en la comunidad, incrementando el riesgo de una mayor propagación de la TB MDR. El presente estudio, sin embargo, no evidencia los resultados sobre la situación actual de MDR en el país, los cuales deben obtenerse a partir de la implementación de las unidades para tratamiento a pacientes con MDR.

En este sentido, cabe señalar, que la atención de pacientes MDR inicia a finales del año 2006 y el presente estudio empieza a recoger las muestras en el a mediados del año 2007. Es de esperarse, que el impacto de esa atención se refleje en futuros estudios realizados sobre el tema de resistencia y sus implicaciones en el control de la enfermedad en el país.

En resumen, no se observan diferencias entre los valores porcentuales de MDR inicial y adquirida notificados, tanto en la primera, como en la segunda encuesta sobre fármaco-resistencia a las drogas anti-TB realizadas en la Republica Dominicana, aunque si en los valores porcentuales de resistencia inicial y adquirida a la isoniacida y a la rifampicina, los cuales fueron mucho mayores en la primera encuesta realizada a mediados de los años noventa. También se observa un valor porcentual de resistencia adquirida a la estreptomicina mayor en la presente encuesta que en los valores informados en la primera encuesta, lo cual mueve a sugerir reevaluar el uso de este medicamento en el tratamiento de personas con TB residiendo en la República Dominicana.

Las limitaciones observadas en la segunda encuesta, sobre todo en lo que concierne a la inclusión de pacientes y a la realización de pruebas de sensibilidad, motivan a

recomendar la pronta realización de otra encuesta nacional que tome en cuenta las debilidades y fortalezas que se presentaron durante el proceso de implementación de la misma.

Conforme a lo anterior, se recomienda iniciar con el proceso de implementación de una tercera encuesta sensibilizando al personal que labora en los centros de salud que sean seleccionados, en los tres niveles de atención, instruyéndoseles sobre la importancia de participar en una estrategia de monitoreo como representa la realización de estas encuestas de fármaco-resistencia a las drogas anti-TB en el país, así como dar las facilidades necesarias, en términos de recursos económicos, para el transporte de las muestras y de participar en los entrenamientos relacionados con su implementación.

Debe tenerse en cuenta, además, que debe existir un compromiso político importante de las autoridades de salud para la implementación de una tercera encuesta, que se traduzca en una necesidad nacional el llevarla a cabo, identificándose en avance los consultores internacionales que participarán en la misma, así como los momentos en que vendrán a monitorear el proceso de ejecución y su participación directa en el control de calidad interno y externo de las pruebas de sensibilidad a las drogas anti-TB.

La principal debilidad de esta segunda encuesta fue la poca motivación del personal que labora en las diferentes instancias del programa, sobre todo del personal de laboratorio, cuyos ingresos eran muy bajos, exigiendo compensación por el trabajo que realizaban para la encuesta. La falta de motivación se percibía en todos los niveles de atención y es un factor fundamental a tomar en cuenta para que encuestas futuras puedan llevarse a cabo con la mayor calidad y agilidad posible.

Otras limitaciones fueron de carácter logístico, como el transporte de muestras desde los centros de salud a los laboratorios regionales para la realización de las pruebas de sensibilidad, así como el envío de las cepas al exterior para el control de calidad de las mismas. Estos factores deben tomarse en consideración para la realización de la tercera encuesta y, si es posible, contratarse organizaciones expertas en el transporte de muestras,

dentro y fuera del país, para garantizar la llegada oportuna y con calidad de las muestras de TB a los laboratorios correspondientes.

No obstante a las limitaciones observadas en esta segunda encuesta, la misma puede utilizarse, no sólo como parámetro de comparación para futuros estudios sobre el tema, sino como plataforma para modelar el diseño de otras encuestas que se realicen en el país que incluyan pacientes de diferentes niveles de atención, así como la búsqueda de asociaciones de otras co-morbilidades, como diabetes y VIH, que no pudieron ser relacionadas con la resistencia a las drogas anti-TB en esta investigación.

Finalmente, la certificación de la tecnóloga que procesó las muestras de TB en esta segunda encuesta, con altas calificaciones, por parte del LRSN de Chile, debe ser tomada en cuenta en la decisión final de los organismos internacionales y del Ministerio de Salud del país sobre la utilidad de los resultados informados en esta encuesta para la toma de decisiones programáticas. Es pertinente, además, que los hallazgos presentados en este informe puedan considerarse como una auto-evaluación del PNCT que a su vez conlleve a mejorar las acciones tendientes a controlar, prevenir y mitigar el impacto de la enfermedad TB en la República Dominicana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oficina Nacional de Estadísticas (ONE). República Dominicana. VIII Censo de Población y Vivienda. Pags 9-11. Disponible en: <http://www.one.gov.do>. Acceso el 23 de noviembre del año 2006.
2. World Health Organization. *Global tuberculosis control report: surveillance, planning, finance*. WHO/HTM/TB/2007.376). Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acceso el 23 de Noviembre del año 2006.
3. WHO. The Stop TB strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millenium Development Goals. WHO/HTM/2006.37. Disponible en: http://www.who.int/tb/features_archive/stop_tb_strategy/en/index.html. Acceso el 20 de noviembre del año 2006.
4. Espinal MA, Baéz J, Soriano G *et al*. Drug-resistant tuberculosis in the Dominican Republic: results of a nationwide survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:490-98.
5. Salud.com. Disponible en: <http://diabetes.salud.com/republica-dominicana-diabetes/>. Acceso el 24 de noviembre del año 2010.
6. Pérez-Then E, Báez J (Ed). Seroprevalencia del Virus de Inmunodeficiencia Humana en Pacientes con Tuberculosis. CENISMI 2006. Serie de Publicaciones Técnicas I.
7. Delgado-Rospigliosi JL, Seclen Santisteban SN, Gotuzzo-Herencia E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered* 2006;17(3):132-40.
8. Balcells-Marty ME, Tuberculosis en el paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev. Chi. Infectol.* 2009;26(2):126-34.
9. Pérez-Then E (Ed). Calidad de la Atención a la Embarazada y al Niño Sano en Centros de Primer Nivel de Atención de las Regiones de Salud III, IV, V y VI de la República Dominicana. CENISMI 2008. Serie de Publicaciones Técnicas IV.

Anexos

Regiones de Salud de la República Dominicana

Región 0 = Distrito Nacional, Santo Domingo, Monte Plata.

Región I = Peravia, San Cristobal, San José de Ocoa, Azua.

Región II = Espaillat, Puerto Plata, Santiago.

Región III = Duarte, Maria Trinidad Sanchez, Salcedo, Samaná.

Región IV = Independencia, Bahoruco, Barahona, Pedernales.

Región V = El Seibo, La Altagracia, La Romana, San Pedro de Macoris, Hato Mayor.

Región VI = San Juan, Elias Piña.

Región VII = Dajabón, Monte Cristi, Santiago Rodríguez, Valverde.

Región VIII = La Vega, Monseñor Nouel, Sánchez Ramírez.

Anexo 1

SECRETARIA DE ESTADO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL (SESPAS)

**SUBSECRETARIA DE ATENCIÓN A LAS PERSONAS
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS (PNCT)
CONSEJO PRESIDENCIAL DEL SIDA (COPRESIDA)
DIRECCION GENERAL PARA EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES DE
TRANSMISION SEXUAL Y SIDA (DIGECITSS)
PROBIENESTAR DE LA FAMILIA (PROFAMILIA)
ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS)
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD MATERNO INFANTIL
(CENISMI)**

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

“Segunda Encuesta Nacional de Resistencia a las Drogas anti-tuberculosas”

PROPOSITO:

Usted ha sido invitado a participar en un estudio que investiga cuantos pacientes diagnosticados por tuberculosis son resistentes al tratamiento utilizado para combatir la enfermedad.

PROCEDIMIENTOS:

Si usted acepta participar, un personal de salud procederá a tomar muestras de esputo para determinar si usted tiene el germen que causa la tuberculosis. Se requerira al menos dos muestras de esputo para poder participar en el estudio. Como la tuberculosis muy frecuentemente se asocia con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que es el virus que causa el SIDA, se le pedirá también consentimiento para tomar una pequeña muestra de sangre (aproximadamente como dos cucharaditas de café) de su brazo, para saber si usted está infectado por el VIH. Esta cantidad de sangre es suficiente para realizar todas las pruebas necesarias para saber su condición estatus de VIH que es lo único que se determinará con esta muestra de sangre. Si la primera prueba está positiva, entonces se le realizará una segunda prueba diferente a la primera para confirmar el resultado. Si el resultado de la primera prueba es diferente al de la segunda, se procederá a realizar una tercera prueba diferente a las dos primeras, para confirmar los resultados obtenidos. Estas pruebas le serán entregadas por un personal de salud entrenado en la entrega de resultados de VIH positivo.

RIESGOS

Los riesgos de este estudio están en la toma de muestra de sangre, como molestia leve y la posibilidad de una pequeña abrasión en el sitio de la punción; rara vez se produce infección, inflamación o hematoma en la vena en el área circundante a la punción. Su participación en la entrevista no representa riesgo físico. Si se siente incomodo/a con algún aspecto incluido en la entrevista, tiene toda la libertad de no contestarlo/a.

COMPESACION Y COSTOS:

No hay compensación económica por participar en el estudio. Su participación en este estudio es gratuita, y no se requiere de ningún costo por parte de los participantes.

BENEFICIOS:

Los beneficios del estudio incluyen: la realización gratuita de las pruebas de sensibilidad a las drogas antituberculosas (para saber si las drogas son efectivas o no contra el germen que causa la tuberculosis), la realización gratuita de la prueba del VIH, y contribuir en el conocimiento medico. Los pacientes que resulten positivos al VIH **se referirán a la Unidad de Atención Integral para personas positivas al virus que le corresponda. En esta unidad el paciente recibirá las atenciones estándares de Salud Pública que reciben las personas positivas al VIH, dentro de las que se incluyen la realización del conteo de células de CD4 (células de defensa) y carga viral (cantidad de virus en la sangre) para conocer la necesidad de iniciar terapia antirretroviral. De igual forma, toda persona diagnosticada como resistente a múltiples drogas antituberculosas será referido a la Unidad del Programa de Tuberculosis que se encarga del cuidado de estos pacientes, para recibir la atenciones estándares de Salud Pública que actualmente se implementan en el país.**

ALTERNATIVAS:

Usted tiene la alternativa de no participar en el estudio. Usted tiene el derecho de aceptar entrar al estudio sólo para hacerse la prueba de si tiene o no tuberculosis y la sensibilidad al tratamiento y no aceptar hacerse la prueba del VIH.

CONFIDENCIALIDAD

El expediente y sus resultados no aparecerán en ninguna publicación sin su permiso. Todos los formularios de este estudio se mantendrán en confidencialidad según los requerimientos que exige la ley. Los expedientes del estudio se guardarán en un lugar seguro y mantenidos indefinidamente para análisis y seguimiento. Nuestros expedientes de estudio pueden ser revisados también para auditoria por empleados autorizados del Estado Dominicano (i.e. Comisión Nacional de Bioética-CONABIOS), quienes mantendrán también el mismo grado de confidencialidad.

OTROS ASPECTOS PERTINENTES:

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted está libre de retirar su consentimiento para su participación en este estudio en cualquier momento, o de no participar sin que esto perjudique su cuidado en esta institución. Si tiene cualquier pregunta, la persona encargada de este estudio es el Dr. Eddy Pérez Then, quien puede ser localizado en la mañana en los teléfonos (809) 533-5373/2873 o en la noche al (809) 876-7760. El le atenderá en cualquier momento.

Si usted tiene alguna pregunta sobre sus derechos como sujeto de investigación, usted puede contactar al Dr. Luis Rojas Grullón, Presidente del Comité de Ética de

PROFAMILIA al (809) 689-0141. El le atenderá tan pronto se le comunique su deseo de verlo.

He entendido todo lo que se me ha explicado, y consiento libremente mi participación en la investigación. Debajo señalaré con una marca como quiero participar en el estudio.

Acepto participar en la encuesta y hacerme la prueba del VIH

Acepto participar en la encuesta sin hacerme la prueba del VIH

Firma del Paciente

Fecha

Firma del testigo

Fecha

Persona a Contactar: Dr. Eddy Pérez Then. Teléfonos: Día: (809)533-5373/2873. Noche: (809) 876-7760.

Antecedentes clínicos:

(Entrevistador, favor llenar todas las preguntas con un “Si”, si el antecedente clínico está presente, o con un “No”, si no está presente).

17. Pérdida de peso _____ 1=Si 2=No

18. Diarrea crónica _____

19. Fiebre prolongada _____

20. Tos prolongada _____

21. Dermatitis generalizada _____

22. Candidiasis _____

23. Infecciones por Herpes _____

24. Linfadenopatias generalizadas _____

Factores de Riesgo:

(Las siguientes preguntas podrían ser incómodas para la persona entrevistada. Por ende, si la persona entrevistada no quiere responder la pregunta, por favor coloque una marca en la respuesta “no desea contestar” y pase a la pregunta siguiente). Sólo responda una de las opciones.

25. Ha recibido transfusiones sanguíneas en los últimos 20 años?

Si =1 **No** =2 **No recuerda** =3 **No desea contestar** =4

No Sabe=5

26. Si ha recibido transfusiones sanguíneas en los últimos 20 años por favor colocar el tiempo aproximado que la recibió

0 - 5 =1 **6 - 10** =2 **11 - 15** =3 **16 - 20** =4

27. Ha tenido relaciones sexuales con personas que han estado en la cárcel?

Si =1 **No** =2 **No recuerda** =3 **No desea ntestar** =4 **No Sabe** =5

28. Ha estado usted en la cárcel?

Si =1 **No** =2 **No recuerda** =3 **No desea ntestar** =4 **No Sabe** =5

29. Ha sufrido de alguna enfermedad de la calle?

Si =1 **No** =2 **No recuerda** =3 **No deseaontestar** =4 **No Sabe** =5

30. Ha tenido relaciones sexuales con alguien que ha sufrido de enfermedades de la calle?

Si =1 **No** =2 **No recuerda** =3 **No deseaontestar** =4 **No Sabe** =5

31. Tiene usted tatuajes?

Si =1 **No** =2 **No recuerda** =3 **No deseaontestar** =4 **No Sabe** =5

32. Ha tenido relaciones sexuales con alguien que tiene tatuajes?

Si =1 No =2 No recuerda =3 No deseaontestar =4 No Sabe=5

33. Ha padecido de Diabetes (Azúcar)?

Si =1 No =2 No recuerda =3 No deseaontestar =4 No Sabe=5

34. Resultados de laboratorio para muestras de sangre

Positivo=1 Negativo=2 Indeterminado =3 No se realizo =4

D. REVISION DE REGISTROS

35. ¿Estaba el paciente registrado previamente como caso de TB?

Si No Fecha: ____ / ____ / ____

36. ¿Ha recibido tratamiento antituberculoso por más de un mes? Si No

37. En caso afirmativo cual fue la condición de egreso

Fracaso =1

Recaída =2

Abandono Recuperado =3

Caso Crónico =4

Curado =5

Abandono =6

No aplica =7

38. Si el caso fue abandonado, cual fue la causa del abandono de la terapia(**Por favor, entrevistador pregúntele al paciente las siguientes causas?**

- 1= Transporte
- 2= Uso de drogas orales
- 3= Uso de drogas endovenosas
- 4= Alcohol
- 5=Otro_____
- 6=No aplica

39. ¿Está registrado el resultado de VIH? Si No Fecha: ____/____/____

40. Resultado: Positivo=1 Negativo=2 No Aplica=3

COLABORADOR, DELE LAS GRACIAS AL PACIENTE, AQUÍ TERMINA EL LLENADO DEL FORMULARIO. PROCEDA, POR FAVOR, A LLENAR LOS SIGUIENTES ACAPITES PARA FINALIZAR EL FORMULARIO.

Fecha de entrevista: ____/____/____ Fecha revisión de registros: ____/____/____

Id del Entrevistador: ____ Juana Salomón=1
AR=2
TL=3
Jacqueline Mesa=4
Felicia Moya=5
Ana Norga Franco=6

Categoría TB

Fracaso =1

Recaída =2

Abandono Recuperado =3

Caso Crónico =4

Nuevo =5

RESULTADO DE CULTIVO DE MICROBACTERIAS Y PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

41. Resultado cultivo:

Crecimiento=1
No crecimiento=2
Contaminado=3

42. Resultado2:

Anti-TB=1

43. Sensibilidad:

Resistente=1
Sensible=2
No realizado=3

44. Resistente:

Isoniacida=1
Rifampicina=2
Streptomicina=3
Etambutol=4

45. Resistencia:

Resistente=1
Sensible=2
No realizado=3

46. Sensible:

Isoniacida=1
Rifampicina=2
Streptomicina=3
Etambutol=4

47. Resistencia a droga:

1= Droga
2= Dragas
3= Drogas
4= Drogas
5= Ninguna

Establec1

1=Terciario
2=Secundario
3=Primario

Provincial

Area I=A
Area II=B
Area III=C
Area IV= D
Area V= E
Area VI=F
Area VII=G
Area VIII=H
Santiago = I
Puerto Plata =J
Azua = K
San Cristóbal= L
Peravia=M
San J. de la Maguana=N
Bahoruco =P
Barahona =Q
San P. de Macoris= R
La Altagracia=S
El seybo=U
La Romana =T

Region1

Cero = A
I=D
II=B
IV=E
VI=C
V= H

VHI1

1=(+)
2= (-)

EstatusTB1

1= Nuevo
2= Antes tratado

Relación Del Personal del PNCT y Laboratorio por Provincias y Establecimientos De Salud Incluidos en el Estudio de MDR

ESTABLECIMIENTOS PARTICIPANTES	PNCT
Área I de Salud	
Hosp. Local Boca Chica	Lic. Rosa Ferreras
Hosp. Mun. De Guerra	Aux. Mariela Mejia
Hosp. Local El Almirante	Lic. Josefina Mercedes
Hosp. Mun. San Luís	Lic. Crucita Adon
Clínica Rural Mendoza	Aux. Rosa Ferreras
Área II de Salud	
Hosp. Darío Contreras	Lic. Flavia de Jesús
Hosp. Mun. De Los Minas	Dra. Carmen Cuba
Fun. Santa Luisa de Marillac	Lic. Joseline Benítez
Área III de Salud	
Hosp. Muni. Villa Mella	Lic. Álvaro Reyes
Hosp. Muni. Nueva Isabela	No asistió
Clínica Rural Sabana Perdida	Lic. Rosa Paulino
Disp. Med. Penal de La Victoria	Dra. Cleotilde Valoy
Clínica Rural Guaricano II	Josefa Perdomo
Área IV de Salud	
Cons. Med. Guachupita	Dr. Tomas Marrero
Clínica Dr. Cruz Jiminian	Lic. Betania Trinidad
Hosp. Dr. Moscoso Puello	Lic. Milagros Campusano
Hosp. Dr. Luís E. Aybar	Dra. Dora Resto Castillo
Disp. Club de Madre La Zurza	Aux. Francisca Ant. Batista
Disp. Anti TB Adultos	Lic. Virginia Lantigua
Disp. Med. San Juan Bautista	Lic. Lorenza Abad
Clínica Urb. Yolanda Guzmán	Maria Luisa Santana
Disp. Club Rafael L. Solano	Dr. Nelson Santana
Disp. Med. Santa Ana	Lic. Margarita Heredia
Área V de Salud	
Hosp. Padre Billini	Lic. Juana Salomón
Hosp. Ntra. Sra. De La Altagracia	Lic. Teresa Mojica
Sub Centro de Mata Hambre	Lic. Ivelice Beltrán
Seguro Medico de Los Maestros	No se entreno
Centro Sanitario de Santo Domingo	Lic. Ana Cecilia Lugo
Hosp.. Policia Nacional	Dra. Milagros Contreras
Hosp.. Central de las FF. AA.	Lic. Adria Garcia
Área VI de Salud	
Hosp. Santo Socorro	Dra. Ninive Moquete
Clinica Urbana La Agustinita	Dra. Aurora Almanzar
Los Girasoles	Dra. Lourdes Francisco
Centro de Salud Los Peralejos	Francisca Altagracia
Área VII de Salud	
Hosp. Local Las Caobas	Dra. Zoraida Peña
Hosp. Mun. Engombe	Lic. Maria Teresa Guzmán
Clínica de salud Diaz Piñeyro	Aux. Ramonita Santos
Centro Comunal El Café	No asistió
Centro de salud Hnas Mirabal	No asistió

ESTABLECIMIENTOS	PNCT
PARTICIPANTES	
Área VIII de Salud	
Hosp. Rodolfo de la Cruz Lora	Lic. Telma Laureano
Hosp. Mun. Los Alcarrizos I	Dra. Jacqueline Mesa
Hosp. Mun. Los Alcarrizos II	Lic. Miriam Guevara
Centro de Salud Cristo Obrero	Aux. Dominga Santos
PROV. SANTIAGO	
Hosp. Jose Ma. Cabral y Baez	Aux. Felicia Moya
Hosp. Muni. Navarrete	No asistió
Hosp. Muni. San Jose de Las Matas	Ana Luz Torres
Hosp. Muni. Juan XIII	Ana Norga Franco
Hosp. Muni. Licey Al Medio	Beatriz Alt. Morillo
Hosp. Muni. Tamboril	Lic. Maria Reyes
Hosp. Muni. Janico	No asistio
PROV. PUERTO PLATA	
Hosp. Ricardo Limardo	Aux. Carmen Ventura
Centro Sanitario Puerto Plata	Sonia Félix
Hosp. Mun. Altamira	Aux. Griselda García
Hosp. Muni. Imbert	No asistió
Hosp. Muni. Luperon	Aux. Beatriz Medina
Clinica Rural La Isabela	Aux. Noraida Marte
Hosp. Muni. Los Hidalgos	Lic. Tania Guzmán
PROV. ESPAILLAT	
Hosp. Toribio Bencosme	Lic. Grimilda Almanzar
Hosp. Muni. Gaspar Hernandez	Rafaela Reyes
Hosp. Muni. Cayetano Germosen	Aux. Ángela Ramona López
Hosp. Muni. Villa Trina	Lic. Leyda Paulino
PROV. DAJABON	
Hosp. Ramon Matias Mella	No asistió
Hosp. Ramon A. Villalona	Mercedes de Los Santos
Hosp. Muni. Restauracion	Lic. Ángela Lombert
PROV. AZUA	
Hosp. Simon Striddel	Dr. Ángel Maria Bouret
Hosp. Mun. De Peralta	Lesbia Pérez
Hosp. Mun. Padre Las Casas	Lic. Altagracia Encarnación
Clinica Rural Palmar de Ocoa	Cleolfa Medina Sánchez
Fonap La Bombita	
PROV. SAN CRISTOBAL	
Hosp. Juan Pablo Pina	Lic. Luisa Peguero
Hosp. Muni. Yaguata	Lic. Juana Aquino
Hosp. Muni. Cambita	Dra. Miguelina Cepeda
Hosp. Muni. Nigua	Lic. Sonia Alburquerque
Hosp. Muni. Villa Altagracia	Lic. Claritza Pozo
PROV. PERAVIA	
Hosp. Ntra. Sra. Del Regla	Teanny Santana
Hosp. Muni. Nizao	Lic. Margarita Mode
Clinica Rural Hnas Rosa Mera	Dra. Felicia Zapata
Consultorio Carcel Publica	Dr. Walter López

PROV. SAN JUAN DE LA MAGUANA	
Hosp. Alejandro Cabral	Ezequiela González
Hosp. Federico Armando	No asistió
Hosp. Muni. De Vallejuelo	Altagracia Eric
Hosp. Muni.El Cercado	Dr. Lorenzo Díaz
PROV. BAHORUCO	
Hosp. San Bartolome	Aux. Ángela Lebrón
Hosp. Muni. Villa Jaragua	Lic. Maria Altagracia Florián
Hosp. Muni. Tamayo	Maximina Sánchez Vargas
Batey 2	Aux. Arbeli Medina
PROV. BARAHONA	
Hosp. Jaime Mota	Jacqueline Checo
Hosp. Mun. Enriquillo	Lic. América Feliz Sánchez
Hosp. Mun. Vicente Noble	Dominga Ramírez Matos
Hosp. Muni. De Cabral	Altagracia Feliz
Hosp. Muni. De Polo	Rosis Báez Pérez
Cons. Carcel Pub. De Barahona	Elisa Gómez Batista
UNAP Casandra	Lic. Martha Trinidad
PROV. LA ROMANA	
Hosp. Francisco Gonzalvo	Dr. Alejandro Hodge
Dispensario Anti TB	Dra. Maria de La Cruz
Hosp. Muni. Guaymate	No asistió
Hosp. Muni Los Mulos	Dra. Milagros Reyes
Carcel Publica de La Romana	Dra. Francisca Shephard
Hosp. Antonio Musa	Aux. Altagracia Felipe
Hosp. Muni. Ingenio Consuelo	Dra. Rossy Rodríguez
Hosp. Muni. Maria Santana	Lic. Joseline Jiménez
Hosp. Muni Alejo Martinez	No asistió
ONG Vida Conectada	No asistió
PROV. LA ALTAGRACIA	
Hosp. Muni Ntra. Sra. LA Altagracia	Aux. Mercedes Reyes Crispín
Hosp. Muni. Evangelina Rodriguez	Aux. Sobeida Mariano
UNA Los Sotos	Dra. Xiomara Gómez
PROV. EL SEYBO	
Hosp. Dr. Teofilo Hernandez	Aux. Victoria Silvestre
Hosp. Muni. De Miches	Aux. Carmen Antonia Rosario
UNAP El Pintao	Aux. Yuly A. Rodríguez
PROV. MONTE PLATA	
Hosp. Muni. Monte Plata	No asistió
Hosp. Muni. Sabana Grande de Boya	No asistió
Hosp. Muni. Yamasa	No asistió
Hosp.. Muni. Sto. Cristo de Los Milagros	Lic. Ana García
PROV. LA VEGA	
Hosp. Morillo King	Lic. Luisa Bido