

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
SAN SALVADOR, EL SALVADOR C. A.

“Efectividad de la suplementación de tocoferol en comparación con ácido ascórbico al tratamiento convencional de caso nuevo tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva en primer nivel.” Ensayo Clínico

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

AUTORES:

Br. Eliana María Díaz Duran

Br. Carlos Alberto Vaquero Ramírez

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. Zayri Geraldine García Meléndez

ANTIGUO CUSCATLÁN, FEBRERO 2016.

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

Dr. Alberto Antonio Flores

Presidente del Jurado evaluador

Dra. Tatiana Ascencio

Primer Vocal

Dr. Pedro Sobenes

Segundo Vocal

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 16 horas con 15 minutos del día 10 del mes de 2 de 2016
reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:
Efectividad de la suplementación de tocoferol en comparación con ácido ascórbico al tratamiento convencional de caso nuevo tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva en primer nivel

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

1. ELIANA MARIA DIAZ DURAN
2. CARLOS ALBERTO VAQUERO
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.

Dr. ALBERTO ANTONIO FLORES MOLINA
DOCTOR EN MEDICINA
I.V.P.M. N° 7206

Dr. Alberto Flores Molina
Presidente

Dra. Tatiana Ascencio
Primer Vocal

Dr. Pedro Eduardo Sobenes Romero
Segundo Vocal



AGRADECIMIENTOS

A Dios en primer lugar por habernos guiado a lo largo de estos 8 años de nuestra carrera, por ser nuestra Fortaleza en momentos difíciles y por brindarnos vida, salud, sabiduría, paciencia y perseverancia. Además, darnos la oportunidad de compartir como amigos desde el inicio de esta carrera y en este importante proyecto.

A nuestros padres y familia, 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 gran asesora de tesis, Dra. Zayri García, por su amistad, esfuerzo y dedicación, tiempo, quien con sus conocimientos, amor a la investigación clínica, experiencia y sobre todo paciencia fue motivación y 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. A los Epidemiólogos de las regiones Metropolitana y Central, Dr. Magaña y Dr. Argueta. Al igual que al personal médico y enfermería de cada Unidad Comunitaria de Salud Familiar que colaboraron al estudio, principalmente al Dr. Roberto Nuila y Srita. Portillo, por su desinteresada colaboración brindada y su entusiasmo con aplicar el estudio en sus respectivos centros de salud. A Licenciada Ramírez del Laboratorio Central de Tuberculosis, por brindarnos su tiempo y servicios al colaborar con la lectura de todos los cultivos del estudio.

DEDICATORIA

“La inteligencia consiste no sólo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica”

Aristoteles.

A mis Padres y Hermanas, por acompañarme durante mi carrera.

Eliana.

“Quisiera que se me recordara como alguien quien hizo lo mejor que pudo,
con el talento que tuvo”

J.K Rowling.

A mi Madre, quien me ha motivado siempre a ser mejor cada día, a no darme por vencido, y quien me acompañó durante desvelos y madrugadas por tantos años.

A mi familia quienes me apoyaron en esta larga carrera de principio a fin.

Alberto.

RESUMEN

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado y controlado a triple ciego, fase IV, para evaluar la efectividad de tocoferol en comparación al ácido ascórbico en pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva que reciben Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) en el primer nivel de atención durante el periodo de Mayo 2015 a Enero 2016. Con los datos preliminares del estudio se puede observar que la administración de Tocoferol 400 UI vía oral al día en sujetos caso nuevo de tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES con categoría I en primer nivel de atención, produce negativización temprana (dosis #27) en cultivos Löwenstein-Jensen, mejoría clínica demostrada por TBScore, aumento de hemoglobina, y mejoría nutricional en el 100% de los pacientes, en comparación con ácido ascórbico 500 mg vía oral cada día, sin embargo ácido ascórbico supera a tocoferol en la negativización temprana de baciloscopías.

INDICE

| | |
|---|----|
| I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 9 |
| II. JUSTIFICACION..... | 10 |
| III. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION | 11 |
| IV. OBJETIVOS | 13 |
| 1. Objetivo General | 13 |
| 2. Objetivos específicos..... | 13 |
| V. PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS | 14 |
| H1. Hipótesis de investigación | 14 |
| Ho. Hipótesis nula..... | 14 |
| VI. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL | 15 |
| 1. Tuberculosis Pulmonar..... | 15 |
| 1.1 Epidemiologia | 15 |
| 1.2 Manifestaciones clínicas | 16 |
| 1.3 Fisiopatología..... | 18 |
| 1.4. Deficiencias vitamínicas y alteraciones nutricionales en tuberculosis..... | 20 |
| 1.5. Diagnóstico | 21 |
| 1.6. Tratamiento..... | 22 |
| 1.7. Efectos adversos de los antituberculosos | 24 |
| 1.8 Monitoreo clínico de paciente con tuberculosis pulmonar..... | 25 |
| 1.9 Evaluación nutricional en tuberculosis | 26 |
| 1.10. Medición de severidad: indicador de predictor de riesgo de mortalidad TBScore | 27 |
| 1.11 Perfil Hemático como marcador de evolución clínica en TB. | 28 |
| 2. Tocoferol..... | 29 |
| 2.1 Composición Química..... | 29 |
| 2.2 Farmacocinética y farmacodinamia | 29 |
| 2.3 Efectos adversos, contraindicaciones e interacciones..... | 31 |
| 2.4 Usos clínicos, carencias..... | 32 |
| 3. Tocoferol y Tuberculosis | 34 |
| 3.1 Deficiencia y efectos de tocoferol en pacientes con tuberculosis. | 34 |

| | |
|---|----|
| 4. Ácido Ascórbico | 35 |
| 4.1 Composición química..... | 35 |
| 4.2 Farmacocinética y farmacodinamia | 35 |
| 4.3 Efectos adversos y contraindicaciones | 36 |
| 4.4 Usos clínicos, carencias e interacciones..... | 36 |
| 5. Tuberculosis y Ácido Ascórbico. | 37 |
| 5.1. Efectos de la Vitamina C en Mycobacterium tuberculosis..... | 37 |
| 5.2 Deficiencia de vitamina C en pacientes con tuberculosis..... | 38 |
| VII. METODOLOGIA | 39 |
| 1. Tipo de estudio | 39 |
| 2. Población | 39 |
| 3. Muestra | 39 |
| 4. Criterios de inclusión..... | 40 |
| 5. Criterios de exclusión..... | 41 |
| 6. Operativización de variables | 41 |
| 7. Validación y fiabilidad del protocolo..... | 43 |
| 8. Rol del personal en la recolección de datos..... | 43 |
| 9. Adquisición de medicamentos. | 44 |
| 10. Proceso de selección y recolección de datos. | 44 |
| 11. Consideraciones éticas y legales..... | 48 |
| 12. Análisis estadístico de los datos. | 49 |
| X. RESULTADOS..... | 50 |
| 1. Distribución de casos según variables demográficas | 51 |
| 2. Distribución de casos según parámetros Bacteriológicos..... | 52 |
| 2.1 Distribucion de casos según resultados de baciloscopia. | 52 |
| 2.2 Distribución de casos según resultados de cultivo..... | 53 |
| 3. Evaluación de resultados según parámetros clínicos. | 55 |
| 3.1 Distribución de casos según evolución clínica por índice predictor de riesgo de mortalidad TBScore. Análisis cualitativo | 55 |
| 3.2 Distribución de casos según evolucion clinica por promedio de indice predictor de riesgo de mortalidad TBScore. Análisis cuantitativo. | 56 |

| | |
|---|----|
| 3.3 Distribución de casos según valor de Hemoglobina sérica..... | 57 |
| 3.4 Distribución de casos según promedio de hemoglobina..... | 58 |
| 4.0 Distribución de casos según parámetros nutricionales..... | 59 |
| 4.1 Distribución de casos según promedio de peso..... | 59 |
| 4.2 Distribución de casos según peso en Kilogramos (Kg)..... | 60 |
| 4.3 Distribución de casos según índice de masa corporal. Análisis cuantitativo..... | 61 |
| 4.4 Distribución de casos según clasificación de índice de masa corporal. Análisis Cualitativo | 62 |
| 4.5 Distribución de casos según promedio de Índice de masa corporal (IMC). | 63 |
| 4.6 Distribución de casos según Circunferencia Media de Brazo (CMB) (mm)..... | 64 |
| 4.7 Distribución de casos según promedio de Circunferencia Media de Brazo (CMB) en mm..... | 65 |
| XI. LIMITANTES DEL ESTUDIO..... | 66 |
| XII. DISCUSIÓN..... | 67 |
| XIII. CONCLUSIONES | 71 |
| XIV. RECOMENDACIONES | 72 |
| XV. ANEXOS | 73 |
| Anexo 1. FACTURA COMPROBANTE DE COMPRA DE MEDICAMENTO..... | 73 |
| Anexo 2. CERTIFICADO DE ANALISIS TOCOFEROL | 74 |
| Anexo 3. CERTIFICADO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA | 75 |
| Anexo 4. CERTIFICADO DE ANALISIS DE ÁCIDO ASCÓRBICO..... | 76 |
| Anexo 5. CERTIFICADO DE ANALISIS DE PLACEBO..... | 77 |
| Anexo 6. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (página 1)..... | 78 |
| Anexo 6. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (Página 2) | 79 |
| Anexo. 7 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO | 80 |
| Anexo 8. HOJA INFORMATIVA..... | 81 |
| Anexo 9. ACTA DE APROBACION DE COMITÉ NACIONAL DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD | 82 |
| XVI. BIBLIOGRAFIA..... | 83 |

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis pulmonar es una de las tres principales causas de muerte a nivel mundial de tipo transmisible. Es una de las enfermedades más temidas en el mundo y aproximadamente una tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)¹.

Según datos de la Organización mundial de la salud, la tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades transmisibles más mortales. Se calcula que para 2013 contrajeron la enfermedad 9 millones de personas de las cuales 1,5 millones fallecieron.² En El Salvador durante el 2013 se detectaron 1,413 casos nuevos de tuberculosis pulmonar (TB pulmonar) baciloscopía positiva (Bk+), obteniendo una tasa de 22.5 por 100,000 habitantes³.

Existen factores determinantes en la mortalidad de TB pulmonar. Para el año 2000, Elvina Karyadi y col, plantearon la malnutrición como un factor de riesgo para desarrollar tuberculosis pulmonar aumentando la morbimortalidad de la misma, en un estudio de casos y controles⁴. Vijayamalini y Manoharan demostraron que el daño que causa *M. tuberculosis* a nivel pulmonar es ocasionado por los radicales libres de oxígeno (ROS) causados por los fagocitos, producto de la degradación de los microorganismos, que a la larga ocasiona daño en la membrana de los eritrocitos, llegando hasta grados avanzados de fibrosis pulmonar, a su vez afirman que los niveles de α -tocoferol y ácido ascórbico se encontraron significativamente disminuidos en pacientes con TB pulmonar en comparación con sujetos sanos ($P < 0.001$)¹.

En El Salvador el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) no incluye micronutrientes como α -tocoferol y Ácido ascórbico, conocidos ya como dos antioxidantes potentes con respaldo científico, lo que conlleva a la siguiente interrogante.

¿Qué efectos se obtienen al añadir el antioxidante α -Tocoferol vs la adición del antioxidante ácido ascórbico en el tratamiento antifímico de pacientes con TB Pulmonar caso nuevo Bk+ y que repercusiones tiene en el estado nutricional de dichos pacientes?

II. JUSTIFICACION

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa prevenible y curable, al recibir un diagnóstico temprano y recibir tratamiento completo, los pacientes dejan rápidamente de ser contagiosos y acaban curándose. Según la OMS en 2013, 9 millones de personas desarrollaron la enfermedad, y 1.5 millones fallecieron. Entre los años 2000 y 2013, un estimado de 37 millones de vidas fueron salvadas mediante un diagnóstico y tratamiento efectivo. El bacilo tuberculoso posee tasas espontáneas y predecibles de mutaciones cromosómicas que le confieren resistencia a los agentes antimicrobianos⁵.

El surgimiento de la resistencia a las drogas se produce debido a mutaciones al azar preexistentes en las poblaciones de bacilos, así se puede afirmar que las mismas no son secundarias a la exposición de los medicamentos; es por esto que en la actualidad el campo de las ciencias médicas ha invertido en la investigación de nuevos esquemas de tratamiento y micronutrientes coadyuvantes para evitar la persistencia y promover la rápida eliminación del bacilo en pacientes Bk positivos. Se han realizado diferentes ensayos clínicos en los cuales se ha determinado que el estado nutricional de pacientes con tuberculosis pulmonar juega un importante papel en la recuperación y curación completa de la enfermedad⁶.

En específico los micronutrientes como el ácido ascórbico (Vitamina C) y tocoferol (Vitamina E) han sido recientemente descubiertos con propiedades antioxidantes no enzimáticas que al ser utilizados en conjunto con el tratamiento bactericida, reducen la concentración de bacilos en esputo en un tiempo menor al que normalmente lo hace el tratamiento antituberculoso y reportándose además menores recidivas. En el presente estudio se desea determinar si existe un beneficio significativo del uso de dichos micronutrientes y cuál de estos resulta ser más efectivo en su utilización en un ensayo clínico doble ciego con la utilización de un placebo, Vitamina C y Vitamina E coadyuvando el tratamiento antituberculoso TAES.

III. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

Madhavi y col. en India en el año 2009 realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado (n=50) estudio de cinco brazos que se llevó a cabo durante un período de 6 meses en el que los voluntarios sanos normales fueron el grupo control (n=30) y los pacientes con TB Pulmonar con cultivos de esputo positivo fueron el grupo tratado. Tres de los cuatro grupos de pacientes recibieron la suplementación de vitaminas antioxidantes: vitamina C, vitamina E o en combinación junto con tratamiento convencional, mientras que el cuarto grupo recibió tratamiento convencional solo. Las concentraciones plasmáticas de vitamina C y E fueron analizadas pre, durante y post terapia antituberculosa para establecer el papel de la suplementación oral de estas vitaminas. Para estudiar la posible interacción e influencia de las vitaminas se utilizaron otros parámetros lipídicos C-LDL y HDL-C. Los resultados reportan que en todos los pacientes de los grupos tratados las pruebas de esputo negativizaron al final de 2 meses de tratamiento. Se observó una mejoría significativa en el peso corporal de los pacientes que recibieron suplementación con vitaminas a su vez hubo un aumento significativo en el plasma de niveles de ácido ascórbico y α -tocoferol después de 6 meses de tratamiento. En el estudio no se realizó intervención directa ni indirecta en el aporte calórico del paciente⁶.

Kanchan Mohod y col. para 2011 realizaron un estudio de casos y controles, incluyendo un total de 100 casos de tuberculosis pulmonar no tratada analizando variaciones de carga bacilar, y mediciones de los marcadores de estrés oxidativo: Superóxido Dismutasa (SOD), Malondialdehido (MDA), Óxido nítrico (ON), glutatión reducido y vitamina C por métodos colorimétricos, comparándolos con mediciones en pacientes sanos (n=50). De acuerdo a la carga de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) se clasificaron los grupos como BAAR + (n = 38), BAAR ++ (n = 38) y BAAR+++ (n = 34). Los resultados obtenidos mostraron que la media de los valores de MDA en plasma fueron elevados en los tres grupos, siendo más altos en BAAR +++ (9.21 ± 1.36), todos los valores fueron estadísticamente significativos en comparación con los controles ($P < 0.01$). La media de los niveles séricos de SOD fueron bajas en todas las etapas de TB, siendo los más bajos en BAAR +++ (1.94 ± 0.54), todos los valores fueron estadísticamente significativas ($P < 0,01$) en comparación con los controles ($3,37 \pm$

0,52). De igual manera las mediciones de glutatión reducido fueron bajas en las 3 etapas en comparación con los controles ($P < 0,01$). La media de los niveles plasmáticos de vitamina C fueron bajas en todas las tres etapas de TB. Los valores fueron bajos en BAAR+ ($0,33 \pm 0,06$); esos fueron más bajos en la BAAR ++ ($0,29 \pm 0,030$) y aun menor en BAAR +++ ($0,23 \pm 0,02$) en comparación con los controles. El estudio demuestra que el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes es más pronunciado en pacientes con BAAR +++, lo que proporciona evidencia que el daño de TB pulmonar es un proceso mediado por radicales libres que a medida aumenta la carga bacilar, se somete a mayor estrés oxidativo⁷.

Ensiyeh Seyedrezazadeh y col. Realizaron un estudio doble ciego, en el cual fueron incluidos treinta y cinco pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticados mediante un frotis de esputo positivo para bacilos ácido alcohol resistente o cultivo (medio no especificado) para *Mycobacterium tuberculosis*. Se realizaron cultivos de esputo antes del diagnóstico y al final de cada 15 días, durante los dos meses de la terapia; radiografías de tórax de los pacientes eran también evaluadas. Los pacientes fueron divididos en dos grupos. Grupo I ($n = 17$) combinación recibida de vitamina E y selenio, que consto de 140 mg de Vitamina E y 200 g de selenio por día, y grupo II recibió placebo. Todos los pacientes de ambos grupos recibieron el mismo tratamiento estándar antituberculoso. Examen clínico y evaluación de los niveles de micronutrientes se llevaron a cabo antes y después de 2 meses de la intervención. En el grupo I, la eliminación de bacilos tuberculosos en el esputo se produjo antes que en el grupo II (6 semanas frente a 8 semanas, respectivamente ($p = 0,001$)). Al final del segundo y sexto mes de la terapia, la mediana de la reducción en el área de superficie de la cavidad en rayos X de tórax en el grupo I fue significativamente mayor que en el grupo II (segundo mes: 1,5 (0,0 a 4,5 vs 9,0 (4,0-18,0), $p = 0,03$, y sexto mes: 0,0 (0,0 a 2,3) vs 6,3 (1,0 a 15,8); $p < 0,05$, respectivamente). Ellos concluyeron que la vitamina E más la suplementación de selenio pueden mejorar los resultados microbiológicos y radiológicos del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar⁸.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo General

Determinar el efecto de la suplementación de tocoferol en comparación con el ácido ascórbico al Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) categoría I en primer nivel de atención, a través del seguimiento bacteriológico, clínico y nutricional de pacientes caso nuevo tuberculosis pulmonar Bk positiva.

2. Objetivos específicos

- a) Identificar si existe negativización temprana en el seguimiento bacteriológico con baciloscopía, al incorporar como suplemento único tocoferol o ácido ascórbico al Tratamiento Estrictamente Supervisado categoría I (TAES) en pacientes con Tuberculosis pulmonar Bk+.
- b) Comparar si existe diferencia en los parámetros nutricionales al incorporar como suplemento tocoferol vs ácido ascórbico al tratamiento convencional de pacientes con tuberculosis.
- c) Determinar si existe diferencia en la evolución clínica de la enfermedad al incorporar como suplemento tocoferol vs ácido ascórbico al tratamiento convencional de tuberculosis, utilizando el "TBScore" como índice predictor de riesgo de mortalidad.
- d) Comparar parámetros hematológicos de los sujetos a quienes se administre tocoferol vs ácido ascórbico para establecer diferencias.

V. PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS

H1. Hipótesis de investigación

La suplementación de tocoferol 400 UI vía oral al día en sujetos caso nuevo de tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES Categoría I en primer nivel de atención del MINSAL, produce negativización temprana en el seguimiento bacteriológico, mejoría clínica y nutricional en los pacientes, disminuyendo el índice de riesgo de mortalidad en dichos sujetos en comparación a la suplementación de 500 mg de ácido ascórbico al día en forma oral.

Ho. Hipótesis nula

La suplementación de tocoferol 400 UI vía oral al día en sujetos caso nuevo de tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES Categoría I en primer nivel de atención del MINSAL, no produce negativización temprana en el seguimiento bacteriológico, mejoría clínica y nutricional en los pacientes, ni disminuye el índice de riesgo de mortalidad en dichos sujetos en comparación a la administración de 500 mg de ácido ascórbico al día en forma oral.

VI. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL

1. Tuberculosis Pulmonar

Es una enfermedad infectocontagiosa causada por bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que manifiesta síntomas en humanos típicamente dentro de los pulmones (Tuberculosis Pulmonar), pero puede afectar otros sitios u órganos del cuerpo (TB extra pulmonar) dependiendo de factores étnicos, edad, enfermedad de base. La enfermedad se disemina por aire cuando personas infectadas expulsan la bacteria principalmente al toser. Globalmente una pequeña porción de pacientes con *M. tuberculosis* desarrollaran la enfermedad, sin embargo, esta probabilidad es mucho más alta en personas infectadas por VIH. Así mismo es más común en hombres que en mujeres, afectando principalmente adultos.⁵

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). Es ácido resistente propiedad debida principalmente a que tiene en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos causando escasa permeabilidad de la pared celular, afectando la interacción patógeno-hospedador y favoreciendo también la supervivencia de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos, esto explica además la inefectividad que muestran la mayor parte de antibióticos convencionales contra este bacilo⁹.

1.1 Epidemiología

Epidemiología de Tuberculosis pulmonar a nivel internacional

Es la segunda causa de mortalidad, de etiología infecciosa, a nivel mundial después del Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH). Según la organización mundial para la Salud (OMS) las últimas estimaciones incluidas en el reporte de tuberculosis del año 2014, 9 millones de personas enfermaron de tuberculosis en el año 2013 y 1,5 millones

murieron por esta causa. Más del 95% de las muertes por tuberculosis ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos, en 2013 se dieron 510,000 en mujeres y 80,000 muertes en niños. En América la tasa de mortalidad por tuberculosis disminuyó un 45% entre 1990 y 2012¹⁰.

Epidemiología de Tuberculosis pulmonar a nivel nacional

Datos Preliminares del Ministerio de salud de El Salvador reportan para 2013, un total de casos de tuberculosis en todas las formas de 2,129 casos nuevos de todas las formas. De este total de casos 38% se presentó en la región metropolitana y Central; Los casos de tuberculosis pulmonar Baciloscopía (Bk+) fue de 1,413¹¹.

1.2 Manifestaciones clínicas

La infección inicial suele ser asintomática, clásicamente los síntomas presentados son tos crónica, producción de esputo, pérdida del apetito, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos y hemoptisis¹².

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 días¹³.

Los síntomas y signos en pacientes con TB pulmonar se presentan en las siguientes proporciones: Tos por más de un mes (93%), pérdida de apetito (76%), disnea (68%), dolor de pecho (63%), sudoración nocturna (61%), Fiebre mayor de 38°C (54%)¹⁴.

Factores de Riesgo

Dentro de los factores más importantes en los pacientes adultos se encuentran los siguientes¹:

- VIH / SIDA
- Diabetes
- Enfermedad renal en etapa terminal
- Ciertos tipos de cáncer

- Inmunodeficiencia
- Uso de esteroides en forma crónica
- Desnutrición
- 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 enfermedad¹⁴.

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 Ghon¹.

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 VIH¹⁵. 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 hematógica 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 alvéolos¹⁶, donde los bacilos son fagocitados por los macrófagos formando fagosomas¹. 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 latente¹³. 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 calcificación¹⁷.

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 afectados¹⁸.

Factores de virulencia

Entre los factores de virulencia se mencionan factores proteicos como la proteína Hsp_x, la cual controla la latencia del *M. tuberculosis*, debido a que la sobreexpresión de la misma inhibe el crecimiento del microorganismo¹⁹.

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 gama 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 infección²⁰.

También se conocen factores de virulencia de naturaleza lipídica los cuales confieren protección, entre ellos están el lipoarabinomínano y los fosfatidilinositol manósidos, quienes contribuyen a la evasión de la respuesta inmune inhibiendo macrófagos infectados²¹.

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 pacientes²².

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 tuberculosis⁷.

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 activa²³.

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) comparándolos 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, Malondialdehido, selenio, los resultados siguientes²⁴:

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

| Parámetros | Sujetos Sanos (n=65) | Pacientes con tuberculosis (n= 50) | Valor P |
|---------------------------------|----------------------|------------------------------------|---------|
| Malondialdehido (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 |

En un ensayo clínico doble ciego por Ensiyeh Seyedresasadeh et col, se demostró que la suplementación en pacientes con TB pulmonar recibiendo tratamiento antituberculoso convencional, con Vitamina E y Selenio, conteniendo 140mg y 200mcrgs respectivamente, comparado con un grupo con antituberculosos y placebo, la eliminación del bacilo ácido alcohol resistente del esputo fue más temprana que en el grupo control (6 semanas comparadas con 8 semanas; p=0.001)⁸.

En un ensayo clínico doble ciego por Elvina Karyadi et col, en el que se compararon la evolución de medidas antropométricas como Peso, IMC, y circunferencia de antebrazo (CA), de pacientes con TB pulmonar en dos grupos, uno recibiendo suplementación con vitamina A y Zinc y el otro recibiendo un placebo, los pacientes recibiendo los micronutrientes ganaron peso y aumentaron en CA más que los pacientes del grupo control (P=0.0026)⁴.

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*²⁵.

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%²⁶, 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, permitiendo identificar al 70-80% de los casos pulmonares positivos²⁶.

- 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 bacilos²⁵. Sin embargo, la sensibilidad de esta prueba puede ser muy baja, incluso del 20 % en pacientes infectados por VIH y niños.

El cultivo de las micobacterias como herramienta diagnóstica de la tuberculosis tiene varias ventajas: es más sensible que la baciloscopia y permite hacer un diagnóstico definitivo en caso de tuberculosis con baciloscopia 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 capacitados²⁷.

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 baciloscopia 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 patología²⁸.

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: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol. En la mayoría de pacientes con baciloscopia positiva pasan a tener una baciloscopia negativa en los primeros 2 meses de tratamiento. La fase de continuación requiere un número menor de medicamento pero durante un lapso mayor de tiempo²⁹.

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 paciente³⁰. 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 tabla³².

Tabla 2. Primera Fase de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado con tratamiento. Categoría I. 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 | 2 tabletas | 3 tabletas | 4 tabletas | 5 tabletas (dosis máxima) |
| Rifampicina (R) 150 mg 8-12 mg/kg/día | | | | |
| 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)³². Llevando un total de 50 dosis como lo describe la siguiente tabla:

Tabla 3. 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

Tabla 4. Principales efectos adversos de antituberculosos³¹

| Fármaco | Reacción Adversa |
|----------------|--|
| Isoniacida | Hepatitis, polineuritis, artralgias, reacciones cutáneas |
| Rifampicina | Nauseas, vómitos, diarreas. Elevación de transaminasas y bilirrubinas, colestasis, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, s. seudogripal, erupciones cutáneas |
| Pirazinamida | Hepatitis, erupciones cutáneas, hiperuricemia, artralgias, podagra. |
| Etambutol | Neuritis retrobulbar |
| Estreptomicina | Toxicidad vestibular y auditiva, nefrotoxicidad, erupciones cutáneas y parestesias peri bucales. |
| Protionamida | Sialorrea, gastritis, síntomas digestivos, fotosensibilidad, hepatitis, ginecomastia, impotencia, polineuritis |

1.8 Monitoreo clínico de paciente con tuberculosis pulmonar

Dentro del monitoreo se debe definir términos como:

- Abandono: Inasistencia continúa a la administración de los medicamentos antituberculosos durante dos meses o más de forma consecutiva.
- Abandono recuperado con baciloscopía positiva: paciente que retorna a su tratamiento con bacteriología positiva, habiendo interrumpido su tratamiento por dos meses o más.
- 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 del año 2015 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 con baciloscopía a los 6 meses, no es necesario repetir el examen como control a los 12 meses y 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 enfermedad³².

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.⁷ 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 tricípital³³.

1.10. Medición de severidad: indicador de predictor de riesgo de mortalidad TBScore

Wejse C. y cols.³⁴ Para 2007, desarrollaron una puntuación clínica para controlar a los pacientes con tuberculosis en tratamiento y para evaluar el resultado clínico denominada “TBScore”. El TBScore 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 TBScore de 0 a 13, Tal como la siguiente tabla:

Tabla 5. Parámetros usados en el puntaje “TBScore”

| 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 TBScore al momento de la inclusión. Para los pacientes con un TBScore de ≥ 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 TBScore < 8 ($p < 0.001$). TBScore 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: ≥ 8 (Riesgo de mortalidad del 71%)

1.11 Perfil Hemático como marcador de evolución clínica en TB.

Se han descrito diversas anomalías en la biometría hemática completa (hemograma) sugerentes del diagnóstico de enfermedad pulmonar activa por M tuberculosis. La monocitosis, considerada como característica de la enfermedad, es un hallazgo inconstante cuya ocurrencia varía de 5 a 28% de los casos, Otras anomalías informadas son la anemia normocítica-normocrómica, leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis. Se ha propuesto que las anomalías hematológicas correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y que su normalización puede representar un indicador del control de la enfermedad³⁵.

En un estudio realizado en 2009 en México por Hurtado, Gilberto y Zarazúa, Marisol; donde se estudiaron 55 pacientes con tuberculosis pulmonar activa, 29 (53%) del género masculino y 26 (47%) del femenino; 43.6% presentaron anemia normocítica-normocrómica, El valor promedio de leucocitos fue de 10,137 mm^3 (rango 2,200-18,800). El 60% de los pacientes tuvo recuento leucocitario dentro de límites normales, 36% presentaron leucocitosis, el 53% de los pacientes mostraron neutrofilia, y el valor medio de plaquetas fue de 540,000 mm^3 . Respecto a los parámetros hematológicos, variable principal de este estudio, los mayores porcentajes de pacientes con anomalías hematológicas fueron: anemia de tipo normocítica-normocrómica, leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis que correlacionan con lo informado en la

bibliografía, donde se menciona, las anomalías hematológicas como hallazgos frecuentes en pacientes con tuberculosis pulmonar activa³⁶.

2. Tocoferol

2.1 Composición Química

El Tocoferol o vitamina E es una familia de compuestos poliprenoides. La vitamina E en estado natural tiene ocho diferentes formas de isómeros, cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. Todos los ocho isómeros tienen un anillo aromático, llamado cromano, con un grupo hidroxilo y una cadena poliprenoide. Si la cadena poliprenoide es saturada corresponderán a los tocoferoles y si es insaturada, a los tocotrienoles. Existen dos formas alfa α , beta β , gamma γ y delta δ para ambos isómeros (tocóferoles y tocotrienoles), y se determina por el número de grupos metílicos en el anillo aromático³⁷.

2.2 Farmacocinética y farmacodinamia

La vitamina E es el más importante antioxidante liposoluble de las células. Localizada en la parte lipídica de las membranas biológicas, protege los fosfolípidos del ataque de los radicales libres. La vitamina E secuestra los radicales libres reduciéndolos a metabolitos menos activos. Forma parte de un conjunto de factores del sistema de defensa antioxidante celular, sistema que incluye enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la catalasa, etc. y otros factores no enzimáticos como el ácido úrico o el glutatión. Muchos de estos factores son, además dependientes de otros nutrientes esenciales como el selenio, el zinc o el cobre. Por lo tanto, la función antioxidante de la vitamina E puede ser afectada por el estado nutricional con respecto a uno o varios nutrientes. Esto se pone de manifiesto en algunas enfermedades debidas a deficiencias graves (p.ej. miopatías o desordenes vasculares) en las que la vitamina E puede ser intercambiada por selenio³⁸.

La función antioxidante de la vitamina E y los factores que forman parte del sistema antioxidante pueden ser fundamentales para proteger a los organismos frente a

condiciones relacionadas con el estrés oxidativo como la artritis, el cáncer, las cataratas, la diabetes, etc³⁸.

Además de sus propiedades antioxidantes, la vitamina E está implicada en la función inmunológica, la transmisión intracelular de señales, la regulación de la expresión de los genes y otros procesos metabólicos. Así, el alfa-tocoferol inhibe la actividad de la proteína quinasa C, una enzima que modula la proliferación celular y la diferenciación en las células lisas musculares. También está presente en las células epiteliales que tapizan la superficie interna de los vasos sanguíneos lo que reduce la adhesión de algunos de los componentes de la sangre. Adicionalmente, aumenta la expresión de dos enzimas que inhiben la síntesis del ácido araquidónico, lo que se traduce en un aumento de la liberación de prostaciclina del endotelio, con el subsiguiente efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador³⁸.

La vitamina E se absorbe en la parte superior del intestino delgado mediante difusión micelar y, por tanto requiere de la presencia de ácidos biliares y de una función pancreática adecuada. Los derivados acetilados o esterificados de la vitamina E (p.ej. el acetato de tocoferilo) se absorben después de ser hidrolizados por esterasas de la mucosa intestinal. La absorción de la vitamina E es muy variable oscilando entre el 20 y 70%. La vitamina E absorbida es capturada por los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs) e introducida en la circulación linfática. Seguidamente, pasa al hígado donde una parte se incorpora a las HDLs³⁸.

Una vez en la circulación sanguínea, la vitamina E de las VLDLs y HDLs puede penetrar en las células mediante un mecanismo que implica una lipoproteína lipasa (para desprender la vitamina de las lipoproteínas), un receptor situado en la membrana celular y una proteína transportadora TBP (Tocopherol-Binding-Protein) que facilita el transporte intracelular de la vitamina. En las células no adiposas, el tocoferol se localiza casi exclusivamente en las membranas celulares, mientras que en los adipocitos se encuentra en la fase lipídica³⁸.

El metabolismo de la vitamina E es bastante limitado y se debe casi exclusivamente a su función antioxidante. En presencia de un radical libre ROO, el tocoferol cede un hidrógeno pasando a ser un radicala-tocoferoxilo (que es mucho más estable que cualquier otro radical libre, al deslocalizarse la carga en el anillo aromático), que pasa a tocoferilquinona biológicamente inactiva. Esta es finalmente reducida a tocoferilhidroquinona, la cual es excretada en la bilis en forma de conjugado glucurónico. Debido a su carácter lipófilo, la eliminación urinaria en condiciones normales es prácticamente nula³⁸.

2.3 Efectos adversos, contraindicaciones e interacciones.

La vitamina E es una de las vitaminas menos tóxicas conocidas. Tanto los animales como los humanos son capaces de tolerar hasta 100 veces la cantidad recomendada. Sin embargo, en dosis muy altas, la vitamina E puede antagonizar los efectos de otras vitaminas liposolubles. Los animales tratados con dosis muy altas de vitamina E muestran alteraciones de la mineralización ósea y del almacenamiento hepático de la vitamina A. El abuso de los suplementos de vitamina E puede producir hemorragias, y se ha observado una tendencia al desarrollo de ictus hemorrágico en pacientes tratados con 50 mg/día durante 6 años³⁸.

La vitamina E puede inhibir la agregación plaquetaria y antagonizar los factores de coagulación que dependen de la vitamina K. En consecuencia las medicaciones que se utilizan para evitar la coagulación (como las cumarinas) o la agregación plaquetaria, pueden producir sangrado o hemorragias si se utilizan concomitantemente con vitamina E. Aunque se desconocen las dosis de vitamina E que pueden ocasionar este efecto, algunos autores las estiman en > 400 IU/día³⁸.

El consumo de suplementos de vitamina E y de otros antioxidantes como el selenio, el beta-caroteno o la vitamina C pueden inhibir el aumento de los HDLs, las lipoproteínas más cardioprotectoras, en los pacientes tratados con estatinas o niacina⁸.

Algunos oncólogos opinan que el consumo de antioxidantes durante un tratamiento quimioterapéutico puede reducir la eficacia de estas medicaciones al inhibir el daño

oxidativo a las células cancerosas. Otros, por el contrario, estiman que los antioxidantes reducirían las reacciones adversas de los fármacos antitumorales.

2.4 Usos clínicos, carencias.

Es bastante rara la deficiencia en vitamina E, y por tanto, también lo son las manifestaciones clínicas. Cuando existe una deficiencia notoria, los órganos diana pertenecen al sistema neuromuscular, vascular y reproductor. En el sistema neuromuscular, la deficiencia en vitamina E tarda entre 5 a 10 años en producir síntomas que se caracterizan por pérdida de reflejos en los tendones profundos, alteraciones en el equilibrio y la coordinación, debilidad muscular y alteraciones visuales³⁹.

En los niños prematuros con muy poco peso al nacer (< 1.500 g) puede haber deficiencia de vitamina E y la administración de suplementos puede reducir el riesgo de complicaciones en particular las que afectan a la retina. Pero, en cambio, aumenta el riesgo de infecciones.

Debido a que el tracto digestivo requiere grasas para la absorción de la vitamina E, los sujetos con síndromes de mala absorción de grasas, pueden adquirir una deficiencia en vitamina E. Los síntomas de esta deficiencia incluyen neuropatía, ataxia, miopatía esquelética, retinopatía y deficiencias de las respuestas inmunológicas. En algunos pacientes con enfermedad de Crohn, fibrosis quística o con disfunción biliar puede ser difícil o imposible la absorción de vitamina, siendo entonces necesaria la administración de formas solubles de vitamina E (como el succinato de tocoferilo-polietilenglicol-1000)

Los pacientes con abetalipoproteinemia, una enfermedad hereditaria que se traduce en una mala absorción de grasas, pueden ser necesarias grandes cantidades de suplementos de vitamina D (hasta 100 mg/kg de peso o 5-10 g/día. La deficiencia de vitamina E en la abetalipoproteinemia se traduce en debilidad muscular, neuropatías y degeneración de la retina que puede conducir a la ceguera³⁹.

Una enfermedad rara de carácter congénito es la AVED (Ataxia y deficiencia de vitamina E) que se debe a la mutación o ausencia de la proteína de transporte del α -tocoferol, una proteína de 278 aminoácidos codificada por un gen situado en 8q13.1-q13.3. Se caracteriza por degeneración espinocerebelar, ataxia y arreflexia que se desarrolla a partir de los 13 años. La administración de 400 a 1200 UI de vitamina E mantiene unos niveles normales en sangre mejorando la función neurológica de estos pacientes.

Mucho se ha escrito acerca del potencial de la vitamina E para promover la salud y para prevenir y tratar enfermedades, en particular por sus efectos antioxidantes. En efecto en las últimas dos décadas se ha comprobado un papel cada vez más importante de los radicales libres en la inflamación, agregación plaquetaria, cáncer y envejecimiento en general y de los productos capaces de neutralizar estos efectos³⁹.

En el caso de la vitamina E, existe una evidencia bastante consistente de su papel en las enfermedades coronarias, cáncer, alteraciones oculares, y declive de la función cognitiva.

De acuerdo con la European Food Safety Authority (EFSA) ha establecido niveles máximos de ingesta tolerables (UL) para la vitamina, que se resumen en la siguiente tabla⁴⁰.

Tabla 6. Niveles máximos de ingesta tolerables de Tocoferol.

| Edad (años) | UL (mg/día) |
|--------------------|--------------------|
| 1-3 | 100 |
| 4-6 | 120 |
| 7-10 | 160 |
| 11-14 | 220 |
| 15-17 | 260 |
| Adultos | 300* |

3. Tocoferol y Tuberculosis

Se sabe que los macrófagos eliminan la mycobacteria cuando son activados por interferón (IFN)- γ , producido por los linfocitos T, sin embargo el bacilo resiste y sobrevive dentro de los macrófagos, lo cual lleva a la fase activa de la enfermedad. La Mycobacteria evita la maduración del fagosoma e inhibe la presentación del antígeno bacteriano, suprime la apoptosis del macrófago y modula la producción de citoquinas, como el IL-10, TGF- β , quienes a su vez inhiben la producción del IFN- γ por las células T y la activación del macrófago. La desnutrición es una importante causa de inmunodeficiencia de micronutrientes incluyendo antioxidantes, aumentando el riesgo de TB en países en desarrollo. El estado nutricional de los pacientes influye de manera importante en la modulación de la respuesta inmune. La Vitamina E juega un papel tanto como inmuno-modulador, así también como el principal antioxidante lipofílico intracelular en la fisiología natural del tejido pulmonar, lugar donde reside la Mycobacteria⁴¹.

La vitamina E o Tocoferol en su papel de inmuno-modulador ha demostrado aumentar la proliferación de Linfocitos T, la producción de IL-2, de IFN- γ , y de disminuir las concentraciones de PGE₂; el tocoferol también aumenta la expresión de genes celulares como la Ciclina B, Cdc2 y Cdc6, que son parte importante en el ciclo regulador y regenerador de las células T⁴⁰.

3.1 Deficiencia y efectos de tocoferol 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 M. Vijayamalini et col. en 2004 analizaron muestras de sangre de pacientes con tuberculosis pulmonar y controles (sanos) midiendo la concentración de antioxidantes como, glutatión, vitamina e y c; 60 sujetos fueron analizados, 30 con TB y 30 sanos. Encontrando que dichos componentes se encuentran disminuidos en pacientes con TB pulmonar ($P=0.001$)¹.

En un estudio realizado en 2006 por Ensiye Seyedrezazadeh et col. En un ensayo clínico doble ciego, donde se comparó la efectividad de suplementar Vitamina E y

Selenio en un grupo de pacientes con TB pulmonar recibiendo tratamiento antituberculoso convencional en Irán, vs un grupo control, recibiendo placebo. Se demostró que el tiempo de negativización de BK, parámetros antropométricos de nutrición y estado pulmonar radiológico mejoro más temprano que en pacientes recibiendo placebo ($P=0.03$)³⁹.

Se ha demostrado que la vitamina E por su carácter antioxidante ayuda además a reducir la hepatotoxicidad producida por los medicamentos antituberculosos Isoniacida y Rifampicina. Está claro que durante el metabolismo de estos dos medicamentos en el hígado, se forman muchos reactivos intermediarios que son radicales libres de Oxígeno. Se ha encontrado hallazgos que el Tocoferol es extremadamente efectivo detoxificando radicales libres de varios tejidos, además de inhibir la peroxidación lipídica en el hepatocito. En un estudio realizado por Vandana Tayal et col en 2007, al suplementar con dosis de Tocoferol de 50mg/kg de peso junto con las drogas antituberculosas, se observó una menor elevación de enzimas hepáticas AST y ALT comparado con un grupo control ($P=0.02$)⁴².

4. Ácido Ascórbico

4.1 Composición química

El ácido ascórbico es una lactona de seis carbonos que es sintetizado a partir de la glucosa en el hígado de la mayoría de los mamíferos , pero no por los seres humanos, Estas especies no tienen la enzima gulonolactona oxidasa, que es esencial para la síntesis del precursor de ácido ascórbico inmediato 2-ceto-L-gulonolactona. El ADN que codifica para gluconolactona oxidasa ha sido objeto de mutación sustancial, dando como resultado la ausencia de una enzima funcional. En consecuencia, cuando los seres humanos no ingieren vitamina C en su dieta, un estado de deficiencia se produce con un amplio espectro de clínica manifestaciones⁴³.

4.2 Farmacocinética y farmacodinamia

La vitamina C es un donador de electrones y por tanto una agente reductor. Todas las acciones fisiológicas y bioquímicas conocidas de la vitamina C se deben a su acción

como un donador de electrones. Ascórbico ácido dona dos electrones de un doble enlace entre el segundo y tercer carbono de la molécula de 6 carbonos³⁷.

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 hierro⁴⁴.

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 1250mg⁴⁵.

4.3 Efectos adversos y contraindicaciones

La dosis recomendada de vitamina C es 90 mg al día en hombres y 75 mg al día en mujeres³⁹. Los efectos adversos usualmente inician a dosis de 30 mg/kg tanto en adultos como en niños, siendo los síntomas gastrointestinales los más comunes⁴⁶.

Entre las contraindicaciones se encuentra la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, ya que se ha demostrado el desarrollo de hemolisis ocasionando a la larga daño renal. A su vez se ha demostrado que el tratamiento con altas dosis de vitamina C ocasiona litiasis renal, debido a la conversión de parte del ácido ascórbico en oxalato⁴⁷.

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 raros⁴⁷.

4.4 Usos clínicos, carencias e interacciones.

El ácido ascórbico tiene distintos usos terapéuticos, se mencionan⁴⁸:

- 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 fármacos⁴⁹:

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 indinavir⁴⁴.

5. Tuberculosis y Ácido Ascórbico.

5.1. Efectos de la Vitamina C en Mycobacterium tuberculosis.

Se ha demostrado que el ácido ascórbico puede alterar los índices de respuesta inmune en seres humanos, se ha encontrado altos niveles en macrófagos y linfocitos T. Tassadu y col. para 2012, demostraron que el ácido ascórbico disminuye la presencia de daño hepático ligado a la Rifampicina. 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.

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 enfermedad⁵⁰. 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 micro Moles 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, generando una reacción de dismutación produciendo peróxido de hidrogeno, el cual reacciona posteriormente con los iones ferroso formando radicales hidroxilo a nivel intracelular⁵¹.

5.2 Deficiencia de vitamina C en pacientes con tuberculosis.

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 ± 10.0 kg los sujetos que se les adiciono vitamina C y el 45.50 ± 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 ± 9.0 Kg) en comparación a la terapia antituberculosa sola (47.00 ± 10.0 Kg) y en valor de hemoglobina sérica (15.35 ± 1.15) contra el grupo control (13.50 ± 0.60). En el estudio no se realizó intervención directa ni indirecta en el aporte calórico del paciente⁹.

VII. METODOLOGIA

1. Tipo de estudio

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

2. Población

Población Diana: Pacientes caso nuevo de tuberculosis pulmonar Bk+ inscritos en la estrategia TAES categoría I que recibieron tocoferol o Ácido ascórbico o Placebo en primer nivel de atención.

Población accesible: Pacientes caso nuevo de tuberculosis pulmonar Bk+ inscritos en la estrategia TAES categoría I que recibieron tocoferol o Ácido ascórbico o Placebo en UCSF de región metropolitana y central, durante el periodo de mayo 2015 hasta enero 2016.

3. Muestra

3.1 Marco muestral: listado de pacientes de UCSF de regiones metropolitana y central inscritos en el TAES por primera vez 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: muestreo no probabilístico consecutivo estricto. Sin embargo para la asignación de los sujetos a los diferentes brazos del estudio se aplicó un 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 de 38%, con el

porcentaje de no expuestos positivos del 3% que lanza el programa, para un intervalo del 95% con un poder de la muestra del 80%, y una relación 1:1 sin el factor de corrección estimado por Fleiss, se necesitaron 20 sujetos para cada brazo del estudio (ver figura 1).

Figura 1. Calculo estadístico para el tamaño de la muestra

| OpenEpi | | | |
|--|---------------|---------------|----------------------|
| Introducir datos | Resultados | Ejemplos | Ayuda |
| Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico | | | |
| 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 | | | 3 |
| Porcentaje de Expuestos positivos | | | 38 |
| Odds Ratio: | | | 20 |
| Razón de riesgo/prevalencia | | | 13 |
| Diferencia riesgo/prevalencia | | | 35 |
| | Kelsey | Fleiss | Fleiss con CC |
| Tamaño de la muestra - Expuestos | 21 | 20 | 26 |
| Tamaño de la muestra- No expuestos | 21 | 20 | 26 |
| Tamaño total de la muestra | 42 | 40 | 52 |
| Referencias | | | |
| Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15 | | | |
| Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19 | | | |
| CC= corrección de continuidad | | | |
| Los resultados se redondean por el entero más cercano | | | |
| Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas. | | | |
| Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort | | | |
| Imprimir desde el navegador con ctrl-P | | | |
| o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa | | | |

4. Criterios de inclusión

- Sujeto mayor de 18 años, masculino o femenino, en control en UCSF de la región metropolitana y central previamente seleccionadas.
- Caso nuevo de tuberculosis pulmonar Bk+.
- Inscrito al TAES categoría I.

- Que deseara participar voluntariamente en el estudio y firmase el consentimiento informado.

5. Criterios de exclusión

- Pacientes con tuberculosis extrapulmonar
- Paciente con comorbilidades como VIH, cáncer, insuficiencia cardiaca, trastornos de coagulación.
- Paciente con daño renal previo o recibiendo terapia anticoagulante.
- Pacientes embarazadas o bajo lactancia materna.
- Tabaquistas de más de 20 cigarrillos al día.

6. Operativización de variables

| Variable | Definición operativa | Dimensión | Indicador |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Edad | 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 |
| Sexo | 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 |
| Procedencia | Lugar de residencia actual en los últimos 6 meses | Cualquier municipio y departamento | Hoja de afiliación de paciente en el expediente clínico |
| Peso | Pesantes o ligereza de un cuerpo expresado en kilogramos medido en báscula de pie. | Peso en kilos | Hola de recolección de datos |
| Talla | Medida antropométrica calculada a través del 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 |
| Índice de masa corporal (IMC) | 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: | El IMC se obtiene al dividir el peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado |

| | | | |
|---|--|---|--|
| | | <p>16,00-16,99 Delgadez severa: <16,00 Normal: 18.5- 24.99 Sobrepeso: ≥25.00 Preobeso: 25.00-29.99 Obesidad ≥ 30.00 Obesidad leve: 30,00 - 34,99 Obesidad media: 35,00 - 39,99 Obesidad Mórbita: ≥40,00</p> | |
| Circunferencia media del brazo | 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) |
| Severidad y riesgo de mortalidad del TBScore | 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 años determinada por el puntaje TBScore |
| Perfil Hemático | Determinación de valores de hemoglobina. | Valor normal en hombres: 14-16 g/dl Valor normal en mujeres: 12-14 g/dl | Resultados de hemograma. |
| Baciloscopia | Presencia o ausencia de bacilos ácido-alcohol resistente, coloreados con tinción de Ziehl-Neelsen observados microscópicamente a los 2 y 6 meses de tratamiento. | Positiva: +/+/+++ Negativa: - | Resultado de baciloscopia reportado a los 2 meses (culminación primera fase) según hoja PCT-3 del expediente del paciente. |
| Cultivo | Presencia o ausencia de crecimiento bacteriano determinado por laboratorio central por el método de Löwenstein-Jensen | Positivo: : +/+/+++ Negativo | Resultado descrito según hoja PCT-3 del expediente del paciente. |
| Fracaso y/o abandono | Fracaso terapéutico: Paciente que persiste con baciloscopia positiva al inicio del quinto | Porcentaje de Fracaso o abandono en cada uno de los grupos | Porcentaje de fracaso= $\frac{\# \text{ total de sujetos}}{\# \text{ de sujetos con Bk}}$ |

| | | | |
|--|---|--|---|
| | mes ó más de tratamiento. Abandono: Inasistencia continúa a la administración de los medicamentos antituberculosos durante dos meses o más de forma consecutiva | | positivo Porcentaje de abandono= <u># total de sujetos</u> # de sujetos que abandonaron tratamiento |
|--|---|--|---|

7. Validación y fiabilidad del protocolo.

Para asegurar la fiabilidad y validez de la investigación se realizó un seminario y taller con la finalidad de capacitar a los referentes del Programa de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias de las 33 Unidades Comunitarias de Salud Familiar (UCSF) involucradas en el estudio, dicho taller teórico-práctico fue dirigido al médico coordinador, licenciada en enfermería y médico encargado del programa, exponiendo el protocolo completo, la papelería a utilizar, la logística para el enrolamiento de los sujetos y la capacitación en la toma adecuada de medidas antropométricas, haciéndose entrega de los frascos asignados a cada establecimiento, según muestreo aleatorio simple.

8. Rol del personal en la recolección de datos.

- Médico de la UCSF referente del programa: Tamizaje de los criterios de inclusión y exclusión, presentación de hoja de informativa y consentimiento informado además del enrolamiento del sujeto; evaluaciones del examen físico para efectos de TB Score y llenado de papelería para solicitud de Baciloscopía y cultivo.
- Enfermera de la UCSF referente del programa: Notificación telefónica de captación de caso nuevo tuberculosis pulmonar Bk positiva al equipo investigador, llenado e identificación de la hoja de recolección de datos, toma de medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia media del brazo), apartado de exploración de síntomas de TB Score, la administración del TAES junto con la dosis de Tocoferol o Ácido ascórbico o Placebo y toma de muestra para hemograma.

- Equipo investigador: Monitoreo, evaluación y supervisión en forma presencial y telefónica de los casos enrolados, contacto para informar semanalmente la evolución de la investigación a las autoridades del Programa Nacional de Tuberculosis, visitas periódicas a las UCSF para promover la captación de sintomáticos respiratorios y resolver dudas sobre el llenado de la papelería, el enrole de pacientes y la toma adecuada de mediciones; recolección, tabulación y análisis de los datos obtenidos.

9. Adquisición de medicamentos.

El total de los gastos fueron asumidos por el equipo investigador, los medicamentos utilizados fueron comprados a la casa farmacéutica Laboratorios Suizos, S.A. de C.V. de El Salvador (Ver Anexo 1), bajo el nombre: **Vitasil E** 400 UI/cápsula de gelatina blanda, conteniendo Vitamina E Acetato con certificado de análisis físico-químico (Ver Anexo 2) y certificado de buenas prácticas de manufactura (Ver Anexo 3). **Vitasil C** 500mg de ácido ascórbico/Ascorbato de Sodio con certificado de análisis del mismo (Ver anexo 4) y **Placebo** elaborado por la misma casa farmacéutica base de Sacarosa con Aspartame, Sabor Cítrico, Color Amarillo FDYC #6 base, Estearato de Magnesio, y Dióxido de silicio con las mismas características físicas que se demuestran por certificados de análisis (Ver anexo 5).

10. Proceso de selección y recolección de datos.

10.1 La selección de los sujetos se obtuvo a través del listado de pacientes inscritos al TAES categoría I según formulario PCT-5. El personal de salud encargado del programa en UCSF fue el encargado de informar al equipo investigador vía telefónica de la inscripción de un paciente nuevo, los cuales fueron captados durante un margen no mayor de 5 días de iniciado el tratamiento. En forma consecutiva se realizó el tamizaje para determinar la probabilidad de que el sujeto entrase al estudio en base a los criterios de inclusión y exclusión, en caso de ser cumplidos el sujeto fue reclutado, se le

presentó la hoja informativa y se solicitó su autorización mediante el documento de consentimiento informado.

10.2 Una vez firmado el consentimiento informado se inició el proceso de enrolamiento a los diferentes brazos del estudio “grupo tocoferol” “grupo ácido ascórbico” y “grupo placebo”. En el cual se enumeraron 60 tarjetas; 40 tratados, 20 con el enunciado “tocoferol” y 20 con el enunciado “ácido ascórbico”; así mismo 20 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 escogieron al azar uno a uno los sobres para ser numerados en orden consecutivo del 1 al 60. Así mismo, para la asignación del sujeto a los brazos del estudio se realizó un muestreo aleatorio simple donde se elaboraron 60 tiras numeradas en una secuencia de números arábigos las cuales se encontraban en una caja sellada de la cual el paciente escogía un número al azar que corresponde a su homólogo del número de sobre.

10.3 Dicho sobre fue abierto únicamente por dos miembros fuera del equipo investigador, para mantener el ciego del personal que administraba la tableta placebo o tocoferol o ácido ascórbico, al paciente y el tercer ciego del investigador que analizó la estadística de los datos, al finalizar fase 1 para efectos de tabulación y análisis de datos esta información fue codificada usando los colores rosado, morado y azul. Si el sujeto entraba en el grupo “tocoferol” se le asignó un frasco con 50 capsulas de 400 UI de tocoferol, si entraba en el “grupo ácido ascórbico” se le asignó un frasco con 50 tabletas de 500 mg de ácido ascórbico etiquetadas, escribiendo en la viñeta blanca el nombre del paciente, fecha de inicio y número de sobre escogido, sin que el personal ni el paciente supiese el contenido de las tabletas, y si entraba en el “grupo placebo” se le asignó un frasco con 50 tabletas de placebo en base de almidón, siguiendo el mismo procedimiento de etiquetación detallado anteriormente.

Tabla 7. Distribución de frascos en UCSF

| UCSF Región Metropolitana | No. Frasco |
|----------------------------------|----------------------------|
| UCSF Guadalupe | 49,4 |
| UCSF Unicentro | 26,17 |
| UCSF Apopa | 59,32,31,29,30 |
| UCSF San Miguelito | 42,39,60,24,18,25,19,41,33 |
| UCSF San Jacinto | 44, 47 |
| UCSF Ciudad Delgado | 27,21 |
| UCSF Hábitat Confien | 43,1 |
| UCSF Zacamil | 55,38 |
| UCSF Ilopango | 6,58 |
| UCSF Barrios | 13,8,36,56 |
| 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 | 48 |
| UCSF Tonacatepeque | 15,7 |
| UCSF Concepción | 57,9 |
| UCSF Santo Tomas | 45,53 |
| UCSF Popotlan | 40,23 |

| UCSF Región Central | No. Frasco |
|--------------------------------|-------------------|
| UCSF Quezaltepeque | 69,80,66 |
| UCSF Lourdes Colon | 62,67 |
| UCSF Dr. Carlos Díaz del Pinal | 73 |
| UCSF Dr. Alberto Aguilar Rivas | 78,76 |
| UCSF San Juan Opico | 65,61 |
| UCSF Zaragoza | 64,70 |
| UCSF San José Villanueva | 63 |
| UCSF Puerto de La Libertad | 79,72,77 |
| UCSF Sitio del Niño | 71,74 |

| | |
|------------------|-------|
| UCSF Ciudad Arce | 68,75 |
|------------------|-------|

10.4 Una vez asignado el paciente a uno de los brazos del estudio, los investigadores llenaron la hoja de recolección de datos (Ver anexo 6), la cual se adjuntó a la hoja PCT-7. El personal asignado (previamente capacitado) 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 fue calculado por el grupo investigador.

10.5 Posterior a las mediciones el paciente fue llevado al laboratorio clínico de dicho centro donde se tomó una muestra de sangre venosa para determinar la hemoglobina sérica, la cual fue colocada en tubos lila con el reactivo EDTA; y fue analizado en dicho laboratorio.

10.6 Así mismo, se tomó una muestra de esputo para fines de realizar cultivo de Löwenstein–Jensen, tomándose en el mismo frasco recolector de esputos para baciloscopías, siendo enviadas inmediatamente al laboratorio central transportadas en cadena de frío o manteniéndose por un período no mayor de 48 horas a temperaturas de 4 a 8°C conservando la cadena de frío. Cada envío fue acompañado por las hojas de solicitud de examen correspondiente (PCT-3) con nombre y apellido y llevando como distintivo “**estudio tocoferol y ácido ascórbico en tuberculosis**” explicando si es primera, segunda y tercera muestra.

10.7 Posteriormente el sujeto inscrito en el TAES cumplió la primera fase (50 dosis) de los antituberculosos, a los cuales se les añadió las 50 dosis de las ramas del estudio previamente asignado, cuyo control de administración se llevó en forma conjunta con la hoja PCT-7 por el personal de salud a cargo.

10.8 Una vez completadas las 50 dosis de ambos tratamientos y control se realizó nuevamente la medición de peso, talla, I.M.C., circunferencia media del brazo, TBScore, recolección de muestra de esputo y de cultivo, y toma de hemograma completo en dosis 27 y 48. Dicha información fue vertida en una hoja de datos del programa Microsoft Excel 2013 para su tabulación y análisis.

11. Consideraciones éticas y legales

11.1 Consideraciones éticas

El estudio que se llevó a cabo se basa 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 Médica⁵². Para ello, se realizó un consentimiento informado (Ver anexo 7) y se le explicó al sujeto antes de entrar al estudio, a través de la hoja informativa (Ver anexo 8) 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 ameritase su condición clínica sin sanciones que implicaran daños para su salud mental y física. Se explicaron los riesgos y beneficios en caso de ser incluido y se solventaron dudas sobre cualquier punto de la investigación.

Como seguridad a los participantes, el estudio fue presentado al Comité Nacional de La Investigación en Salud, siendo APROBADO el 26 de Agosto de 2015, Acta N°18/2015 (Ver anexo 9). 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.

Con todo lo descrito y aclarado, damos fe que se cumplieron los principios básicos que desde la perspectiva de la bioética plasmados en el informe de Belmont.

11.2 Consideraciones legales

Para la realización del estudio, los fármacos a utilizar: tocoferol, ácido ascórbico y placebo; fueron sometidos a los estándares de calidad de la Dirección Nacional de

Medicamentos (DNM) así mismo, se siguieron los lineamientos que ellos ameritaron convenientes para la adquisición de dichos medicamentos (Ver ítem 9).

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 fungió como Colaborador clínico del estudio y enlace con los establecimientos de Salud involucrados en el estudio, y el Dr. Aníbal Ayala, Colaborador técnico en investigación del Programa.

Se contó con la colaboración de la Lcda. Margarita Martínez Jefe de Laboratorio Nacional de Referencia “Dr. Max Bloch”, Lcdo. René Guevara Jefe de Bacteriología del Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (MINSAL). Región Metropolitana de Salud, epidemiólogos Dr. Marbel Alexander Magaña y Dr. Oscar Napoleón Gómez Serpas. Región Central de Salud, Coordinadora regional Dra. María Argelia Dubón, epidemiólogos Dr. Ramón David Argueta Sales y Dr. Juan Santos, así mismo con los médicos coordinadores de las 33 UCSF de ambas regiones incluidas en el estudio.

12. Análisis estadístico de los datos.

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

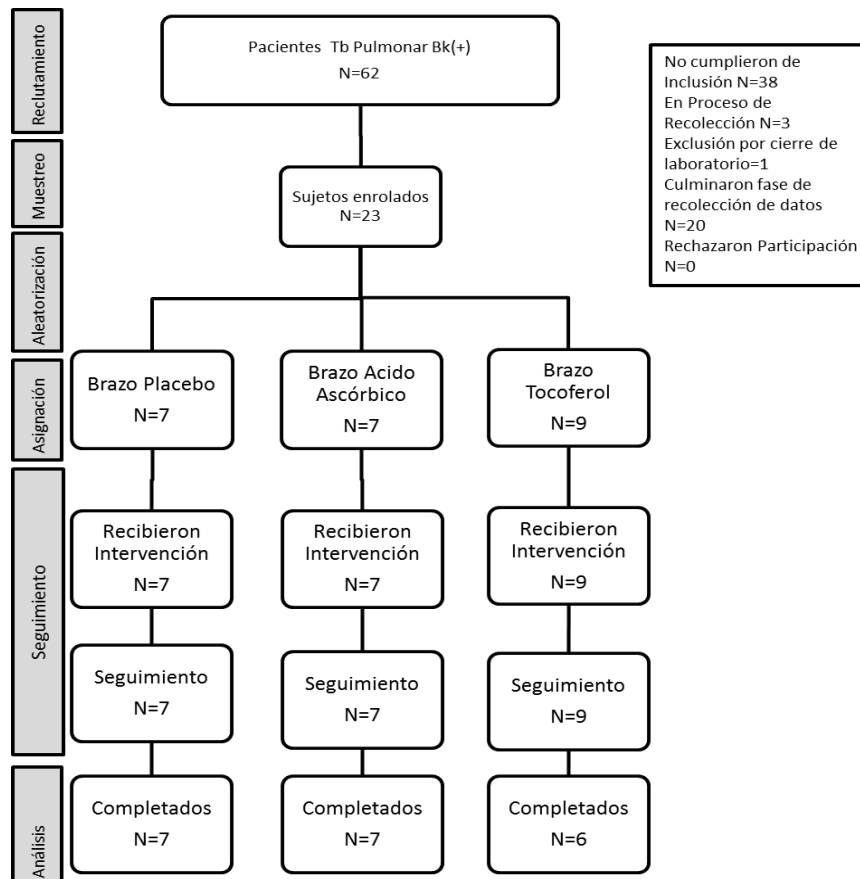
Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva uso de frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Así mismo, para el contraste de hipótesis y estadística inferencial, se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism 5.0 con el fin de obtener el Test de Normalidad de Shapiro Wilk, dependiendo de lo cual se utilizaron 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. Para la comparación de tres grupos se utilizó el test de ANOVA si la distribución es paramétrica y su homólogo kruskal wallis.

X. RESULTADOS

A continuación se presentarán datos preliminares obtenidos desde mayo 2015 hasta enero 2016, con una muestra total de 62 casos nuevos Tuberculosis Bk positivo reclutados en el estudio, sin embargo, 38 no cumplieron criterios de inclusión y 1 caso fue excluido por cierre de Laboratorio Nacional de Referencia por fechas festivas. Por lo tanto únicamente 23 casos fueron enrolados en el estudio, de los cuales 20 culminaron la fase 1 del tratamiento al momento de analizar resultados, quedando 3 casos aún en fase de recolección. **(Ver algoritmo 1)**

Al revelar la asignación aleatoria por código de colores una vez finalizada Fase 1, de los 20 sujetos enrolados, se encontró que N=6 pertenecían al brazo tocoferol (color azul), N=7 al brazo Ácido ascórbico (color morado) y N=7 al brazo placebo (color rosado)

Algoritmo 1. Proceso de muestreo y sujetos que completaron el estudio.



1. Distribución de casos según variables demográficas

| | PLACEBO | TOCOFEROL | ÁCIDO ASCÓRBICO |
|---|--|--|--|
| GRUPOS ETARIOS | 18-28 años = 0 29-38 años = 1 39-48 años = 0 49-58 años = 5 59-68 años = 1 >69 años = 0 | 18-28 años = 2 29-38 años = 1 39-48 años = 0 49-58 años = 0 59-68 años = 1 >69 años = 2 | 18-28 años = 2 29-38 años = 1 39-48 años = 2 49-58 años = 1 59-68 años = 1 >69 años = 0 |
| EDAD* | 53.1 ± 8 (37-65) | 49.7±30 (18-82) | 40.4 ± 18 (19-68) |
| SEXO** | Masculino=2 Femenino=5 | Masculino=5 Femenino=1 | Masculino=4 Femenino=3 |
| | 2:3** | 4:1** | 4:3** |
| PROCEDENCIA | 1 UCSF Nejapa 1 UCSF Popotlan 2 UCSF San Miguelito 1 UCSF Barrios 2 UCSF Apopa | 3 UCSF Quezaltepeque 1 UCSF Zaragoza 1 UCSF Sitio del niño 2 UCSF Cd Arce 2 UCSF Lourdes | 3 UCSF Apopa 2 UCSF San Miguelito 1 UCSF B. Lourdes 1 UCSF Barrios |
| *EDAD: Media ± Desviacion estandar **SEXO: Relacion Hombre Mujer | | | |

Fuente: Hoja de recolección de datos

Del total de sujetos enrolados (n=20) se encontró que, en cuanto a la **edad** el “grupo placebo” (n=7) tuvo un promedio de 53.1 ± 8 años, con un mínimo de 37 y un máximo de 65, predominando el grupo etario de 49-58 años con 5 casos (71.4%); en el “grupo tocoferol” (n=6) la edad promedio fue de 49 ± 30 años, con un mínimo de 18 y un máximo de 82, siendo el grupo etario de 18-28 y >69 años los de mayor frecuencia con 2 casos respectivamente (33.3%). El “grupo ácido ascórbico” (n=7) mostró un promedio de 40.4 ± 18 años con una mínima de 19 y máxima de 68, siendo el grupo etario de 18-28 y 39-48 años los de mayor frecuencia con 2 casos respectivamente (28.5%). En cuanto al **sexo** en el “grupo placebo” predominó el sexo femenino sobre el masculino con 5 casos (71.4%) estableciendo una relación de hombre/mujer de 2:3, mientras que en el “grupo tocoferol” predominó el sexo masculino con 5 casos (83.3%) con una relación hombre/mujer de 4:1, al igual que en el “grupo ácido ascórbico” donde predominó el sexo masculino sobre femenino con 4 casos (57.1%) con una relación hombre/mujer de 4:3. En base a la distribución de casos según **procedencia**, en el

“grupo Placebo” el 28% provenían de UCSF Apopa y UCSF San Miguelito con 2 casos cada una, mientras que en el “grupo tocoferol” el 33% (3 casos) provenía de UCSF Quezaltepeque, seguido del 22% correspondiente a las UCSF Ciudad Arce y UCSF Lourdes con 2 casos respectivamente, en el “grupo ácido ascórbico” el 42% (3 casos) provenían de UCSF Apopa seguido de 28% (2 casos) provenientes de UCSF San Miguelito.

2. Distribución de casos según parámetros Bacteriológicos

2.1 Distribución de casos según resultados de baciloscopia.

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

Fuente: Hoja de recolección de datos

En el “**grupo placebo**” (n=7) se reportaron Bk (+++) en 2 casos (28.5%) correspondiente a 10 bacilos por campo en promedio de 20 campos observados, así mismo Bk (++) en 4 casos (57.1%) correspondiente a más de 1 a 10 bacilos por campo en promedio de 50 campos observados y 1 caso de Bk (+) (14.2%) con menos de 1 bacilo por campo en promedio de 100 campos observados. En la segunda toma de Baciloscopia, correspondiente a la dosis #27, se observó una negativización del 71.4% (5 casos) con respecto a la primera toma, permaneciendo positivos 2 casos (28.6%). Todos los casos negativizaron a la dosis #48 de tratamiento.

En el “**grupo tocoferol**” (n=6) se observó Bk (+++) en 2 casos y Bk (++) de igual manera con 2 casos (33.3%) respectivamente, sin embargo el porcentaje de negativización a la dosis #27 de tratamiento fue del 83.3% (5 casos), permaneciendo Bk (+) 1 caso (16.6%), sin embargo el 100% (6 casos) negativizaron a la dosis #48. El “**grupo ácido ascórbico**” (n=7) presentó Bk (+++) en 2 casos (28.5%) y Bk (++) de igual manera con 2 casos (28.5%) y Bk (+) en 3 casos (42.8%), de los cuales el 100% negativizó a la dosis #27 manteniéndose negativos a la dosis #48.

A pesar de ser datos preliminares, se pudo evidenciar que ácido ascórbico tuvo una supremacía sobre tocoferol al negativizar el 100% de las baciloscopías a la dosis #27, mientras que el Tocoferol superó al Placebo al negativizar el 83% de las baciloscopías a la dosis #27, versus el 28.5% del Placebo que permanecieron positivas a la misma dosis.

2.2 Distribución de casos según resultados de cultivo.

| CULTIVO PLACEBO | | | CULTIVO TOCOFEROL | | | CULTIVO ÁCIDO ASCÓRBICO | | |
|-----------------|-----|-----|-------------------|------|-----|-------------------------|-----|-----|
| INICIO | #27 | #48 | INICIO | #27 | #48 | INICIO | #27 | #48 |
| (++) | (-) | (-) | (+) | (-) | (-) | (+++) | (+) | (-) |
| (+++) | (+) | (-) | (+++) | (-) | (-) | (+++) | (-) | (-) |
| (+++) | (+) | (-) | (+) | (-) | (-) | (++) | (+) | (-) |
| (+++) | (+) | (-) | (+++) | (++) | (-) | (+++) | (-) | (-) |
| (+++) | (-) | (-) | (+++) | (+) | (-) | (++) | (+) | (-) |
| (++) | (-) | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) | (-) |
| (+) | (-) | (-) | | | (-) | (+) | (-) | (-) |

Fuente: Hoja de recolección de datos

Según los datos obtenidos al cultivar las muestras de esputo utilizando el medio Löwenstein–Jensen en el “**grupo placebo**” se observaron cultivos positivos (+++) (Número de colonias incontables) en 4 casos (57.1%) seguido de cultivos positivos (++) (Más de 100 colonias) en 2 casos (28.5%) y 1 cultivo positivo (+) (De 20 a 100 colonias) (14.2%). Sin embargo el 57.1% (4 casos) negativizaron a la dosis #27 permaneciendo positivos el 42.8% en 3 cultivos (+). El 100% de cultivos negativizó a la dosis #48. En el “**grupo tocoferol**” se determinó que el 50% (3 casos) reportó cultivos positivos (+++) al inicio, seguido de un 50% restante (3 casos) reportando cultivos positivos (+); de los

cuales el 66.6% (4 casos) negativizó a la dosis #27, permaneciendo positivos 1 caso de cultivo (++) y 1 caso (+) haciendo un total de 33.2% positivos. El 100% de los cultivos negativizó a la dosis #48. En el “**grupo Ácido ascórbico**” se reportó cultivos positivos (+++) en 3 casos (42.8%) al inicio, seguido de cultivos positivos (++) en 2 casos (28.5%) y 2 casos de cultivos positivos (+). Para la dosis #27 se observó que el 57.1% (4 casos) de los cultivos negativizó, permaneciendo un 42.8% (3 casos) positivos, los cuales negativizaron en su totalidad a la dosis #48.

Se pudo evidenciar que en la inhibición de crecimiento de bacilos en los cultivos a la dosis #27, el “**grupo tocoferol**” mostro una supremacía sobre el “**grupo ácido ascórbico**” y “**grupo placebo**” al negativizar el 66.6% de las muestras, mientras que el grupo “**ácido ascórbico**” y “**grupo placebo**” se comportaron igual a la dosis #27 permaneciendo positivos un 42.8% de los casos. El 100% de los cultivos negativizó a la dosis #48 en los 3 grupos.

3. Evaluación de resultados según parámetros clínicos.

3.1 Distribución de casos según evolución clínica por índice predictor de riesgo de mortalidad TBScore. Análisis cualitativo

| TBScore | | | | | | | | |
|---------|-----|-----|-----------|-----|-----|-----------------|-----|-----|
| PLACEBO | | | TOCOFEROL | | | ÁCIDO ASCÓRBICO | | |
| INICIO | #27 | #48 | INICIO | #27 | #48 | INICIO | #27 | #48 |
| 5* | 0* | 0* | 3* | 1* | 0* | 5* | 0* | 0* |
| 6** | 2* | 0* | 7** | 2* | 0* | 2* | 0* | 0* |
| 7** | 3* | 0* | 9*** | 5* | 0* | 3* | 0* | 0* |
| 7** | 1* | 0* | 7** | 2* | 0* | 6** | 3* | 0* |
| 3* | 1* | 0* | 10*** | 4* | 1* | 5* | 3* | 2* |
| 5* | 1* | 0* | 3* | 0* | 0* | 3* | 1* | 0* |
| 4* | 0* | 0* | | | | 4* | 1* | 1* |

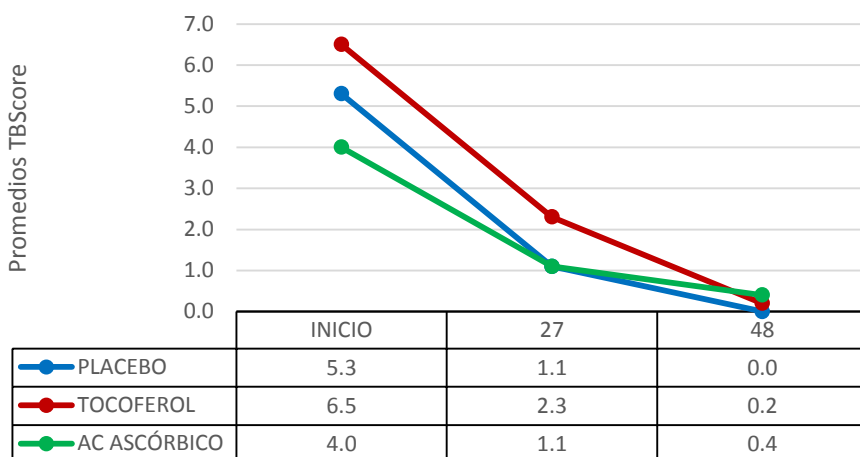
*Severidad I: 8% de riesgo de mortalidad, **Severidad II: 36% de riesgo de mortalidad, ***Severidad III: 71% de riesgo de mortalidad.

Fuente: Hoja de recolección de datos

Según los datos obtenidos a través de las mediciones de TBScore, en el “**grupo placebo**” (n=7), según medición inicial, 3 casos (42%) presentaron un riesgo de mortalidad del 36%, catalogado en severidad tipo II, los cuales a la dosis #27 disminuyeron a severidad clase I, manteniendo dicha condición a la dosis #48 en todos los sujetos. En el “**grupo tocoferol**” (n=6), se presentaron los mayores índices de severidad tipo III con un riesgo de mortalidad del 71% en 2 casos (33%) según medición inicial, así mismo 2 casos (33%) presentaron severidad tipo II, sin embargo todos los sujetos presentaron una disminución en riesgo de mortalidad a severidad tipo I a la dosis #27, manteniéndose constante a la dosis #48. En el “**grupo ácido ascórbico**” (n=7), según medición inicial solo 1 caso (14%) presentó severidad tipo II, disminuyendo a severidad tipo I en dosis #27 y manteniéndose a dosis #48.

En cuanto a la evolución clínica basada en la severidad como índice predictor de riesgo de mortalidad, en el “**grupo tocoferol**” se presentaron los casos de mayor riesgo siendo el único grupo con severidad tipo III, mostrando mejoría a severidad tipo I en la segunda medición (dosis #27), a diferencia del “**grupo ácido ascórbico**” y “**grupo placebo**” donde el mayor riesgo fue severidad tipo II evolucionando a mejora en la segunda (dosis #27) y tercera medición (dosis #48).

3.2 Distribución de casos según evolución clínica por promedio de índice predictor de riesgo de mortalidad TBScore. Análisis cuantitativo.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Según la variabilidad de los promedios de TBScore, el promedio más alto de riesgo de mortalidad se presentó en el “**grupo tocoferol**” con una media inicial de 6.5 puntos disminuyendo a 2.3 a la dosis #27, llegando a 0.2 a la dosis #48, mientras que el “**grupo Placebo**” presentó un promedio inicial de 5.3 puntos que disminuyó a 1.1 a la dosis #27 llegando a 0 puntos en la dosis #48. En el “**grupo ácido ascórbico**” se observó una media inicial de 4.0 puntos disminuyendo a 1.1 en la dosis #27 llegando a 0.4 puntos a la dosis #48.

Se pudo evidenciar que el “**grupo tocoferol**” mostró una diferencia significativa de 4.0 puntos en toda la evolución ($P=0.0020$) al igual que el “**grupo Ácido ascórbico**” que presentó una diferencia significativa de 2.9 puntos hasta el final ($P=0.0025$). Mientras

que en el “**grupo Placebo**” se observó una diferencia significativa de 4.2 puntos ($P=0.0002$) mostrando una evidente mejoría clínica, superando al “**grupo tocoferol**” y “**grupo ácido ascórbico**”.

3.3 Distribución de casos según valor de Hemoglobina sérica.

| PLACEBO | | TOCOFEROL | | ÁCIDO ASCÓRBICO | |
|------------|----------|------------|----------|-----------------|----------|
| HB INICIAL | HB FINAL | HB INICIAL | HB FINAL | HB INICIAL | HB FINAL |
| 16.3 | 16.6 | 15.4 | 15.6 | 11.4* | 11.2* |
| 8.9* | 14.9 | 10.9* | 12.3* | 14 | 14.2 |
| 10.3* | 12 | 10.2* | 12 | 13.6 | 14.6 |
| 12.2 | 14 | 12.5* | 14 | 11.6* | 12.3* |
| 14.6 | 14 | 8.7* | 11.9* | 11.2* | 12 |
| 13.1 | 12.6 | 9.3* | 10.6* | 13.3 | 14 |
| 13.2 | 13.6 | | | 14.3 | 15 |

*Presencia de anemia.

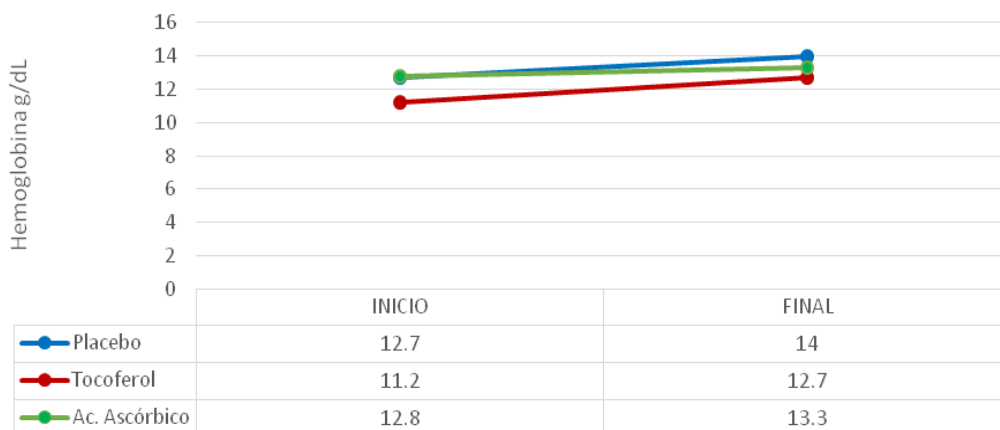
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Según datos obtenidos al determinar los valores de hemoglobina, en el “**grupo placebo**” (n=7) se evidenció que 5 sujetos (71.4%) aumentaron los niveles de hemoglobina en la medición final (dosis #48), sin embargo 2 sujetos (28.5%) descendieron. En el “**grupo tocoferol**” se evidenció que el 100% de los sujetos aumentó los niveles de hemoglobina basal a la dosis #48. En el “**grupo ácido ascórbico**” el 85.7% (6 casos) de los sujetos mostró un aumento en la medición final, y el 14.2% (1 caso) presentó descenso.

Se comprobó que el total de sujetos en “**grupo tocoferol**” mostró un aumento en los niveles de hemoglobina final con respecto a la basal, superando a “**grupo ácido ascórbico**” y “**grupo placebo**”. Sin embargo cualitativamente en base a la operativización de la variable se pudo observar que en el “**grupo tocoferol**” el 83.3% (5 casos) presentó anemia en la medición inicial, de los cuales un 40% (2 casos) evolucionaron a valores normales al final. En el “**grupo ácido ascórbico**” el 42.8% (3

casos) presentó anemia de los cuales el 66.6% (2 casos) persistió anémico a la dosis final, mientras que en el “**grupo Placebo**” únicamente el 28.5% (2 casos) presentaron anemia, resolviendo ambos casos.

3.4 Distribución de casos según promedio de hemoglobina.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Del total de sujetos enrolados (n=20) se verificó una tendencia ascendente en el promedio de hemoglobina sérica inicial con respecto a la final (dosis #48) en todos los grupos. En el “**grupo placebo**” el promedio inicial de hemoglobina fue de 12.7 g/dL elevándose hasta 14 g/dL al final. En el “**grupo tocoferol**” el promedio de hemoglobina sérica al inicio fue de 11.2 g/dL subiendo hasta 12.7 g/dL a la dosis final, y en el “**grupo ácido ascórbico**” el promedio inicial de hemoglobina fue de 12.8 g/dL ascendiendo a 13.3 g/dL.

Se comprobó una diferencia significativa ($P=0.0107$) en “**grupo tocoferol**” el cual mostró un aumento de 1.5 g/dL en el promedio de hemoglobina final con respecto a la inicial; al igual que en el “**grupo ácido ascórbico**” donde se encontró una diferencia significativa ($P=0.0116$) de 0.5 g/dL presentando mayor variabilidad. El “**grupo placebo**” mostró un incremento de 1.3 g/dL en el promedio de hemoglobina, sin embargo no hubo una diferencia significativa ($P=0.1820$).

4.0 Distribución de casos según parámetros nutricionales.

4.1 Distribución de casos según promedio de peso.



Fuente: Hoja de recopilación de datos

Según datos obtenidos en las mediciones de peso expresado en kilogramos, medido en báscula de pie, se observó que los sujetos del “**grupo placebo**” mostraron un peso promedio inicial de 60.4 kg, a la segunda medición (dosis #27) el promedio fue 60.3 kg, y en medición final (dosis #48) de 61.1 kg. En el “**grupo tocoferol**” el peso promedio inicial fue de 51.4kg, aumentando a la segunda medición a 53.4 kg, alcanzando los 55.3 kg a la dosis #48. En “**grupo ácido ascórbico**” el peso promedio inicial fue de 61kg, aumentando a 61.5 kg en dosis #27 y 62.2 kg en dosis #48.

Se pudo evidenciar que el “**grupo Tocoferol**” mostró una supremacía en comparación con los demás grupos, con una ganancia de peso significativa de 3.9 kg en toda la evolución ($P=0.0003$), en comparación con “**grupo ácido ascórbico**” que presentó una ganancia de promedio de 1.2 kg ($P=0.4373$), y en “**grupo placebo**” se reportó una ganancia de peso promedio con un valor de 0.7 kg ($P=0.8017$).

4.2 Distribución de casos según peso en Kilogramos (Kg).

| PESOS EN KILOGRAMOS (Kg) | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|------|-----------|-----------|------|------|-----------|-----------------|------|------|-----------|
| PLACEBO | | | | TOCOFEROL | | | | ÁCIDO ASCÓRBICO | | | |
| INICIO | #27 | #48 | DIF PESOS | INICIO | #27 | #48 | DIF PESOS | INICIO | #27 | #48 | DIF PESOS |
| 56 | 60 | 57.2 | 1.2 | 70 | 73 | 72.5 | 2.5 | 59 | 61 | 59 | 0 |
| 56.9 | 57 | 59 | 2.1 | 49.5 | 52 | 53 | 3.5 | 92 | 90 | 87.5 | -4.5* |
| 40 | 41 | 42 | 2 | 36.2 | 39 | 42 | 5.8 | 77 | 78 | 80 | 3 |
| 58 | 58 | 60 | 2 | 65.3 | 67 | 68 | 2.7 | 50 | 49 | 50 | 0 |
| 73 | 71 | 72.2 | -0.8* | 38 | 39.5 | 44 | 6 | 42 | 44 | 48 | 6 |
| 59 | 51 | 51 | -8* | 49.5 | 50 | 52 | 2.5 | 62 | 62 | 64.5 | 2.5 |
| 80 | 84 | 86.6 | 6.6 | | | | | 45 | 46.4 | 46.7 | 1.7 |

*Pérdida de peso en Kg

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Según la ganancia de peso en Kilogramos (Kg), se observó en el “**grupo placebo**” una pérdida de peso de 28.5% (2 casos) al final del tratamiento (dosis #48), y una ganancia de peso en el 71.4% (5 casos). En el “**grupo tocoferol**” el 100% de los sujetos presentó una ganancia de peso al finalizar el tratamiento, a diferencia del “**grupo ácido ascórbico**” en el cual se evidenció pérdida de peso en 14.2% (1 caso), el 28.5% (2 casos) mantuvo el peso final con respecto al inicial, y el 57.1% (4 casos) obtuvo una ganancia de peso a la dosis #48.

Se pudo evidenciar que el “**grupo Tocoferol**” mostró una supremacía evidente en la ganancia de peso, con 100% de aumento a la dosis #48, mientras que en el “**grupo ácido ascórbico**” y el “**grupo placebo**” verificaron pérdidas de peso aún a la dosis #48.

4.3 Distribución de casos según índice de masa corporal. Análisis cuantitativo.

| INDICE DE MASA CORPORAL | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|------|------|------------|-----------|------|------|------------|-----------------|------|------|------------|
| PLACEBO | | | | TOCOFEROL | | | | ÁCIDO ASCÓRBICO | | | |
| INICIO | #27 | #48 | DIF PTJ | INICIO | #27 | #48 | DIF PTJ | INICIO | #27 | #48 | DIF PTJ |
| 20 | 20 | 19 | -1* | 28.4 | 29.7 | 29.9 | 1.5 | 25.8 | 26.7 | 25.8 | 0 |
| 24 | 24.7 | 24.7 | 0.7 | 18.6 | 19.6 | 20 | 1.4 | 35.9 | 35.1 | 34.1 | -1.8* |
| 18.5 | 18.9 | 19.4 | 0.9 | 14.9 | 15.8 | 17 | 2.1 | 24 | 24.3 | 25 | 1 |
| 29.2 | 29.2 | 30.3 | 1.1 | 24 | 24 | 25.1 | 1.1 | 17.8 | 17.5 | 17.8 | 0 |
| 32 | 31.4 | 31.9 | -0.1* | 16.8 | 17.5 | 19.5 | 2.7 | 18.6 | 19.5 | 21.3 | 2.7 |
| 26 | 22.6 | 22.6 | -3.4* | 22.5 | 22.7 | 23.6 | 1.1 | 24 | 24 | 24 | 0 |
| 30.5 | 32 | 33 | 2.5 | | | | | 20 | 20.6 | 20.7 | 0.7 |

*Pérdida de puntaje de IMC.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Según el puntaje de índice de masa corporal (IMC), se observó en el “**grupo placebo**” una pérdida de puntos en el 42.8% (3 casos) al finalizar tratamiento (dosis #48), y una ganancia de puntaje en el 57.1% (4 casos). En el “**grupo tocoferol**” el 100% de los sujetos aumentó su puntaje de IMC al finalizar el tratamiento, a diferencia del “**grupo ácido ascórbico**” donde 14.2% (1 caso) tuvo pérdida de puntos, y ganancia en un 85.7% (6 casos).

Se pudo evidenciar que el “**grupo Tocoferol**” mostró ventaja sobre los demás grupos presentando un 100% de aumento en el puntaje de IMC a la dosis #48.

4.4 Distribución de casos según clasificación de índice de masa corporal. Análisis Cualitativo

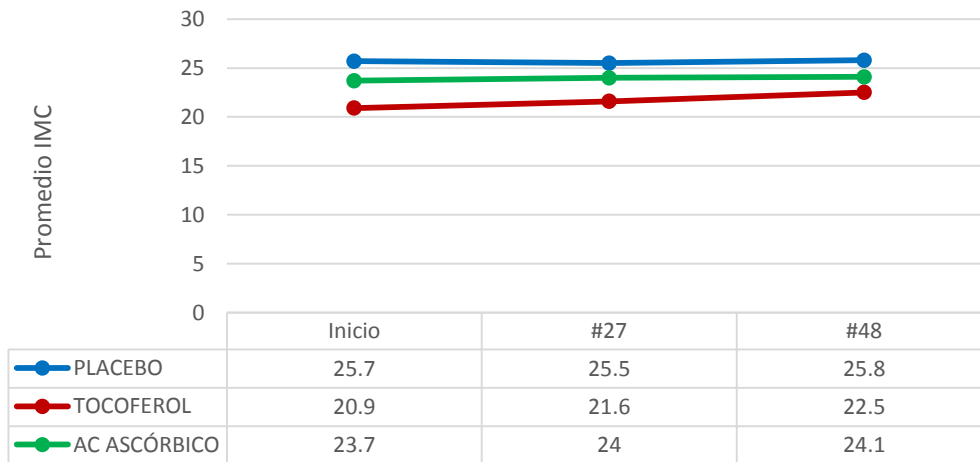
| INDICE DE MASA CORPORAL SEGÚN CLASIFICACIÓN. | | | | | | | | | |
|--|---------|-----|-----|-----------|-----|-----|-----------------|-----|-----|
| CLASIFICACIÓN | PLACEBO | | | TOCOFEROL | | | ÁCIDO ASCÓRBICO | | |
| | INI | #27 | #48 | INI | #27 | #48 | INI | #27 | #48 |
| Delgadez Severa | | | | 1 | 1 | | | | |
| Delgadez moderada | | | | 1 | | | | | |
| Delgadez leve | | | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Normal | 3 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 3 |
| Sobrepeso | 2 | 2 | | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| Obesidad tipo I | 2 | 1 | 3 | | | | | | 1 |
| Obesidad tipo II | | | | | | | 1 | 1 | |

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Según la distribución de casos por clasificación de índice de masa corporal, se evidenció que en el “**grupo placebo**” 3 sujetos con clasificación normal, 2 con sobrepeso y 2 con obesidad tipo I, de los cuales 4 finalizaron con clasificación normal y 3 con obesidad tipo I. En el “**grupo tocoferol**” se encontró 1 sujeto con delgadez severa y 1 con delgadez moderada, 3 con peso normal, y 1 con sobrepeso, de los cuales a la dosis #48 se evidenció 1 sujeto con delgadez leve, 3 normal y 2 con sobrepeso. En el “**grupo ácido ascórbico**” se presentó 1 sujeto con delgadez leve, 4 con peso normal, 1 con sobrepeso y 1 con obesidad tipo II, al finalizar 1 persistió con delgadez leve, 3 normal, 2 con sobrepeso y 1 en obesidad tipo I.

Se puede observar que solo en el “**grupo tocoferol**” se presentaron 2 casos con delgadez (severa y moderada), de los cuales 1 paso a delgadez leve y el otro a clasificación normal, caso contrario en “**grupo ácido ascórbico**” y “**grupo placebo**” donde no hubo modificación.

4.5 Distribución de casos según promedio de Índice de masa corporal (IMC).



Fuente: Hoja de recolección de datos

Según datos obtenidos en los promedios de IMC, se observó que los sujetos del “**grupo placebo**” mostraron un IMC promedio inicial de 25.7, en la segunda medición (dosis #27) el promedio fue de 25.5 y en el promedio final (dosis #48) fue de 25.8. En el “**grupo tocoferol**” el IMC promedio inicial fue de 20.9, el segundo promedio (dosis #27) fue de 21.6 , y el promedio final (dosis #48) fue de 22.5. En el “**grupo ácido ascórbico**” el promedio inicial de IMC fue de 23.7, de 24 en dosis #27 y 24.1 en dosis #48.

Se pudo evidenciar que el “**grupo Tocoferol**” mostró un aumento significativo ($P=0.0002$) de 1.6 puntos de IMC en toda la evolución, en comparación con “**grupo ácido ascórbico**” que presentó una ganancia no significativa promedio de 0.4 ($P=0.9926$), y “**grupo placebo**” que reportó una ganancia promedio no significativa ($P=0.8613$) con un valor de 0.1.

4.6 Distribución de casos según Circunferencia Media de Brazo (CMB) (mm).

| CIRCUNFERENCIA MEDIA DE BRAZO (mm) | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|-----------|-----------|-----|-----|-----------|-----------------|-----|-----|-----------|
| PLACEBO | | | | TOCOFEROL | | | | ÁCIDO ASCÓRBICO | | | |
| INICIO | #27 | #48 | DIF mm | INICIO | #27 | #48 | DIF mm | INICIO | #27 | #48 | DIF Mm |
| 240 | 270 | 267 | 27 | 310 | 325 | 325 | 15 | 280 | 281 | 281 | 1 |
| 240 | 241 | 242 | 2 | 230 | 236 | 239 | 9 | 320 | 318 | 318 | -2* |
| 225 | 225 | 227 | 2 | 205 | 210 | 213 | 8 | 250 | 260 | 268 | 18 |
| 270 | 270 | 276 | 6 | 295 | 295 | 298 | 3 | 240 | 240 | 240 | 0 |
| 280 | 276 | 278 | -2* | 190 | 210 | 240 | 50 | 250 | 250 | 252 | 2 |
| 250 | 245 | 245 | -5* | 255 | 255 | 260 | 5 | 325 | 325 | 326 | 1 |
| 365 | 365 | 365 | 0 | | | | | 270 | 275 | 275 | 5 |

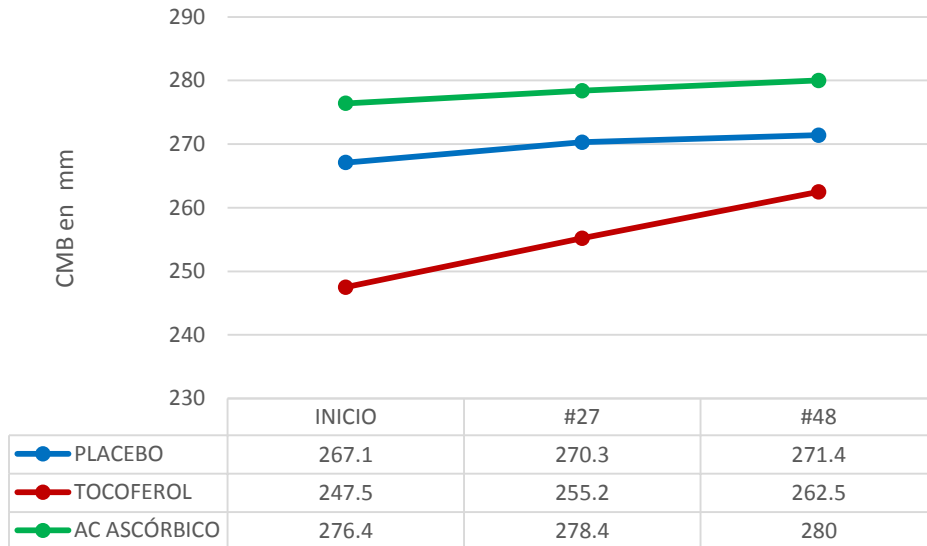
*Perdida de CMB en m.m.

Fuente: Hoja de recolección de datos

Según la distribución de casos por circunferencia media de brazo en mm, se evidenció que en el “**grupo placebo**” el 28.5% (2 casos) disminuyó la CMB, un 14.2% (1 caso) no presentó cambios y solo obtuvo ganancia el 57.1% (4 casos). En el “**grupo Tocoferol**” el 100% de los casos presentó ganancia de mm en CMB, y en el “**grupo ácido ascórbico**” se observó una pérdida del 14.2% (1 caso) y una ganancia de mm en CMB del 85.7%.

Al igual que en los resultados anteriores de parámetros nutricionales, el “**grupo tocoferol**” mostró aumento en las mediciones de la circunferencia media de brazo, medida en milímetros en el 100% de los casos, en comparación con los demás grupos, en los cuales no solo se presentó pérdida, sino una ganancia menor.

4.7 Distribución de casos según promedio de Circunferencia Media de Brazo (CMB) en mm.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Según datos obtenidos en los promedios de CMB, se observó que los sujetos del “**grupo placebo**” mostraron un CMB promedio inicial de 267.1 mm, en la segunda medición (dosis #27) el promedio fue de 270.3 mm y en el promedio final (dosis #48) fue de 271.4 mm. En el “**grupo tocoferol**” el CMB promedio inicial fue de 247.5, el segundo promedio (dosis #27) fue de 255.2 , y el promedio final (dosis #48) fue de 262.5. En el “**grupo ácido ascórbico**” el promedio inicial de CMB fue de 276.4, en dosis #27 fue de 278.4 y en dosis #48 fue de 280 mm.

Se pudo evidenciar que el “**grupo Tocoferol**” mostró un aumento pero no significativo en el puntaje de CMB en toda la evolución de 15 mm ($P=0.0522$), en comparación con “**grupo ácido ascórbico**” que presentó una ganancia no significativa promedio de 3.6 mm ($P=0.9796$), y “**grupo placebo**” que reportó una ganancia promedio con un valor de 4.3 mm no significativa ($P=0.9014$).

XI. LIMITANTES DEL ESTUDIO.

1. Retraso de aproximadamente 5 meses por las diferentes instituciones que debían aprobar el estudio, principalmente por comité de ética nacional (4 meses).
2. En consecuencia, el inicio de enrolamiento de pacientes para el brazo “Tocoferol” empezó en Octubre 2015, lo que disminuyó el tiempo para la captación del total de la muestra.
3. Debido a otras enfermedades que causaron epidemia a nivel nacional como Chikungunya, Zika, Dengue, se disminuyó la captación de Sintomático Respiratorio, en todos los establecimientos de la red incluidas en el estudio, lo que a su vez afectó el enrolamiento de sujetos al estudio.
4. Una limitación propia de los ensayos clínicos aleatorizados, son los 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.

XII. DISCUSIÓN

El estrés oxidativo ha sido extensamente estudiado como parte de la patogénesis de tuberculosis pulmonar, en el cual se produce una alta acumulación de Radicales Libres de Oxígeno y peroxidasas lipídicas que resultan en daño a tejidos. La acción de estas especies reactivas de oxígeno (ROS) es contrarrestada fisiológicamente por la función de antioxidantes no enzimáticos como los son tocoferol y ácido ascórbico, en adición de enzimas antioxidantes; debido a esto en pacientes con tuberculosis pulmonar y otras enfermedades infecciosas que causan estrés oxidativo se han reportado niveles bajos de estas sustancias (tocoferol, ácido ascórbico, glutatión, etc.) producto de la depleción de estas para combatir dicho estado de estrés, conllevando una recuperación del paciente más lenta, un mal estado nutricional, aumento de complicaciones y riesgo de mortalidad⁵³. Es por esto que en el presente estudio, que incluyó 20 pacientes con tuberculosis pulmonar Bk positivo, se evaluó la efectividad de micronutrientes como tocoferol y ácido ascórbico como suplementación al Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) en primer nivel de atención en salud, midiendo parámetros bacteriológicos, clínicos y nutricionales. En cuanto a la población incluida en general predominó el sexo masculino sobre el femenino con una relación de 1.2:1 haciendo un porcentaje del 55%; así mismo en la distribución por edades se evidenció que el grupo etario que predominó fue el de 48-58 años con una edad promedio de 47.6 ± 19.6 años con una mínima de 18 y una máxima de 82 años, según el Informe Regional de la OMS de Tuberculosis en las Américas para 2012⁵⁴, nuestros resultados son similares a lo reportado en dicho informe donde el 63% de los casos nuevos de Bk+ notificados para 2011 fueron del sexo masculino, sin embargo ellos reportan el grupo etario más afectado entre los 25-34 años y en mayores de 65, esta variante se justifica debido al amplio rango de edad que presentaron los sujetos enrolados. Ahora bien, en cuanto a la procedencia la mayoría de sujetos fueron captados por la UCSF de Apopa (5 casos), lo cual no es un reflejo de la incidencia regional de casos de TB en El Salvador, simplemente determina que ese fue el establecimiento que más sujetos incorporó al estudio. Según el estudio de García y col. en Cuba para 2013, realizaron

un estudio descriptivo en 42 pacientes con tuberculosis pulmonar Bk+ demostrando que se alcanza una negativización de Bk a los 2 meses con Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES)⁵⁵, así mismo Madhavi y col en India para 2009, realizaron un ensayo clínico de 5 brazos en los cuales administraron ácido ascórbico, tocoferol, placebo, combinados y no tratados, evidenciando que al final de tratamiento todos los grupos negativizaron a los 2 meses, no habiendo reporte de negativización temprana en baciloscopía relacionado con los fármacos implementados⁶, sin embargo en nuestro estudio se pudo evidenciar una negativización temprana a la dosis #27 al administrar junto con el TAES, 500 mg de ácido ascórbico por vía oral observado en el 100% de los casos (n=7), seguido del grupo tocoferol con una negativización del 83% (5 casos) a la misma dosis, superando en ambos casos al placebo que negativizó únicamente un 71.4% (5 casos), estos resultados concuerdan con lo encontrado en Nueva York para 2013 donde Vilchéze y col, realizaron un estudio donde describen la actividad de ácido ascórbico contra *Mycobacterium tuberculosis* mostrando el efecto esterilizador de éste in vitro en presencia de altas concentraciones de hierro donde las especies reactivas de oxígeno producen un daño al ADN de la bacteria causando su muerte, logrando esterilización a las 3 semanas, demostrando los posibles beneficios de suplementar ácido ascórbico al régimen terapéutico ya conocido⁵². En cuanto al reporte de cultivos, el presente estudio evidenció una negativización temprana en el 66.6% (4 casos) al administrar 400 UI de tocoferol por vía oral a la dosis #27 junto con el TAES, superando al ácido ascórbico y placebo donde el 57.1% (3 casos) negativizaron a esta misma dosis, esto concuerda con lo reportado para 2006 en Irán, donde Seyedrezazadeh y col. realizaron un ensayo clínico doble ciego, incluyendo 35 pacientes con TB pulmonar diagnosticada por Bk y cultivo, monitorizándolos cada 15 días durante 2 meses, siendo tratados: un grupo con Tocoferol más selenio y un grupo control con placebo, en conjunto con el TAES para ambos grupos, demostrando que en el grupo tratado los cultivos negativizaron en su totalidad a las 6 semanas, sin embargo el 35.3% presentó negativización a los 30 días, atribuido al desempeño de tocoferol como estimulador de proliferación de células T, mayor concentración de IL-2, y reductor de prostaglandina E2; y su actor como principal antioxidante no enzimático de tejido pulmonar, lo que acelera la eliminación del bacilo⁸.

Para valorar el riesgo predictor de mortalidad en los pacientes enrolados en el estudio, se utilizó el TBScore, una puntuación para controlar a sujetos con TB y valorar su evolución clínica creada por Wejse y col en 2007, validada con una muestra de 698 pacientes reportando una especificidad del 94% y una sensibilidad del 56% de riesgo predictor de mortalidad a los 18 meses³⁴, según esta escala en el presente estudio se comprobó que con respecto a la severidad en el grupo tocoferol se presentaron los casos con mayor riesgo, con una diferencia significativa ($P=0.0020$) de 4 puntos en promedio al terminar el tratamiento, así mismo el grupo ácido ascórbico logró una disminución significativa ($P=0.0025$) del puntaje inicial a 2.9 puntos en promedio al finalizar el tratamiento, mientras que en el grupo placebo la reducción en puntaje alcanzó los 4.2 puntos en promedio al finalizar con respecto a la medición inicial haciendo una diferencia significativa ($P=0.0002$), constatando que el 90% de los sujetos presentaron mejoría clínica al finalizar la primera fase mostrando similitud con la mejoría reportada en el estudio que fue del 96%.

En cuanto al perfil hemático de hemoglobina en el presente estudio se encontró que en el 100% de los sujetos tratados con tocoferol hubo un aumento significativo en el promedio de hemoglobina en 1.5 gr/dL ($P=0.0107$) a la dosis #48, así mismo la presencia de anemia se pudo constatar en el 83.3% (5 casos) en la medición inicial, los cuales a la dosis #48 de tratamiento reportaron una recuperación del 40% (2 casos), superando al ácido ascórbico quien sólo aumentó un promedio significativo de 0.5 g/dL ($P=0.0116$) a la dosis #48 y el placebo quien obtuvo un aumento promedio no significativo de 1.3 g/dL ($P=0.1820$), esto concuerda con lo reportado por Villamor y col. quienes llevaron a cabo un ensayo clínico, randomizado doble ciego, asignando dos grupos, uno recibiendo placebo y otro micronutrientes en conjunto con TAES en pacientes con Tb pulmonar, para 2008 en Tanzania, donde se demostró que la suplementación con micronutrientes, aumentó en promedio de 1.4 g/dL en el grupo tratado, de igual manera el riesgo de anemia disminuyó en un 58% en comparación con el placebo⁵⁶.

Según los parámetros nutricionales se pudo evidenciar que tocoferol mostró una supremacía en todas las cuantificaciones en comparación con los demás grupos; con

una ganancia de peso significativa de 3.9 kg en toda la evolución ($P=0.0003$), en comparación con ácido ascórbico que presentó una ganancia de promedio de 1.2 kg ($P=0.4373$), el placebo reportó menos ganancia de peso promedio con un valor de 0.7 kg ($P=0.8017$). En cuanto a índice de masa corporal, de igual manera tocoferol mostró un aumento significativo en el puntaje de toda la evolución de 1.6 ($P=0.0002$), cabe mencionar que en este grupo se presentaron 2 casos con delgadez severa y moderada, de los cuales 1 de ellos paso a delgadez leve y el otro a clasificación normal respectivamente, en los demás grupos no se observó esta mejoría. Ácido ascórbico presentó una ganancia promedio no significativa de 0.4 puntos ($P=0.9926$), y placebo que reportó una ganancia promedio con un valor de 0.1 no significativa ($P=0.8613$). Se pudo evidenciar en cuanto a la Circunferencia Media de Brazo (CMB) que ninguno de los grupos mostró un aumento significativo, sin embargo tocoferol fué el que mostró mayor aumento promedio en toda la evolución de 15 mm.

El comportamiento de los resultados se asemeja al ensayo a doble ciego de Karyadi y col, para el 2000, donde se comparó la evolución de medidas antropométricas como Peso, IMC, y circunferencia de antebrazo (CA), en pacientes con TB pulmonar dividiéndolos en dos grupos, uno tratado con suplemento multivitamínico y el otro recibiendo placebo, los pacientes tratados ganaron peso y aumentaron en CA más que los pacientes del grupo control ($P=0.0026$)⁴. Así mismo, Contreras Rojas en la síntesis de la guía OMS, “Atención y apoyo nutricional a pacientes con tuberculosis” refiere que los niveles de vitaminas A, E, C, D, y minerales como hierro, zinc y selenio, se ven reducidos en pacientes con TB pulmonar al momento del diagnóstico. Las causas del déficit de estos pueden deberse a baja ingesta dietética, y a los procesos metabólicos de la propia enfermedad, por lo que dicho estudio sugiere que la suplementación diaria puede tener un beneficio sobre la nutrición de los pacientes⁵⁷. Mientras que Bihari gupta y col. en un estudio sobre tuberculosis y nutrición en India para 2009, concluyeron que la suplementación nutricional representa un abordaje para la recuperación rápida de pacientes con TB pulmonar, y puede ser una medida efectiva para el control de TB en países en vías de desarrollo⁵⁸.

XIII. CONCLUSIONES

1. En torno a la población general el sexo que predominó fue el masculino sobre el femenino con una relación 1.2:1, el grupo etario que mas predominó fue entre 49-58 años de edad, con una edad mínima de 18 años y una máxima dd 82 años.
2. En cuanto al seguimiento bacteriológico con baciloscopía, se logró observar una negativización temprana a la dosis #27 en la totalidad de la muestra suplementada con ácido ascórbico superando al tocoferol y placebo. Sin embargo, todos los grupos negativizaron baciloscopía a la dosis #48.
3. En cuanto al seguimiento bacteriológico por cultivo Löwenstein-Jensen se evidenció que la administracion oral de 400 UI de Tocoferol logró negativizar a la dosis #27 más de la mitad de los casos, en comparacion con la administración de ácido ascórbico 500 mg VO cada día y placebo.
4. En cuanto a la evolución clínica basada en la severidad como índice predictor de riesgo de mortalidad, en el Tocoferol se presentaron los casos de mayor riesgo siendo el único grupo que presento severidad tipo III, presentando mejoría a severidad tipo I en la segunda medición (dosis #27), a diferencia del “grupo ácido ascórbico” y “grupo placebo” donde el mayor riesgo fue severidad tipo II evolucionando a mejora en la segunda (dosis #27), para la tercera medición (dosis #48) todos los grupos presentaron disminución de riesgo a severidad tipo I.
5. En cuanto a la medición de hemoglobina, se comprobó que el total de sujetos suplementados con tocoferol mostró un aumento en los niveles de Hemoglobina final con respecto a la inicial, superando al ácido ascórbico y al placebo, así mismo, en cuanto a los sujetos que presentaron anemia, los tratados con

tocoferol evolucionaron a mejoría con un mayor porcentaje de curación en comparación con ácido ascórbico y placebo.

6. En cuanto a los parámetros nutricionales, se observó que la totalidad de los sujetos suplementados con tocoferol superaron a los demás grupos, en torno a ganancia de peso, índice de masa corporal y circunferencia media de brazo a la dosis #48 del tratamiento.


7. Como conclusión general, con los datos preliminares al momento se puede observar que la administración de Tocoferol 400 UI vía oral al día en sujetos caso nuevo de tuberculosis pulmonar Bk+ adscritos al TAES con categoría I en primer nivel de atención, produce negativización temprana (dosis #27) en cultivos Löwenstein-Jensen, mejoría clínica demostrada por TB Score, aumento de hemoglobina, y mejoría nutricional en el 100% de los pacientes, en comparación con ácido ascórbico 500 mg vía oral cada día, sin embargo ácido ascórbico superó al tocoferol en la negativización temprana de las baciloscopías.

XIV. RECOMENDACIONES

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

XV. ANEXOS

Anexo 1. FACTURA COMPROBANTE DE COMPRA DE MEDICAMENTO



DISTRIBUIDORA SUIZOS

Laboratorios Suizos, S.A. de C.V.

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
Categoria: 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: 276831 | Hora: 10:57 AM |
| Unidades del pedido: 40 | Hojas: 1 / 1 |
| LLEVARA LIC RAMIREZ | |

FORMULARIO UNICO
13DS000U84668
Consumidor Final
Corr. B10 12193
RL-05
NRC. 115-5
NIT 0614-061180-002-2

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

2 BONIFICACIONES INCLUIDAS EN EL PRECIO DE VENTA

CLIENTE: JUAN DAVID BUSTILLO CRUZ

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

NRC: Giro:

Código: 18461
NIT: 06142112881329

Vendedor: JUAN GILBERTO RAMIREZ
Forma Envío: RUTA 3 - AUTOP SUR, ANTIG CUSC, MONSERRAT

Facturó: JAVALOS
Autorizó:

Términos: CONTADO
Fecha Factura: 29-MAY-15

Forma de Pago: No Despacho
No Despacho: 9017256

| PLU | EAN | CANT. | BONI | UDM | DESCRIPCION | PRECIO VENTA | % DESC | PREC NETO | Vta. No Sujeta | VENTA EXENTA | VENTA AFECTA |
|------|---------------|-------|------|-----|-----------------------------|-------------------|--------|-----------|----------------|--------------|--------------|
| 5014 | 7411002150144 | 32 | 8 | | VITASIL B-400 X 30 CAPSULAS | 53C515 V: 03/2020 | 8.72 | .00 | 8.72 | .00 | 279.16 |

Juan David Bustillo Cruz
29 Mayo 2015

NO VALE PARA EFECTOS TRIBUTARIOS

Son: DOSCIENTOS SETENTA Y NUEVE CON 16/100 DOLARES

www.labsuizo.com

Laboratorios Suizos El Salvador

@labsuizos

| | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------------------------|--|---|---------------------------|--------------------------|------------|------------|--------|--------|
| Preparado AHERRERA | Despachado | <p>1. En caso de mora se cobrará un interés del 2% mensual</p> <p>2. Todo reclamo deberá realizarse dentro de los 3 días hábiles posteriores a la recepción de la mercadería.</p> <p>3. Pagadero en Antiguo Cuscatlan, La Libertad, El Salvador</p> <p>4. Emitir cheque a nombre de Laboratorios Suizos, S.A de C.V.</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</p> <p>El C.C.F. igual o superior US\$11,426.57 Firmar y Sellar</p> | | | | | | |
| Revisado | Empacado | | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Entregado por: Nombre:</td> <td style="width: 50%;">Recibido por: Nombre:</td> </tr> <tr> <td>DUI o NIT:</td> <td>DUI o NIT:</td> </tr> <tr> <td>Firma:</td> <td>Firma:</td> </tr> </table> | Entregado por: Nombre: | Recibido por: Nombre: | DUI o NIT: | DUI o NIT: | Firma: | Firma: |
| Entregado por: Nombre: | Recibido por: Nombre: | | | | | | | | |
| DUI o NIT: | DUI o NIT: | | | | | | | | |
| Firma: | Firma: | | | | | | | | |

Duplicado- CLIENTE

Anexo 2. CERTIFICADO DE ANALISIS TOCOFEROL



CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: **VITASIL E 400 UI CÁPSULAS BUSTER X 10**

LOTE DEL PRODUCTO: **092 B 9**
FECHA FABRICACIÓN: **17-FEBRERO-2014**
FECHA EXPIRACIÓN: **FEBRERO - 2019**

| DESCRIPCIÓN | ESPECIFICACIONES | RESULTADOS |
|----------------------------|--|-------------------|
| DESCRIPCIÓN | Cápsulas de gelatina blanda, conteniendo Vitamina E Acetato. | CONFORME |
| COLOR | Amarillo pálido translúcido | CONFORME |
| OLOR Y SABOR | Característico | CONFORME |
| TAMAÑO Y FORMA | 7.5 mínimas oval | CONFORME |
| PESO PROMEDIO | 585.0 – 715.0 mg/cápsula | 676.0 mg/cápsula |
| | Contenido de la cápsula: 428.0 mg | 441.0 mg/cápsula |
| | Limites: 385.0 – 470.0 mg/cápsula | 3.79 % |
| HUMEDAD (KF) | No más de 5.0 % | 9'22" |
| DESINTEGRACIÓN AGUA A 37°C | No mas de 45 minutos | |
| CONTENIDO VITAMINA E | 360 – 480 UI/cápsula | 422.89 UI/cápsula |
| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO | Los requerimientos de uniformidad de la dosis se cumplen si el contenido del principio activo en no menos 9 de las 10 cápsulas está en el rango del 85% al 115% de lo etiquetado y ninguna unidad se sale del rango del 75% - 125% de lo especificado y la Desviación Estándar Relativa de las 10 unidades es menor o igual a 6 %. | CONFORME |
| MICROBIOLOGÍA | | |
| RECuento AEROBICO TOTAL | MÁXIMO 3,000 UFC/gr | < 10 UFC/gr |
| MOHOS Y LEVADURAS | MÁXIMO 300 UFC/gr | < 10 UFC/gr |
| E. COLI | AUSENTE | AUSENTE |
| SALMONELLA | AUSENTE | AUSENTE |
| COLIFORMES | AUSENTE | AUSENTE |

Cumple con especificaciones, Control de Calidad.

FARMACAPS S.A.



Silvia de Pinillos
Ing. Silvia de Pinillos

Anexo 3. CERTIFICADO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

| | | | |
|--|--|---|------------------|
|  | REPÚBLICA DE GUATEMALA, C.A MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL DIRECCION GENERAL DE REGULACIÓN VIGILANCIA Y CONTTROL DE LA SALUD DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y AFINES |  | |
| CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA | | | |
| Número de dictamen del certificado: 025-2014 | | | |
| Fecha de vencimiento: 07/03/2016 | | | |
| El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, en base a los artículos 7.4, 73 Y 74 del Reglamento para el Control Sanitario de Productos Farmacéuticos y Afines del Acuerdo Gubernativo 712-99, certifica que el establecimiento con: | | | |
| No DE LICENCIA SANITARIA: | 128-2012 | FECHA VENCIMIENTO: | 07/02/2017 |
| NOMBRE COMERCIAL: | FARMACAPS, S.A. | | |
| DIRECCIÓN COMERCIAL COMPLETA: | KM. 29.5 CARRETERA A ANTIGUA GUATEMALA, SAN LUCAS SACATEPEQUEZ, GUATEMALA | | |
| CATEGORÍA DE FABRICACIÓN: | FABRICAR Y EXPENDER PRODUCTOS FARMACEUTICOS EN CAPSULAS DE GELATINA BLANDA. | | |
| Está legalmente autorizado para fabricar los productos mencionados en la categoría de fabricación, las instalaciones donde se fabrican los productos están sometidas a inspecciones regulares y se aplican las Buenas Prácticas de Manufactura, por lo que se certifica que el establecimiento cumple con todos los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes en Guatemala. | | | |
| Siendo los datos de la última inspección los siguientes: | | | |
| FECHA DE INSPECCIÓN: | 07 DE MARZO 2014 | | |
| PUNTEO DE INSPECCIÓN: | 96.55 | | |
| SE HACE CONSTAR QUE EL PRESENTE CERTIFICADO TIENE VALIDEZ SI LA LICENCIA SANITARIA DEL ESTABLECIMIENTO SE ENCUENTRA VIGENTE Y QUE AL MODIFICAR LAS CONDICIONES EN EL QUE FUE AUTORIZADO O PRESENTAR DESVIACIONES DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, EL PRESENTE CERTIFICADO QUEDA CANCELADO. | | | |
| Guatemala, 12 de marzo de 2014 | | | |
| <i>M.Sc. Rocio Enriquez de Barruti</i> Coordinadora Unidad de Vigilancia, Monitoreo y Control Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines | JEFATURA | <i>Licda. Elizabeth Recinos de Posadas</i> Jefe Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines | |
| Coordinador de la Unidad de Vigilancia, Monitoreo y Control Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines | | Jefe del Departamento de Regulación y control de Productos Farmacéuticos y Afines | |
| OPERADO POR: MILDRED MONZÓN | | | |
| ModF:10062010 | | | V.20042009-sjbea |

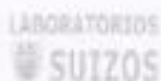
Anexo 4. CERTIFICADO DE ANALISIS DE ÁCIDO ASCÓRBICO



ARNET PHARMACEUTICAL CORP.
2525 Davis Road, Suite 330, Davis, Florida 33317
ANALYTICAL REPORT

| PRODUCT | Order Number | Lot Number | Lot Control # | Mfg. Date | Exp. Date | |
|--|----------------------------------|--------------------|------------------------------------|-------------|--------------|-------------|
| CHRYSLER VITAMIN C MARCH 2014 | 782 | 40041 | 40041 | 06/2014 | 06/2017 | |
| DESCRIPTION Orange Flavored Tablets | Theoretical Strength(s) 50 | Strength(s) 500 | Theoretical Strength(s) 1000 | | | |
| INGREDIENTS | CAPSULE CLASS | | TABLET | TABLET | TABLET | |
| TABLET (in Accordance with or Subject Approval) | 500 mg | 20-250 | 200-250 | 112-50 | 257-500 | |
| OTHER TESTING | | | | | | |
| General Weight | Specification | Result | % Theoretical | | | |
| Weight Variance (%) | ± 5% | ± 0.2% | 100.0% | | | |
| Appearance | Matched/Identical | Conform | | | | |
| Disintegration | Yes | Yes | | | | |
| MICROBIOLOGICAL RESULTS | | | | | | |
| | Yeast | Mould & Mold | F. coli | Enterococci | Streptococci | Pseudomonas |
| Yeast | <100 cfu/g | <100 cfu/g | Negative | Negative | Negative | Negative |
| Mould | <100 cfu/g | <100 cfu/g | Negative | Negative | Negative | Negative |
| Created by: <i>Adrian de la Cruz</i> Date: <i>06/13/14</i> | | | | | | |

Anexo 5. 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 400.0 mg Ascorbo FDYC 80 Base .0.04 mg Estearato de Magnesio . 6.0 mg Diosido de Silicio . 5.0 mg Aspartame 3.5 mg Sabor Citrico 0.05 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. Delia Mardos | | | JEFE DEL DEPARTAMENTO Licdo. Manuel Osorio |

Anexo 6. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (página 1)

“Efectividad de la suplementación de tocoferol en comparación con ácido ascórbico al tratamiento convencional de caso nuevo tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva en primer nivel.”

García Z., Díaz E., Vaquero C., Garay J.

Nombre del Paciente: _____ NUMERO DE SOBRES

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 | Punt . | Ini cio | Dosis 27 | Dosis 48 | Parámetro/Mes | Inicio | Dosis 27 | Dosis 48 |
|--|-----------|------------|-------------|-------------|--|--------|-------------|-------------|
| Tos en últimos 15 días | 1 | | | | Fecha exacta de iniciar TAES | | | |
| 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 Lpm | 1 | | | | Baciloscopia | | | |
| Temperatura Axilar >37 grados centígrados. Medido con termómetro de mercurio | 1 | | | | Cultivo de esputo | | | |
| Hallazgo positivo a la auscultación | 1 | | | | Hemoglobina Sérica | | | |
| 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 6. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (Página 2)

“Efectividad de la suplementación de tocoferol en comparación con ácido ascórbico al tratamiento convencional de caso nuevo tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva en primer nivel.”

García Z., Díaz E., Vaquero C., 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:

Cita de evaluación de BK a los 2 mes

Anexo. 7 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Efectividad de la suplementación de tocoferol en comparación con ácido ascórbico al tratamiento convencional de caso nuevo tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva en primer nivel.”

Después de haber leído y 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 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 serán totalmente asumidos por las partes implicadas en el estudio y, como donante de la muestra de sangre no tiene ninguna responsabilidad en este hecho.

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 los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin que consten los datos personales de los donantes.

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. Zayra García (Investigador Principal). Su petición será atendida de forma inmediata y en último caso se destruirán las muestras de sangre que facilitó. Con la firma de esta hoja de consentimiento, da su permiso para la utilización de las muestras de sangre en este estudio de investigación.

San Salvador, de de 2015

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 8. HOJA INFORMATIVA

“Efectividad de la suplementación de tocoferol en comparación con ácido ascórbico al tratamiento convencional de caso nuevo tuberculosis pulmonar baciloscopía positiva en primer nivel.”

García Z., Díaz E., Vaquero C., 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 suplementación de vitamina E y C en la nutrición y estado clínico de pacientes con tuberculosis que están recibiendo la estrategia TAES en primer nivel de atención.

Se realizará un estudio clínico controlado de intervención terapéutica fase IV aleatorizado a doble ciego, utilizando Vitamina E o C, los cuales son suplementos nutricionales que ya cuenta con estudios necesarios para poder ser comercializado a nivel nacional e internacional. Recientemente diferentes estudios han descubierto un efecto coadyuvante con el tratamiento Antibiótico utilizando estas vitaminas, presentando una mejoría clínica más rápida que utilizando el tratamiento convencional por sí solo.

En caso de que usted decida participar recibirá una pastilla más al tratamiento que recibe para curar la tuberculosis, sin embargo usted tiene un 33.3% de posibilidades de que esa pastilla sea vitamina E, Vitamina C u otra pastilla que no contenga ningún componente curativo o dañino para su salud, así mismo usted puede retirarse en cualquier momento, sin que esto implique la suspensión del tratamiento propio de la enfermedad.

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, se tomarán muestras de sangre y flema al inicio y a los 2 meses de recibir el tratamiento.

Se pretende que con la vitamina E o C junto con las medicinas de tuberculosis, usted recupere peso, note una pronta mejoría en su salud y que usted se cure totalmente más rápido de tuberculosis en comparación a los que reciben únicamente el tratamiento normal ofrecido por el MINSAL.

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 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.

Anexo 9. ACTA DE APROBACION DE COMITÉ NACIONAL DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

| | | |
|--|---|---|
|  <p>Comité Nacional de Ética de Investigación Clínica EL SALVADOR</p> | <p>COMITÉ NACIONAL DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD OHRP IRB No. 0005660, FWA No. 00010986</p> |  |
|--|---|---|

ACTA N°: 18/2015

ACTA DE EVALUACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

En la sala de reuniones del Consejo Superior de Salud Pública, el día martes veinticinco de agosto del año dos mil quince, el Honorable Consejo del Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud, con asistencia de sus miembros permanentes: Dr. Mario Soriano, Presidente, Dr. David Torres, Vicepresidente, Licda. Aydee Parada, Licda. Yeny Acosta, Ing. Tito Llanes, Licda. Irene Meléndez; Dr. Gerardo Godoy; en relación al protocolo denominado:

“Efectividad de la suplementación de tocoferol en comparación con ácido ascórbico al tratamiento convencional de caso nuevo tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva en primer nivel.

*Este Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud. RESUELVE: **PROTOCO APROBADO***

Se solicita enviar información sobre enmiendas, y la notificación de finalización dentro de los primeros tres meses después de completado el proceso de análisis e interpretación de la información recabada en el proyecto.



Dr. Mario Soriano
Presidente



Dirección: Inicio de Paseo General Escalón No. 3551. San Salvador, El Salvador. PBX y Fax: 25612520

XVI. BIBLIOGRAFIA

- ¹ VIJAYAMALINI, M and MANOHARAN, S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione levels in patients with pulmonary tuberculosis [en línea]. *Cell biochemistry and function Cell Biochem Funct.* 2003 **22**(1) 19–22 p. (Fecha de consulta 15 febrero 2015). Disponible en: DOI: 10.1027/cbf.1039
- ² OMS. *Informe Mundial sobre la Tuberculosis.* [en línea] 2014. (Fecha de consulta 15 febrero 2015). Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
- ³ MINSAL. *Situación epidemiológica de la tuberculosis en El Salvador.* [en línea] 2013. (Fecha de consulta 15 Mayo 2015). Disponible en: http://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/TUBERCULOSIS_DOC/presentaciones_X_Congreso_TB_2014/6-Situacion%20Epidemiologica_TB_ES_2013_Dr_Garay.pdf
- ⁴ KARYADI, E. SCHULTINK, W. Poor Micronutrient Status of Active Pulmonary Tuberculosis. [en línea]. *JN The journal of Nutrition.* 2000 **130**(12) 2953–2958 p. (Fecha de consulta 15 febrero 2015). Disponible en: <http://jn.nutrition.org/content/130/12/2953>
- ⁵ TIEMERSMA, E. VAN DER WERF, MJ. BORGDORFF, MW. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: A systematic review.[en línea]. *PLoS ONE*, 2011 **6**(4) e17601. (Fecha de consulta 15 febrero 2015). Disponible en: DOI: 10.1371/journal.pone.0017601
- ⁶ MADHAVI, P. SAMUDRAM, A. HEMANTH, K. Effect of Antioxidant Vitamins C and E Supplementation on its Plasma Levels and on Lipid Profile in Pulmonary Tuberculosis Patients. [en línea]. *American Journal of Infectious Diseases.* 2009 **5**(3) 263-72 p. Disponible en: <http://www.thescipub.com/abstract/10.3844/ajidsp.2009.263.272> ISSN 1553-6203
- ⁷ OMS. Guideline: Nutritional care and support in patient with tuberculosis. [en línea] 2013. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: http://www.healthinternetwork.com/elena/titles/micronutrients_tuberculosis/en/index.html
- ⁸ KANCHAN, M. SATISH, K. Oxidants and Antioxidants Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients on Antitubercular Treatment. [en línea]. *Biomedical Research* 2012 **23**(3) 385-389 p. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: http://biomedres.info/yahoo_site_admin/assets/docs/385-389-Kanchan.159152916.pdf
- ⁹ SEYEDREZAZADEH, E. OSTADRAHIMI, A. MAHBOOB, S. Vitamin E-Selenium Supplement and Clinical Responses of Active Pulmonary Tuberculosis. [en línea]. *Journal of Respiriology* 2008 **13**(2) 294-298 p. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x.
- ¹⁰ OMS. Informe Epidemiológico Mundial de Tuberculosis. [en línea] 2013. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>

-
- ¹¹ MINSAL. Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en El Salvador según departamentos. [en línea]. 2013. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: http://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/TUBERCULOSIS_DOC/presentaciones_X_Congreso_TB_2014/6-Situacion%20Epidemiologica_TB_ES_2013_Dr_Garay.pdf
- ¹² LAWN, SD. ZUMLA, AI. Tuberculosis. [en línea]. *The Lancet* 2011 **378**(9785) 57-72 p. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)621733/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)621733/fulltext#article_upsell)
- ¹³ MINSAL. *Programa nacional de tuberculosis y enfermedades respiratorias*. [en línea] 2008. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: <https://www.salud.gob.sv/temas/transversales/programas/783.html>
- ¹⁴ JEONG, Y. Pulmonary Tuberculosis: Upto- Date Imaging and Management. [en línea]. *American Journal of Roentgenology*. 2008 **191**(3) 834-44 p. (Fecha de consulta 15 febrero 2015). Disponible en: <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.07.3896>
- ¹⁵ FANLO, P. TIBERIO, G. Tuberculosis extrapulmonar. [en línea]. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2007 **30**(2): 143-162 p. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original10.pdf?origin=publication_detail
- ¹⁶ LOZANO, J. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. [en línea]. *Farmacoterapia OFFARM*. 2002 **21**(8) 102-110 p. (Fecha de consulta 16 febrero 2015). Disponible en: 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
- ¹⁷ JUÁREZ, M. ZARAGOZA, K. Y CRIALES, J. Tuberculosis Pulmonar. [en línea]. *Anales de Radiología de México*. 2009 **4**(1) 319-329 p. (Fecha de consulta 23 febrero 2015) Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm094e.pdf>
- ¹⁸ BRAUNWALD, E. ISSELBACHER, KJ. PETERSDORF, RG. WILSON, JD. MARTIN, JB. FAUCI, AS. Enfermedades por micobacterias. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 2012 Capitulo 165:8 1340-1342 p. Edición 18. México. (Fecha de consulta 23 febrero 2015). ISBN 978-607-15-0727-3.
- ¹⁹ 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.[en línea] *Vaccimonitor*. 2009 **18**(3) 18-25 p. (Fecha de consulta 23 febrero 2015). Disponible en: www.finlay.sld.cu/vaccimonitor.htm
- ²⁰ 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 gamma Interferon-induced regulation of selected genes in macrophages. [en línea]. *Infection and Immunity*. 2004 **72**(11) 6603-14 p. (Fecha de consulta 23 febrero 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501793>

-
- ²¹ VERGNE, I. FRATTI, RA. HILL, PJ. CHEA, J. BELISLE, I AND DERETIC, V. *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest: mycobacterial phosphatidylinositol analog phosphatidylinositol mannoside stimulates early endosomal fusion. [en línea]. *Molecular Biology of the Cell*. 2004 **15**(2) 751-60 p. (Fecha de consulta 23 febrero 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC329390/>
- ²² CARROL, CE. Oxygen free radicals and human disease. [en línea]. *Annals of Internal Medicine*. 1987 **258**(9) 1183-6 p. (Fecha de consulta 23 febrero 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3307585>
- ²³ REDDY, S. MURTHY, D. PRABHAKAR, M. Role of free radicals and antioxidants in tuberculosis patients. [en línea]. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2004 **51**(1) 213-218 p. (Fecha de consulta 23 febrero 2015). Disponible en: <http://imsear.hellis.org/bitstream/123456789/148251/1/ijt2004v51i4p213.pdf>
- ²⁴ OYEWOLE, S. ADESINA, A. OKE, O. OGUNTUASE, N. AYOKUNLE, E. Oxidative Stress and Lipid Profile Status in Pulmonary Tuberculosis Patients in South Western Nigeria. [en línea]. *Greener Journal of Medical Sciences*. 2013 **3**(6), 228-232 p. (Fecha de consulta 23 febrero 2015). Disponible en: <http://ir.muhas.ac.tz:8080/jspui/bitstream/123456789/491/1/nejmoa040541.pdf>
- ²⁵ OMS. *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*. [en línea] 2011. (Fecha de consulta 23 febrero 2015). Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2010/tb_hiv/es/index.html
- ²⁶ CRAMPIN, A. FLOYD, S. MWAUNGULU, F. Comparison of two versus three smears in identifying culture-positive tuberculosis patients in a rural African setting with high HIV prevalence. [en línea]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001 **5**(11) 994-9 p. (Fecha de consulta 28 febrero 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11716350>
- ²⁷ OMS. *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*. [en línea] 2013. (Fecha de consulta 25 febrero 2015) Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2013/tb_hiv/es/index.html
- ²⁸ OMS. *Manual para el diagnóstico bacteriológico de Tuberculosis*. [en línea] 2008. (Fecha de consulta 02 marzo 2015) Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/tb-labs_cultivo%5B2%5D.pdf
- ²⁹ MINSAL. *Módulos TAES: Administración del tratamiento. Módulo 2*. [en línea]. 2008. (Fecha de consulta 02 marzo 2015). Disponible en: https://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/TUBERCULOSIS_DOC/Documentos_normativos_regulatorios_tecnicos/Modulos_de_capacitacion_TAES/Modulo_2.pdf
- ³⁰ GAVILANES, C. GUERRERO, C. BILBAO, O. Estrategia de tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado en Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. [en línea]. *Revistas de centro de estudios en salud* año 5. 2005 **1**(6) 80-95. (Fecha de consulta 02 marzo 2015). Disponible en: <http://scienti.colciencias.gov.co:8084/publindex/docs/articulos/0124-7107/2291649/2304905.pdf>

-
- ³¹ BOLDÚ, J. CEBOLLERO, P. ABU, J. DE PRADO, A. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. [en línea]. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2007 **30**(2) 99-115 p. (Fecha de consulta 02 marzo 2015). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S113766272007000400008&script=sci_abstract
- ³² MINSAL. *Norma nacional de control y prevención de la tuberculosis*. [en línea]. 2015. (Fecha de consulta 02 marzo 2015). Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_prevencion_y_control_tb.pdf
- ³³ DEPARTMENT OF HEALTH OF SOUTH AFRICA. Guidelines on Nutrition for People living with HIV, AIDS, TB and other Chronic Debilitating Conditions. [en línea]. 2007. (Fecha de consulta 02 marzo 2015). ISBN 978-1-92003127-5. Disponible en: http://sun025.sun.ac.za/portal/page/portal/Health_Sciences/English/Centres%20and%20Institutions/Nicus/Nutrition%20%20HIVAIDS/National%20guidelines%20on%20nutrition%20for%20people%20living%20with.pdf
- ³⁴ WEJSE, C. GUSTAFSON, P. NIELSEN, J. GOMES, V. AABY, P. TBScore: Signs and symptoms from tuberculosis patients in a low-resource setting have predictive value and may be used to assess clinical course. [en línea]. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008; **40**(2) 1111-20 p. (Fecha de consulta 03 marzo 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17852907>
- ³⁵ MORRIS, C. The radiography, haematology and biochemistry of pulmonary tuberculosis in the aged. [en línea]. *The Quarterly Journal of Medicine*. 1989 **71**(266) 529-36 p. (Fecha de consulta 03 marzo 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2602549>
- ³⁶ HURTADO, G. ZARAZÚA, M. Hallazgos en la biometría hemática de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa. [en línea]. *Medicina Interna de México*. 2009 **25**(2) 101-104 p. (Fecha de consulta 03 marzo 2015). Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=57197&id_seccion=1479&id_ejemplar=5788&id_revista=47
- ³⁷ IQB. Tocoferol. [en línea]. 2010. *Vademécum*. (Fecha de consulta 03 marzo 2015). Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t001.htm>
- ³⁸ CHANDAN, K. KHANNA, S. Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. [en línea]. *Life Sciences*. 2006 **78**(18), 2088–2098 p. (Fecha de consulta 03 marzo 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1790869/>
- ³⁹ STAMPFER, M. HENNEKENS, C. Vitamin E Consumption and the risk of coronary disease in women. [en línea]. *The New England Journal of Medicine*. 1993 **328**(20) 1444-1449 p. (Fecha de consulta 07 marzo 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479463>
- ⁴⁰ BRIGELIUS-FLOHÉ, R. KELLY, F. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. [en línea]. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002 **76**(4)703–716. (Fecha de consulta 07 marzo 2015). Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/76/4/703.long>

-
- ⁴¹ HERNANDEZ, J. GARIBAY-ESCOBAR, A. MENDOZA-MENDOZA, A. Effect of exogenous vitamin E on proliferation and cytokine production in peripheral blood mononuclear cells from patients with tuberculosis. [en línea]. *British Journal of Nutrition*. 2008 **99**(2) 224-229 p. (Fecha de consulta 07 marzo 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18290270>
- ⁴² TAYAL, V. SINGH, B. Hepatoprotective effect of tocopherol against isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity in albino rabbits. [en línea]. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2007 **45**(12) 1031-1036 p. (Fecha de consulta 07 marzo 2015). Disponible en: [http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/5362/1/IJEB%2045\(12\)%201031-1036.pdf](http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/5362/1/IJEB%2045(12)%201031-1036.pdf)
- ⁴³ SEBASTIAN, J. PADAYATTY. ARIE, K. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. [en línea]. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003 **22**(1) 18-35 p. (Fecha de consulta 07 marzo 2015). Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2003.10719272?journalCode=uacn20>
- ⁴⁴ PADAYATTY, S. LEVINE, M. New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. [en línea]. *Canadian Medical Association Journal*. 2001 **164**(3) 353-355 p. (Fecha de consulta 07 marzo 2015). Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/164/3/353.full.pdf+html>
- ⁴⁵ MANDL, J. SZARKA, A. BÁNHEGY, G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. [en línea]. *British Journal of Pharmacology*. 2009 **157**(7) 1097–1110 p. (Fecha de consulta 08 marzo 2015). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2009.00282.x/pdf>
- ⁴⁶ TOXNET. L- Ascorbic Acid. [en línea] *National Library of Medicine*. 2014 CASRN: 50-81-7. (Fecha de consulta 08 marzo 2015). Disponible en: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+50-81-7>
- ⁴⁷ GINTER, E. Optimum intake of vitamin C for the human organism. [en línea]. *Nutrition and Health*. 1982 **1**(2) 66–77 p. (Fecha de consulta 08 marzo 2015). Disponible en: <http://nah.sagepub.com/>
- ⁴⁸ LI, Y. SCHELLHORN, H. New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C. [en línea]. *The Journal of Nutrition*. 2007 **137**(10) 2171–2184 p. (Fecha de consulta 08 marzo 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884994>
- ⁴⁹ STEVEN, D. EHRLICH, N. Possible Interactions with: Vitamin C (Ascorbic Acid). [en línea]. *University of Maryland Medical Center*. 2007. (Fecha de consulta 08 marzo 2015) Disponible en: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement-interaction/possible-interactions-with-vitamin-c-ascorbic-acid>
- ⁵⁰ 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. [en línea]. *PLoS ONE*. 2010 **5**(5) e10860. (Fecha de consulta 08 marzo 2015). Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0010860>

-
- ⁵¹ VILCHÉZE, C. HARTMAN, T. WEINRICK, B AND JACOBS, R. *Mycobacterium tuberculosis* is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction. [en línea]. *Nature Communications*. 2013 **4** Artículo 1881. (Fecha de consulta 13 Marzo 2015). Disponible en: <http://www.nature.com/ncomms/journal/v4/n5/full/ncomms2898.html>
- ⁵² BEUCHAMP, T. Principles of biomedical ethics. [en línea]. *Oxford University Press*. 2001 ISBN: 0195143310978019514331701951433299780195143324. (Fecha de consulta 13 Marzo 2015). Disponible en: <https://www.worldcat.org/title/principles-of-biomedical-ethics/oclc/758092388>
- ⁵³ ALLI, J. KEHINDE, A. KOSOKO, A. ADEMOWO, O. Oxidative Stress and Reduced Vitamins C and E Levels Are Associated with Multi-Drug Resistant Tuberculosis. [en línea]. *Journal of Tuberculosis Research*, 2014 **2**(1) 52-58 p. (Fecha de consulta 11 Enero 2016). Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/jtr> <http://dx.doi.org/10.4236/jtr.2014.21006>
- ⁵⁴ OPS. *Informe Regional de Tuberculosis en las Américas*. [en línea]. 2012. (Fecha de consulta 11 Enero 2016). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22954&Itemid=
- ⁵⁵ GARCÍA, M. SILVERA E. Respuesta Terapéutica en enfermos con tuberculosis multidrogoresistente. [en línea]. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2012 **64**(2) 153-162 p. (Fecha de consulta 11 Enero 2016). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602012000200005
- ⁵⁶ VILLAMOR, E. MUGUSI, F. URASSA, W. BOSCH, R. A Trial of the Effect of Micronutrient Supplementation on Treatment Outcome, T Cell Counts, Morbidity, and Mortality in Adults with Pulmonary Tuberculosis. [en línea]. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008 **197**(11) 1499–505 p. (Fecha de consulta 11 Enero 2016). Disponible en: <https://jid.oxfordjournals.org/content/197/11/1499.full>
- ⁵⁷ OMS. *Nutritional care and support for patients with tuberculosis*. [en línea]. 2014. (Fecha de consulta 11 Enero 2016). Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94836/1/9789241506410_eng.pdf
- ⁵⁸ BIHARI, K. GUPTA, R. ATREJA, A. VERMA, M. AND VISHVKARMA, S. Tuberculosis and nutrition. [en línea]. *Lung India*. 2009 **26**(1) 9–16p. (Fecha de consulta 11 Enero 2016). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813110/>