

## UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

### RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

### DERECHOS DE PUBLICACIÓN

#### DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

#### Capítulo VI, Art. 46

**“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”**

#### PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Unported.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



“No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

**UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”**



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ  
**MATÍAS DELGADO**  
Escuela de Medicina

**“Efecto del ácido ascórbico en casos nuevos de Tuberculosis pulmonar  
baciloscopía positiva que reciben tratamiento en primer nivel de atención:  
Ensayo clínico controlado”**

**Tesis presentada para optar al título de  
Doctor en Medicina**

**AUTORES:**

Br. Juan David Bustillo Cruz

Br. Diego José Díaz Posada

**ASESORA:**

Dra. Zayri Geraldine García Meléndez

**Antiguo Cuscatlán, Marzo de 2015.**



## **AUTORIDADES**

Dr. David Escobar Galindo  
**RECTOR**

Dr. José Enrique Sorto Campbell  
**VICERRECTOR Y VICERRECTOR ACADÉMICO**

Dr. José Nicolás Astacio Soria  
**DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”**

Dra. Claudia Lara  
**COORDINADORA AREA CLINICA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**“DR LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”**

## **TRIBUNAL CALIFICADOR**

Dra. Amanda Alonzo de Rodríguez  
**Presidente del Jurado evaluador**

Dra. Leonor Murillo de Linares  
**Jurado evaluador**

Dra. Patricia Argueta de Cativo  
**Jurado evaluador**

Dra. Zayri Geraldine García Meléndez  
**ASESORA**

### ACTA DE EVALUACIÓN DE TESIS POR EL JURADO N°

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO,  
a las 13 horas con 0 minutos del día 2 del mes de marzo de 2015  
reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:  
Efecto del ácido ascórbico en casos nuevos de Tuberculosis Pulmonar baciloscopia positiva que reciben tratamiento en primer nivel de atención: Ensayo clínico controlado.

Presentada por el (los) la (s) egresados(as):

1. JUAN DAVID BUSTILLO CRUZ
2. DIEGO JOSÉ DÍAZ POSADA
3. \_\_\_\_\_ 0

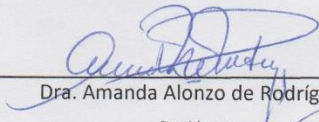
Para optar al Grado de:

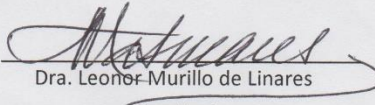
DOCTORADO EN MEDICINA  
Respectivamente

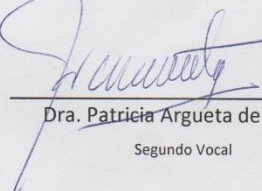
**HACE CONSTAR QUE: Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación ACORDARON DECLARARLA:**

- APROBADA SIN OBSERVACIONES
- APROBADA CON OBSERVACIONES
- REPROBADA

No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.

  
Dra. Amanda Alonzo de Rodríguez  
Presidente

  
Dra. Leonor Murillo de Linares  
Primer Vocal

  
Dra. Patricia Argueta de Cativo  
Segundo Vocal



## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, por habernos guiado a lo largo de nuestra carrera, por ser nuestra Fortaleza en los momentos difíciles y por brindarnos vida, salud, sabiduría y paciencia. Además, darnos la oportunidad de compartir como amigos durante la carrera de medicina y en este importante proyecto.*

*A nuestros padres, por darnos apoyo incondicional en todo momento, por los valores inculcados y por darnos la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de nuestras vidas, y ser el mejor ejemplo a seguir.*

*A nuestra asesora de tesis, Dra. Zayri García, por su amistad, esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, experiencia, paciencia y motivación fue guía fundamental en el desarrollo de este proyecto.*

*Al Ministerio de Salud de El Salvador y al Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, en especial al Dr. Julio Garay, coordinador general del programa, y al Dr. Anibal Ayala como parte de sus coordinadores, por su invaluable colaboración en la ejecución de Este proyecto, al igual que al personal médico y enfermería de cada Unidad Comunitaria de Salud Familiar que colaboraron al estudio, principalmente al Dr. Roberto Nuila por su desinteresada colaboración brindada.*

*Al Dr. Vicente Coto, Director de la Dirección Nacional de Medicamentos, por su tiempo brindado y además, por todos los permisos otorgados para la compra del medicamento y placebo.*

*A Laboratorios Suizos, en especial al Dr. Roberto Silhi, por las facilidades brindadas para la compra del medicamento, y por su paciencia para poder fabricar de la mejor forma el placebo.*

*Al Comité Nacional de Ética Médica, y a su junta directiva, por la confianza depositada en nosotros para poder realizar la investigación.*

## DEDICATORIA

*“La posibilidad de realizar un sueño es lo que hace que la vida sea interesante”*

*Paulo Coelho.*

*A mi esposa, Mirian,  
por tu apoyo, amor y lo más importante, paciencia.*

*A mis padres, Rolando y Bethy,  
por todo el apoyo brindado y sus consejos.*

**Diego**

*“Un hombre con una idea nueva es un loco hasta que la idea triunfa”*

*Mark Twain*

*A mis padres,  
por su apoyo incondicional en todo momento.*

*A mi novia, Evelyn,  
por tu paciencia, y a tu amor y cariño durante todo este proceso.*

**Juan**

# INDICE

I	Planteamiento del Problema	10
II	Justificación	12
III	Antecedentes de la investigación	14
IV	Objetivos	16
	1. Objetivo General	16
	2. Objetivos Específicos	16
V	Hipótesis	17
VI	Marco teórico y conceptual	18
	1. Tuberculosis pulmonar	18
	1.1. Epidemiología	18
	1.2. Manifestaciones Clínicas	19
	1.3. Fisiopatología y factores de virulencia	21
	1.4. Deficiencias vitamínicas y alteraciones nutricionales en Tuberculosis	23
	1.5. Diagnóstico.	24
	1.6. Tratamiento.	28
	1.7. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos	30
	1.8. Monitoreo clínico de paciente con Tuberculosis pulmonar.	30
	1.9. Evaluación nutricional en Tuberculosis	32
	1.10. Medición de severidad: indicador de predictor de riesgo de mortalidad TB Score.	32
	2. Ácido ascórbico	34
	2.1. Composición química.	34
	2.2. Farmacocinética y farmacodinamia	34

	2.3. Efectos adversos y contraindicaciones	35
	2.4. Usos clínicos, carencias e interacciones	35
	3. Ácido ascórbico Y Tuberculosis.	36
	3.1. Efecto oxido-reducción de la Vitamina C en el <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	36
	3.2. Deficiencias y efecto de Vitamina C en pacientes con Tuberculosis	38
VII	Metodología	40
	1. Tipo y diseño de estudio	41
	2. Población	40
	3. Muestra	42
	4. Criterios de Inclusión	43
	5. Criterios de exclusión	43
	6. Operativización de las variables	43
	7. Procedimiento e instrumento para recolección de datos	45
	8. Consideraciones éticas y legales	48
	8.1. Aspectos Éticos	48
	8.2. Aspectos Legales	49
	9. Capacitación de personal de salud	50
	10. Sobre compra de medicamento	51
	11. Análisis Estadísticos de los Datos	51
VIII	Resultados	53
	1. Distribución de casos según variables demográficas	55
	2. Distribución de casos según baciloscopía	56
	3. Distribución de casos según parámetros nutricionales	57
	3.1 Distribución de casos según peso y número de mediciones en el tiempo	57



	3.2 Distribución de peso por sujeto y número de mediciones en el tiempo	58
	3.3 Distribución casos según el valor de índice de masa corporal	59
	3.3.1 Distribución casos según la clasificación de índice de masa corporal	59
	3.4 Distribución casos según la circunferencia media del brazo	60
	4. Distribución de casos según la evolución clínica por índice predictor de riesgo de mortalidad de TB Score	61
IX	Limitantes del estudio	62
X	Discusión	63
XI	Conclusiones	66
XII	Recomendaciones	67
XIII	Anexos	67
	Anexo 1. Hoja de recolección de datos (página 1)	67
	Anexo 2. Hoja de recolección de datos (página 2)	68
	Anexo 3. Hoja informativa y de consentimiento informado	69
	Anexo 4. Acta de aprobación de Comité Nacional de Ética de la Investigación Clínica	71
	Anexo 5. Certificado de análisis de Ácido Ascórbico	72
	Anexo 6. Certificado de análisis del placebo	73
	Anexo 7. Evidencia de capacitaciones	74
	Anexo 8. Factura de compra de medicamento	75
XIV	Bibliografía	76

## **RESUMEN**

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado y controlado a triple ciego, fase IV, para evaluar el efecto del ácido ascórbico en pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva que reciben Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) en el primer nivel de atención durante Septiembre 2014 a Enero 2015. La dosis de 500 mg de ácido ascórbico por vía oral cada día adicionada al TAES categoría I, con los datos preliminares al momento se puede observar que en sujetos caso nuevo de Tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES con categoría I en el primer nivel de atención del MINSAL produce una negativización temprana de baciloscopía a la dosis #27, así mismo se pudo evidenciar una leve mejoría clínica y nutricional en todos los sujetos tratados

## I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por la bacteria, *Mycobacterium tuberculosis*, que suele afectar los pulmones, y hasta en un 33% con afección a otros órganos, si se trata efectivamente es curable en la mayoría de los casos. Se transmite de una persona a otra a través de gotitas generadas en el aparato respiratorio de pacientes con enfermedad pulmonar activa.<sup>1</sup>

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la Tuberculosis persiste como un problema de salud global, para 2012 se estima que 8.6 millones de personas sufrieron contagio, y 1.3 millones de personas fallecieron por esta causa junto con 320,000 personas que fueron contagiadas por VIH, cifras que son alarmantes ya que la mayoría de infecciones y muertes por esta enfermedad son prevenibles y tratables.<sup>2</sup> En El Salvador el Ministerio de Salud (MINSAL) reportó para 2013 un total de 2129 casos nuevos de TB en todas las formas y 203 casos con coinfección VIH, además se reportó para ese mismo año una tasa de casos nuevos de 33.8 personas por cada 100,000 habitantes.<sup>3</sup> Todas estas estadísticas han llevado a exigir que el control de la TB en los servicios de salud sea más eficiente en la detección y curación de casos.

A pesar de los esfuerzos realizados para el control de la Tuberculosis, en El Salvador para 2013 se reportó 100 casos de recaídas<sup>3</sup>. Actualmente el tratamiento de TB es altamente efectivo y permite la curación de más del 95% de los enfermos<sup>4</sup> y en El Salvador el porcentaje de curación para 2013 fue de 93.6%.<sup>3</sup>

Existen factores determinantes que intervienen en el proceso de curación de pacientes infectados con TB. Madebo T y col. para 2003 realizaron un estudio de casos y controles en Etiopía ( $p < 0.0001$ ) comparando sujetos sanos con enfermos de Tuberculosis ( $n=190$ ), comprobando que los pacientes enfermos presentan una caída en los niveles séricos de ácido ascórbico (2.91 microMol/dL) en comparación con el grupo control (7.14 microMol/dL).<sup>5</sup> Así mismo, Zachariah y Col en 2002, describieron la prevalencia de desnutrición en pacientes con Tuberculosis pulmonar en Malawi ( $n=1181$ ) encontrando que el 57% presentó desnutrición y el 21% tuvo incluso desnutrición severa.<sup>6</sup>

En El Salvador el estado nutricional y la adición de micronutrientes a los pacientes con Tuberculosis pulmonar no han sido estudiados, ni la relación que existe con la evolución clínica de la enfermedad. Las modificaciones en el seguimiento bacteriológico posterior a dicha adición tampoco se han determinado localmente.

Por lo que se plantea la siguiente interrogante a investigar:

¿Cuáles son los efectos en el seguimiento bacteriológico, clínico y nutricional de adicionar 500 mg de Ácido Ascórbico por vía oral al día en la primera fase de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado categoría I, en paciente caso nuevo de Tuberculosis pulmonar Bk+, captados en el primer nivel de atención?

## II. JUSTIFICACION

La Tuberculosis sigue siendo un reto para la salud pública en el mundo. Para 2013, el Ministerio de Salud a través del Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, reportó 322 casos nuevos de Tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva concentrados en el área metropolitana.<sup>3</sup>

Se ha estudiado en múltiples ocasiones la malnutrición en pacientes con Tuberculosis pulmonar obteniendo una fuerte asociación entre estos, sin embargo está comprobado que la adhesión de micronutrientes brinda beneficios en los pacientes con TB. La OMS para 2013 desarrolló la “Guía de Cuidado y Soporte Nutricional en pacientes con Tuberculosis”, la cual recomienda administrar suplementos de micronutrientes múltiples 1 tableta vía oral al día como recomendación condicional, esta guía será revisada para 2020, invitando a los países a investigar sobre este tema, ya que no hay suficientes estudios que sustenten dicho enunciado. Así mismo, en la metodología de recolección de estudios relacionados al aporte de la guía, sugieren un método en base a la estrategia PICO (problemas, intervención, control y resultados) y dentro de los micronutrientes a estudiar sugieren determinar el efecto del ácido ascórbico como administración única a la terapia convencional antituberculosa.<sup>7</sup>

Para 2009, Madhavi y col. en Chennai, India realizaron un ensayo clínico controlado para determinar si era beneficioso la administración de vitaminas antioxidantes C y E, realizando un estudio de 5 brazos por 6 meses, 3 de los cuales eran con Vitamina C en pacientes con Tuberculosis pulmonar, encontrando beneficios en la ganancia de peso al final de sexto mes de tratamiento en los pacientes que reciben la terapia convencional con ácido ascórbico (51.5 kg  $\pm$ 9.0) en comparación a la terapia antituberculosa sola (47 kg  $\pm$ 10) y en valor de hemoglobina sérica (15.35 g/dL  $\pm$ 1.15) contra el grupo control (13.5 g/dL  $\pm$ 0.6).<sup>8</sup>

Turchenko y Col. para 2008, realizaron un ensayo clínico aleatorizado de casos y controles en Ucrania, demostrando que el porcentaje de negativización de baciloscopías

de esputo con tinción Ziehl Neelsen fue del 100% con la suplementación de ácido ascórbico a dosis de 200 mg vía oral junto otros micronutrientes al día en la terapia antituberculosa, versus un 88% de los sujetos del estudio en la terapia sola, además la vitamina C disminuye la frecuencia de efectos adversos por los fármacos antituberculosos en un 35%.<sup>9</sup>

Debido a que se han demostrado beneficios al adicionar ácido ascórbico como micronutriente a la terapia antituberculosa convencional es importante realizar estudios en El Salvador y determinar el efecto que tiene sobre el seguimiento bacteriológico, clínico y nutricional.

### III. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

Lamsal M y Col. para 2007 en Nepal, realizaron un estudio casos y controles, seguido de un estudio longitudinal de cohorte para evaluar el nivel de peroxidación lipídica del malondialdehído y nitrito como medida indirecta del efecto oxidativo, concomitantemente los niveles de antioxidantes de la vitamina C y la vitamina E en 65 pacientes con TB bacilíferos positivos y 50 controles sanos sin enfermedad sistémica. 30 de los pacientes tratados fueron evaluados longitudinalmente con quimioterapia antituberculosa convencional, durante dos meses. El nivel promedio del malondialdehído en suero fue significativamente mayor ( $8,11 \pm 1,61$  nmoles/mL) en pacientes TB antes del comienzo de terapia convencional, en comparación a sujetos sanos ( $3,45 \pm 1,7$  nmoles/mL) ( $p = 0,0001$ ) y disminuyó significativamente después de 2 meses de la terapia antituberculosa ( $3,84 \pm 1,28$  nmoles/mL) ( $p = 0,0001$ ). El promedio del nivel de nitritos sérico ( $47,19 \pm 18,44$  micromol/L) fue significativamente elevado antes de terapia convencional en comparación con los controles sanos ( $32,89 \pm 11,94$  micromol/L) y disminuyó significativamente después de 2 meses de Terapia antituberculosa ( $27,71 \pm 11,97$  micro moles/L) ( $p=0,0001$ ). Los niveles medios en plasma de vitamina C ( $0,88 \pm 0,33$  mg/dl) y Vitamina E ( $0,79 \pm 0,24$  mg/dl) en pacientes con TB antes del comienzo del tratamiento antituberculoso fueron más bajos que los controles sanos ( $1,42 \pm 0,38$  mg/dl) y ( $1,35 \pm 0,35$  mg/dl), respectivamente ( $p = 0,001$ ). Hubo un aumento significativo en los niveles de vitamina C después de 2 meses de terapia convencional ( $1,19 \pm 0,40$  mg/dl) ( $p = 0,0001$ ), pero ningún cambio significativo en la media del valor plasmático de vitamina E antes y después de 2 meses de la terapia.<sup>10</sup>

Turchenko. L. para 2008 en Ucrania evaluó el efecto de la suplementación de micronutrientes al tratamiento estándar de los pacientes con Tuberculosis pulmonar activa llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado, incluyendo edades entre 20 a 65 años con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar activa. Al grupo de estudio ( $n=120$ ) se les prescribió medicación estándar suplementado con vitaminas/nutrientes esenciales por vía oral (incluyendo Vitamina C a 200 mg) y al grupo de control ( $n=100$ ) terapia estándar sola, haciendo coincidir variables demográficas de los pacientes según la categoría que recibían, excluyendo algunas condiciones. Después de un período de dos

meses de la quimioterapia intensiva con y sin suplementación entre los grupos, la baciloscopía de esputo con tinción Ziehl- Neelsen fue negativa en 100 % del grupo tratado, y sólo 88 % del grupo de control. La resolución de compromiso respiratorio fue mayor en el grupo de prueba (87 %) que en el grupo control (78 %). Por otra parte, la suplementación con vitamina/nutrientes esenciales mostró una disminución significativa en la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de la quimioterapia 11 % en el grupo de prueba y 46 % lo hicieron en el grupo de control.<sup>9</sup>

Para 2009, Madhavi y col. en India realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado (n=50) durante un período de 6 meses en los que los voluntarios sanos normales sirvieron como grupo de control y la categoría positiva de esputo que los pacientes con Tuberculosis pulmonar sirvieron como grupo de tratamiento. Tres de los cuatro grupos de pacientes recibieron la suplementación de vitaminas antioxidantes de cualquiera de vitamina C (500 mg vía oral cada día), vitamina E o en combinación, junto con terapia convencional, mientras que el cuarto grupo recibió terapia convencional sola. Las concentraciones plasmáticas de vitamina C, alfa-Tocoferol, Baciloscopía, Peso en kilogramos (Kg), niveles de hemoglobina sérica, LDL- Colesterol y HDL-colesterol se analizaron antes de iniciar el tratamiento al segundo mes y después de la terapia anti-tuberculosa (sexto mes) para establecer el papel de la suplementación oral de estas vitaminas al inicio y finalización de cada fase del tratamiento. Los datos más relevantes determinaron que la negativización de baciloscopías fue del 100% al segundo mes de tratamiento en todos los grupos, sin embargo obtuvieron beneficios en la ganancia de peso, teniendo peso basal  $45.50 \pm 9.5$  kg en grupo tratado y  $45.00 \pm 15.0$  kg en el grupo control, y al final del segundo mes del tratamiento con  $48.00 \pm 10.0$  kg en los sujetos que se les adiciono vitamina C y el  $45.50 \pm 10.0$  kg al grupo de terapia convencional sola ( $p < 0.001$ ) y mejorías en valor de hemoglobina sérica contra el grupo control, estadísticamente significativo con intervalo de confianza del 95%. En el estudio no se realizó intervención directa ni indirecta en el aporte calórico del paciente.<sup>8</sup>



## **IV. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo General**

Determinar el efecto del Ácido Ascórbico en el seguimiento bacteriológico, clínico y nutricional de pacientes caso nuevo de Tuberculosis Pulmonar Bk+ que reciben Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) categoría I en primer nivel de atención.

### **2. Objetivos específicos:**

- a) Determinar si existe negativización temprana en el seguimiento bacteriológico con baciloscopía, al incorporar Ácido ascórbico como suplemento al Tratamiento Estrictamente Supervisado (TAES) categoría I en pacientes con Tuberculosis pulmonar Bk +.
- b) Identificar si existe diferencia en las medidas antropométricas e índice de masa corporal como parámetros nutricionales en pacientes con Tuberculosis al incorporar como suplemento único ácido ascórbico al tratamiento convencional de pacientes con Tuberculosis.
- c) Determinar la evolución clínica de la enfermedad utilizando el “TB Score” como índice predictor de riesgo de mortalidad en todos los sujetos incluidos en el estudio.
- d) Determinar el índice de abandono terapéutico en los pacientes con Tuberculosis inscritos en la Estrategia TAES en las Unidades Comunitarias de Salud Familiar incorporadas al estudio.

## **V. PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS**

### **H1. Hipótesis de investigación**

La administración de 500 mg al día de ácido ascórbico en forma oral en sujetos caso nuevo de Tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES con categoría I en el primer nivel de atención del MINSAL, produce negativización temprana en el seguimiento bacteriológico además de mejoría clínica y nutricional, disminuyendo el riesgo de mortalidad en dichos pacientes.

### **Ho. Hipótesis nula**

La administración de 500 mg al día de ácido ascórbico en forma oral en sujetos caso nuevo de Tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES con categoría I en el primer nivel de atención del MINSAL, NO produce negativización temprana en el seguimiento bacteriológico NI mejoría clínica y nutricional, ni tampoco disminuye el riesgo de mortalidad en dichos pacientes.

## VI. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL

### 1. Tuberculosis pulmonar

Es una enfermedad causada por el complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, que suele afectar pulmones y hasta en 33% de los casos hay afección de otros órganos (extrapulmonar). Si se trata adecuadamente, ante la presencia de cepas farmacosensibles se cura en la mayoría de los casos, pero sin tratamiento 50 a 65% de los enfermos pueden morir en un plazo de cinco años. El contagio suele ocurrir por vía aérea, a través de las gotitas que expulsan los pacientes con Tuberculosis pulmonar contagiosa.<sup>1</sup>

*Mycobacterium tuberculosis* pertenece a la familia *Mycobacteriaceae* y al orden *Actinomycetales* es una bacteria aerobia fina, no esporógena, cilíndrica, que mide 0.5 por 3 micras, suelen no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ni los ácidos, una propiedad que los caracteriza como bacilos acidorresistentes. Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos estas moléculas causan escasísima permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomano, interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos.<sup>1</sup>

#### 1.1. Epidemiología

##### **Epidemiología de Tuberculosis pulmonar a nivel internacional**

La Tuberculosis es la segunda causa de mortalidad, de etiología infecciosa, a nivel mundial después del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Según la organización mundial para la Salud (OMS) para 2012, 8,6 millones de personas enfermaron de Tuberculosis y 1,3 millones murieron por esta causa. Más del 95% de las muertes por

Tuberculosis ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos, y esta enfermedad es una de las tres causas principales de muerte en las mujeres entre los 15 y los 44 años. En 2012, se estima que 530,000 niños enfermaron de Tuberculosis y 74.000 niños seronegativos murieron de Tuberculosis. En América la tasa de mortalidad por Tuberculosis disminuyó un 45% entre 1990 y 2012.<sup>2</sup>

Para 2011 datos de la OPS reportó 268.400 nuevos casos de TB en la Región de las Américas, 5.100 menos que en el 2010. Alrededor de dos tercios (67%) de todos los casos nuevos de TB ocurrieron en América del Sur (subregión andina: 29%; otros países: 38%); 17% en México y Centroamérica; 11% en el Caribe, y 5,1% en América del Norte. Brasil ocupa actualmente el 17º lugar en todo el mundo y el primer lugar en las Américas en lo que respecta al número total de nuevos casos de TB (83.000). El 60% de todos los casos nuevos de TB que se registraron en la Región de las Américas correspondieron a Brasil, Perú, México y Haití<sup>11</sup>

## **Epidemiología de Tuberculosis pulmonar a nivel nacional**

Datos Preliminares del Ministerio de Salud de El Salvador reportan para 2013, un total de 2,129 casos nuevos de Tuberculosis en todas sus formas, de las cuales 38% del total se presentó en la región metropolitana y Central, reportando una tasa de 33.8 por 100,000 habitantes de Tuberculosis en todas las formas y 22.5 casos por 100,000 habitantes de Tuberculosis baciloscopía positiva (Bk+). La cantidad de Tuberculosis pulmonar Bk+ fueron de 1413 casos, de los cuales 322 pertenecían al área metropolitana, es decir un 22%.<sup>3</sup>

### **1.2. Manifestaciones clínicas**

La infección inicial suele ser asintomática y a las pocas semanas desarrolla sensibilidad a la prueba de la tuberculina.<sup>12</sup> Clásicamente los síntomas presentados son tos crónica, producción de esputo, pérdida del apetito, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos y hemoptisis.<sup>13</sup>

En las primeras fases evolutivas de la enfermedad la sintomatología es insidiosa e inespecífica, siendo la tos el síntoma más predominante, por lo que se utiliza la definición

de sintomático respiratorio, que es toda persona mayor de 10 años que presente tos con expectoración por más de 15 días.<sup>14</sup>

La Tuberculosis como enfermedad suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar, y en algunos casos se presentan ambas. La Tuberculosis extrapulmonar ocurre en un 10 a 42% de los pacientes, dependiendo de factores étnicos, edad, enfermedad de base, entre otros; y puede ocurrir en cualquier órgano del cuerpo humano, presentando una vasta cantidad de manifestaciones clínicas.<sup>15</sup>

En otros casos se puede presentar de manera latente, denominada Tuberculosis subclínica, la cual no presenta esputos, radiografías de tórax o cultivos positivos. Esta forma de enfermedad es común en países con alta prevalencia de Tuberculosis y en pacientes con coinfección con VIH.<sup>15</sup>

### **Factores de Riesgo**

Dentro de los factores más importantes en los pacientes adultos se encuentran los siguientes:<sup>1</sup>

- VIH / SIDA
- Diabetes
- Enfermedad renal en etapa terminal
- Ciertos tipos de cáncer
- Quimioterapia o inmunomoduladores
- Uso de esteroides en forma crónica
- Desnutrición
- Edad muy temprana o avanzada
- Hacinamiento

### **Tuberculosis pulmonar:**

Puede surgir por reactivación exógena o endógena del foco latente en el hospedero. Los huéspedes con mejor estado inmune limitan la enfermedad a nivel pulmonar u otra región

aislada, mientras que los hospederos inmunodeprimidos pueden experimentar una variedad diseminada de la enfermedad.<sup>14</sup>

La Tuberculosis pulmonar se divide en Tuberculosis primaria y post primaria o secundaria.

**Tuberculosis Primaria:** Aparece de manera usual en áreas con altas tasas de transmisión de Tuberculosis y en niños. Se caracteriza por la infección por aire inspirado contaminado con el bacilo tuberculoso, el cual se distribuye en las zonas media e inferior de los pulmones. Posteriormente aparece una lesión en el pulmón que conlleva a adenopatías hiliares, la cual se resolverá espontáneamente produciéndose un nódulo calcificado o lesión de Ghon.<sup>1</sup>

**Tuberculosis post primaria:** Llamada también secundaria, de reactivación, o de tipo adulto. Esta es debida a la reactivación de una infección tuberculosa latente, y suele localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, donde existe una alta concentración de oxígeno, favoreciendo el crecimiento de las micobacterias, ocasionando desde pequeños infiltrados hasta cavitaciones extensas.

### **Tuberculosis extrapulmonar:**

Esta forma supone el 10-20% de los pacientes, incrementándose notablemente en las personas con inmunodeficiencias, aumentando hasta el 60% en los pacientes con VIH.<sup>16</sup> Fuera del pulmón, los sitios de mayor frecuencia son, por orden de frecuencia: ganglios linfáticos, pleura, aparato urogenital, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio, siendo la forma hematógena la vía más frecuente de diseminación

### **1.3 Fisiopatología**

La interacción del *M. tuberculosis* con el hospedador humano inicia cuando las gotitas infecciosas son inhaladas. Las partículas de tamaño superior a 10 µm quedan retenidas en las vías respiratorias superiores donde la mayoría es eliminada, pero las de menor tamaño (1 a 5 µm) llega hasta los alvéolos<sup>17</sup>, donde los bacilos son fagocitados por los macrófagos formando fagosomas.<sup>1</sup> El macrófago interactúa con los linfocitos T diferenciándose en histiocitos epitelioides, los cuales junto con los linfocitos formarán

granulomas, donde el bacilo puede no ser eliminado y permanecer de manera latente.<sup>18</sup> Con esto se forma el foco de Ghon, el cual en ocasiones crece con la progresión de la enfermedad, la que al resolver deja una cicatriz visible por focos de calcificación.<sup>19</sup>

Con la interacción del macrófago con el linfocito T se da el inicio del desarrollo de la inmunidad humoral y celular, caracterizándose por dos respuestas del hospedador: una respuesta inmunitaria celular con activación de macrófagos mediados por células T, que confiere protección parcial contra la enfermedad; y una respuesta que produce lesión a los tejidos que es consecuencia de la hipersensibilidad tardía a varios antígenos bacilares, destruyendo macrófagos con alto contenido bacilar, pero que además ocasiona necrosis cancerosa de los tejidos afectados.<sup>20</sup>

### **Factores de virulencia**

Entre los factores de virulencia se mencionan factores proteicos como la proteína Hsp<sub>x</sub>, la cual controla la latencia del *M. tuberculosis*, debido a que la sobreexpresión de la misma inhibe el crecimiento del microorganismo.<sup>21</sup>

La señalización de Toll Like Receptors en forma prolongada por el *M. tuberculosis* y la lipoproteína 19 kDa, inhibe ciertas respuestas del macrófago al interferón gamma y la presentación de antígenos, promoviendo la evasión del *M. tuberculosis* a la respuesta inmunitaria mediada por las células T, lo que implica la persistencia de la infección.<sup>22</sup>

También se conocen factores de virulencia de naturaleza lipídica los cuales confieren protección, entre ellos están el lipoarabinomano y los fosfatidilinositol manósidos, quienes contribuyen a la evasión de la respuesta inmune inhibiendo macrófagos infectados.<sup>23</sup>

### **Estrés oxidativo y Tuberculosis**

Recientemente se ha incrementado la atención en los radicales libres y especies reactivas de oxígeno por sus efectos en la peroxidación de lípidos, dañando componentes celulares vitales. El estrés oxidativo juega un rol importante en la patogenia de la TB debido a distintos factores como: la inflamación de tejidos, dieta pobre, radicales libres por la activación de macrófagos y pobre inmunidad. La producción alta de radicales

libres de oxígeno producida en la Tuberculosis contribuye a la inmunosupresión, además la malnutrición agrava la poca capacidad antioxidativa en estos pacientes<sup>24</sup>

Estudios demuestran que el aumento de los radicales libres de oxígeno en la Tuberculosis llevan a un aumento en el consumo y posterior depleción de antioxidantes, especialmente en las concentraciones de vitamina C, vitamina A y vitamina E, siendo la vitamina C el único antioxidante endógeno que protege completamente los lípidos del daño oxidativo, y además se ha demostrado niveles séricos bajos de esta vitamina en pacientes con Tuberculosis. <sup>25</sup>

Se han estimado niveles elevados de productos de la peroxidación de lípidos como el Malondialdehído (MLD), que es un marcador de la degradación oxidativa de la membrana celular. Estudios demuestran que bajos niveles séricos están relacionados con la mejoría clínica de pacientes con Tuberculosis. Además se han estudiado otras especies reactivas de oxígeno como el superóxido, el cual tiene un papel importante como antioxidante, encontrándose niveles bajos de este en pacientes con Tuberculosis activa. <sup>26</sup>

#### 1.4. Deficiencias vitamínicas y alteraciones nutricionales en Tuberculosis

Oyewole S. y Col para 2013, realizaron un estudio observacional analítico, en sujetos sanos (n=65) con pacientes infectados con Tuberculosis sin coinfección VIH entre las edades de los 20 – 60 años, Previo a la iniciación de la terapia antituberculosa (n=50), determino los niveles séricos de ácido ascórbico, vitamina E, Malondialdehído, selenio, los resultados siguientes: <sup>27</sup>

Tabla 1. Parámetros bioquímicos en pacientes con Tuberculosis y los sujetos sanos

Parámetros	Sujetos Sanos (n=65)	Pacientes con Tuberculosis (n= 50)	Valor P
Malondialdehído (micro moles/L)	0.43± 0.23	1.2±0.9	0.001
Albumina (g/L)	42±2.5	29±0.5	0.001
Vitamina C (mg/100ml)	25.4±3.0	15.7±4.8	0.001
Vitamina E (mg/ 100 ml)	17.0±1.8	10.5.6±4.4	0.001



Selenio (mmol/L)	1.3± 0.10	0.63±0.14	0.001
------------------	-----------	-----------	-------

Por lo que demostraron la presencia de elementos oxidantes como el malondialdehído aumentado en pacientes con TB en comparación a los sujetos sanos y la Vitamina C con valores disminuidos en los pacientes con Tuberculosis cerca de 10 mg/100ml en comparación al control.

En 2002, Zachariah R. y col. realizaron un estudio en nuevos pacientes registrados con Tuberculosis en un distrito rural de Malawi para determinar la prevalencia de malnutrición al ingreso y la asociación entre la desnutrición y la mortalidad temprana (definida como la muerte dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento). Hubo 1.181 pacientes con TB (576 hombres y 605 mujeres), cuya tasa global de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue del 80 %. 673 pacientes con Tuberculosis (22 %) se determinaron con desnutrición leve en base al Índice de Masa Corporal (IMC 17-18,4 kg/m<sup>2</sup>), 168 (14 %) con desnutrición moderada (IMC 16-16,9 kg/m<sup>2</sup>) y 246 (21 %) con desnutrición severa (IMC < 15,9 kg/m<sup>2</sup>). Entre todos los 1.181 pacientes, el 10,9% de los 414 pacientes con desnutrición moderada a severa murieron en las primeras 4 semanas, en comparación con el 6,5 % de los 767 pacientes con índice de masa corporal normal a la desnutrición leve (impar relación de 1.8 con 95 % intervalo de confianza 1.1 a 2.7 %. En los pacientes con TB, IMC < 17 kg/m<sup>2</sup>) se asocia con un mayor riesgo de muerte prematura.<sup>6</sup>

### 1.5. Diagnóstico

La baciloscopía sigue siendo la piedra angular del diagnóstico de la TB en entornos con recursos limitados. En El Salvador, es la técnica básica en toda investigación bacteriológica de la Tuberculosis, consiste en la obtención y el examen de dos a tres muestras de esputo para poder identificar bacilos de *M. tuberculosis*<sup>28</sup>.

Para el diagnóstico de Tuberculosis se solicitarán 3 muestras de expectoración:

- La primera: en el momento de la consulta.
- La segunda: será recolectada por el paciente en su casa al despertarse por la mañana.

- La tercera: al entregar la segunda muestra. Los tres frascos deberán ser previamente identificados con el nombre del paciente.

La técnica para realizar la Baciloscopía es muy sencilla al igual que la realización de la tinción Ziehl Neelsen con una especificidad del 98% y con una sensibilidad que puede oscilar entre el 70%, valor predictivo positivo 92% y valor predictivo negativo 92%,<sup>29</sup> ya que deben existir entre 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro de muestra, para que los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) puedan ser observados al microscopio. El tiempo aproximado que tarda para obtener un resultado de baciloscopía es de 1 día y existe una tabla estandarizada a nivel internacional sobre el cual permite el diagnóstico de la infección con el bacilo de Tuberculosis<sup>19</sup>, permitiendo identificar al 70-80% de los casos pulmonares positivos<sup>30</sup>

- Negativo: no se observan BAAR en 100 campos observados.
- Positivo +: se observan menos de un bacilo por campo en promedio en 100 campos observados.
- Positivo ++: se observan de 1 a 10 bacilos por campo en promedio en 50 campos observados.
- Positivo +++: Se observan más de 10 bacilos por campo en promedio en 20 campos observados.

La muestra de esputo mucopurulenta, proveniente de árbol bronquial, es la que asegura mayor probabilidad de que se puedan observar bacilos<sup>25</sup> Sin embargo, la sensibilidad de esta enfermedad puede ser muy baja, incluso del 20 % en pacientes infectados por VIH y niños.<sup>31</sup> Pero diversas revisiones han demostrado una mejoría en la sensibilidad y rendimiento con la adición de hipoclorito de sodio (lejía) al esputo, seguida por la sedimentación de un día para otro, aumentó el número de casos de Tuberculosis detectados hasta en un 17%.<sup>29</sup>

El cultivo de las micobacterias como herramienta diagnóstica de la Tuberculosis tiene varias ventajas: es más sensible que la baciloscopía y permite hacer un diagnóstico definitivo en caso de Tuberculosis con baciloscopía negativa y realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Entre sus desventajas se tiene la necesidad del

transporte de las muestras, instalaciones de bioseguridad complejas y técnicos de laboratorio capacitados.<sup>32</sup>

Mediante el cultivo es posible incrementar la confirmación del diagnóstico de Tuberculosis en aproximadamente 15-20% del total de casos y en 20-30% de los casos de Tuberculosis pulmonar. Si se considera el total de casos con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar confirmado bacteriológicamente, la baciloscopía detecta el 70-80% y el cultivo 20-30% el restante. Estas cifras están condicionadas por la situación epidemiológica y del método de cultivo que se utilice. Entre los casos con Tuberculosis extrapulmonar el aporte del cultivo al diagnóstico es muy variable según la localización de la patología.<sup>33</sup>

### **Cultivo de Lowenstein-Jensen**

Es un medio de cultivo en que la mayor parte de las especies de micobacterias, incluido *M. tuberculosis*, crecen con lentitud y pueden ser necesarias cuatro a ocho semanas para detectar el crecimiento. Los nutrientes de este medio basal, son aportados por el agregado de la mezcla de huevos, constituyen un rico soporte para el crecimiento de una gran variedad de micobacterias. El verde de malaquita inhibe a gran parte de la flora acompañante. Con el agregado de glicerina se estimula el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, aunque gran parte de *M. bovis* es inhibido. *M. tuberculosis* puede identificarse en base al tiempo de crecimiento y la pigmentación y morfología de las colonias, pero se han utilizado diversas pruebas bioquímicas en forma tradicional para identificar aislados de micobacterias<sup>1</sup> Los cultivos positivos se observan entre las 13 y 28 días de incubación, dependiendo del contenido de bacilos en las muestras sembradas. Estos se caracterizan por presentar colonias de color crema, rugosas o cremosas y amarillentas. Estos siempre se deben de confirmar por medio de la tinción de Ziehl-Neelsen. Se encuentra formado por los siguientes componentes:<sup>34</sup>

- Fosfato monopotásico
- Sulfato de magnesio
- Citrato de magnesio
- Asparragina

- Harina de papa
- Verde de malaquita

La lectura de cultivos de *M. tuberculosis* debe realizarse sumando la cantidad de colonias obtenida en todos los tubos si desarrollan hasta 19 colonias. Si supera este número, para transformar la lectura en escala de cruces, se promedia el desarrollo observado en todos los tubos. El promedio es exacto cuando se pueden contar las colonias o estimado en el caso en que supere la cantidad posible de contar.

Toda vez que se detecte desarrollo, consignar en el registro del laboratorio:

- Fecha en la que se observó el desarrollo
- Cuantificación del desarrollo según escala de cruces
- Morfología de las colonias
- Pigmentación de las colonias

Tabla 2. Lectura de Cultivo de Lowenstein-Jensen para *M. tuberculosis*<sup>35</sup>

<b>Registrar</b>	<b>si se observa</b>	
Contaminado	Todos los tubos inoculados con la muestra contaminados	
negativo	Sin desarrollo luego de la inspección de la octava semana de incubación	
el número de colonias exacto.	entre 1 y 19 colonias en el total de medios sembrados	
+	20 a 100 colonias	
++	Más de 100 colonias	(colonias separadas)
+++	Colonias incontables	(colonias confluentes)

## 1.6. Tratamiento

Los dos objetivos principales del tratamiento antituberculoso son interrumpir la transmisión de la Tuberculosis combatiendo la infección en los enfermos, de modo que no infecten a otros, y evitar complicaciones y muerte curando a los que tienen la enfermedad. Son cuatro fármacos importantes los agentes de primera línea para tratar la Tuberculosis: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. En la mayoría de pacientes con baciloscopía positiva pasan a tener una baciloscopía negativa en los primeros 2 meses de tratamiento. La fase de continuación requiere un número menor de medicamento pero durante un lapso mayor de tiempo.<sup>36</sup>

La Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud invitan a todos los países a adoptar la estrategia de tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), en la cual los trabajadores de salud o voluntarios entrenados supervisan a los pacientes a diario para que ingieran cada dosis del tratamiento durante los dos primeros meses y luego, tres veces por semana durante los 4 meses siguientes, a la vez que vigilan los progresos, garantizando así el cumplimiento del tratamiento y la consecuente curación del paciente.<sup>37</sup> El Salvador, posee una guía de administración de la estrategia TAES, En el que todo paciente con TB se le debe prescribir en base a dosis por kg. de peso, sin exceder las dosis máximas diarias. Se recomienda aproximar a la dosis mayor subsecuente, sin fraccionar las tabletas. Se utilizan los medicamentos combinados en base al peso como lo describe la siguiente tabla.

Tabla 3. Primera Fase de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado con tratamiento combinado en base al peso en kilogramos.

Primera fase Frecuencia: Diario exceptuando los domingos (6 días/semana). Duración: 2 meses (8 semanas). N° de dosis: 50 dosis				
Medicamentos (presentación)	30-39 kg.	40-54 kg.	55-70 kg.	>70 kg.
Isoniacida (H) 75 mg 4-6 mg/kg/día				
Rifampicina (R) 150 mg				

8-12 mg/kg/día	2 tabletas	3 tabletas	4 tabletas	5 tabletas (dosis máxima)
Pirazinamida (Z) 400 mg 20-30 mg/kg/día				
Etambutol (E) 275 mg 15-20 mg/kg/día				

En la segunda fase, según la norma nacional de Tuberculosis, el tratamiento es de carácter intermitente con una frecuencia de 3 veces por semana con una duración de 4 meses (16 semanas). Llevando un total de 50 dosis como lo describe la siguiente tabla:

Tabla 4. Segunda Fase de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado con tratamiento combinado en base al peso en kilogramos.

Medicamentos (presentación)	30-39 kg.	40-54 kg.	55-70 kg.	>70 kg.
Isoniacida (H) 200 mg 8-12 mg/kg/día	2 tabletas	3 tabletas	4 tabletas	5 tabletas (dosis máxima)
Rifampicina (R) 150 mg 8-12 mg/kg/día				

Existen otras categorías de tratamiento que se aplica en situaciones especiales y el tratamiento que se establece en la norma nacional de Tuberculosis y las indicaciones para cada categoría:

- **Categoría I:** Caso nuevo de TB pulmonar con baciloscopía positiva, Caso nuevo de TB pulmonar con baciloscopía negativa, TB Extrapulmonar, Casos de coinfección TB/VIH
- **Categoría II:** Caso que recibió tratamiento previo Categoría I y presenta esputo positivo: Recaída, abandono recuperado, fracaso, Duración del tratamiento es de 8 meses dividido en 3 fases.
- **Categoría III:** Pacientes menores de 10 años con baciloscopía negativa. Es similar a la categoría la diferencia de este es que se suspende el uso de etambutol, duración total es de 6 meses.
- **Categoría IV:** Caso crónico, el cual continua con esputo positivo a pesar de un retratamiento supervisado, y presenta resistencia a los fármacos antituberculosos.

En estas situaciones los regímenes son individualizados manejados en el tercer nivel de atención (especializado).

### **1.7. Efectos adversos de los antituberculosos**

Todos los fármacos antituberculosos pueden producir efectos secundarios, en pocas ocasiones son potencialmente graves, que es necesario conocer antes de instaurar el tratamiento y al mismo tiempo monitorizar la presencia de ellos. Al presentarse efectos adversos a los antituberculosos aumentan los costes de tratamiento y puede ser causa importante de abandono al tratamiento. Algunos de los efectos adversos a los antifímicos son escritos por orden de frecuencia de mayor a menor:<sup>38</sup>

- Isoniazida: Hepatitis, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, fiebre, pseudo lupus, vértigo, convulsiones, psicosis, ataxia cerebelosa, neuritis óptica, anemia, agranulocitosis, ginecomastia, artralgias y pelagra.
- Rifampicina: Hepatitis, colestasis, reacción de hipersensibilidad, intolerancia digestiva, fiebre, interacción medicamentosa, trombopenia, anemia hemolítica, necrosis tubular nefritis intersticial, síndrome gripal.
- Pirazinamida: Hepatitis, trastornos gastrointestinales, artralgia, hipersensibilidad cutánea, hiperuricemia, gota, foto sensibilidad.
- Etambutol: Neuritis retrobulbar, artralgia, hiperuricemia, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, trombocitopenia.

### **1.8 Monitoreo clínico de paciente con Tuberculosis pulmonar**

Dentro del monitoreo se debe definir términos como:

- Abandono o pérdida de seguimiento: paciente que ha recibido tratamiento para Tuberculosis por lo menos durante un mes y lo ha interrumpido por dos meses consecutivos
- Abandono recuperado con baciloscopía positiva: paciente que fue tratado previamente por Tuberculosis bacteriológicamente positiva y declarado perdida al seguimiento al final del tratamiento más reciente.

- Fracaso terapéutico: Paciente que sigue presentando o vuelve a presentar una baciloscopía positiva al inicio del quinto mes o más de tratamiento.
- Recaída: Pacientes que anteriormente han sido declarados curados de Tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva, pero que de nuevo presenta la Tuberculosis con BK+, independientemente del tiempo en que se presentó.

La Norma Nacional de Tuberculosis establece que se realizarán dos baciloscopías al final del 2º, 4º y 6º mes de tratamiento categoría I. Las baciloscopías las recolectará al despertarse en 2 días diferentes. Cuando las dos baciloscopías de control son positivas al final del 2º mes, es necesario hacer un cultivo para tipificación y resistencia y prolongar un mes más la primera fase y si al tercer mes la baciloscopía continúa positiva pasar a segunda fase de tratamiento, verificando el resultado del cultivo.

Debido a que se prolonga el tratamiento de primera fase la baciloscopía de control deberá tomarse una semana antes de finalizar el cuarto mes de tratamiento.

Si al final del cuarto mes persiste con baciloscopía positiva, egresarlo del registro de casos, como Fracaso Terapéutico (Categoría I) y referirlo a III nivel: Hospital Saldaña o a la Unidad Neumológica del ISSS (si el paciente es asegurado). Si la baciloscopía del 4to. mes es negativa continuar con su tratamiento de segunda fase e indicar al final del 6to. mes de tratamiento las dos baciloscopías de control correspondientes.

Si el paciente ha terminado su tratamiento regular con control baciloscópico a los 6 meses, no es necesario baciloscopía de control a los 12 meses y a los 24 meses pos tratamiento. La posibilidad que la enfermedad se reactive es mínima en un paciente egresado como curado después de cumplir con el esquema de tratamiento acortado estrictamente supervisado. Al egreso del paciente debe enfatizarse la necesidad de regresar al servicio de salud, si nuevamente presenta síntomas respiratorios o de la enfermedad.<sup>39</sup>



En Perú para 2001, Ramirez I. y cols. determinaron en un estudio descriptivo con pacientes Tuberculosis pulmonar BK+ recibiendo tratamiento antifímico categoría I (N=15) que el 40% negativiza baciloscopia antes de los 30 días, 33% entre los 30 a 44 días y un 26.7% negativiza al final de la primera fase (dosis 50).<sup>40</sup>

## **1.9 Evaluación nutricional en Tuberculosis**

Para 2013 la OMS elaboro una “Guía de cuidado y soporte nutricional en el paciente con Tuberculosis” en el cual proveen una serie de recomendaciones en base a la evidencia actualizada hasta la fecha de su elaboración, y establece que todas las personas con TB activa deben recibir una evaluación de su estado nutricional y el asesoramiento adecuado en función de su estado nutricional al momento del diagnóstico y durante el tratamiento.<sup>7</sup> Para 2007, En Sudáfrica, el ministerio de salud local elaboró una guía nacional de nutrición de pacientes infectados con TB en las que se recomienda como primer paso tanto como en el seguimiento establecer el estado nutricional del paciente tomando medidas antropométricas como peso, talla, Índice de masa corporal, Circunferencia media del brazo y pliegue tricípital.<sup>41</sup>

### **1.10. Medición de severidad: indicador de predictor de riesgo de mortalidad TB Score**

Wejse C. y cols. <sup>42</sup> para 2007, desarrollaron una puntuación clínica para controlar a los pacientes con Tuberculosis en tratamiento y para evaluar el resultado clínico denominada “TB Score”. El TB Score es una herramienta sencilla y de bajo costo para la vigilancia clínica de los pacientes con Tuberculosis en entornos de bajos recursos y puede ser usado para predecir el riesgo de mortalidad. Para su desarrollo utilizaron el manual clínico de la OMS para elegir los signos y síntomas, como tos, hemoptisis , disnea, dolor en el pecho , sudoración nocturna , anemia , taquicardia, hallazgo pulmonar - auscultación, fiebre, bajo índice de masa corporal , baja medio-superior circunferencia del brazo dando a los pacientes un TB Score de 0 a 13, Tal como la siguiente tabla.

Tabla 5. Parámetros usados en el puntaje “TB Score”

Parámetro	Puntuación asignada
Tos	1
Hemoptisis	1
Disnea	1
Dolor Torácico	1
Sudoración Nocturna	1
Palidez conjuntival	1
Taquicardia >90 Lpm	1
Temperatura Axilar >37 grados centígrados.	1
Hallazgo positivo a la auscultación	1
I.M.C * <18	1
I.M.C <16	2
Circunferencia media del brazo <220 mm.	1
Circunferencia media del brazo <200 mm.	2

\*I.M.C: Índice de masa corporal

Validaron la puntuación con los datos de una cohorte de 698 pacientes con Tuberculosis, la evaluación de la sensibilidad y la capacidad de predecir la mortalidad.

El riesgo de morir durante el tratamiento aumentó con mayor TB Score al momento de la inclusión. Para los pacientes con un TB Score de  $\geq 8$  en la inclusión, la mortalidad durante el tratamiento de 8 meses fue del 21% (45/218) en comparación con el 11% (55/480) para TB Score <8 ( $p < 0.001$ ). TB Score evaluado al final del tratamiento también predijo fuertemente la mortalidad posterior a los 8 meses. El valor de mortalidad es más significativo partiendo del puntaje 8 en adelante, sin embargo divide la progresión de la enfermedad en Severidad en clases y el riesgo de mortalidad a 18 meses.

- Severidad Clase I (leve): 0-5 (Riesgo de mortalidad del 8%)
- Severidad Clase II: 6-7 (Riesgo de mortalidad del 36%)
- Severidad Clase III:  $\geq 8$  (Riesgo de mortalidad del 71%)

## **2. Ácido Ascórbico**

### **2.1 Composición química**

El ácido ascórbico es una sustancia formada por 6 moléculas de carbono unida a una molécula de glucosa, con una fórmula molecular  $C_6H_8O_6$ , y un peso molecular de 176.12412 g/mol.<sup>43</sup>

### **2.2 Farmacocinética y farmacodinamia**

El ácido ascórbico actúa como un cofactor de enzimas involucradas en la hidroxilación del colágeno, biosíntesis de carnitina y norepinefrina, metabolismo de la tirosina y en la amidación de hormonas peptídicas; Además, funciona como un potente antioxidante. Protege de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad y promueve la absorción del hierro.<sup>44</sup>

La vitamina C es transportada en la célula por transportadores dependientes de sodio denominados SVCT1 Y SVCT2, su forma oxidada es transportada por transportadores GLUT-1, GLUT-3 y GLUT-4.<sup>45</sup>

En el organismo, el ácido ascórbico es absorbido del tracto gastrointestinal y distribuido ampliamente en los tejidos; inclusive en la placenta y leche materna; aquí es metabolizado y es oxidado de forma reversible al ácido dehidroascórbico, transportándose al interior de la célula donde nuevamente es transformado en ácido ascórbico. A niveles de 14ug/ml se alcanza el umbral renal iniciando así su eliminación.<sup>43</sup>

La biodisponibilidad del ácido ascórbico depende de la dosis administrada, entre más dosis se administre, menor será su biodisponibilidad: 87% para 30mg, 80% para 100mg, 72% para 200mg, 63% para 500mg, y menos del 50% para 1250mg.<sup>46</sup>

La vida media se ha reportado en 16 días en humanos, con excepción de pacientes a quienes se le administran dosis altas en la cual su vida media se reduce a 3.4 horas. Se ha estimado que la reserva de ácido ascórbico en el cuerpo humano es de 1.5 gramos.<sup>44</sup>

### **2.3 Efectos adversos y contraindicaciones**

Los efectos adversos usualmente inician a dosis de 30 mg/kg tanto en adultos como en niños, siendo los síntomas gastrointestinales los más comunes. Los objetivos principales para su toxicidad se encuentran a nivel hematológico y renal. En pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, puede ocurrir anemia hemolítica después de su administración. Pacientes con predisposición a la formación de cálculos renales pueden formarlos con la administración crónica del ácido ascórbico, además pacientes con daño renal puede presentar falla renal aguda con su administración.<sup>47</sup>

Por lo tanto el ácido ascórbico estará contraindicado en pacientes con antecedentes de litiasis renal, pacientes con insuficiencia renal o daño renal previo y paciente con historia de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En general la vitamina c se considera inocua y casos de envenenamiento en humanos son desconocidos. Se estima que una dosis letal probable ronda los 15g/kg, inclusive en animales estos eventos son raros.<sup>48</sup>

### **2.4. Usos clínicos, carencias e interacciones.**

El ácido ascórbico tiene distintos usos terapéuticos, se mencionan<sup>49</sup>:

- Como antioxidante
- Profilaxis y tratamiento para el escorbuto
- Como adyuvante en la mejoría de la absorción de hierro
- Profilaxis en la terapia de la gripe
- Adyuvante en la terapéutica contra Tuberculosis
- Se han estudiado sus efectos como anticarcinogénico, inmunomodulador y protector de la vía aérea.
- Profilaxis y aumento en niveles de vitamina c endógena.

Las interacciones son principalmente con los siguientes fármacos: <sup>50</sup>

- Aspirina: Tanto la aspirina y AINE pueden reducir la cantidad de vitamina C sérica, ya que aumenta la pérdida en la orina. Además, las altas dosis de vitamina C pueden aumentar los niveles séricos de aspirina.
- Acetaminofén: Altas dosis de vitamina C pueden reducir la cantidad de acetaminofén.
- Antiácidos que contienen aluminio: La vitamina C aumenta la cantidad de aluminio que se absorbe.
- Barbitúricos: Disminuye el efecto del ácido ascórbico.
- Nitratos: reduce la tendencia a tolerar los mismos.
- Anticonceptivos orales: La vitamina C puede causar un aumento en los niveles de estrógeno cuando se toman con estos medicamentos.
- Inhibidores de la proteasa: La vitamina C reduce ligeramente los niveles séricos de indinavir.

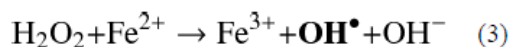
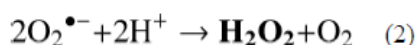
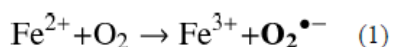
### **3. Tuberculosis y Ácido Ascórbico.**

#### **3.1. Efecto de óxido-reducción de la Vitamina C en el *Mycobacterium tuberculosis*.**

El estrés oxidativo juega un rol de importancia en la patogenia de la Tuberculosis, en donde hay una cantidad aumentada de especies reactivas de oxígeno e intermediarios nitrogenados, los cuales son producidos por la activación de glóbulos blancos respiratorios. <sup>51</sup>

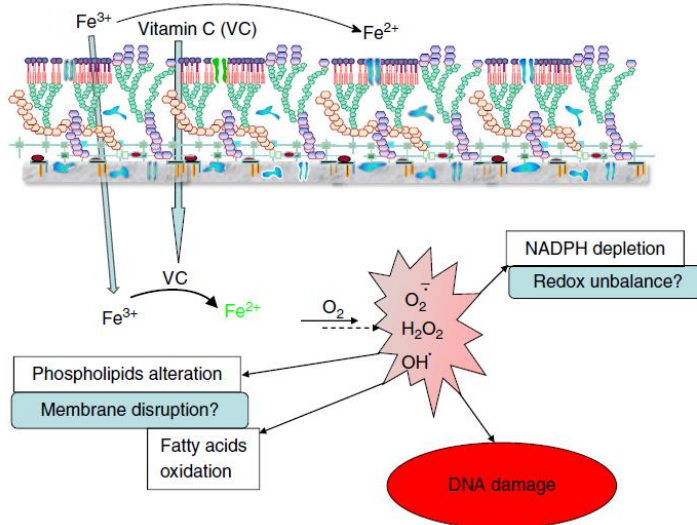
La vitamina C es importante en la nutrición humana, involucrándose en múltiples reacciones biológicas necesarias para la vida. Se ha demostrado en estudios los efectos benéficos de esta vitamina en el tratamiento de la Tuberculosis, mientras que otros han comprobado la deficiencia de esta en los pacientes con la enfermedad. <sup>52</sup> Ejemplo de ello es que, a dosis altas de Vitamina C, se logra esterilizar cultivos *M. tuberculosis* in vitro. Vilchéze y Col para 2013, realizaron un estudio experimental (n=10) en cultivos de *M. tuberculosis* in vitro cepa multidrogoresistente de tipo H37Rv demostrando que a

concentraciones de 4 microMoles de ácido ascórbico se logra la inhibición del crecimiento bacteriano y esteriliza el cultivo de *M. tuberculosis* en 3 semanas. Este fenómeno involucra la acción bactericida generando radicales hidroxilo por la reacción Fenton, que consiste en la interacción del ion ferroso con el oxígeno para producir superóxido (ver figura 1), generando una reacción de dismutación produciendo peróxido de hidrogeno, el cual reacciona posteriormente con los iones ferroso formando radicales hidroxilo a nivel intracelular.<sup>53</sup>



**Figura1:** Reacción Fenton

La formación de radicales de oxígeno produce daño al DNA del *Mycobacterium tuberculosis* a través de esta reacción a nivel in vitro (ver figura 2), especialmente en especies multirresistentes de esta bacteria llevando a la necesidad de más investigaciones, que estudien el efecto de la vitamina C en pacientes con Tuberculosis que pertenezcan a la estrategia TAES.<sup>46</sup>



**Figura 2.** Reacción Fenton ilustrada. El Ácido Ascórbico entra en las células de *M. tuberculosis* y reduce los iones férricos para generar iones ferrosos que, en presencia de oxígeno, producen radicales superóxido, peróxido de hidrógeno e hidroxilo a través de la reacción Fenton. La producción de estos Radicales libres de oxígeno conduce al daño de ADN, alteración de los lípidos y el equilibrio de óxido-reducción en dicha bacteria. Imagen tomada de: Catherine Vilchèze, Travis Hartman, Brian Weinrick, and William R. Jacobs Jr\*, *Mycobacterium tuberculosis* is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction, *Nat Commun.* 2013; 4: 1881

### 3.2. Deficiencia y efectos de vitamina C en pacientes con Tuberculosis.

El estrés oxidativo ha sido reportado en pacientes con Tuberculosis debido a la desnutrición y a su inmunidad comprometida. Por ejemplo Mohod K. y col. para 2012 analizaron muestras de sangre de pacientes con Tuberculosis pulmonar y controles (sanos) buscando marcadores de estrés oxidativo como malondialdehído y óxido nítrico y antioxidantes como superóxido dismutasa, glutatión reductasa y vitamina C. Un total de 100 casos de Tuberculosis pulmonar confirmada por el examen de esputo y ELISA para TB fueron seleccionados y 50 controles sanos se evaluaron para los parámetros anteriores por métodos calorimétricos, demostraron que los niveles de malondialdehído y óxido nítrico están elevados en los casos de Tuberculosis pulmonar ( $8.25 \pm 1.21$ ) y ( $0.54 \pm 0.10$ ) respectivamente en comparación con los controles sanos ( $4.50 \pm 0.45$ ) y ( $0.19 \pm 0.05$ ). Además se demostró que los niveles de vitamina C, glutatión peroxidasa y

superóxido dismutasa están disminuidos en pacientes tuberculosos en comparación con los controles. ( $p < 0.001$ ).<sup>54</sup>

Además Tassadu y col. para 2012, demostraron que el ácido ascórbico disminuye la presencia de daño hepático ligado a la rifampicina, en un estudio experimental con 30 ratones adultos con un peso de 35-50 gramos, los cuales mantuvieron bajo condiciones de laboratorio estándar de temperatura, humedad y ciclo luz/oscuridad; dichos ratones fueron aleatorizados y divididos en tres grupos ( $n = 10$  animales en cada grupo). Grupo A se le dio la rifampicina en una dosis de 100 mg / kg, Grupo B se le dio la rifampicina 100 mg/kg junto con el ácido ascórbico 500 mg / kg por vía oral por 6 semanas. Grupo C fue el grupo de control. Los resultados obtenidos fue que el 50 % de los que se les aplicó ácido ascórbico no desarrollaron daño hepático en comparación a 90% del grupo A que recibió rifampicina sola.

Para 2009, P. Samudram y col. en India realizaron un estudio aleatorizado de casos y controles, ( $n=50$ ) durante un período de 6 meses en los que los voluntarios sanos normales sirvieron como grupo de control y la categoría positiva de esputo que los pacientes con Tuberculosis pulmonar sirvieron como grupo de tratamiento. Tres de los cuatro grupos de pacientes recibieron la suplementación de vitaminas antioxidantes de cualquiera de vitamina C (500 mg vía oral cada día), vitamina E o en combinación, junto con terapia convencional, mientras que el cuarto grupo recibió terapia convencional sola. Los datos más relevantes mostraron que la negativización de baciloscopías fue del 100% al segundo mes de tratamiento en todos los grupos, sin embargo obtuvieron beneficios en la ganancia de peso al final del segundo mes del tratamiento con  $48.00 \pm 10.0$  kg los sujetos que se les adicionó vitamina C y el  $45.50 \pm 10.0$  kg al grupo de terapia convencional sola. Al sexto mes de tratamiento en los pacientes que reciben la terapia convencional con ácido ascórbico ( $51.50 \pm 9.0$  Kg) en comparación a la terapia antituberculosa sola ( $47.00 \pm 10.0$  Kg) y en valor de hemoglobina sérica ( $15.35 \pm 1.15$ ) contra el grupo control ( $13.50 \pm 0.60$ ). En el estudio no se realizó intervención directa ni indirecta en el aporte calórico del paciente.<sup>9</sup>



## VII. METODOLOGIA

### 1. Tipo de estudio

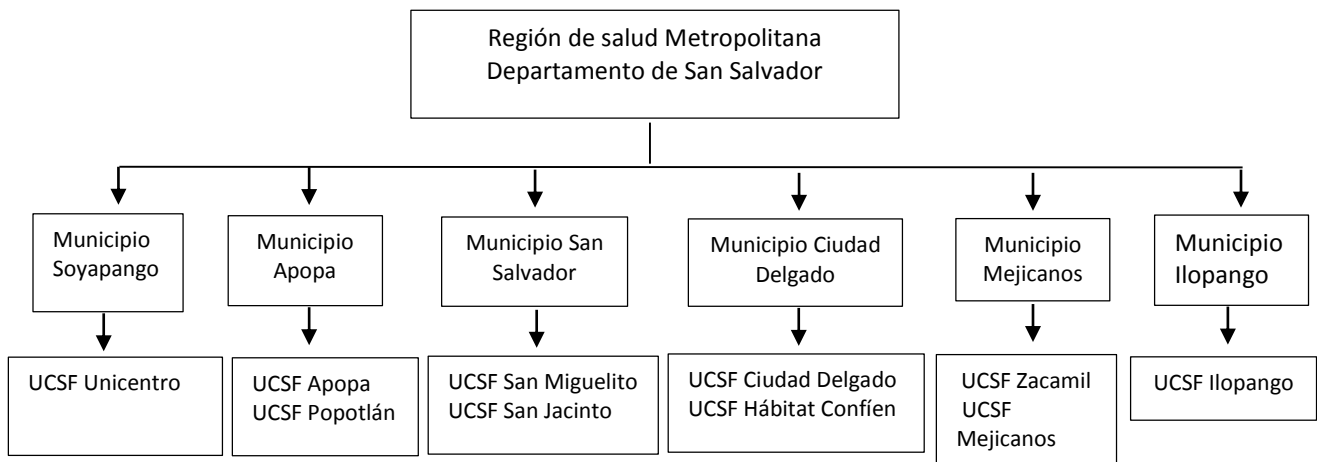
Ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico, de intervención terapéutica fase IV, consecutivo a doble ciego.

### 2. Población

**Población Diana:** Pacientes casos nuevos de Tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva (BK +) que iniciaron TAES categoría I en el primer nivel de atención del MINSAL.

**Población accesible:** Pacientes caso nuevo de Tuberculosis pulmonar BK + que iniciaron TAES categoría I y que acepta participar en el estudio y reciba ácido ascórbico vrs. Placebo, que inicialmente se distribuyó en 10 Unidades Comunitarias de Salud Familiar de la Región de Salud Metropolitana, las cuales fueron escogidas por mayor incidencia de casos nuevos reportados para 2013 (*ver algoritmo 1*), pertenecientes a 6 municipios de San Salvador desde Agosto de 2014 a enero de 2015.

Algoritmo 1. Distribución de muestra



A partir de 19 Noviembre 2014, se agregaron al estudio 13 Unidades Comunitarias de Salud Comunitaria, siempre del área metropolitana de San Salvador, escogidas al azar, en común acuerdo y bajo decisión conjunta con el Programa Nacional de Tuberculosis, por lo que se agregaron 7 municipios más quedando de la siguiente manera:

Tabla 6. Redistribucion de Unidades Comunitarias de Salud Familiar.

<b>Región Metropolitana de Salud</b>	
<b>Departamento De San Salvador</b>	
Municipio San Salvador	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF San Miguelito</li> <li>- UCSF San Jacinto</li> <li>- UCSF San Antonio Abad</li> <li>- UCSF Barrios</li> <li>- UCSF Concepción</li> <li>- UCSF Barrio Lourdes</li> <li>- UCSF Monserrat</li> </ul>
Municipio Soyapango	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Soyapango</li> <li>- UCSF Guadalupe</li> </ul>
Municipio Apopa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Apopa</li> <li>- UCSF Popotlán</li> </ul>
Municipio Ciudad Delgado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Hábitat Confien</li> <li>- UCSF Ciudad Delgado</li> </ul>
Municipio Mejicanos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Zacamil</li> <li>- UCSF Mejicanos</li> </ul>
Municipio Ilopango	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Ilopango</li> </ul>
Municipio San Marcos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF San Marcos</li> </ul>
Municipio Cuscatancingo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Cuscatancingo</li> </ul>
Municipio Planes de Renderos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Planes de Renderos</li> </ul>
Municipio Panchimalco	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Panchimalco</li> </ul>
Municipio Nejapa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Nejapa</li> </ul>
Municipio Santo Tomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Santo Tomas</li> </ul>
Municipio Tonacatepeque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UCSF Tonacatepeque</li> </ul>

### 3. Muestra

**3.1 Marco muestral:** listado de pacientes caso nuevo Tuberculosis pulmonar BK+ inscritos en TAES categoría I según formulario PCT-5 (hoja de registro de casos de Tuberculosis).

**3.2 Unidad de análisis:** pacientes, expediente clínico (hoja de afiliación, exámenes de laboratorio), ficha de tratamiento de Tuberculosis PCT-7, carnet de control de casos PCT-7A, informe trimestral de resultado de tratamiento de pacientes con TB registrados PCT-10, hoja de recolección de datos.

**3.3 Selección de la muestra:** Para la asignación de los sujetos a los diferentes brazos del estudio se aplicó método probabilístico utilizando el muestreo aleatorio simple.

**3.4 Tamaño de la muestra:** para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa estadístico OpenEpi versión 3.0, teniendo en cuenta que por frecuencia relativa el porcentaje de expuestos positivos es 38% con el porcentaje de no expuestos positivos del 5% que lanza el programa, para un intervalo del 95% con un poder de la muestra del 80%, y una relación 1:1 con el factor de corrección estimado por el programa de **58 pacientes, 29 tratados y 29 no tratados** (ver figura 3).

Figura 3: calculo estadístico para el tamaño de la muestra

OpenEpi			
	Inicio	Introducir datos	
<b>Tamaño de la muestra para estudios de ensayos clínicos aleatorios, &amp;, de cohortes y de estudios transversales.</b>			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)		95	
Potencia (1-beta, % probabilidad de detección)		80	
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto		1	
Porcentaje de No Expuestos positivos		5	
Porcentaje de Expuestos positivos		38	
Odds Ratio:		12	
Razón de riesgo/prevalencia		7.6	
Diferencia riesgo/prevalencia		33	
	<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss con CC</b>
Tamaño de la muestra - Expuestos	25	24	29
Tamaño de la muestra- No expuestos	25	24	29
Tamaño total de la muestra	50	48	58
<b>Referencias</b>			
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			

#### 4. Criterios de inclusión

- Sujeto mayor de 18 años independiente de sexo inscritos en la UCSF incluidas en el estudio.
- Caso nuevo de Tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva.
- Inscrito al TAES categoría I.
- Que desee participar voluntariamente en el estudio y firme el consentimiento informado.

#### 5. Criterios de exclusión

- Paciente con comorbilidades como VIH, cáncer, y diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica
- Paciente recluido en centros penales
- Paciente cuya tipificación por cultivo demuestre que no es *Mycobacterium*
- Paciente con resistencia a cualquier medicamento antifímico
- Paciente con antecedente de litiasis renal o daño renal previo
- Pacientes embarazadas o bajo lactancia materna
- Pacientes con Tuberculosis extrapulmonar

#### 6. Operativización de variables

Variable	Definición operativa	Dimensión	Indicador
<b>Edad</b>	Cantidad de años cumplidos a la fecha	18-28 años 29-38 años 39-48 años 49-58 años 59-68 años >69 años	Hoja de afiliación de paciente en el expediente clínico
<b>Sexo</b>	variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre	Femenino masculino	Documento único de identidad o expediente clínico
<b>Procedencia</b>	Lugar de residencia actual en los últimos 6 meses	Cualquier municipio y departamento	Hoja de afiliación de paciente en el expediente clínico
<b>Peso</b>	Pesantes o ligereza de un cuerpo expresado en kilogramos medido en báscula de baño	Peso en kilos	Hoja de recolección de datos
<b>Talla</b>	Medida antropométrica calculada a través de la técnica de media envergadura del brazo expresado en centímetros	Talla en centímetros a promedio medido del brazo multiplicado por 2	La técnica consiste en que el individuo extienda el brazo y con la cinta métrica se le mida, desde la punta

			del dedo medio hasta la parte central de la escotadura del esternón, a la altura de la tráquea
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	Es la relación que existe entre el peso y la talla. Sirve para identificar: Bajo Peso, Peso Normal, Sobrepeso y Obesidad.	En base a la clasificación de la OMS: Bajo peso <18,50 Delgadez leve: 17,00 - 18,49 Delgadez moderada: 16,00-16,99 Delgadez severa: <16,00 Normal: 18.5- 24.99 Sobrepeso: 25.00- 29.99 Obesidad leve: 30,00 - 34,99 Obesidad media: 35,00 - 39,99 Obesidad Mórbida: ≥40,00	El IMC se obtiene al dividir el peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado
<b>Circunferencia media del brazo</b>	Es la medida de la circunferencia del brazo expresada en centímetros para determinar el estado de malnutrición del paciente.	Hombres ≥ 260 mm Mujeres ≥ 240 mm Desnutrición leve Hombres <260 mm Mujeres <240 mm Desnutrición moderada <220mm Desnutrición severa <200mm	Se obtiene midiendo con cinta métrica la parte media del brazo, tomando como referencia la longitud existente entre la punta del hombro (acromion) y la cabeza del radio (olecranon)
<b>Severidad y riesgo de mortalidad del TB Score</b>	Es un instrumento validado y de bajo costo para la vigilancia clínica de los pacientes con Tuberculosis en entornos de bajos recursos y puede ser usado para predecir el riesgo de mortalidad a 18 meses	Severidad Clase I (leve): 0-5 (Riesgo de mortalidad del 8%) Severidad Clase II: 6-7 (Riesgo de mortalidad del 36%) Severidad Clase III: ≥8 (Riesgo de mortalidad del 71%)	Riesgo de muerte a un plazo de 18 meses determinada por el puntaje TB Score
<b>Reporte de Baciloscopía</b>	Presencia o ausencia de bacilos ácido-alcohol resistente, coloreados con tinción de Ziehl-Neelsen observados microscópicamente a la dosis 27 y 48 y de tratamiento.	Positiva: +/+/+/+ Negativa: -	Resultado de baciloscopía según hoja PCT-3 del expediente del paciente.
<b>Reporte de Cultivo</b>	Presencia o ausencia de crecimiento bacteriano determinado por laboratorio central por el método de	Positivo +/+/+/+ Negativo	Resultado descrito según hoja PCT-3 del expediente del paciente.

	Löwenstein–Jensen antes de iniciar tratamiento, a la dosis 27 y 48 del mismo		
<b>Fracaso y/o abandono</b>	Fracaso terapéutico: Paciente que persiste con baciloscopia positiva al inicio del quinto mes o más de tratamiento. Abandono: Inasistencia continúa a la administración de los medicamentos antituberculosos durante dos meses o más de forma consecutiva	Porcentaje de Fracaso o abandono en cada uno de los grupos	Porcentaje de fracaso= $\frac{\# \text{ total de sujetos}}{\# \text{ de sujetos con Bk positivo}}$  Porcentaje de abandono= $\frac{\# \text{ total de sujetos}}{\# \text{ de sujetos que abandonaron tratamiento}}$

## 7. Procedimiento e instrumento para recolección de datos

1°. Se enumeraron 60 tarjetas 30 tratados con el enunciado “ácido ascórbico” y 30 controles con el enunciado “placebo” que fueron colocados al azar dentro de un sobre blanco sellado con solapa opacos a la luz, los cuales mediante un barajeo en pilas se escogió al azar uno a uno los sobres para ser numerados en orden consecutivo del 1 al 60. A cada centro de salud al inicio utilizando muestreo aleatorio simple se le asignaron 6 sobres, cuando inicialmente eran 10 Unidades Comunitarias de Salud Familiar, dichos sobres fueron abiertos únicamente por el coordinador del programa nacional de Tuberculosis, quien asigno al “grupo ácido ascórbico” un color correspondiente al frasco con 50 tabletas de 500 mg de ácido ascórbico y al “grupo placebo” otro color correspondiente al frasco con 50 tabletas de placebo en base de sacarosa. Siendo el único que conoce el contenido de los frascos, realizó la etiquetación de los mismos con el número correlativo de sobre con el enunciado “nombre del paciente” y “fecha de inicio”, al mismo tiempo se elaboró un listado con el número de sobre y su color asignado al contenido del frasco el cual fue sellado en un sobre manila junto con otra tarjeta en un sobre sellado con solapa que revele los colores asignados; el sobre manila fue abierto por el coordinador del Programa Nacional De Tuberculosis al finalizar la etapa de recolección de datos para efectos de tabulación y análisis de los datos para el reporte preliminar del ensayo clínico y fines de tesis.

El sobre con solapa será abierto hasta la finalización del estudio, por todo el equipo investigador en conjunto con el coordinador del programa Nacional de Tuberculosis (PNT), con el fin de mantener el ciego del personal que administrara la tableta placebo o ácido ascórbico, al paciente y el tercer ciego del equipo investigador.

El 19 de Noviembre 2014 en conjunto con el coordinador del Programa Nacional de Tuberculosis, se realizó la reasignación al azar de los frascos para cada unidad comunitaria de Salud Familiar que se agregaron al estudio ya que inicialmente tenían 6 frascos cada una, sin embargo la UCSF San miguelito ya había iniciado el estudio y enrolado 4 pacientes por ello se les deja la misma cantidad de frascos y a todas las restantes se le asignan 2 frascos a cada una con un total de 60 frascos asignados, al momento no se interviene en la asignación de la UCSF de Mejicanos ni Popotlán.

**Tabla 7. Asignación de Frascos por Unidad Comunitaria de Salud Familiar.**

UCSF	Números asignados
UCSF GUADALUPE	49, 4,
UCSF UNICENTRO	26, 17
UCSF APOPA	59,32,
UCSF SAN MIGUELITO	18,39, 24,42,60, 35
UCSF SAN JACINTO	44, 47
UCSF CIUDAD DELGADO	27, 21
UCSF HABITAT CONFLEN	43, 1
UCSF ZACAMIL	55, 38
UCSF ILOPANGO	6, 58,
UCSF BARRIOS	13,8
UCSF BARRIO LOURDES	22,37
UCSF SAN ANTONIO ABAD	5, 10,
UCSF PANCHIMALCO	46, 54
UCSF CUSCATANCINGO	34, 20
UCSF MONSERRAT	51,12
UCSF PLANES DE RENDEROS	11, 2
UCSF SAN MARCOS	14, 50
UCSF NEJAPA	29, 48
UCSF TONACATEPEQUE	15, 7
UCSF CONCEPCION	57, 9
UCSF SANTO TOMAS	45, 53

UCSF POPOTLAN	19, 25,40,36,56, 28, 3
UCSF MEJICANOS	30, 31, 52, 33, 16, 41, 23

**2°** La selección de los sujetos se obtuvo a través del listado de pacientes caso nuevo Tuberculosis pulmonar BK + inscritos al TAES categoría I según formulario PCT-5. El personal de salud de cada UCSF encargado del programa de Tuberculosis es quien informó por vía telefónica de la inscripción de paciente nuevo y la captación de los mismos. En forma consecutiva se realizó el tamizaje para determinar la probabilidad de que el sujeto entre al estudio en base a los criterios de inclusión y exclusión, en caso de ser cumplidos, el sujeto era reclutado para efecto de presentarle la hoja informativa y autorizar el consentimiento informado.

**3°** Una vez firmado el consentimiento informado se inició el proceso de enrolamiento a los diferentes brazos del estudio “grupo ácido ascórbico” y “grupo placebo”. Así mismo, para la asignación del sujeto a los brazos del estudio se realizó otro muestreo aleatorio simple donde se elaboraron tiras numeradas en una secuencia de números ordinales correspondientes a los números de frasco asignados previamente a dicha UCSF, depositados en una caja sellada en posesión del personal de salud del programa, de la cual el paciente escogió un número al azar.

**4°** Una vez asignado el paciente a uno de los brazos del estudio, el personal de salud (previamente capacitado) llena la hoja de recolección de datos (ver anexo 1), la cual es anexada a la hoja PCT-7 con el distintivo de ser color amarillo y procedió a la toma de mediciones de peso, talla, circunferencia media del brazo, además dicho personal obtuvo los valores de la escala de TB Score. Los resultados fueron escritos por el personal de salud en la hoja de recolección de datos y el índice de masa corporal lo obtuvo el investigador y lo anotó en dicha hoja. Todo este proceso es monitorizado y supervisado por el equipo investigador, quienes semanalmente acudieron a la UCSF en forma presencial y además acompaña y asiste al personal de salud en todo momento en forma telefónica y



virtual. Además sirve de contacto para informar semanalmente la evolución de la investigación a las autoridades del programa nacional de Tuberculosis.

5° Así mismo, para el seguimiento bacteriológico se realizó un total de 3 mediciones, en la primera medición una muestra de esputo antes de iniciar tratamiento, para fines de realizar cultivo de Löwenstein–Jensen, en la segunda medición en la dosis # 27 del TAES se tomaran 2 muestras de esputo una para cultivo y otra para baciloscopía, y la tercera medición en la dosis #48, nuevamente se tomarán 2 muestras de esputo para BK y cultivo, la cual es tomada en el mismo frasco recolector de esputos para baciloscopías,

Las muestras de cultivo fueron enviadas inmediatamente al laboratorio nacional de referencia, transportadas en cadena de frío o mantenerlas por un período no mayor de 48 horas manteniéndose a temperaturas de 4 a 8°C conservando la cadena de frío. Cada envío es acompañado por las hojas de solicitud de examen correspondiente (PCT-3) con nombre y apellido y llevando como distintivo “estudio Matías Delgado”.

7° El seguimiento clínico y nutricional se realizó concomitante a la segunda (dosis #27) y tercera (dosis #48) medición bacteriológica midiendo nuevamente talla, I.M.C., circunferencia media del brazo y TB Score Dicha información es vertida en una hoja de datos del programa Microsoft Excel 2013 para su tabulación y análisis.

## **8. Consideraciones éticas y legales**

### **8.1 Consideraciones éticas**

El estudio realizado se basó en los principios de Helsinki actualizada en 2013, así como también en los principios de Belmont para investigación en seres humanos además de los principios del código de Ética Médica.<sup>55</sup> Para ello, se realizó una hoja informativa y consentimiento informado (ver anexo 4.) y se le explica al sujeto antes de entrar al

estudio, a través de la hoja informativa redactada en lenguaje sencillo de comprender para el paciente, su libre decisión sobre aceptar participar o no, así mismo, se explicaron los objetivos de la investigación, garantizando la confidencialidad de los sujetos y que todos los participantes recibirían el tratamiento estándar que amerita su condición clínica sin sanciones que impliquen daños para su salud mental y física. Se explicaron los riesgos y beneficios en caso de ser incluido y se solventan dudas sobre cualquier punto de la investigación.

El presente estudio se ubica en la clasificación según función de riesgo en intervenciones con riesgo mínimo dado que las intervenciones en el paciente son concretas como hacerle preguntas, tallarlo, pesarlo, medir circunferencia media del brazo, realización de baciloscopía y cultivo, además de administrar una dosis comúnmente usada para la vitamina C la cual la Food and Drug Administration (FDA) no cataloga a la vitamina como medicamento, pues el mismo cuerpo sintetiza y son parte de toda dieta normal y equilibrada. Esta es la razón que es un suplemento de venta libre y no están sujetas a venta exclusiva en una farmacia.

Como seguridad a los participantes, se garantizó que el presente protocolo fue APROBADO por Comité de Ética en Investigación Clínica Nacional (ver Anexo 4) y no fue implementado hasta obtener la debida certificación de aprobación del mismo, siguiendo con los lineamientos legales establecidos por la institución. Así mismo, no omitimos manifestar que a todos los sujetos incluidos se les brindó un trato equitativo sin incurrir en mayores beneficios a los involucrados o a terceros incluyendo los investigadores.

Como equipo investigador existe compromiso de presentar avances del estudio a comité nacional de ética de investigación en salud según modelos ya establecidos.

## **8.2 Consideraciones legales**

Para la realización del estudio, los fármacos utilizados: ácido ascórbico y placebo; fueron sometidos a los estándares de calidad de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) así mismo, se siguieron los lineamientos para la adquisición de dichos medicamentos cuyo costo fue absorbido únicamente por el equipo investigador, no hay conflictos de

intereses con la casa farmacéutica que distribuye el medicamento a comprar. Cabe aclarar que para la realización de la presente investigación se contó con el apoyo, aprobación y total colaboración del Dr. Julio Garay Ramos, Coordinador del Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias del Ministerio de Salud de El Salvador, quien funge como Colaborador clínico del estudio y enlace con los directivos y encargados de programa de Tuberculosis de cada UCSF.

## **9. Capacitación de personal de salud**

Posterior a la aprobación del comité nacional de ética en investigación clínica se gestionó a través de la Región metropolitana de Salud la realización de capacitación y un taller teórico-práctico dirigido al personal encargado del programa de Tuberculosis en cada Unidad Comunitaria de Salud Familiar, exponiendo el protocolo completo, papelería a utilizar en el estudio y la utilización del kit para llevar a cabo la recolección de datos (ver anexo). Cada kit entregado incluía los frascos designados para la unidad comunitaria, papelería de recolección de datos (ver anexo1 y anexo 2, una cinta métrica, balanza de baño, lapiceros y lápices. El rol que tiene el personal de salud en la recolección de datos es el siguiente:

- Médico: tamizaje de criterios de inclusión y exclusión, presentación de hoja informativa y consentimiento informado, además del enrolamiento de paciente y las evaluaciones de TB Score, así como el llenado de papelería para solicitud de baciloscopía y cultivo.
- Enfermera: llenado de encabezado de hoja de recolección de datos, toma de temperatura, peso, talla, y circunferencia media del brazo, TB Score y envío de muestras para baciloscopía y cultivo además de la administración del TAES junto con la tableta de ácido ascórbico o placebo.

Además se realizaron visitas semanales a las unidades comunitarias de salud resolviendo dudas sobre la utilización de kit, papelería, reclutamiento y enrole de pacientes y la toma adecuada de mediciones.

## **10. Sobre la adquisición de medicamentos:**

Los gastos fueron absorbidos por el equipo investigador, los medicamentos a utilizar: Vitasil C (500mg de ácido ascórbico) fue comprado de la casa farmacéutica Laboratorios Suizos S.A. de C.V. de El Salvador con certificado de análisis ya realizado (Ver anexo 5) y Placebo elaborado por la misma casa farmacéutica base de Sacarosa con Aspartame, Sabor Cítrico, Color Amarillo FDYC #6 base, Estereato de Magnesio, y Dioxido de silicio con las mismas características físicas que se demuestran por certificados de análisis (ver anexo 6), sin el componente activo y en el mismo frasco.

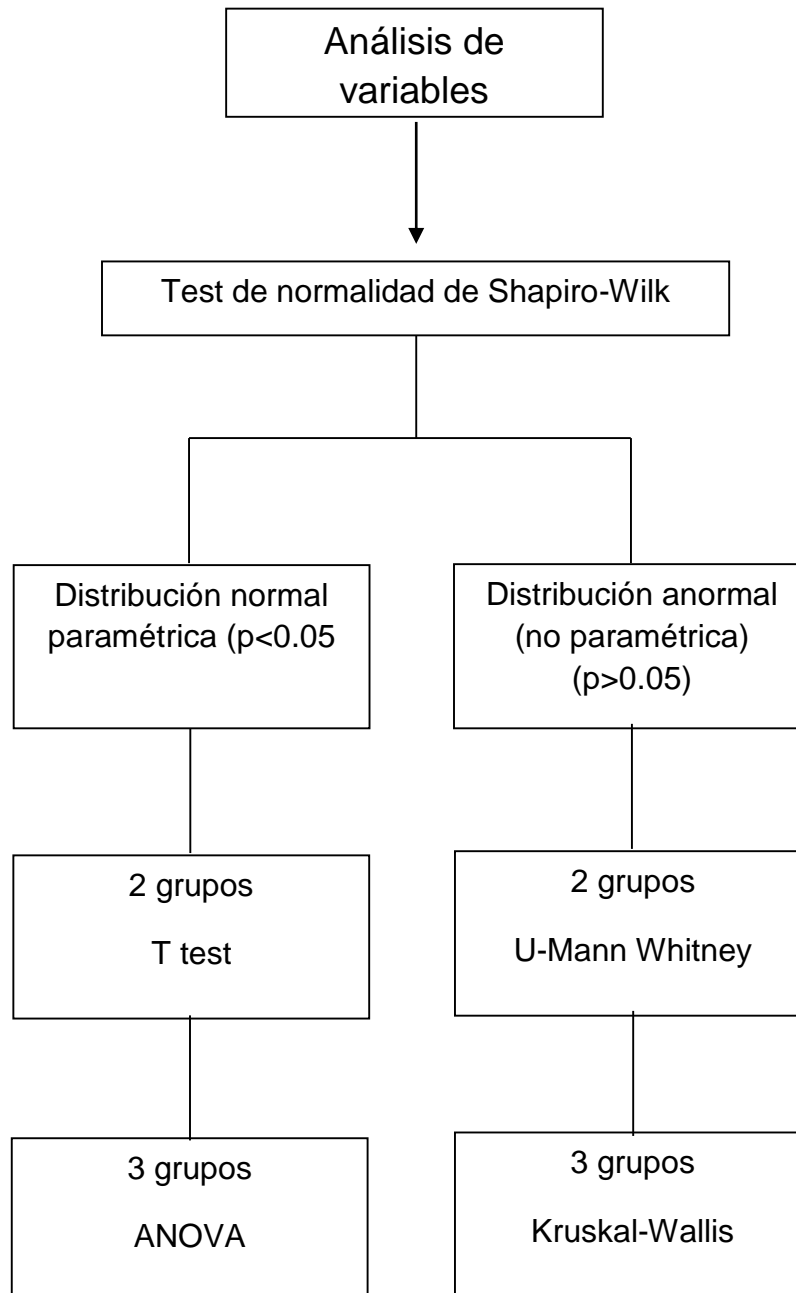
## **11. Análisis estadístico de los datos.**

Para la recopilación de los datos se utilizó una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel 2013.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva uso de frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Así mismo, para el contraste de hipótesis y estadística inferencial, se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism 5.0 con el fin de obtener el Test de Normalidad de Shapiro Wilk, dependiendo de lo cual se utilizarán herramientas para la comparación de dos grupos: T test, si la distribución es paramétrica y su homólogo U de Mann-Whitney si la distribución es no paramétrica. Y para la comparación de tres grupos: ANOVA, si la distribución es paramétrica y su homólogo Kruskal-Wallis. (Ver algoritmo 2)

## Algoritmo 2. Análisis de variables

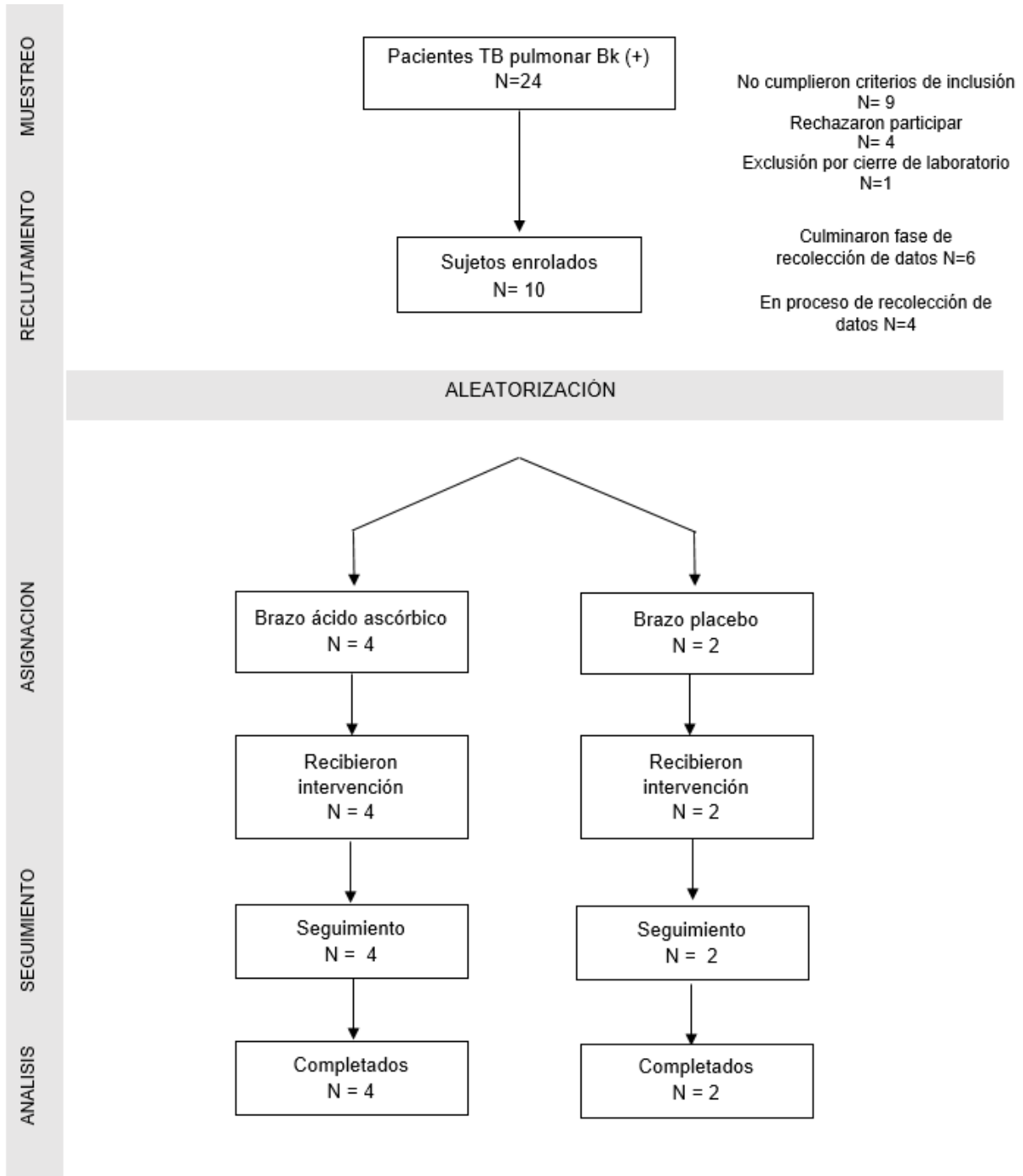


## **VIII. RESULTADOS**

A continuación se presentarán resultados preliminares, obtenidos desde Septiembre de 2014 hasta Enero de 2015, con una muestra total de 24 sujetos Bk positivos, de los cuales 9 no cumplieron los criterios de inclusión y 4 rechazaron participar en el estudio, siendo reclutados 11 sujetos, de los cuales 1 de ellos fue excluido por cierre de Laboratorio Nacional de Referencia en fechas festivas, lo cual imposibilitó el envío de la muestra, quedando 10 sujetos enrolados.

De los 10 sujetos incluidos, 6 culminaron la fase de recolección de datos de estos aleatoriamente 4 ingresaron al brazo ácido ascórbico y 2 al brazo placebo. (Ver algoritmo 3) Mientras 4 sujetos se encuentran aún en proceso cumpliendo la fase inicial, en espera de la segunda y tercera medición.

**Algoritmo 3. Algoritmo de proceso de muestreo y sujetos que completaron el Estudio.**



## 1. Distribución de casos según variables demográficas

	GENERAL	ÁCIDO ASCÓRBICO	PLACEBO
<b>EDAD*</b>	39.2 ± 14.8 (20-67)	50 ± 11.5 (42-67)	48 ± 2.8 (46-50)
<b>SEXO**</b>	1:1.5	1:1	1:1
<b>PROCEDENCIA</b>	6 UCSF San Miguelito	3 UCSF San Miguelito	2 UCSF San Miguelito
	2 UCSF Barrios	1 UCSF Hábitat Confía	
	1 UCSF Monserrat		
	1 UCSF Hábitat confía		
*EDAD: Media ± Desviación estándar (mínimo-máximo)			
**SEXO: Relación hombre mujer			

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos enrolados (n=10) se encontró que en general la **edad** promedio de la muestra fue de 39.2 ± 14.8 años con un rango mínimo de 20 y máximo de 67 años, encontrando el mayor número de casos en el grupo etario de 18 a 28 y de 39 a 48 con 4 casos respectivamente. En el “grupo ácido ascórbico” (n=4) el promedio de edad fue 50 ± 11.5 años con un rango mínimo de 42 y máximo de 67 años. El “grupo placebo” mostró un promedio de 48 ± 2.8 años con un rango mínimo de 46 y máximo de 50 años. En cuanto al **sexo**; en general predominó el sexo femenino sobre el masculino con 6 casos (60%), sin embargo tanto en el “grupo ácido ascórbico” como el “grupo placebo” la distribución por sexo fue equitativa con el 50% de los casos en cada grupo. En base a la distribución de casos según **procedencia** se encontró que en general el 60% (6 casos) provenían de la UCSF San Miguelito, seguido de un 20% (2 casos) de la UCSF Barrios. En el “grupo ácido ascórbico” el 75% (3 casos) provenía de la UCSF San Miguelito mientras que en el grupo placebo el 100% (2 casos).



## 2. Distribución de casos según resultado de Baciloscopia

BK ÁCIDO ASCÓRBICO			BK PLACEBO		
INICIO	#27	#48	INICIO	#27	#48
(+++)	(-)	(-)	(+++)	(-)	(-)
(+++)	(-)	(-)	(++)	(+)	(-)
(++)	(-)	(-)			
(+)	(-)	(-)			

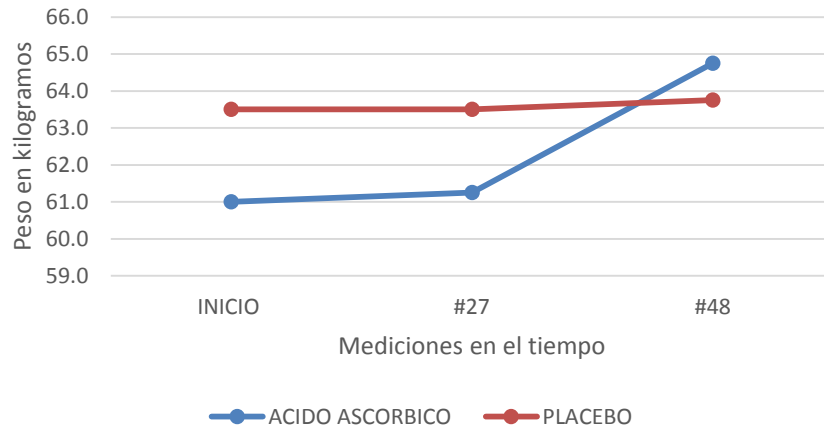
Fuente: Hoja de recolección de datos

En el “grupo ácido ascórbico” se observó que el 50% de resultados reportó más de 10 bacilos por campo en promedio de 20 campos observados según baciloscopia de inicio (+++), seguido de un 25% con 1 a 10 bacilos por campo en promedio de 50 campos observados Bk (++), y 25% con menos de 1 bacilo por campo en promedio de 100 campos observados Bk+. En la segunda toma de baciloscopia, se observó negativización en el 100% en el resultado de las muestras a la dosis #27 y #48 de tratamiento. En el “grupo placebo” se observó que el 50% de los resultados fueron Bk (+++) y Bk (++) respectivamente, sin embargo el porcentaje de negativización a la dosis 27 de tratamiento fue únicamente del 50%, mientras que el 100% negativizó a la dosis #48 de tratamiento.

A pesar de que son datos preliminares se pudo evidenciar una diferencia a favor del “grupo ácido ascórbico” en comparación con el “grupo placebo” ya que el 100% de baciloscopías en ese grupo fueron negativas a la dosis #27.

### 3. Distribución de casos según parámetros nutricionales

#### 3.1 Distribución de casos según peso y número de mediciones en el tiempo

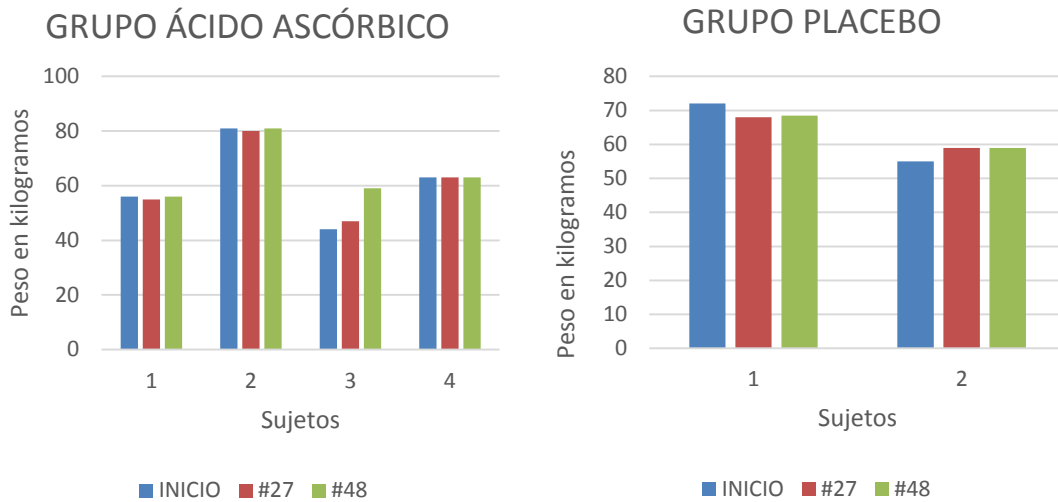


Fuente: Hoja de recolección de datos

Según la variabilidad del peso se observó que los sujetos del “grupo ácido ascórbico” el promedio del peso fue de  $61 \pm 15.4$  kg en la medición inicial, en la segunda medición a la dosis #27 de tratamiento el peso promedio fue  $61.3 \pm 14.3$  kg y en la última medición a la dosis #48 fue  $64.8 \pm 11.2$  kg. En el “grupo placebo” el peso promedio inicial fue de  $63.5 \pm 12$  kg, la segunda medición a la dosis #27 el peso promedio fue de  $63.5 \pm 6.3$  kg, y a la dosis #48 el peso promedio fue de  $63.7 \pm 6.7$  kg.

Se puede evidenciar en el “grupo ácido ascórbico” una tendencia ascendente en cuanto a la ganancia de peso en comparación con el “grupo placebo” donde la tendencia se mantiene sin mayor variación.

### 3.2. Distribución de peso por sujeto y número de mediciones en el tiempo.

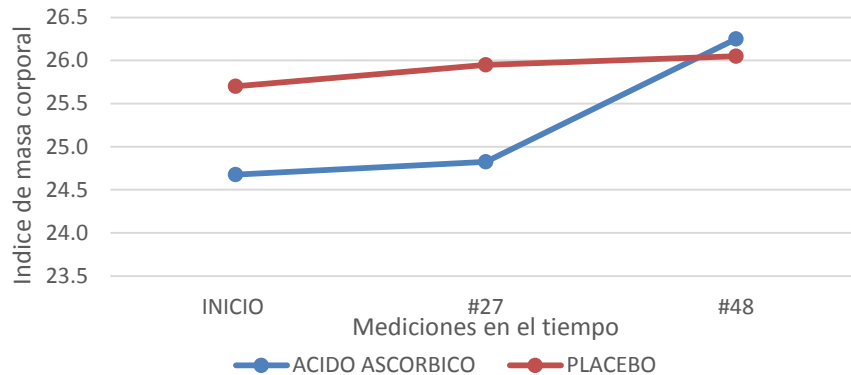


Fuente: Hoja de recolección de datos

En cuanto a la distribución de peso por sujeto en el “grupo ácido ascórbico” se observó que en los sujetos 1,2 y 4 no hubo mayor variabilidad en cuanto a ganancia de peso en las tres mediciones tomadas en el tiempo, mientras que el sujeto 3 mostró una tendencia ascendente en cuanto a la ganancia de peso. En el “grupo placebo” se observó en el sujeto 1 una tendencia a la baja desde el inicio hasta la dosis #48, mientras que en el sujeto 2 hubo una tendencia ascendente hasta la dosis #27 manteniéndose hasta la #48.

No se puede demostrar en base a lo encontrado una diferencia significativa en cuanto a la ganancia de peso con forme al tiempo en los dos grupo ya que en ambos hubo una tendencia al alza.

### 3.3. Distribución casos según el valor de índice de masa corporal



Fuente: Hoja de recolección de datos

Según la distribución de índice de masa corporal se observó que en los sujetos del “grupo ácido ascórbico” el promedio de IMC fue de  $24.7 \pm 7.4$  en la medición inicial, en la segunda medición a la dosis #27 de tratamiento el IMC promedio fue  $24.8 \pm 7.2$  y en la última medición a la dosis #48 fue  $26.3 \pm 6.7$ . En el “grupo placebo” el IMC promedio inicial fue de  $25.7 \pm 1.1$ , la segunda medición a la dosis #27 el IMC promedio fue de  $26 \pm 3.5$  y a la dosis #48 fue de  $26.1 \pm 3.3$ .

Se puede evidenciar que el IMC en el “grupo ácido ascórbico” muestra una marcada tendencia en forma ascendente en comparación con el “grupo placebo” a partir de la segunda medición #27 hacia la #48.

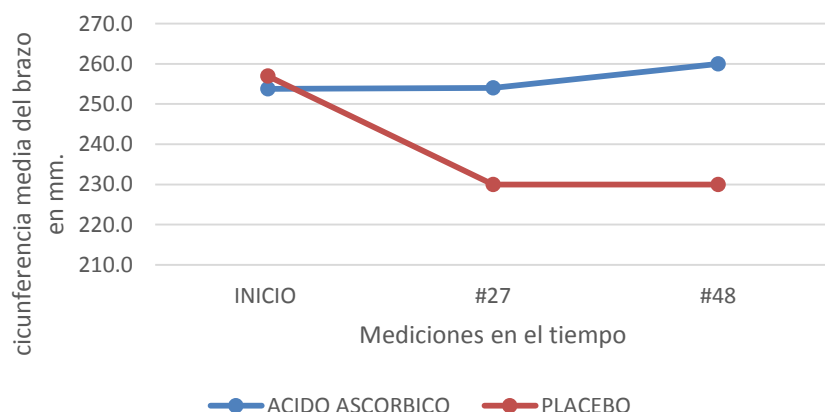
#### 3.3.1. Distribución casos según la clasificación de índice de masa corporal

IMC	ÁCIDO ASCÓRBICO	PLACEBO
Normal	2	1
Sobrepeso	1	1
Obesidad tipo I	0	0
Obesidad tipo II	1	0

Fuente: Hoja de recolección de datos

En cuanto a la clasificación por índice de masa corporal se observa que en el grupo ácido ascórbico el 50% se encuentra clasificado como normal, 25% en sobre peso y 25% en Obesidad tipo II. En el grupo placebo se observa 50% en clasificación normal y 50% en sobrepeso.

### 3.4. Distribución casos según la circunferencia media del brazo



Fuente: Hoja de recolección de datos

En los datos obtenidos de la circunferencia media del brazo se observó que en los sujetos del “grupo ácido ascórbico” el promedio inicial fue  $253.7 \pm 8.8$  mm. en la segunda medición a la dosis #27 de tratamiento el promedio fue  $254 \pm 7.1$  mm. y en la última medición a la dosis #48 fue  $260 \pm 14.1$  mm. En el “grupo placebo” la medición de circunferencia de brazo promedio inicial fue de  $257 \pm 4.2$  mm. la segunda medición a la dosis #27 el promedio fue de  $230 \pm 56.6$  mm. y a la dosis #48 fue de  $230 \pm 56.6$  mm.

Se observa una ligera tendencia al alza en el “grupo ácido ascórbico” partiendo de la segunda medición hacia la tercera, sin embargo en el “ grupo placebo” se observa una disminución marcada partiendo de la medición inicial hacia la segunda con tendencia a mantenerse hacia la tercera.

#### 4. Distribución de casos según la evolución clínica por índice predictor de riesgo de mortalidad de TB Score

	TB SCORE					
	INICIO	CLASIFICACION	#27	CLASIFICACION	#48	CLASIFICACION
ÁCIDO ASCÓRBICO	5	Sev Clas I	0	Sev Clas I	0	Sev Clas I
	4	Sev Clas I	0	Sev Clas I	0	Sev Clas I
	2	Sev Clas I	0	Sev Clas I	0	Sev Clas I
	2	Sev Clas I	0	Sev Clas I	0	Sev Clas I
PLACEBO	4	Sev Clas I	1	Sev Clas I	0	Sev Clas I
	4	Sev Clas I	0	Sev Clas I	0	Sev Clas I

Fuente: Hoja de recolección de datos

Según los datos obtenidos a través de las mediciones de TB Score, en el “grupo ácido ascórbico” el puntaje promedio inicial fue de 3.3, mientras que en el “grupo placebo” fue de 4, ubicando a ambos grupos según la clasificación de riesgo de mortalidad de TB Score en Severidad Clase I. Así mismo en la medición #27 y #48 de ambos grupos se mantiene la misma clasificación. Pero el puntaje disminuye en la medición #27 a un promedio de 0 en “grupo ácido ascórbico” y 0.5 en “grupo placebo”. El puntaje promedio de ambos grupos en la medición #48 fue de 0.

Debido a que es una presentación preliminar de los resultados no se puede sacar una estimación sobre el riesgo de mortalidad al momento ya que los resultados en estos sujetos no son comparables.

## **IX. LIMITANTES DEL ESTUDIO.**

1. Retraso de aproximadamente 5 meses en el proceso de aprobación por las distintas organizaciones involucradas en el estudio, siendo el mayor atraso por parte del Comité Nacional de Ética en Investigación Clínica (3 meses).
2. Dado el inicio tardío en el proceso de recolección de datos (Septiembre 2014) se presentan únicamente resultados preliminares como avance de la investigación.
3. El estudio inició con 10 Unidades Comunitarias de Salud Familiar recomendadas por el Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) del área metropolitana de salud de San Salvador, sin embargo dado el incremento epidemiológico de casos de Chikungunya, la captación de sujetos para el estudio se vio afectada, por lo que en Noviembre bajo decisión conjunta con el PNT se agregaron al azar otras 13 Unidades Comunitarias de Salud Familiar más y se reasignaron aleatoriamente 2 frascos a cada una de ellas.
4. El tiempo de 2 meses para seguimiento de los sujetos, es decir la primera fase del TAES categoría 1, es un proceso largo, dando cabida al abandono del estudio por parte del sujeto antes de culminar la fase de recolección de datos, resultando en pérdida para el análisis de resultados.
5. Una limitación propia de los ensayos clínicos aleatorizados, es la utilización de criterios de inclusión y exclusión estrictos, y la propia rigidez de la intervención impuesta por los autores que limita el escoge de la muestra, ya que para detectar el efecto de la intervención se necesita un entorno controlado, además está sujeto al rechazo de la participación al estudio la cual disminuye la posibilidad de obtener la muestra en menor tiempo.

## X. Discusión

La disminución en la ingesta y niveles plasmáticos bajos de ácido ascórbico están fuertemente asociados a un aumento en la incidencia de Tuberculosis, además se ha demostrado una aceleración en la curación de esta, ya que aumenta la recuperación de cavidades pulmonares y la negativización de las baciloscopías. También de forma in vitro se ha demostrado una gran capacidad de destruir cepas multidrogo resistentes y extensivamente resistentes.<sup>9</sup>

El ácido ascórbico no solo ayuda a mejorar el sistema inmunológico, sino que además detiene la propagación de agentes infecciosos deteniendo la actividad de la plasmina y la metaloproteinasas de la matriz (MMP-2 MMP-9) que son utilizadas por agentes infecciosos para difundirse por el cuerpo, pacientes con Tuberculosis tienen niveles elevados de MMP-9 que se correlaciona con la severidad de pacientes con TB activa, esta se secreta tanto por el bacilo como en respuesta del huésped a la infección por *M. tuberculosis*; estudios han demostrado que los niveles adecuados de ácido ascórbico pueden prevenir la secreción de MMP-9 y la degradación de la matriz de colágeno.<sup>56</sup>

Taneja y cols. Demostró invitro que la combinación de dosis sub-letales (1mM) de vitamina c con Isoniazida logra la esterilización completa del cultivo en 4 semanas, esto induce un estado letárgico de la tolerancia a la droga del *M. tuberculosis*.<sup>57</sup>

El presente estudio no es más que una presentación preliminar de los datos ya que la investigación no ha concluido aún y seguirá en marcha hasta completar la totalidad de la muestra, sin embargo los resultados obtenidos en este primer avance desarrollado en una población con una edad promedio de  $39.2 \pm 14.8$  años, con una edad mínima de 20 y una máxima de 67 independientemente del sexo, en quienes se aplicó 500 mg de ácido ascórbico vía oral cada día versus placebo 1 tableta masticable vía oral cada día, al ser catalogados caso nuevo de Tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES con categoría I primera fase (50 dosis) en el primer nivel de atención del MINSAL con el fin de constatar negativización temprana en el seguimiento bacteriológico por baciloscopía además de mejoría clínica y nutricional, disminuyendo el riesgo de mortalidad en dichos pacientes.



Con los hallazgos obtenidos hasta el momento se puede describir que en el “grupo ácido ascórbico” hubo una negativización temprana en la baciloscopia a la dosis #27 del 100% en comparación a placebo (50%), contrario a lo que sugiere la mayoría de la literatura que normatiza esperar a los 2 meses de TAES para obtener una negativización en las baciloscopias. Por ejemplo en 2013, García y cols, en Cuba realizaron un estudio descriptivo en pacientes con Tuberculosis pulmonar n=42 no seropositivos a VIH demostrando que los pacientes logran negativizar la baciloscopia y los cultivos en 2 meses en un 100%.<sup>58</sup> Además, no se cuenta con la evidencia suficiente que respalde la negativización temprana de baciloscopias al utilizar ácido ascórbico como micronutriente único agregado al TAES ya que se trata de un hallazgo reciente comprobado únicamente in vitro, es por tanto que la OMS invita a los países a realizar estudios de este tipo de investigación.

En cuanto a los parámetros nutricionales se puede evidenciar en el “grupo ácido ascórbico” una tendencia ascendente en cuanto a la ganancia promedio de 4 kg de peso durante todas las mediciones en comparación con el “grupo placebo” donde la tendencia se mantiene sin mayor variación, aproximadamente 0.3 kg, lo mismo ocurre con el IMC favoreciendo al “grupo ácido ascórbico” con una ganancia de 1.6 kg/m<sup>2</sup> en comparación al “grupo placebo”. Estos datos se asemejan a los obtenidos por Madhavi M. y cols quienes realizaron un estudio en 2009, quien comparo en un ensayo clínico controlado aleatorizado un grupo de TAES sin suplementos nutricionales versus TAES con ácido ascórbico a 500 mg vía oral cada día demostrando una ganancia de peso para el grupo ácido ascórbico aproximada a 2.5 kg de peso al segundo mes de tratamiento, en comparación a la terapia sola con 0.5 kg de ganancia de peso aproximada.<sup>8</sup>

Los resultados obtenidos en parámetros clínicos a través de TB Score, el “grupo ácido ascórbico” el puntaje promedio inicial obtenido fue de 3.3, mientras que en el “grupo placebo” fue de 4, ubicando a ambos grupos según la clasificación de riesgo de mortalidad de TB Score en Severidad Clase I. Así mismo en la medición #27 y #48 de ambos grupos se mantiene la misma clasificación con valor de 0 en la mayoría de sujetos, con estos datos no se pueden sacar conclusiones al momento para determinar el riesgo de mortalidad y la mejoría clínica.

## XI. CONCLUSIONES

- En torno a la población general el sexo que predominó fue el femenino en una relación 1.5:1, con un promedio de edad  $39.2 \pm 14.8$  años con una edad mínima de 20 y una máxima de 67 años, la mayoría de los sujetos provenían de la UCSF San Miguelito.
- En cuanto al seguimiento bacteriológico con baciloscopía, se logró observar una negativización de la misma con 27 dosis de 500 mg de ácido ascórbico, vía oral, cada día adicionado al TAES.
- En cuanto a los parámetros nutricionales, se observó una mejoría en cuanto a la ganancia de peso en el grupo tratado con ácido ascórbico al igual que con el índice de masa corporal en comparación con el grupo control placebo. La circunferencia media del brazo mostró una ligera tendencia al alza a partir de la segunda medición en el grupo tratado con ácido ascórbico, mientras que en el grupo control se observa una caída brusca al mismo tiempo.
- En cuanto a los datos obtenidos para medir la evolución clínica de la enfermedad usando el TB Score como índice predictor de riesgo de mortalidad al momento no son concluyentes y no se observa ninguna tendencia.
- Al momento ningún sujeto incorporado al estudio ha abandonado su participación.
- Como conclusión general, con los datos preliminares al momento se puede observar que la adición de 500 mg de ácido ascórbico vía oral, en sujetos caso nuevo de Tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES con categoría I en el primer nivel de atención del MINSAL produce una negativización temprana de baciloscopía a la dosis #27, así mismo se pudo evidenciar una leve mejoría clínica y nutricional en todos los sujetos tratados.

## **XII. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda dar seguimiento a esta investigación incorporando colaboradores como apoyo a los investigadores principales para la culminación en la recopilación de los datos.
- Se sugiere concientizar al personal de salud que labora en las UCSF para fortalecer la búsqueda de sintomáticos respiratorios.
- Incentivar a profesionales de la salud o estudiantes de medicina para que realicen más estudios relacionados a la suplementación nutricional en pacientes con Tuberculosis.

### XIII. ANEXOS

#### ANEXO 1

Hoja de recolección de Datos (página 1)

**“Efecto del ácido ascórbico en casos nuevos de Tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva que reciben tratamiento en primer nivel de atención”**

García Z., Bustillo J., Díaz D., Garay J

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_ NUMERO DE FRASCO

Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Procedencia: Municipio \_\_\_\_\_ Departamento \_\_\_\_\_

No. De expediente: \_\_\_\_\_ UCSF \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de TAES: \_\_\_\_\_ Fecha de enrolamiento \_\_\_\_\_

# de Frasco asignado \_\_\_\_\_

TB SCORE: (MARQUE CON UNA “X”) //////////////////////////////////// ESCRIBIR EL VALOR DETERMINADO

Parámetro	Pu nt.	Inic io	Dosis 27 Primer mes	Dosis 48 Segundo mes	Parámetro	Inicio	Dosis 27 Primer mes	Dosis 48 Segundo mes
Tos en últimos 15 días	1				Fecha exacta			
Hemoptisis últimos 15 días	1				Peso			
Disnea últimos 15 días	1				Talla			
Dolor Torácico últimos 15 días	1				IMC			
Sudoración Nocturna últimos 15 días	1				Circunferencia Media del brazo			
Palidez conjuntival	1				TB SCORE			
Taquicardia >90 x min	1				Baciloscopia			
Temperatura Axilar >37 grados centígrados. Medido con termómetro de mercurio	1				Cultivo de esputo			
Hallazgo positivo a la auscultación	1							
I.M.C * <18	1							
I.M.C <16	2				Efectos Adversos (Náuseas y dolor abdominal, litiasis renal)			
Circunferencia media del brazo <220 mm.	1							
Circunferencia media del brazo <200 mm.	2							

**ANEXO 2.**  
**Hoja de recolección de datos (Página 2)**

**“Efecto del ácido ascórbico en casos nuevos de Tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva que reciben tratamiento en primer nivel de atención”**

García Z., Bustillo J., Díaz D., Garay J

Marque la fecha de cita con una X (a lápiz, al acudir el enfermo a la cita el personal que administre el medicamento deberá borrar la marca y anotar ahí el número de dosis correlativa)

Total de dosis a cumplir : 50 (cincuenta)

No	MES	DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Total mensual de dosis	
1																																			
2																																			
3																																			
4																																			
5																																			
6																																			
7																																			
8																																			
9																																			
10																																			

Fecha de egreso:

Citar a paciente para evaluación de BK y cultivo:

Fecha de dosis número 27: \_\_\_\_\_

Fecha de dosis número 48: \_\_\_\_\_

## ANEXO 3. HOJA INFORMATIVA Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### HOJA INFORMATIVA

#### **“Efecto del ácido ascórbico en casos nuevos de Tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva que reciben tratamiento en primer nivel de atención”**

García Z., Bustillo J., Díaz D., Garay J.

La Tuberculosis sigue siendo una enfermedad de relevancia a nivel nacional y mundial, existiendo la necesidad de mejoras continuas en el tratamiento. El objetivo del presente estudio es determinar el efecto de la vitamina C en la nutrición y estado clínico de pacientes con Tuberculosis que están recibiendo tratamiento en las Unidades Comunitarias de Salud Familiar de la región Central, área metropolitana.

Se realizará un estudio clínico controlado de intervención terapéutica, es decir que recibirá un tratamiento agregado, utilizando la vitamina C, el cual es un suplemento que ya cuenta con estudios necesarios para poder ser comercializado a nivel nacional e internacional. Últimamente diferentes estudios han descubierto un efecto bactericida sobre el *Mycobacterium tuberculosis* y además mejoría clínica en los pacientes con Tuberculosis si se agrega como adyuvante al tratamiento convencional.

En caso de que usted decida participar recibirá una pastilla más al tratamiento que recibe para curar la Tuberculosis, sin embargo usted tiene un 50% de posibilidades de que esa pastilla sea vitamina C u otra pastilla que no contenga ningún componente curativo o dañino para su salud, así mismo su participación en el estudio es voluntaria y puede rechazar su participación o abandonar un estudio sin penalización o pérdida de los beneficios del estudio.

Para ello se realizará un sistema de rifa donde usted sacará un papel con un número correspondiente a la pastilla que va a recibir, durante el seguimiento del estudio se evaluará al inicio su peso, estatura, medición del brazo, y se tomarán muestras de flema para su respectivo análisis, repitiéndose al mes y a los 2 meses del tratamiento.

Se pretende que con la vitamina C y las medicinas de Tuberculosis, usted se haya liberado de la bacteria antes del tiempo previsto, haya ganado peso, y que usted tenga notable mejoría en su salud, que usted se cure más rápido de la Tuberculosis en comparación a los que reciben el tratamiento normal. Durante el estudio usted puede presentar efectos secundarios, como dolor de estómago y náuseas, por lo tanto tiene que avisar en todo momento cualquier cambio que usted presente, de cualquier manera usted siempre recibirá la atención adecuada.

Habrá seguimiento de un grupo de personas profesionales en la salud, comité de ética y otras autoridades reguladoras que tendrán accesos a la información del estudio pero siempre se mantendrá confidencialidad, es decir, no se va a decir nada a nadie de sus datos personales ni de su estado de salud y los resultados obtenidos serán dados a conocer a la comunidad científica sin revelar sus datos personales o su evolución de salud y sin violar sus derechos.

Usted puede contactarnos ante cualquier duda al número: 2278-1011 ext.163 Dra. Zayri García, o a Ángela Campos de Rivas, Asistente del Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud, Tel. 2561-2559 (entre 2:00 y 4:00 pm/correo electrónico: [cneiselsalvador@gmail.com](mailto:cneiselsalvador@gmail.com)), y nos puede realizar las preguntas necesarias para poderle ayudar a resolverlas. La duración del estudio es por dos meses. En este momento si tiene alguna duda hágala saber para que pueda ser despejada, y explicarle de la mejor manera el estudio.

## Consentimiento Informado

### **“Efecto del ácido ascórbico en casos nuevos de Tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva que reciben tratamiento en primer nivel de atención”**

Después de haber comprendido el objetivo del estudio, y haber resuelto las dudas que tenía, doy mi conformidad para participar en él.

El presente estudio busca la mejoría en su estado clínico y nutricional durante el tratamiento que recibirá para curarle la Tuberculosis.

Usted no recibirá ningún beneficio económico directo por participar en este estudio, ya que los resultados tendrán un interés científico. No obstante, en el caso que los datos pudieran proporcionarle un potencial beneficio con respecto a la enfermedad, le serán comunicados siempre que con anterioridad no hubiera manifestado por escrito el deseo de no recibir este tipo de información.

Los gastos del procesamiento de muestras serán totalmente asumidos por las partes implicadas en el estudio y, por tanto, usted como donante de muestra de esputo queda exento de estos costos.

Se garantiza la confidencialidad, eso quiere decir que siempre se guardará el anonimato de los datos. Por eso los resultados del estudio se almacenarán en archivos específicos creados especialmente para este fin y estarán protegidos con las medidas de seguridad exigidas en la legislación vigente. Estos datos no se incluirán en su historia clínica.

Los resultados obtenidos podrán ser consultados por el comité de ética, por los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin que consten los datos personales de las personas estudiadas.

En cualquier momento, puede solicitar sus datos personales, que constan en el estudio, por si hace falta rectificar alguno; así como revocar esta autorización. Para ello tiene que realizar una comunicación escrita dirigida a Dra. Zayri García. Su petición será atendida de forma inmediata y en último caso se destruirán las muestras que facilitó.

San Salvador,..... de..... de 2014

Nombre de paciente\_\_\_\_\_

Firma de paciente\_\_\_\_\_ (huellas en caso de no poder firmar)

Nombre y firma del investigador que informa: \_\_\_\_\_

Nombre, firma y cargo del testigo presente: \_\_\_\_\_

## ANEXO 4. ACTA DE APROBACION DE COMITE NACIONAL DE ETICA DE LA INVESTIGACION CLINICA.



COMITÉ NACIONAL DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
OHRP IRB No. 0005660, FWA No. 00010986



ACTA N°:030a/2014

### ACTA DE EVALUACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

En la sala de reuniones del Consejo Superior de Salud Pública, a los veintinueve del mes de julio del 2014, el Honorable Consejo del Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud, con asistencia de sus miembros permanentes: Dra. Xochitl Sandoval, Presidenta, Dr. David Torres, Licda. Yeny Acosta, Dr. Mario Soriano, Licda. Aydee Parada, en relación al protocolo denominado: **Efecto del ácido ascórbico en casos nuevos de tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva que reciben tratamiento en primer nivel de atención: ensayo Clínico**, verificamos la incorporación de las observaciones realizadas al protocolo de investigación.

Por lo anterior se dictamina **PROTOCOLO APROBADO**, y se solicita enviar información sobre efectos adversos, modificaciones al protocolo o informe final.

Dra. Xochitl Sandoval  
Presidenta

Dr. David Torres  
Vocal

Dr. Mario Soriano  
Secretario

Licda. Aydee de Parada  
Vocal

Licda. Yeny Acosta  
Vocal





# ANEXO 5.CERTIFICADO DE ANALISIS DE ACIDO ASCORBICO.



ARNET PHARMACEUTICAL CORP.  
2525 Davie Road, Bldg 330, Davie, Florida 33317  
ANALYTICAL REPORT

PRODUCT: CHEWABLE VITAMIN C 500MG 50 TABS	Code Number 192	Lot Number #05041	Lab Control # 45099	M Date: 05/2014	Exp. Date: 05/2017		
DESCRIPTION: Orange Round tablets	Theoretical Dimensions(w) 0.5	Thickness (in) 0.288	Theoretical Weight(mg) 1000				
INGREDIENTS Vitamin C (as Ascorbic Acid and as Sodium Ascorbate)	LABEL CLAIM 500 mg	RANGE (%) 90-150	ASSAY RESULT 505.91	%CLAIM 113.38	METHOD SIP 004		
OTHER TESTING							
Average Weight	Specification 1000	Result 1005.7	% Theoretical 100.57%				
Weight Variation(mg)	Specification ± 5%	Result Conform					
Appearance	Specification Matches Standard	Result Conform					
Dissolution	Specification N/A	Result N/A					
MICROBIOLOGICAL RESULTS:							
** Thirty six months expiration dating from date of analysis, when packaged in glass, pvc, polyethylene, or polypropylene containers.  rev1 10/08	Limits	TPC <3000 cfu/g	Yeast & Mold <300 cfu/g	F. coli Negative	Salmonella Negative	Staphylococcus Negative	Pseudomonas Negative
	Results	<100 cfu/g	<100 cfu/g	Negative	Negative	Negative	Negative
Checked by:		Date:					
		Adelio de la Cruz 06/13/14					

2525 Davie Road, Suite 330, Davie, Florida 33317 | 954.236.9053 | 800.968.6673 | FAX: 954.370.2508 | www.arnetusa.com

## ANEXO 6. CERTIFICADO DE ANALISIS DE PLACEBO



LABORATORIOS SUIZOS S.A DE C.V.

RC-06

### CERTIFICADO DE ANALISIS DE PRODUCTO A GRANEL

NOMBRE DEL PRODUCTO	FECHA	LOTE	OP
PLACEBO DE TABLETAS DE ÁCIDO ASCÓRBICO	22/07/2014	14054	No Aplica
FORMA FARMACEUTICA	METODO		COMPOSICION
Tableta Masticable	Propio		Cada tableta contiene: Sacarosa .....406.0 mg Amarillo FDYC #6 Base ..0.04 mg Estearato de Magnesio... 6.0 mg Dioxido de Silicio... 5.0 mg Aspartame ..... 3.5 mg Sabor Citrico .... 0.08 mg
DESCRIPCIÓN	FECHA DE FABRICACIÓN		
Tableta circular de color naranja	07/2014		
CANTIDAD	FECHA DE VENCE		
3.0 Kg	07/2017		
DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES		RESULTADOS
Aspecto	Tableta circular de color naranja		Conforme
Variación de Peso	(760.0 - 840.0) mg/tab		801.24 mg/tab
Diámetro	(11.8 - 12.4) mm		12.1 mm
Dureza	(6.0 - 8.0) KgF		7.0 KgF
Espesor	(7.1 - 8.1)mm		7.45 mm
Desintegración	No Aplica		No Aplica

OBSERVACIONES: Los resultados corresponden a la muestra referida

ANALISTA  
Licda. Deisi Merlos

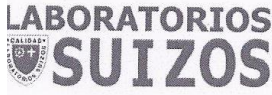


JEFE DEL DEPARTAMENTO  
Licdo. Manuel Osorio

## ANEXO 7. EVIDENCIA DE CAPACITACIONES



# ANEXO 8. FACTURA DE COMPRA DE MEDICAMENTO



Km. 10 Carretera al Puerto de La Libertad  
 Antiguo Cuscatlan, La Libertad, El Salvador  
 Tels.: 2500-5555 Fax: 2278-2512  
 Web: <http://www.labsuizo.com> Email: [buzon@labsuizo.com](mailto:buzon@labsuizo.com)  
 Categoría: GRAN CONTRIBUYENTE  
 Giro: Venta al por mayor de productos medicinales, cosméticos,  
 perfumería y productos de limpieza.

Pedidos:  
 Farmacéuticos: 2500-5530/31/37  
 Cosméticos: 2500-5540/44  
 Servicio al cliente: 2500-5500

Pedido: 236946 Hora: 09:27 AM  
 Unidades del pedido: 40 Hojas: 1 / 1  
 LO ESPERAN

**FORMULARIO UNICO**  
 13DS000U35355  
 Consumidor Final  
 Corr. B10 5049  
 RL-05  
 NRC: 115-5  
 NIT 0614-061180-002-2

2

**FACTURA CAMBIARIA MERCANTIL SIN PROTESTO EMITIDA EN ANTIGUO CUSCATLAN, LA LIBERTAD, EL SALVADOR**



BONIFICACIONES INCLUIDAS EN EL PRECIO DE VENTA

CLIENTE: JUAN DAVID BUSTILLO CRUZ

Código: 18461  
 NIT: 06142112881329

Vendedor JUAN GILBERTO RAMIREZ	Forma Envío RUTA 3 - AUTOP SUR, ANTIG CUSC, MONSERRAT	Términos CONTADO	Fecha Factura 28-JUL-14
Factura AHERNANDEZ	Autorizó RAZENON	Forma de Pago	No. Despacho 8188348

RECCION: URB MADRESELVA PJE 11 PTE #10, STA ELENA, LA LIBERTAD, ANTIGUO CUSCATLAN

RC: Giro:

PLU	EAN	CANT.	BONIFI.	UDM	DESCRIPCION	PRECIO VTA	% DESC	PREC NETO	Vta.No Sujeta	VENTA EXENTA	VENTA AFECTA
1312	7411002153121	40			VITASIL C MASTICABLE X 50 TABLETAS 405541 V: 05/2017	7.61	.00	7.61		.00	304.20

Copia  
 No Valida para efectos tributarios  
 Juan David Bustillo Cruz  
 28/07/2014

Valor: TRESCIENTOS CUATRO CON 20/100 DOLARES

Despachado	Empacado	<p>1. En caso de mora se cobrará un interés del 2% mensual                  2. Todo reclamo deberá hacerse dentro de los ocho días posteriores a la fecha de este comprobante                  3. Pagadero en Antiguo Cuscatlan, La Libertad, El Salvador</p> <p>POR ESTE PAGARE ME OBLIGO A CANCELAR A LABORATORIOS SUIZOS S.A. DE C.V., A 30 DIAS DE LA FECHA DE ESTE COMPROBANTE EL VALOR EN DOLARES CORRESPONDIENTE AL TOTAL DEL MISMO</p>	<p>Factura igual o superior a US\$200.00 Firmar y Sellar                  El C.C.F. igual o superior US\$11,428.57 Firmar y Sellar</p> <p>Entregado por:                  Nombre: _____                  DUI o NIT: _____                  Firma: _____</p> <p>Recibido por:                  Nombre: _____                  DUI o NIT: _____                  Firma: _____</p>	<p>VENTA AFECTA: 304.20                  VENTA EXENTA: 0.00                  (-) DESC GLOB: % 0.00                  SUB TOTAL:                  IVA:                  PERCEPCION 1%:                  VENTA TOTAL: 304.20                  VALOR RETENCION: 0.00                  VALOR NETO: 304.20</p>
------------	----------	--	---	--

Duplicado- CLIENTE

## XIV. BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. McGraw-Hill Professional; 2008 pag. 1006
- <sup>2</sup> Centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva #104. Octubre de 2013. Disponible en la World wide web en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
- <sup>3</sup> Ministerio de Salud y Asistencia Social. Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en El Salvador. 2013
- <sup>4</sup> Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. Ann Intern Med 1990;112:397-406
- <sup>5</sup> Tesfaye Madebo, Bernt Lindtjørn, Pål Aukrust, and Rolf K Berge. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated Tuberculosis patients in Ethiopia. Am J Clin Nutr 2003;78:117–22 Disponible en la world wide web en: <http://ajcn.nutrition.org/content/78/1/117.long>
- <sup>6</sup> R. Zachariah, M. P Spielmann, A.D. Harries and F.M.L Salaniponi. Moderate to severe malnutrition in patient with Tuberculosis is a risk factor associated with a early death. Tran. Royal Society Of Tropical Medicine and hygiene 2002. 96, 291 Disponible en la world wide web: [http://fieldresearch.msf.org/msf/bitstream/10144/17718/1/trans%20spielmann%20harries%20malnutrition\[1\].pdf](http://fieldresearch.msf.org/msf/bitstream/10144/17718/1/trans%20spielmann%20harries%20malnutrition[1].pdf)
- <sup>7</sup> World Health Organization. Guideline: Nutritional care an support in patient with Tuberculosis. 2013. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 978 92 4 150641 0. Disponible en la World wide web en : [http://www.healthinternetwork.com/elena/titles/micronutrients\\_Tuberculosis/en/index.html](http://www.healthinternetwork.com/elena/titles/micronutrients_Tuberculosis/en/index.html)
- <sup>8</sup>Madhavi P. Samudram, A. Hemanth Kumar and Lalitha Victor. Effect of Antioxidant Vitamins C and E Supplementation on its Plasma Levels and on Lipid Profile in Pulmonary Tuberculosis Patients. American Journal of Infectious Diseases. 1 de agosto de 2009; 5(3):263-72. Disponible en la World Wide web: <http://www.thescipub.com/abstract/10.3844/ajidsp.2009.263.272> ISSN 1553-6203
- <sup>9</sup> L.V. Turchenko, E.O. Voloshchuk, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, and M. Rath. Clinical Improvement of Active Tuberculosis Patients with Complex Treatment and Nutritional Supplementation. The Open Natural Products Journal, 2008, 1, 20-26. Disponible en la World Wide Web en: [http://www.drrathresearch.org/attachments/183\\_opnj\\_2008\\_1\\_p20.pdf](http://www.drrathresearch.org/attachments/183_opnj_2008_1_p20.pdf)
- <sup>10</sup> Lamsal M, Gautam N, Bhatta N, Toora BD, Bhattacharya SK, Baral N.Evaluation of lipid peroxidation product, nitrite and antioxidant levels in newly diagnosed and two months follow-up patients with pulmonary Tuberculosis. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2007 Jul; 38(4):695-703. Disponible en la World wide web en: [http://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2007\\_38\\_4/15-3858.pdf](http://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2007_38_4/15-3858.pdf)
- <sup>11</sup> Organización Panamericana de la Salud. La Tuberculosis en la región de las Americas. Informe 2012. Disponible en la World Wide Web en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=22954&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22954&Itemid=)
- <sup>12</sup> Morán López Elena, Lazo Amador Yaima. Tuberculosis. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2001 Abr [citado 2014 Feb 15]; 38(1): 33-51. Disponible en la World Wide Web: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072001000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072001000100005&lng=es).
- <sup>13</sup> Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. Lancet 2011; 378:57-72. Disponible en la World Wide Web en:

---

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)62173-3/fulltext#article\\_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)62173-3/fulltext#article_upsell)

<sup>14</sup> Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa nacional de Tuberculosis y enfermedades respiratorias. Modulos de Capacitacion, Modulo 1. El Salvador 2008

<sup>15</sup> Alimuddin Zumla, M.D., Ph.D., Mario Raviglione, M.D., Richard Hafner, M.D., and C. Fordham von Reyn, M.D. Tuberculosis current concepts, *N Engl J Med* 2013; 368:745-55. 747. Disponible en la World Wide Web en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1200894>

<sup>16</sup> P. Fanlo, G. Tiberio, Tuberculosis extrapulmonar, *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 2): 143-162. Disponible en la World Wide Web: [http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original10.pdf?origin=publication\\_detail](http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original10.pdf?origin=publication_detail)

<sup>17</sup> Lozano J. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento, OFFARM VOL 21 NÚM 8 SEPTIEMBRE 2002, Disponible en la World Wide Web: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=13035870&pident\\_usuario=0&pident\\_revista=4&fichero=4v21n08a13035870pdf001.pdf&ty=27&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13035870&pident_usuario=0&pident_revista=4&fichero=4v21n08a13035870pdf001.pdf&ty=27&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es)

<sup>18</sup> Jeong Y. Pulmonary Tuberculosis: Upto- Date Imaging and Management *AJR* 2008; 191: 834-44 Disponible en la World Wide Web: <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.07.3896>

<sup>19</sup> Dra. Mariana Juárez Beltrán, Dra. Kena Zaragoza Velasco, Dr. José Luis Criales Cortés, Tuberculosis pulmonar, *Anales de Radiología México* 2009; 4:319-329. Disponible en la world wide web: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm094e.pdf>

<sup>20</sup> Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 18 ed. Mexico: Interamericana; 2012.

<sup>21</sup> Álvarez N, Borrero R, Reyes F, Camacho F, Mohd N, Sarmiento M, Acosta A. Mecanismos de evasión y persistencia de *Mycobacterium tuberculosis* durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente. *Vaccimonitor* 2009; 18 (3):18-25. Disponible en la world wide web: [www.finlay.sld.cu/vaccimonitor.htm](http://www.finlay.sld.cu/vaccimonitor.htm)

<sup>22</sup> Pai RK, Pennini M, Tobian AA, Canaday DH, Boom WH, Harding CV. Prolonged Toll-like Receptor signaling by *Mycobacterium tuberculosis* and its 19-kDa lipoprotein inhibits Interferon-g-induced regulation of selected genes in macrophages. *Infect Immun* 2004; 72:6603-14. Disponible en la World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501793>

<sup>23</sup> Vergne I, Fratti RA, Hill PJ, Chea J, Belisle J and Deretic V. *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest: mycobacterial phosphatidylinositol analog phosphatidylinositol mannoside stimulates early endosomal fusion. *Mol Biol Cell* 2004; 15:751-60. Disponible en la World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC329390/>

<sup>24</sup> Carrol CE. Oxygen free radicals and human disease. *J Ann Int Med* 1987; 107: 526-45. Disponible en la World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3307585>

<sup>25</sup> Kanchan Mohod, Satish Kumar, Oxidants and Antioxidants Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients on Antitubercular Treatment, *Biomedical Research* 2012; 23 (3): 385-389 Disponible en la World Wide Web: [http://biomedres.info/yahoo\\_site\\_admin/assets/docs/385-389-Kanchan.159152916.pdf](http://biomedres.info/yahoo_site_admin/assets/docs/385-389-Kanchan.159152916.pdf)

- 
- <sup>26</sup> Y.N. Reddy, S.V. Murthy, D.R. Krishna and M.C. Prabhakar, ROLE OF FREE RADICALS AND ANTIOXIDANTS IN TUBERCULOSIS PATIENTS, *Indian J Tuberc* 2004; 51:213-218  
Disponible en la World Wide Web:  
<http://imsear.hellis.org/bitstream/123456789/148251/1/ijt2004v51i4p213.pdf>
- <sup>27</sup> Oyewole S, Adesina A., Oke O., Oguntuase N, Ayokunle Esan. Oxidative Stress and Lipid Profile Status in Pulmonary Tuberculosis Patients in South Western Nigeria. *Greener Journal of Medical Sciences*. Vol. 3 (6), pp. 228-232, Agosto 2013. ISSN: 2276-7797. Disponible en la World Wide Web en: <http://www.gjournals.org/GJMS/GJMS%20pdf/2013/August/052913648%20Oyedeji%20et%20al.pdf>
- <sup>28</sup> Organización mundial de la Salud. Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la Tuberculosis y la infección por el VIH en entornos de recursos limitados donde la infección por el VIH es prevalente, 2011. Disponible en la world wide web: [http://www.who.int/tb/publications/2010/tb\\_hiv/es/index.html](http://www.who.int/tb/publications/2010/tb_hiv/es/index.html)
- <sup>29</sup> Crampin AC, Floyd S, Mwaungulu F, et al. Comparison of two versus three smears in identifying culture-positive Tuberculosis patients in a rural African setting with high HIV prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Nov; 5(11):994-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11716350>
- <sup>30</sup> Jorge Martín Llaca Díaz, Amador Flores Aréchiga, Pedro César Cantú Martínez, et al. La Baciloscopia y el cultivo en el diagnóstico de la Tuberculosis Extrapulmonar” *Revista de Salud Pública y nutrición*. Vol 4 No.3 Julio-Septiembre 2003. Disponible en la world wide web: [http://www.respyn.uanl.mx/iv/3/articulos/tbexp\\_co.htm](http://www.respyn.uanl.mx/iv/3/articulos/tbexp_co.htm)
- <sup>31</sup> Steingart KR, Ng V, Henry M et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for Tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(10):664-674.  
Disponible en la World Wide Web:  
[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(06\)70602-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(06)70602-8/fulltext)
- <sup>32</sup> Organización mundial de la Salud. Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la Tuberculosis y la infección por el VIH en entornos de recursos limitados donde la infección por el VIH es prevalente, 2011. Disponible en la world wide web: [http://www.who.int/tb/publications/2010/tb\\_hiv/es/index.html](http://www.who.int/tb/publications/2010/tb_hiv/es/index.html)
- <sup>33</sup> Organización Mundial de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de Tuberculosis. 2008.
- <sup>34</sup> Laboratorios Britania. Lowenstein Jensen Medio Base, Febrero 2012.  
Disponible en la world wide web:  
[http://www.britanialab.com/productos/576\\_hoja\\_tecnica\\_es.pdf](http://www.britanialab.com/productos/576_hoja_tecnica_es.pdf)
- <sup>35</sup> Organización Mundial de la Salud, Manual para el Diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis parte II , 2008.
- <sup>36</sup> Ministerio de Salud y Asistencia Social. Modulos TAES: Administracion del tratamiento. Módulo 2. El Salvador 2008
- <sup>37</sup> Gavilanes C, Guerrero C, Bilbao O.Estrategia de tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado en Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. *Revsitas de centro de estudios en salud Año 5 Vol 1 No. 6*. 2005. Disponible en la world wide web: <http://scienti.colciencias.gov.co:8084/publindex/docs/articulos/0124-7107/2291649/2304905.pdf>

- 
- <sup>38</sup> Garcia J. Manejo de efectos secundarios al tratamiento tuberculoso. *Galicia Clin* 2008; 69 (1): 21-28 Disponible en la world wide web en: <http://www.galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf>
- <sup>39</sup> Ministerio de Salud pública y Asistencia Social. Norma nacional de control y prevención de la Tuberculosis. El Salvador. 2007
- <sup>40</sup> Ramírez I. Guerrero S. Tiempo de negativización de baciloscopía por tratamiento antituberculoso Mediante el esquema I en el hospital de Ayacucho. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*. Vol. 19. Año 2002 ISSN 1726-4634. Disponible en la World Wide web: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/revista/pdf/Rev19Suplemento.pdf>
- <sup>41</sup> Department of health. South African National Guidelines on Nutrition for People living with HIV, AIDS, TB and other Chronic Debilitating Conditions. South Africa 2007. ISBN 978-1-92003127-5
- <sup>42</sup> Wejse C. Gustafson P. Nielsen J. Gomes V. Aaby P. TB Score: Signs and symptoms from Tuberculosis patients in a low-resource setting have predictive value and may be used to assess clinical course. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2008; 40: 111120 Disponible en la worldwide web en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17852907>
- <sup>43</sup> Pub Chem [Internet], National Center for Biotechnology Information, c2011-2014. Ascorbic Acid, 26 Dic 2011, citado el 18 feb 2014.  
Disponible en la Woldr Wide Web:  
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=54670067#x321>
- <sup>44</sup> Sebastian J. Padayatty, Mark Levine, New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C, *CMAJ* • FEB. 6, 2001; 164 (3)  
Disponible en la World Wide Web:  
<http://www.cmaj.ca/content/164/3/353.full.pdf+html>
- <sup>45</sup> Marc Bürzle, Matthias A. Hediger, Functional and Physiological Role of Vitamin C Transporters, *Current Topics in Membranes*, 2012, ISSN 1063-5823  
Disponible en la World Wide Web:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123943163000119>
- <sup>46</sup> J Mandl, A Szarka, G Bánhegy, Vitamin C: update on physiology and pharmacology, *British Journal of Pharmacology* (2009), 157, 1097–1110  
Disponible en la world wide web:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2009.00282.x/pdf>
- <sup>47</sup> Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine[Internet] L- Ascorbic Acid, c1988-2014, citado el 18/02/2014  
Disponible en la woldr wide web:  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+50-81-7>
- <sup>48</sup> Gosselin, R.E., R.P. Smith, H.C. Hodge. *Clinical Toxicology of Commercial Products*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984., p. II-266
- <sup>49</sup> Yi Li and Herb E. Schellhorn, New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C, *J. Nutr.* 137: 2171–2184, 2007.  
Disponible en la world wide web:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884994>



- 
- <sup>50</sup> Steven D. Ehrlich, NMD. Possible Interactions with: Vitamin C (Ascorbic Acid). University of Maryland 2007. Disponible en la world wide web en: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement-interaction/possible-interactions-with-vitamin-c-ascorbic-acid>
- <sup>51</sup> MOHOD N,GANGANE N, KUMAR S., OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS IN LYMPH NODE TUBERCULOSIS, *J MGIMS, September 2008, Vol 13, No (ii), 35 – 41*  
Disponible en la world wide web:  
<http://medind.nic.in/jaw/t08/i2/jawt08i2p35.pdf>
- <sup>52</sup> Taneja K, Dhingra S, Mittal A,Naresh M, Tyagi J., Mycobacterium Tuberculosis Transcriptional Adaptation, Growth Arrest and Dormancy Phenotype Development Is Triggered by Vitamin C, *PLoS ONE*, May 2010 | Volume 5 | Issue 5 | e10860  
Disponible en la world wide web:  
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0010860>
- <sup>53</sup> Catherine Vilchéze, Travis Hartman, Brian Weinrick, and William R. Jacobs Jr\*, *Mycobacterium tuberculosis* is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction, *Nat Commun.* 2013; 4: 1881. doi:10.1038/ncomms2898 disponible en la world wide web:  
<http://www.nature.com/ncomms/journal/v4/n5/full/ncomms2898.html>
- <sup>54</sup> Mohod K, Kumar S. Oxidants and Antioxidants Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients on Antitubercular Treatment. *Biomedical Research* 2012; 23 (3): 385-389. ISSN 0970-938X.Disponible en la world wide web en: [http://biomedres.info/yahoo\\_site\\_admin/assets/docs/385-389-Kanchan.159152916.pdf](http://biomedres.info/yahoo_site_admin/assets/docs/385-389-Kanchan.159152916.pdf)
- <sup>55</sup> Beuchamp TL, Principles of biomedical ethics, 5<sup>a</sup> ed. , Oxford University Press, Nueva York. 2001.
- <sup>56</sup> Rat M. Micronutrientes y Tuberculosis medicina celular, España, Noviembre 2013, disponible en world wide web: [http://medicinacelular.org/?page\\_id=169](http://medicinacelular.org/?page_id=169)
- <sup>57</sup> Taneja, N. K., Dhingra, S., Mittal, A., Naresh, M. & Tyagi, J. S. Mycobacterium Tuberculosis transcriptional adaptation, growth arrest and dormancy phenotype development is triggered by vitamin C. *PLoS One* 5, e10860 (2010). Disponible en la world wide web en <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010860>
- <sup>58</sup> Osa, M. Sivera, E. Leal M. Respuesta terapéutica en enfermos con Tuberculosis multidrogorresistente. *Revista Cuban de Medicina Tropical.* 2012 ;64(2):153-162. Disponible en la world wide web: <http://scieloprueba.sld.cu/pdf/mtr/v64n2/mtr05212.pdf>