

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS FÁRMACO-
RESISTENTE EN EL DEPARTAMENTO DEL HUILA DURANTE EL PERIODO
ENERO 2012 – JUNIO 2015

MARIA ALEJANDRA ALVAREZ DURAN
STEPHANY CORREA FLOREZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2016

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS FÁRMACO-
RESISTENTE EN EL DEPARTAMENTO DEL HUILA DURANTE EL PERIODO
ENERO 2012 – JUNIO 2015

MARIA ALEJANDRA ALVAREZ DURAN
STEPHANY CORREA FLOREZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

ASESORES:

GIOVANNI LASTRA
Md. Internista Neumólogo

DOLLY CASTRO BETANCOURT
Enfermera, Mgs en Salud Pública, Especialista y Mgs en Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2016

Nota de aceptación

Firma del presidente del Jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Febrero del 2015

DEDICATORIA

A nuestras madres, Nancy y Nubia, que con sus trabajadoras manos han forjado de nosotras seres capaces de soñar y luchar por cada meta, siempre con su apoyo incondicional.

MARIA ALEJANDRA
STEPHANY

AGRADECIMIENTOS

Lo autores expresamos nuestro agradecimiento

A la docente Dolly Castro Betancourt, enfermera epidemióloga, quién con su amplio conocimiento siempre nos aportó oportunas recomendaciones.

Al programa de tuberculosis y lepra, de la secretaría de salud departamental del Huila en cabeza de Luz Dally Falla Puentes por depositar su confianza en nuestro estudio y permitirnos acceder a la información relacionada con los pacientes del programa.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	15
1. ANTECEDENTES	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
3. JUSTIFICACIÓN	26
4. OBJETIVOS	28
4.1 OBJETIVO GENERAL	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5. MARCO TEÓRICO	29
5.1 INTRODUCCION	29
5.2 CLASIFICACION DE CASOS	30
5.2.1 Definiciones de caso	30
5.2.2 Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad	31
5.2.3 Clasificación basada en la historia de tratamiento de TB previo (Grupo de registro del paciente)	31
5.2.4 Clasificación basada en el estado de VIH	32
5.3 RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS	32
5.3.1 Panorama global actual TB fármaco-resistente	33
5.3.2 Tipos de resistencia	36
5.3.3 Factores de riesgo para resistencia	37

5.3.4	Indicaciones especiales según factores de riesgos	42
5.3.5	Resultados de pacientes con TB-RR/MDR/XDR tratados con tratamiento de segunda línea	43
6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	45
7.	METODOLOGÍA	58
7.1	TIPO DE DISEÑO	58
7.2	POBLACION	58
7.2.1	Cohorte	59
7.2.1.1	Bacteriológico	59
7.2.1.2	Histopatológico	59
7.2.1.3	Clínico	59
7.2.1.4	Epidemiológico	60
7.2.1.5	Radiológico	58
7.2.2	Definición de casos	60
7.2.3	Definición de controles	61
7.2.4	Criterios de inclusión	61
7.2.5	Criterios de exclusión	61
7.3	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS	61
7.3.1	Revisión documental	61
7.3.2	Mediciones biofisiológicas	61
7.4	INSTRUMENTO	63
7.5	CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	63
7.6	FUENTES DE INFORMACIÓN	64

7.7 PLAN DE ANÁLISIS	64
7.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS	64
8. RESULTADOS	66
9. DISCUSIÓN	74
10. CONCLUSIÓN	78
11. RECOMENDACIONES	79
BIBLIOGRAFÍA	80
ANEXOS	85

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1 .Género de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 – Junio 2015	66
Tabla 2. Edad de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015	67
Tabla 3. Escolaridad de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 – Junio 2015	67
Tabla 4. Coinfección VIH-TBC de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - junio 2015	68
Tabla 5. Hábitos de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 – Junio 2015	69
Tabla 6. Condición de ingreso de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015	70
Tabla 7. Diagnóstico previo de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 – Junio 2015	70
Tabla 8. Pruebas diagnósticas de pacientes con TB y con una historia previa de la misma en el departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015	71
Tabla 9. Tratamiento previo de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015	72
Tabla 10. Tipos de resistencia de pacientes diagnosticados con TB MDR en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 – Junio 2015	72

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármacorresistente en el Departamento del Huila	86
Anexo B. Cronograma de actividades	88
Anexo C. Presupuesto	90

RESUMEN

El estudio “Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el departamento del Huila durante el período enero 2012- Junio 2015” se realizó con el fin de hacer un seguimiento al comportamiento de la Farmacorresistencia en el departamento del Huila, dando continuidad al estudio realizado en el 2011 por estudiantes de la universidad Surcolombiana.

Metodología: Este trabajo fue realizado estructurado como un estudio retrospectivo de casos y controles anidado en cohortes durante el período de Enero 2012-Junio 2015. La población incluida dentro del estudio requería ser mayor de 15 años, tener diagnóstico de TBC de tipo pulmonar y vivir en el departamento del Huila. Como casos fueron seleccionados los pacientes con TBC farmacorresistente y como controles aquellos pacientes con diagnóstico de TBC que no hicieron resistencia farmacológica.

Como fuente de información se revisaron las historias clínicas que reposan en el archivo de la secretaría de salud departamental del Huila, donde se lleva el registro de la historia clínica de los pacientes con tratamiento de tuberculosis para la entrega oportuna de sus medicamentos. A estas historias se les realizó una evaluación documental que permitió obtener información sobre las características sociodemográficas de esta población, las pruebas diagnósticas utilizadas, las comorbilidades, los esquemas de tratamiento y las pruebas de susceptibilidad realizadas, que permitieron identificar apropiadamente las características más importantes de cada tratamiento.

Los datos fueron tabulados en una base de datos de Microsoft Excel mientras que para el análisis de datos se empleó el programa estadístico SPSS versión 14.

Resultados: Se obtuvo un total de 16 casos de Farmacorresistencia, de los cuales se excluyeron 5 pacientes fallecidos. Se seleccionaron aleatoriamente 3 casos por cada control quedando una muestra de 44 pacientes (11 casos y 33 controles).

Los resultados tras la recolección de los datos para cada variable conservaron un comportamiento similar al de los estudios realizados tanto a nivel local como internacional. La infección de TBC fue más prevalente en el género masculino tanto para el grupo de casos (H:M 7:4) como para el de controles (H:M 23:10). En

cuanto a comorbilidades asociadas, el 27% de los pacientes incluidos en el estudio tenían la presencia de alguna comorbilidad, siendo la DM la que mayor frecuencia tuvo de presentación (13.6% N=6).

La variable "Hábitos" se comporta como un posible factor asociado a la aparición de resistencia, con un valor en la prueba del chi cuadrado de 0.0017. El hábito más asociado fue la farmacodependencia, mientras que el alcoholismo y tabaquismo tuvieron una baja frecuencia de presentación.

Al analizar la variable "condición de ingreso" aplicando el chi cuadrado se encontró una asociación importante (0,000), lo que sugiere que hay diferencias entre las condiciones de ingreso de "nuevo" "recaída" u abandono" frente la respuesta al tratamiento.

Un 31,8% de los pacientes habían tenido un tratamiento anterior contra TBC, con un chi cuadrado de 0, 000, siendo un factor de posible asociación con farmacorresistencia.

Es importante tener presente que los resultados de nuestro estudio se ven limitados por lo pequeña de la muestra y porque en un porcentaje importante las pruebas de laboratorio no estaban reportadas en su totalidad para un análisis a mayor profundidad.

Palabras clave: Tuberculosis, tratamiento, farmacorresistencia, factores de riesgo, diagnóstico previo.

ABSTRACT

The study "Risk factors associated with Drug Resistant Tuberculosis in the department of Huila between January 2012 and June 2015" was conducted in order to follow up the behavior of Drug Resistance in the department of Huila, continuing the study made in 2011 by students from Surcolombiana University.

Methodology: This study was conducted as a retrospective analysis of case and controls nested in cohorts between January 2012 and June 2015. The population included in the study needed to be older than 15 years old, have a Pulmonary Tuberculosis diagnosis and live in the department of Huila. The cases selected were patients with drug resistance Tuberculosis (TB) and the control were patients with TB who did not show Drug Resistant.

As a source of information, the patient clinical records were reviewed. Those clinical histories lie on file in the Departmental Secretary of Health in Huila, where the registration of the medical history of patients with TB treatment is held to deliver on time the medications. A documental evaluation was applied to those records to get information about the sociodemographic characteristics of this population, the diagnostic tests used, the comorbidities, the treatment regimens and the susceptibility tests performed, which allowed identify properly the most important characteristics of each treatment. The data was tabulated in a database of Microsoft Excel while to analyze the data it was used the SPSS program version 14.

Results: There were 16 drug resistant cases, 5 of which were excluded because they were dead. Three cases were randomly selected for each control being a sample of 44 patients (11 cases and 33 controls).

The results after the data gathering for each variable retained a similar behavior to those results from the studies done locally and internationally. The TB infection was more prevalent in the male gender for both the case group (M:F 7:4) and for the controls (M:F 23:10). Regarding to the comorbidities, 27% of patients included in the study had the presence of any comorbidity, being the DM with a greater frequency of occurrence (13.6% N = 6).

The variable "habits" behaves as a possible factor associated with the development of resistance, with a value in the chi-square test of 0.0017. The most associated habit was the drug abuse, while alcoholism and smoking had a low

frequency of occurrence. When analyzing the variable "condition of admission" using the chi square a significant association was found (0.000), suggesting that there are differences between the conditions of admission of "new" "relapse" or "abandonment" in the face of response to the treatment.

A 31.8% of the patients had had a previous treatment for TB, with a chi square of 0, 000, being a possible factor associated with drug resistant.

It is important to note that the results of our study are limited by the small sample and because a significant percentage of the laboratory tests were not reported in full to do a deeper analysis.

Keywords: Tuberculosis, treatment, drug resistant, risk factors, previous diagnose

INTRODUCCIÓN

La persistencia de la tuberculosis y la emergencia de fármaco resistencia son un problema actual de salud pública, cuya expansión se debe evitar. La resistencia a la tuberculosis de acuerdo a reportes de la OMS se estima en un 4,8% a nivel mundial, y aunque estadísticamente sea un porcentaje pequeño, es preocupante que haya presencia de cepas resistentes ante un tratamiento que supone una alta tasa de curación.

De acuerdo con el informe de la OMS sobre resistencia a este tratamiento, 3,6% de los nuevos casos de tuberculosis en el mundo son multidrogorresistentes (MDR) y cerca de un 20% de los casos de pacientes que se enfrentaban a un segundo tratamiento. El panorama para la tuberculosis extremadamente resistente corresponde a nivel mundial a aproximadamente un 9% de los pacientes con MDR. El problema asociado a la presencia de fármaco resistencia es que exige tratamientos más prolongados, con mayor riesgo de exposición a efectos secundarios y con una menor tasa de éxito. Esto es claro al tener en cuenta que sólo 48% de tratamientos a pacientes con MDR tiene un desenlace exitoso.

La farmacorresistencia en los tratamientos de tuberculosis ha sido objeto de estudio a nivel mundial. Grandes trabajos de investigación realizados en los sitios del planeta con mayores índices de resistencia farmacológica han buscado encontrar respuesta a los factores que se asocian al desarrollo de cepas con menores respuestas al tratamiento. Diferentes estudios realizados en Europa, India, China, cuyas muestras han sido las más significativas señalan como causas de resistencia tratamientos irregulares, la presencia de efectos secundarios, el número de cavitaciones, el sexo de los pacientes (Siendo el masculino el más asociado), el antecedente de tratamientos previos y hábitos como el alcoholismo.

Este tratamiento desde 1993, por la estrategia DOTS de la OMS viene siendo observado con mucho más seguimiento en cada paciente, por lo tanto no es aceptable la presencia de resistencia en muchos casos. Como hasta ahora se ha enunciado, puede que estén claras algunas de las causas de resistencia, sin embargo, al tener en cuenta la influencia del contexto sociodemográfico vale la pena revisar la situación a nivel de nuestro departamento y determinar localmente que aspectos pueden estar asociados a la aparición de resistencia.

Con este estudio se pretende dar continuidad al seguimiento de la farmacorresistencia en pacientes con tratamiento de TBC en el departamento del

Huila, durante el período enero 2012-Junio 2015, dando continuidad al estudio realizado por estudiantes de la universidad Surcolombiana durante el año 2011. Además, identificar características sociodemográficas, otras inherentes a la salud de los pacientes como sus comorbilidades, características del tratamiento que recibieron, etc. Es habiendo revisado estos aspectos y otros en los que profundizaremos más adelante que formulamos recomendaciones que lleven a un mayor control y evaluación en medidas de salud pública.

Este estudio se realizó con el diseño metodológico de casos y controles, retrospectivo y anidado en cohortes revisando las historias clínicas suministradas por la secretaría departamental del Huila. Se analizaron variables sociodemográficas, teniendo en cuenta si el tratamiento de los pacientes era el primero o la prolongación de otros debidos a recaídas u abandonos, y estudiando cada caso en particular para lograr guardar particularidades frente a las generalidades que se enunciaran en los resultados. Una gran limitante de este trabajo fue no haber tenido acceso a la totalidad de las pruebas realizadas en cada paciente por falta en el reporte.

1. ANTECEDENTES

Se realizó el estudio del perfil de la MDR-TB en la población de India para el año 2010, donde un total de 910 casos registrados en 4 años, fueron cuidadosamente estudiados en la susceptibilidad a la droga, tratamiento, efectos adversos y supervivencia global. Se identificaron 52 (5.7%) casos de MDR-TB, entre los cuales 8 (15.3%) fueron diagnosticados como XDR TB (Extrema resistencia) en base a un test de susceptibilidad farmacológica. 37 (71.1%) casos tuvieron una curación exitosa, 11 (21.1%) pacientes murieron y solo en 4 (7.6%) casos no se cumplió el tratamiento.¹

En Colombia para el año 2006 se realizó mediante metodología descriptiva la incidencia de TBC según porcentaje de necesidades básicas insatisfechas (NBI), raza, sexo y edad; y la co-infección tuberculosis/VIH. Donde se reportaron 10696 casos nuevos de TBC, donde en los departamentos con el quintil más alto de NBI hay 1,8 veces más riesgo de enfermar que en aquéllos con el quintil más bajo de NBI; los indígenas y los afrocolombianos tienen el doble riesgo de enfermar con respecto al resto de la población; la co-infección tuberculosis/VIH fue de 5,8% en el 2006 y la curación fue de 78,9%.²

Debido a estas altas estadísticas de resistencia a la terapia antituberculosa a nivel mundial, en la Asamblea Mundial de la Salud 2007, la resolución WHA60.19 "Control de la tuberculosis: progresos realizados y planificación a largo plazo", reconoció "la importancia de la situación y las tendencias de tuberculosis multi-resistente y extremadamente fármaco-resistente como obstáculo para el logro de los objetivos del Plan Mundial para 2015, y la necesidad de un mayor número de Estados miembros que participen en la red del Proyecto Global de Lucha contra la Tuberculosis Drug Resistance Vigilancia y para los recursos adicionales necesarios para llevar a cabo su tarea".³

¹ SINGH DATTA, Bikram; HASSAN, Ghulam and MANZOOR KADRI, Syed. Multidrug- resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Kashmir, India. En: J infect dev ctries, 2010, vol. 4, no 1, p. 019-023

² CASTIBLANCO Cesar Augusto y POLO Claudia Llerena. Tuberculosis en Colombia: Análisis de la situación epidemiológica. En: Revista Infectio. Septiembre, 2008, vol.12, no.3.

³ OMS. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, 4th edition. 2009

De acuerdo a la organización mundial de la salud, cerca del 3,6% de los nuevos casos de tuberculosis en el mundo son casos de tuberculosis multi-drogo-resistente (MDR-TB). Los niveles son muchos más altos (20%) en aquellos pacientes que han recibido tratamiento previo para esta patología. La frecuencia de casos de MDR-TB varía entre los diferentes países, sin embargo en todos genera gran preocupación debido a su relación directa con la mortalidad a causa del difícil manejo que pueden generar los perfiles de resistencia. La OMS estima que en el 2012 hubo aproximadamente 450000 casos nuevos de MDR-TB, presentándose más de la mitad en China, India y la federación Rusa. Cerca de 170000 muertes se estima ocurrieron en el 2012. Sin embargo, también se sabe que tratando adecuadamente a este grupo de pacientes se pueden tener desenlaces exitosos con el tratamiento como ocurrió en el 2010 en un 48% de los casos de MDR-TB.⁴

Tener un panorama claro de la resistencia al tratamiento de la tuberculosis es realmente necesario debido a las implicaciones que tiene tanto en la salud de los pacientes como en los costos para los sistemas de salud. Llegar a comprender cuales son los factores relacionados permitirá tomar conductas para poder manejarlos y si es posible evitarlos.

A nivel mundial son varios los estudios realizados en el área de la resistencia al tratamiento de la tuberculosis. El panorama mundial lo iniciaremos desde oriente, donde en China se realizó un estudio de casos y controles sobre los factores para MDR-TB entre pacientes que previamente habían sido tratados desde julio a agosto del 2011 en 5 ciudades. Se identificaron 98 casos y 83 controles en los que mediante análisis multivariado se encontraron como factores relacionados tratamientos irregulares, efectos adversos del tratamiento anti-TBC y más de tres focos pulmonares.

En India se realizó un análisis de los pacientes registrados con tuberculosis desde Mayo de 1999 hasta abril del 2000, obteniendo un grupo de 676 pacientes. De ellos, un 74% se curó, mientras un 17% dejó de asistir, 5% murieron y en 4% de los pacientes falló el tratamiento. Mediante análisis multivariado se encontró que las altas tasas de falla en el tratamiento se relacionaron con pacientes que lo tomaban irregularmente, principalmente de sexo masculino, que habían recibido un tratamiento previo y que eran alcohólicos.⁵

⁴ OMS. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Update 2014.

⁵ T.SANTHA, *et al.* Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. En: INT J Tuberc Lung Dis, 2002, vol.6, no 9, p.780-788

En una revisión sistemática realizada en Europa en el año 2006, se encontró que el riesgo de resistencia a múltiples fármacos era 10.23 veces mayor en pacientes que habían sido previamente tratados que en aquellos que recibían tratamiento por primera vez, siendo el principal determinante de la resistencia en Europa de acuerdo a los 29 documentos revisados en el estudio. Otros factores asociados fueron que los pacientes fueran menores de 65 años, de sexo masculino y VIH positivos.⁶

En América latina la preocupación por la resistencia al tratamiento de la tuberculosis también ha llevado a la realización de múltiples estudios con el fin de evitar la potencial amenaza que son las cepas multi resistentes o los tratamientos inadecuados. En el año 2003, se llevó a cabo un análisis retrospectivo y prospectivo en Ceará, Brasil, con el fin de identificar todos los test de sensibilidad antibiótica para la tuberculosis realizados entre 1990 y 1999. Se identificaron 266 resultados que revelaron cepas multi resistentes, de estos sólo se pudieron identificar 134 pacientes, en quienes se encontraron los siguientes factores relacionados a tratamientos inadecuados: Incumplimiento del tratamiento instaurado, extrema pobreza, intolerancia a los medicamentos, manejo errado de los pacientes, difícil acceso a los medicamentos, 2 o más tratamientos previos, cavitaciones pronunciadas, lesiones bilaterales en rayos x de tórax así como hábitos relacionados con alcohol y tabaquismo.⁷

En el reporte regional de tuberculosis en las Américas publicado por la organización panamericana de la salud en el 2009 se reportó que de acuerdo a la OMS para el 2008 existían cerca de 7 mil casos de MDR-TB, en un gran porcentaje relacionados con pacientes que habían recibido tratamiento previo, siendo Perú el país con más casos reportados⁸. Precisamente en este país se realizó un estudio denominado “*Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado*” con el fin de observar aquellos factores relacionados con el fracaso del tratamiento cuando todas las garantías eran dadas por el sistema de salud. Se estudiaron 26 casos los cuales habían mostrado al cuarto mes del tratamiento cultivo positivo o que reaparecía positivo luego de haber estado negativizado, los controles fueron los pacientes curados. Se encontraron 4 factores de riesgo asociados con la condición de fracaso, siendo estos: Edad <32 años, antecedente de contacto con un paciente con tuberculosis

⁶ A.FAUSTINI;A J HALL and C A PERUCCI. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: A systematic review. En: Thorax, 2006, vol.61, p 158-163.

⁷ BARROSO E, *et al.* Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. En: Jornal de Pneumologia, 2003, vol.29, no 2, p.89-97.

⁸ OPS/OMS. Tuberculosis en las américas. Reporte regional, 2009.

de alto riesgo, disnea persistente y persistencia de Baciloscopia de esputo positiva al segundo mes de tratamiento.⁹

En el anterior caso, el estudio tuvo en cuenta sintomatología de los pacientes como factor relacionado con la resistencia. En Argentina, el estudio “Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su asociación a comorbilidades en pacientes tratados en un hospital universitario” también tuvo en cuenta variables clínicas en el estudio de la resistencia farmacológica. Se estudiaron 687 pacientes tratados por TBC confirmada entre abril de 1997 y marzo del 2010, encontrando que las comorbilidades más frecuentes eran el tabaquismo, enolismo, neoplasias, EPOC y asma así como enfermedades autoinmunes y el VIH, sin embargo no se encontró asociación significativa entre el 4,8% de pacientes con algún tipo de resistencia y una comorbilidad específica. Los casos de resistencia se asociaron más a la presencia de tratamiento previo y a las formas bacilíferas.¹⁰

A nivel nacional en el 2008 fue publicado por el INS en asociación con la OPS un informe sobre la “Vigilancia de la resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos 2004-2005”. Mediante estudio de corte transversal se determinó la prevalencia de resistencia en 1189 pacientes, como resultado se encontró que 925 pacientes no tratados presentaron una prevalencia de resistencia global de 11,78% y una tuberculosis multi-resistente de 2,38%. Entre 264 pacientes que ya habían sido previamente tratados se presentó una resistencia global de 44,32% y una tuberculosis multi-resistente de 31,44%.¹¹

En Cali, se estudió la resistencia a fármacos antituberculosis en pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital de referencia de 2007 a 2010. Se realizó mediante estudio retrospectivo a partir de la revisión de registros clínicos de casos nuevos y fracasos de TB coinfectados con VIH que consultaron a un centro de atención nivel IV y que contaban con pruebas de susceptibilidad. Se encontró una resistencia total del 28% entre estos pacientes, obteniendo una mayor prevalencia de resistencia a la esperada en esta

⁹ MEZA-GARCIA, Mónica et al., Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. En: SPMI, 1998, vol. 15, no 1.

¹⁰ FESCINA P.M, *et al.* Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su asociación a comorbilidades en pacientes tratados en un hospital universitario. En: Rev Am Med Resp, 2013.vol 2, p.64-70

¹¹ GARZON M.C, ANGÉE; LLERENA C, ORJUELA D.L y VICTORIA J.E. Vigilancia de la resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. En: Biomédica, 2008, vol.28, p.319-326.

población.¹²

En Colombia el INS publicó un plan de expansión del manejo clínico-programático de la tuberculosis fármaco-resistente denominado “Hacia el acceso universal en el manejo de la TBFR en Colombia” 2011-2020. Con este plan se pretende tratar y diagnosticar más del 85% de los casos MDR al 2015. Se escogieron como territorios de prioridad alto aquellos con más de 11 casos de TB MDR entre los que se encuentran: Valle, Antioquia, Atlántico, Bogotá, Meta, Tolima, Santander, Cauca, Norte de Santander, Risaralda, Caldas, Huila, La Guajira, Bolívar, Cesar y Quindío, para realizar la prueba piloto de modelo de vigilancia. Se obtuvo una caracterización epidemiológica general, que mostró que un 65% de los casos de MDR-TB correspondían al sexo femenino. De los grupos de edad, el que presentaba mayor cantidad de casos fue el grupo de 25-34 años (27%) y de los casos notificados un 51% fueron reportados por el régimen subsidiado. En un 93% el tipo de tuberculosis asociada fue pulmonar y alrededor de 64% de los pacientes habían sido previamente tratados.¹³

De acuerdo a lo anterior, los factores más frecuentemente relacionados a resistencia al tratamiento son haber recibido un tratamiento previo, tener co-infección con VIH y tener hábitos como el alcoholismo y tabaquismo. No dista mucho de las situaciones expuestas por el CDC quienes publican como condiciones especiales la co-infección con VIH y el contacto con personas portadoras de cepas con algún grado de resistencia.

Un estudio nacional publicado al 2010, con el fin de describir el comportamiento de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en menores de 15 años en Colombia, mostró a partir de una población de 128 pacientes, 66 (52%) de sexo femenino y 62 (48%) masculino. En el grupo de edad de 0 a 5 años, hubo 59 (46%) casos, 21 (16,4%) de 6 a 10 y 48 (37,5%) de 11 a 14. Las formas de la enfermedad fueron: 89 (69,6%) pulmonar, 34 (26,4%) extrapulmonar y 5 (3,94%) casos sin dato. Se encontraron 7 (5,4%) casos con infección concomitante tuberculosis/VIH. Los casos no tratados fueron 123 (96%) y 5 (3,9%) fueron previamente tratados. La resistencia global en no tratados fue de 21,1% y la MDR-TB (multidrug-resistant tuberculosis) de 6,5%. De toda esta población, solo el 1% de la procedencia de los cultivos según la entidad territorial fue del Huila,

¹² PAZ D, *et al.* Resistencia a fármacos antituberculosis en pacientes coinfectados con tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana, en un hospital de referencia de 2007 a 2010 en Cali (Colombia). *En: Infectio*, Septiembre 2012, vol.16, no 3, p.161-165.

¹³ INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Prueba piloto tuberculosis farmacorresistente, 2012

comparado con el 26% procedente del Valle. La mayor resistencia se encontró para la estreptomycin en 5,7%, seguida de la isoniazida con 3,3%, rifampicina 1,6% y etambutol 0,8%. No se encontró resistencia en las combinaciones de: rifampicina más etambutol, rifampicina más etambutol más estreptomycin, ni etambutol más estreptomycin.¹⁴

Para el año 2012, se notificaron 301 casos en el departamento del Huila (nuevos, 282), la mayoría de ellos hombres (194; se considera que por cada dos hombres solo una mujer es afectada), y la mayoría, por densidad de población, en Neiva (otros municipios son Garzón, Pitalito, La Plata y Campoalegre). Para el 2013, se han notificado 111 casos, de los cuales nuevos son 96 (los nuevos son los plenamente confirmados). Esto equivale a 8.5 casos por cada cien mil habitantes, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud. La tasa de incidencia del Huila es más alta que la cifra nacional, que se ubica en 6.59 por cada cien mil habitantes.¹⁵

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en cohorte, de pacientes diagnosticados con tuberculosis en el departamento del Huila, desde enero hasta diciembre de 2010, donde se aplicó un cuestionario con factores de riesgo recopilados mediante revisión bibliográfica. Donde se encontraron 6 casos de resistencia: 4 mono resistentes (isoniazida, rifampicina) y 2 multi resistentes (isoniazida + rifampicina/isoniazida + rifampicina + etambutol + ofloxacino). Los factores de riesgo fueron: tener antecedentes de TBC (OR=39, IC 95%= 3.14-1101,62; p= 0.000042) y condición de ingreso "abandono" y "recaída mayor a 6 meses" (OR= 2.15; IC 95%= 1.11-788,43; p= 0.0029) Fue un factor protector ser "caso nuevo" (OR=21,5; IC 95%= 0,0-0.21; P=0,000021). Otros factores importantes fueron: edad entre 30-50 años, sexo masculino, alcoholismo, farmacodependencia, estado VIH positivo, antecedente de prisión, cavitación como hallazgo radiológico y referir nexa epidemiológico con la enfermedad; aunque no mostraron significancia estadística.¹⁶

¹⁴ LLERENA C, *et al.* Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia. En: Biomédica, 2010, vol.30, no 3, p.362-70.

¹⁵ La Nación, Neiva. Tuberculosis la enfermedad que no cede. En: La Nación [En línea] (05 de mayo del 2013). Disponible en: <http://www.lanacion.com.co/index.php/noticias/noticias-salud/item/217537-tuberculosis-la-enfermedad-que-no-cede>>

¹⁶ ROJAS, Andrés Alonso; ZULETA MOTTA, Jessica Lohana y GONZÁLEZ PERDOMO, Juan Camilo. Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el Departamento del

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TBC multidrogo resistente (MDR-TB) se define como la enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a al menos dos fármacos antituberculosos -isoniazida y rifampicina-. La tuberculosis resistente a los medicamentos generalmente surge a través de la selección de cepas mutadas por la terapia inadecuada. El más potente predictor de la presencia de la MDR-TB es una historia de tratamiento de la TB. La escasez de medicamentos ha sido una de las razones más comunes de la insuficiencia del régimen inicial anti-TB, especialmente en entornos con escasos recursos. Otras cuestiones importantes que contribuyen significativamente a la mayor complejidad del tratamiento de la MDR-TB es el aumento del costo del tratamiento.¹⁷

Alrededor del 90% de las personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*, muestran una resistencia natural al desarrollo de la enfermedad. La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más importante de las causadas por un solo agente etiológico. En los últimos lustros, la lucha contra este agente infeccioso se ha complicado con la emergencia de cepas resistentes a los tratamientos farmacológicos. Desde hace tiempo viene sugiriéndose la existencia de factores genéticos que podrían dar cuenta de la resistencia o proclividad de un individuo a contraer la tuberculosis y la lepra. El hallazgo de familias y grupos étnicos que muestran una frecuencia elevada de tales enfermedades y los estudios de concordancia en gemelos respaldan la hipótesis de una base hereditaria de la resistencia.¹⁸

La tuberculosis constituye todavía una de las causas más frecuentes de mortalidad en el mundo. A pesar de la implementación de tratamientos con cuatro drogas antituberculosas, la aparición de cepas resistentes y multi resistentes ha comprometido la eficacia de los mismos. Dos de las drogas en uso -la rifampicina y la isoniazida-, recibieron gran atención por su importancia terapéutica, incluso se han identificado los genes involucrados en los mecanismos de resistencia y los que codifican para sus blancos moleculares. La rifampicina es un inhibidor de la

Huila. Trabajo de grado Medicina. Neiva.: Universidad Surcolombiana. Facultad de salud. Programa de Medicina ,2011.

¹⁷ MARAHATTA, SUJAN B. Multi-drug resistant tuberculosis burden and risk factors: An update. En: Kathmandu university medical journal. Marzo, 2010. vol. 8, no. 1, issue 29, p.116-125.

¹⁸ ROJAS LOPEZ, Mauricio. Genética de la tuberculosis. En: Investigación y ciencia. Enero, 2010. No.400, págs. 28-36

subunidad β de la ARN polimerasa de procariontes, incluida la de *Mycobacterium tuberculosis*. La resistencia a esta droga está principalmente mediada por mutaciones agrupadas en una región del gen *rpoB*. Una pequeña fracción de cepas resistentes no mostró mutaciones en *rpoB*, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos de resistencia, siendo muy posible el eflujo de la droga. La isoniazida es una prodroga que se activa por la catalasa-peroxidasa KatG. Mutaciones en *katG* son las más comúnmente identificadas en cepas clínicas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniazida, confiriendo altos niveles de resistencia. Sin embargo, el blanco molecular de acción para la isoniazida es la InhA, una enoil-ACP reductasa involucrada en la vía de síntesis de los ácidos micólicos. Otras mutaciones involucradas en la resistencia a la isoniazida afectan al gen *ndh*, que codifica para la NADH deshidrogenasa.¹⁹

Estudios en 72 países, revelaron la resistencia de al menos 1 fármaco antituberculoso de 0% a 56.3%. Las Américas, Europa Central y África, informaron las proporciones más bajas de MDR-TB; con notables excepciones de Perú, Ruanda y Guatemala, con 5.3%, 3.9%, y 3.0% de MDR-TB entre los casos nuevos, respectivamente.²⁰

El panorama de tuberculosis en Colombia no es ajeno a los cuadros de resistencia, en nuestro departamento ha ido en progreso el aumento de casos refractarios al tratamiento tradicional. El presente estudio se realizará a partir de la base de datos suministrada por la secretaría de Salud Departamental del Huila ubicada en el municipio de Neiva, departamento del Huila. Esta entidad pública se encuentra ubicada en la carrera 20 # 5B-36, esta dependencia es la encargada de dirigir, coordinar, evaluar y controlar el SGSSS en el Dpto del Huila para garantizar de manera efectiva el derecho de los habitantes a la seguridad social en salud e impulsar la obtención de un mejor nivel de bienestar y progreso integral a la población huilense.²¹

La fármaco-resistencia de la TBC en Neiva para el año 2009 fue de 4 casos de resistencia. Para el año 2010 se encontraron 6 casos de resistencia, de los cuales 4 fueron mono resistentes (isoniazida y rifampicina) y 2 multiresistentes (isoniazida + rifampicina/isoniazida + rifampicina + etambutol + ofloxacino). Entre los factores

¹⁹ DE LA IGLESIA, MORBIDONI. Mecanismos de acción y de resistencia a rifampicina e isoniazida en *Mycobacterium tuberculosis*: nueva información sobre viejos conocidos. En: Revista de microbiología, 2006, vol. 38. p. 97-109

²⁰ OMS. Antituberculosis drug resistance in the world: fourth global report, 2008.

²¹ <http://www.huila.gov.co/informacion-organizacional-salud/objetivos-y-funciones.html>

de riesgo asociados estaba haber tenido antecedente de TBC y condición de ingreso "abandono" y "recaída mayor a 6 meses". Otros factores alternos eran: edad entre 30-50 años, sexo masculino, alcoholismo, farmacodependencia, estado VIH positivo, antecedente de prisión, cavitación como hallazgo radiológico y referir nexos epidemiológicos con la enfermedad.²²

El problema de la fármaco-resistencia surge a partir de la falta de control de la enfermedad en algunas zonas con la debida prevención primaria y secundaria de ésta, además se enfatiza en la necesidad e importancia de un mejor servicio de laboratorios, el acceso a un diagnóstico rápido y el tratamiento con fármacos más eficaces y regímenes terapéuticos más breves que los actuales.

Una de las causas de la fármaco-resistencia es la infección primaria por bacterias resistentes o la aparición de la misma durante el transcurso del tratamiento. Otros factores con gran influencia en la resistencia a su tratamiento, son el abandono o la inadecuada continuidad del tratamiento en personas con diagnóstico de TBC, ya sea por factores sociales, económicos o políticos, tal como se demostró en el estudio realizado en el 2010.

Al año 2014 en la semana epidemiológica número 32, hay 212 casos de TBC para el Huila, y 20 casos notificados tienen procedencia de otros Departamentos. La prevalencia de TBC (de todas las formas) en el Huila es de 18.58 casos * 100000 habitantes. Se encuentran 4 casos notificados con TBC fármaco-resistente, con una incidencia de 0.26 casos * 100000 habitantes en el Huila; 3 con procedencia del municipio de Neiva y 1 caso con procedencia del Caquetá (recibiendo tratamiento en Neiva).²³

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el Departamento del Huila durante el período Enero 2012-Junio 2015?

²² ROJAS, Andrés Alonso; ZULETA MOTTA, Jessica Lohana y GONZÁLEZ PERDOMO, Juan Camilo. Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el Departamento del Huila. Trabajo de grado Medicina. Neiva.: Universidad Surcolombiana. Facultad de salud. Programa de Medicina ,2011

²³ INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Boletín epidemiológico semana (BES).Semana epidemiológica 32,2014.

3. JUSTIFICACIÓN

A partir de 1993, la OMS declaró a la TBC como una emergencia de salud y recomendó la estrategia DOTS (Directly Observed Therapy Short Course) como fundamental para su lucha. Algunos factores que se han considerado importantes para el mantenimiento de la endemia son el VIH, la pobreza, la falta de acceso a servicios de salud de calidad, el debilitamiento de los programas de control y estructuras sanitarias poco coordinadas.²⁴

Uno de los factores que dificultan el control clínico de la TBC a nivel mundial es la fármaco-resistencia. De acuerdo a la organización mundial de la salud, cerca del 3,6% de los nuevos casos de tuberculosis en el mundo son casos de tuberculosis multi-drogo-resistente (MDR-TB). Los niveles son muchos más altos (20%) en aquellos pacientes que han recibido tratamiento previo para esta patología. 10% de los casos de resistencia hacen a su vez resistencia a los dos principales fármacos de segunda línea. Los bacilos desarrollan mutaciones espontaneas en genes específicos los cuales sufren selección en un tratamiento farmacológico inadecuado y que son causa de fracaso clínico.

Según el plan regional de tuberculosis 2006-2015²⁵ de la OPS, se consideran amenazas para el control de la TBC situaciones como: 1) la co-infección TB/VIH, debido a que en Latinoamérica y el Caribe se estima que cada año 12000 casos de TBC son atribuibles al VIH, a su vez el VIH ha incrementado en un 1,3% la prevalencia de TBC para el 2003; no obstante la distribución no es uniforme para todos los países, fluctuando desde 0% en Cuba hasta un 40% en Jamaica. 2) La TBC multidrogo-resistente (MDR-TB), ya que en estudios hasta el 2002 mostraron que la mayoría de países presentaban prevalencia de MDR.TB en casos nuevos inferior al 3% y MDR-TB primaria entre el 1% y 2.9% exceptuando a República Dominicana, Ecuador, Guatemala y Perú, con prevalencia superior al 3%.

Teniendo en cuenta los datos de la Secretaria de Salud Departamental por medio del SIVIGILA, hasta el momento, en el Departamento del Huila se ha detectado para el año 2014 cuatro (4) casos de TBC fármaco-resistente, 3 del municipio de Neiva y uno procedente de Caquetá. La literatura registra que muchos de los casos nuevos de TBC en la actualidad, pueden ser debidos a un tratamiento previo para esta patología o el abandono del tratamiento de la misma. No obstante

²⁴ CASTIBLANCO Cesar Augusto 1, POLO Claudia Llerena, Tuberculosis en Colombia: análisis de la situación epidemiológica, año 2006, volumen 12 No 3 Septiembre de 2008.

²⁵ ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Plan regional de tuberculosis, 2006-2015

se desconocen las características socio-demográficas de los pacientes con TBC que viven en nuestro Departamento y sobre todo, no existen datos con respecto a la presentación de recaídas, condiciones de vida, historia clara en cuanto al tratamiento (cumplimiento o no de este y tipo) ya realizado en estos pacientes, condición socio-económico, antecedentes como la co-infección con VIH, factores ambientales, familiares, entre otros.

Nuestro proyecto busca actualizar y complementar los hallazgos encontrados en el estudio “Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el Departamento del Huila” realizado por los estudiantes Andrés Alonso Rojas, Jessica Lohana Zuleta Motta y Juan Camilo González Perdomo con la asesoría del Dr Giovanni Lastra, con el fin de hacer un seguimiento claro del comportamiento de la resistencia en nuestro departamento.

Adicionalmente, es importante poder seguir evaluando las políticas de salud pública para el control de la TBC en la región y plantear recomendaciones al respecto que ayuden a esclarecer los aspectos principales sobre los que se debe actuar para el manejo correcto de esta patología a nivel local.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GENERALES

Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de fármaco-resistencia en pacientes con diagnóstico de TBC en el Departamento del Huila durante el periodo Enero 2012- Junio 2015, que permitan generar mayor conciencia en cuanto al control, seguimiento y vigilancia de este fenómeno en pro de la salud de la población Huilense.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar características socio-demográficos (edad, género, procedencia, nivel de escolaridad, actividad laboral) asociadas con el riesgo de fármaco-resistencia en pacientes con diagnóstico de TBC en la ciudad de Neiva.

Identificar características inherentes al estado de salud de los pacientes (presencia de co-morbilidades: enfermedad renal, hepática, pulmonar, cáncer, quemado, trasplantado, embarazo, inmunosuprimido; hábitos, tales como tabaquismo, consumo de alcohol, uso de drogas endovenosas; historia previa de prisión y serología VIH) asociadas a fármaco-resistencia en tuberculosis.

Comparar los resultados de la evolución de la enfermedad y el tratamiento en casos nuevos de TBC (a los 2-4 y 6 meses de tratamiento según el protocolo de manejo vigente en Colombia) y pacientes que presentan resistencia a fármacos anti-tuberculosos.

Formular recomendaciones referentes al contexto de la TBC en la ciudad de Neiva, que a su vez conlleven a la evaluación de las medidas en salud pública para el control de esta enfermedad.

5. MARCO TEÓRICO

5.1- INTRODUCCION

Actualmente, la OMS recomienda tener en cuenta 5 elementos claves para el control de la TB, los cuales se han agrupado bajo la estrategia DOTS y son los siguientes²⁶:

- Compromiso político para garantizar una financiación aumentada u sostenida.
- Detección de casos mediante pruebas bacteriológicas de calidad garantizada
- Tratamiento normalizado, con supervisión y apoyo al paciente
- Sistema eficaz de suministro y gestión de los medicamentos
- Sistema de vigilancia y evaluación, y medición del impacto

El tratamiento, es actualmente la mejor medida de control mundial sobre la TB. El incremento en el número de cepas MDR-TB, es decir con resistencia al menos a isoniazida y rifampicina, se constituyen en un obstáculo para el éxito del mismo.²⁷ Sin embargo, ha sido clasificado como un arma de doble filo, debido a que mientras destruye cepas de *M. tuberculosis*, simultáneamente puede seleccionar bacterias resistentes para aquellos medicamentos que no son tan efectivos. Evidencia de ello, es el hecho que al poco tiempo después de que fueron introducidos al mercado los primeros fármacos contra la TB- estreptomina (SRT), ácido paraaminosalicílico (PAS), e isoniazida (INH)- Crofton y Mitchison en 1948 fueron quizás los primeros en reportar el desarrollo de resistencia en aislados clínicos de *M. tuberculosis*.

A partir de entonces, la historia de la medicina relata acontecimientos claves en la búsqueda del control y la erradicación de la TB. En 1961 el instituto Pasteur introdujo el método de proporciones críticas para evaluar la susceptibilidad a fármacos antituberculosos, el cual llegó a convertirse en estándar. Posteriormente en 1994, el proyecto global de vigilancia de resistencia a fármacos, se inició para monitorear las tendencias en resistencia.

²⁶ JHONSON,R; STREICHER,E; LOUW,G. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. En: *Curr. Issues Mol Biol.* 2006. no.8, p. 97-112.

²⁷ FISHER-HOCH, Susan P. et al. "Type 2 Diabetes and Multi-Drug Resistant Tuberculosis." En: *Scandinavian journal of infectious diseases* . 2008. vol 40, no.11-12, p. 888–893. .

La continuación de la TB como un problema ha sido consecuencia de la negligencia de control de la TB por los gobiernos, una infraestructura y acceso inadecuado, una pobre adherencia del paciente al tratamiento, el crecimiento de la población y la migración y un significativo aumento del número de casos de TB entre pacientes infectados con VIH.²⁸

5.2 CLASIFICACION DE CASOS

De acuerdo a las definiciones de la OMS de casos de tuberculosis recomendadas para su uso desde marzo de 2013²⁹, se clasifican de la siguiente manera:

5.2.1 Definiciones de caso

Caso de TB bacteriológicamente confirmado: Es quien tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (WRD como el Xpert MTB/RIF). Todos estos casos deben ser notificados, independientemente si inició tratamiento o no.

Caso de TB clínicamente diagnosticado: Es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico u otro practicante médico, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de TB. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de anomalías a los rayos X o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio. Si estos casos clínicamente diagnosticados posteriormente resultan ser bacteriológicamente positivos (antes o después de comenzar el tratamiento) deben ser reclasificados como bacteriológicamente confirmados.

²⁸ JHONSON Jasmin; Kajal, Anju; Braradwaj, Renu. Factors associated with drug resistance in pulmonary tuberculosis. Indian J Chest dis Allied Sci 2003; 45: 105-109.

²⁹ Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - revisión 2013. Págs 3-5. ISBN 978 92 4 350534 3

Los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de TB también se clasifican por:

- Localización anatómica de la enfermedad
- Historia de tratamiento previo
- Resistencia a los medicamentos
- Condición de VIH

5.2.2 Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad

Tuberculosis pulmonar (TBP) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB, que implica el parénquima pulmonar o el árbol traqueo bronquial. La TB miliar se clasifica como TBP porque hay lesiones en los pulmones. Las Linfadenopatías tuberculosas intratorácicas (mediastínicas y / o hiliares) o derrame pleural tuberculoso, sin alteraciones radiológicas en los pulmones, constituye un caso de TB extrapulmonar. Un paciente con TB pulmonar y extrapulmonar debe clasificarse como un caso de TBP.

La tuberculosis extrapulmonar (TBE) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones, por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges.

5.2.3 Clasificación basada en la historia de tratamiento de TB previo (grupo de registro del paciente) . Se centran sólo en la historia de tratamiento previo y son independientes de la confirmación bacteriológica o localización de la enfermedad.

- **Pacientes nuevos:** Nunca han sido tratados por TB o que han recibido medicamentos anti TB por menos de un mes.
- **Pacientes previamente tratados:** Que han recibido 1 mes o más de los medicamentos anti-TB en el pasado. Se clasifican además por los resultados de su más reciente ciclo de tratamiento de la siguiente manera:
- **Pacientes con recaída:** han sido previamente tratados por TB, fueron declarados *curados* o *tratamiento completo* al final de su último ciclo de tratamiento, y ahora son diagnosticados con un episodio recurrente de TB (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de TB causado por reinfección).

- **Pacientes con tratamiento después de fracaso:** Son aquellos previamente tratados por TB y su tratamiento fracasó al final de su más reciente curso de tratamiento.

- **Pacientes con tratamiento después de pérdida al seguimiento:** Fueron tratados previamente por TB y declarados *pérdida al seguimiento* al final de su tratamiento más reciente. (Estos eran conocidos previamente como pacientes tratados después de abandono).

- **Otros pacientes previamente tratados:** Son aquellos que han sido previamente tratados por TB, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado.

Pacientes con historia desconocida de tratamientos previos por TB no encajan en ninguna de las categorías mencionadas anteriormente. Los casos nuevos y las recaídas de TB son casos incidentes de TB

5.2.4 Clasificación basada en el estado de VIH

- **Paciente con TB y VIH:** Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tienen un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de TB u otra evidencia documentada de inscripción a la atención de VIH, tales como la inscripción en el registro de pre-TARV o en el registro de TARV una vez que el TARV se ha iniciado.

- **Paciente con TB y sin VIH:** Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tiene un resultado negativo de la prueba del VIH realizada al momento del diagnóstico de la TB. Cualquier paciente con TB y sin VIH que posteriormente se encuentra que tiene VIH debe ser reclasificado.

- **Paciente con TB y estado de VIH desconocido:** Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que no tiene ningún resultado de la prueba del VIH y no hay otra evidencia documentada de inscripción a la atención del VIH. Si posteriormente se determina el estado de VIH del paciente, este debe ser reclasificado.

5.3- RESISTENCIA A FARMACOS ANTITUBERCULOSIS

5.3.1- Panorama global actual TB fármaco-resistente.³⁰ En el presente siglo, la TB ha dado pasos suficientes para seguir comprometiendo la salud desde distintos puntos de vista tanto individuales, colectivos, y en gran medida económicos. La resistencia que esta enfermedad ha venido mostrando en los últimos años, tiene relación con múltiples escenarios que van desde lo socio-demográfico hasta las enfermedades de base, lo cual permite que la enfermedad sea considerada una enfermedad emergente.

La preocupación mundial por la resistencia a la TB, ha hecho que la OMS esté atenta a posibles causas que generan la aparición de MDR y XDR en la población mundial. Constituye el proyecto de vigilancia contra la resistencia bacteriana más antiguo y duradero con cerca de 20 años de seguimiento estrecho. Globalmente, la proporción de nuevos de casos de MDR-TB no ha cambiado en los últimos años. Sin embargo, casi medio millón de casos nuevos continúan emergiendo cada año generando epidemias que comprometen el progreso de algunos países. Las medidas de vigilancia han permitido generar respuestas contra la MDR-TB que han permitido una identificación oportuna de los casos, 136000 casos elegibles para MDR-TB fueron detectados en el 2013, frente a 52825 casos detectados en el 2009. El número de casos de MDR-TB que recibieron un tratamiento adecuado aumentaron de 30500 en el 2009 a 97000 en el 2013.

Globalmente, se estima que 5% de los casos de TB son MDR. Entre los nuevos casos un estimado del 3,5% son casos de resistencia. La proporción es mayor entre pacientes previamente tratados para TB, en ellos se alcanza un 20.5% de casos de resistencia.³¹

La importancia de estimar factores socio-demográficos que facilitan el desarrollo de la TB, comienza al entender como los países en vía de desarrollo registran importantes datos de incidencia y prevalencia de la enfermedad. La pobreza, la falta de medios de salubridad, la deficiencia en el control del tratamiento acortado y las malas condiciones de vida en general, son factores determinantes tanto en la adquisición de la TB como en el desarrollo de MDR-TB en los tratamientos ya establecidos.

³⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. 2008

³¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Drug resistant TB-Surveillance & response.(Global tuberculosis report), 2014. Francia, WHO, 2014. ISBN 978 92 4 156480 9

Aunque evidentemente las medidas emprendidas desde la organización mundial de la salud han permitido un mayor control de la enfermedad, algunos países aun presentan serias epidemias de MDR-TB. Europa oriental y los países de Asia central tienen los niveles más altos de MDR-TB, alcanzando 35% entre los casos nuevos y 75% entre los previamente tratados. Lo más preocupante, es que las tasas de XDR-TB en estos países alcanzan hasta un 24,8% como en Lituania. Para el final del 2013, 100 países notificaron al menos un caso de XDR-TB.³²

La incidencia de TB entre las personas infectadas con el virus de VIH ha encendido las alarmas en el sector salud. De los 9.27 millones de personas que fueron registradas como casos nuevos, se estima que aproximadamente 1.37 millones (14.8%) eran casos de VIH positivos. Estos datos demuestran la gran relevancia del VIH como factor importante en la reaparición de la TB recientemente, lo cual es debido al estado de co-morbilidad y una respuesta inmune deficiente para contrarrestar la coinfección tuberculosa.

La resistencia de la TB en las personas infectadas con el VIH ha sido ampliamente documentada a nivel hospitalaria. El cuadro reporte mostró una verdadera asociación entre el estado positivo para VIH y MDR-TB principalmente en Latvia y Ucrania. De los 11 países y 3 territorios que proveen datos de vigilancia continua, 8 reportaron al menos un caso de MDR-TB en pacientes VIH positivos.

Desde luego concluir la asociación global entre MDR-TB y ser VIH positivo no se ha logrado dilucidar del todo, por la falta de información generalizada. Sin embargo, basándose en los pocos datos de pacientes positivos para VIH en algunos países como Latvia y Moldova parece ser se encuentran cepas de MDR-TB. La falta de asociación entre estas VIH y MDR-TB en algunos escenarios podrían deberse más al bajo número de casos de VIH o como consecuencia de un mal análisis de los datos.

³² *Ibid.*, p.60.

Como ya se mencionó con anterioridad la respuesta deficiente del sistema inmune ante la TB convierte al paciente en un ser con mayor posibilidad de vulnerabilidad para desarrollar la MDR. Desde luego, ser parte de un nivel social deprimido incrementa esta vulnerabilidad junto con comportamientos sociales como el consumo de drogas psicoactivas. Todo esto conlleva a que el paciente no tenga una adhesión al tratamiento acortado.

Por otro lado, la adquisición de resistencia a la rifampicina en las personas VIH positivas que toman el tratamiento para TB puede ser el resultado de una mala absorción que ha sido documentada en pacientes con el VIH.

Por otro lado, la notificación de casos de tuberculosis ha presentado un patrón que involucra el género humano. Estos reportes se tomaron partiendo de las muestras tomadas por frotis del parénquima pulmonar realizadas por el programa DOTS en diferentes países. De 2.55 millones de notificaciones, 1.65 millones eran de género masculino y tan solo 0.9 millones eran femeninos. Se encontró más hombres que mujeres desde la edad de 14 años en adelante. Uno de los factores asociados al frotis positivo para TB de nuevo vuelve a ser la prevalencia de VIH en la población general. Sin embargo la mayor notificación en hombres que en mujeres no es clara del todo.

La tuberculosis puede ser detectada por medio de los hallazgos radiológicos en su mayor medida el RX, TAC, a nivel pulmonar.

Esta enfermedad se sospecha al comienzo en pacientes con signos anormales en la radiografía de tórax acompañada de sintomatología respiratoria. Desde luego es una sospecha, y aunque la imagen de cajón es la que muestra infiltrados y cavidades en los lóbulos superiores, cualquier otro modelo radiográfico como nódulos solitarios pulmonares hasta infiltrados alveolares difusos pueden apuntar a un proceso tuberculoso a nivel respiratorio. En cuanto al TAC, efectivamente complementa y es de utilidad al momento de aclarar interpretaciones que el RX no alcanza a dilucidar, además contribuye a la detección de TB extrapulmonar.

5.3.2 Tipos de resistencia.³³ Los casos se clasifican en categorías en función de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (PSD) de los aislados clínicos confirmados como *M. tuberculosis*:

- **Monorresistencia:** resistencia a solo un medicamento anti-TB de primera línea (DPL).
- **Polirresistencia:** Resistencia a más de una DPL anti-TB (que no sea isoniazida y rifampicina a la vez).
- **La multidrogorresistencia:** Resistencia al menos a la isoniazida y a la rifampicina.
- **Extensamente resistente:** resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), en casos con multidrogorresistencia.
- **Resistencia a la Rifampicina:** Detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, ya sea monorresistencia, multidrogorresistencia, polirresistencia o extensamente resistente.

Estas categorías no son todas mutuamente excluyentes. Al enumerar la TB resistente a la rifampicina (TB-RR), por ejemplo, también se incluyen la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y la tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR). A pesar de la práctica actual de limitar las definiciones de monorresistencia y polirresistencia sólo a fármacos de primera línea, los futuros esquemas de medicamentos pueden hacer importante clasificar a los pacientes por los patrones de resistencia de sus cepas a las fluoroquinolonas, los inyectables de segunda línea y cualquier otro medicamento anti-TB para los que haya disponibilidad de PSD confiable.

³³ Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - revisión 2013, Op. cit. p. 5.

5.3.3 factores de riesgo para resistencia

- TB y GENERO. Generalmente, mas hombres que mujeres reciben el diagnóstico de TB³⁴, esta situación está asociada principalmente a factores socioculturales que generan mayores oportunidades de exposición al M. tuberculosis por parte de los hombres y/o una alta frecuencia de subdiagnostico de la enfermedad en las mujeres, consecuencia del acceso limitado a los servicios de salud³⁵. Pérez-Guzmán et al.³⁶, reportaron una asociación entre la DM y los cambios en la proporción hombres/mujeres de TB pulmonar con incremento de la edad, mientras que Tatar et al., reportan que el género masculino fue determinante en los grupos de estudio entre diabéticos y no diabéticos con TB al ser el género dominante en el estudio, sin embargo la distribución por géneros no causo una diferencia significativa entre los grupos.³⁷
- TB y ABUSO DE SUSTANCIAS ILICITAS. La falla para completar el tratamiento prescrito contra la TB, es una de las principales causas para el desarrollo de MDR-TB y ocurre frecuentemente entre quienes presentan una conducta de abuso sobre el alcohol y las drogas.³⁸
- TB y ESTADOS DE INMUNOSUPRESION. La infección post-primaria o la reinfección son las formas más frecuentes de adquisición de TB entre las personas inmunocompetentes, comprometiendo principalmente los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y los segmentos posteriores de los lóbulos inferiores de los pulmones. En las personas con enfermedades inmunosupresoras, pueden exhibir presentaciones atípicas en la localización y manifestaciones clínicas y radiológicas.

Según Cocker et al., situaciones como la DM y factores como cohabitar con una persona con TB, el uso de drogas ilícitas y el hacinamiento, entre otros,

³⁴ SANTOS, MLSG; PONCE, MAZ; VENDRAMINI, SHF. The epidemiological dimension of TB/HIV co-infection. En: Rev Latino-am Enfermagem .Septiembre-octubre,2009. vol 17, no.5. p.683-8

³⁵ TATAR, D; SENOL, G; ALPTEKIN, S. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. En: Jpn. J. Infect. Dis. Agosto, 2009. vol 62, p. 423-427,

³⁶ PÉREZ-GUZMÁN C, VARGAS MH. Diabetes, aging, and tuberculosis. En: Lung India. Agosto, 2011. vol 28, issue 3. p 191-192.

³⁷ TATAR,D; SENOL,G; ALPTEKIN,S. Op. cit., p.426

³⁸ FISHER-HOCH, Susan P. et al. Op. cit., p.890

incrementan las posibilidades de padecer de TB.

- TB y VIH. la infección por VIH es uno de los factores de riesgo más importantes para adquirir TB. el riesgo de un individuo sin VIH de desarrollar TB puede variar entre un 5 a 15% en la vida, mientras que aquellos infectados por VIH y co-infectados con TB, el riesgo varía de 5 a 15% en un año o 50% durante toda la vida³⁹. De acuerdo a datos de la OMS, hubo 1.4 millones de casos nuevos de TB alrededor del mundo entre aquellos infectados con VIH, lo cual produjo cerca de 456000 muertes⁴⁰. La forma más frecuente de TB en estos pacientes es la pulmonar.

La coinfección se presenta principalmente en países pobres donde el VIH está alimentando la epidemia de TB. Esto como consecuencia a los bajos niveles educativos de la población, deficiencias en el acceso a servicios de salud y condones. Se ha observado un mayor predominio de hombres co-infectados, como en el caso del Brasil⁴¹. Aunque no son claras las razones para esta tendencia, se cree que podría estar relacionado con factores biológicos, estilos de vida, auto cuidado y el hecho que los hombres acuden menos a los servicios de salud que las mujeres.⁴²

Generalmente, las personas coinfectadas se encuentran en el rango de edad económicamente activo, es decir, entre los 19 y 65 años⁴³. Este fenómeno puede estar relacionado con el estilo de vida de las personas jóvenes quienes suelen

³⁹ WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Francia:WHO,2009. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.422.

⁴⁰ World Health Organization. epidemiology, strategy,financing. Geneva:WHO report ,2009

⁴¹ SILVEIRA JM, SASSI RAM, OLIVEIRA IC Netto, Hetzel JL. Prevalencia e fatores associados á tuberculose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana em centro de referencia para tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida na região sul do Rio Grande do Sul. En: J Bras Pneumol . Enero-Febrero,2006. vol. 32, no.1, p. 48-55.

⁴² OLIVEIRA, HB, Marín- León L, Cardoso JC. Perfil de mortalidad de pacientes com tuberculose relacionada á comorbidade tuberculose-Aids. En: Rev Saúde Publica .2004. vol. 38, no. 4, p.503-10.

⁴³CARVALHO LGM, BUANI AZ, ZOLLNER MSCA, CHERMA AP. Coinfeccao por Mycobacterium tuberculosis e virus da imunodeficiência humana: uma análise epidemiológica em Taubaté (SP). En: J Bras Pneumol. 2006. vol. 32, no.5, p. 424-9.

presentar conductas de riesgo basados en un pensamiento de invulnerabilidad como el no uso de condón⁴⁴. Así mismo, un gran número de personas tiene un bajo nivel educativo, lo cual evidencia una relación cercana entre las distintas comorbilidades con factores relacionados con las condiciones sociales (nivel educativo) y colectivas (deprivación social y marginalidad), haciendo de la unión de la TB y el VIH un severo problema social. La condición de vulnerabilidad en estos casos se genera a raíz del desconocimiento de la exposición a factores de riesgo, con un bajo nivel de autocuidado sumado a la dificultad para acceder a servicios de salud.

Es importante resaltar que el diagnóstico temprano de VIH y el tratamiento adecuado, contribuyen a la curación de la coinfección. En pacientes con VIH las adecuadas para lograr adherencia al tratamiento están relacionadas con los afectos adversos y la elección de fármacos antituberculosos que pueden ser combinados con antirretrovirales y no disminuyen su efectividad, alcoholismo, adicción a drogas, creencias del paciente y la no aceptación de su condición.

- TB Y DIABETES⁴⁵. La diabetes mellitus (DM) es conocida como uno de los factores que incrementa el riesgo de tuberculosis (TB). No obstante ha tenido una larga historia de desconocimiento, la asociación entre la TB y la DM. Se considera que en los comienzos del siglo XX, los pacientes que no morían a causa de un coma, probablemente lo hacían por TB. El riesgo de TB está correlacionado con la severidad de la DM.

Los pacientes con DM son reconocidos por el establecimiento de un estado inflamatorio crónico, en la cual muchas Citocinas y quinolona están sobre reguladas, presentando mayor susceptibilidad a infecciones por agentes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y el *Mycobacterium tuberculosis*. A su vez los pacientes diabéticos se ha encontrado que exhiben una tendencia a adquirir TB e infecciones pulmonares por hongos. Algunos mecanismos asociados a la DM que deteriora las respuestas inmunes al TB son:

⁴⁴ UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. Geneva: Unaid; 2006.

⁴⁵TATAR,D; SENOL,G; ALPTEKIN,S. et al. Op. cit., p.425

- Incremento de hormona conicotropica (ACTH)
- Deficiencia vitamina A
- Deposito de lípidos en el sistema retículo endotelial
- Alteraciones en las funciones bactericidas y fagocítica de los linfocitos polimorfonucleares.

La incidencia de TB pulmonar ha sido reportada como más alta entre pacientes diabéticos que en no diabéticos. En general, se considera que los diabéticos tienen 3 a 7 veces mayor riesgo de desarrollar una TB activa que quienes no son diabéticos. Estudios reportan haber registrado una incidencia del 73% de TB en pacientes con DM en Turkia.

La TB también puede mostrar una localización y presentación atípica:

- La formación de cavidades y la localización atípica son las características más frecuentes encontradas y reportadas en estos pacientes.
- Requieren una duración más prolongada del tratamiento.
- La tasa de resistencia es más alta en estos pacientes aunque las tasas de curación no difieren con relación a aquellos que no tienen diabetes.

Frente a la localización atípica Bosman y Pérez Guzmán⁴⁶, reportan que en los pacientes diabéticos era más frecuente a nivel de los lóbulos inferiores y con una relativa mayor incidencia entre pacientes adultos mayores. Lo anterior como consecuencia de una mayor presión de oxígeno en la porción inferior de los pulmones en la medida que se avanza en la edad a su vez la presencia de cavitaciones y un amplio rango de infecciones pulmonares se han obtenido con mayor frecuencia en pacientes diabéticos.

Se recomienda que el diagnóstico de TB debería considerarse como posibles entre pacientes diabéticos con anomalías en el RX de tórax en aquellas aéreas endémicas, en presencia o ausencia de síntomas clínicos específicos. La ATS recomienda que debieran ser testados con la prueba de tuberculina. Aquellos con resultado positivo, es decir, una induración igual o mayor a 10 mm ante la inyección subcutánea de la PPD deberían ser tratados durante 6 a 12 meses con isoniazida y piridoxina

⁴⁶ PÉREZ-GUZMÁN C, VARGAS MH. Op. Cit., p.191

sin importar la edad. Estos casos deben ser seguidos especialmente en cuanto al tiempo de curación y resistencia al medicamento

En cuanto a los resultados del tratamiento, Wada et al reportaron que los pacientes con DM y TB tienen una mayor tasa de recaída que la población general⁴⁷, como también una mayor tendencia a desarrollar resistencia. Según Bachar et al, la DM es un factor predisponente para MDR-TB. Bacalogis et al, registro una resistencia total al medicamento del 19.5% entre DM y del 23.6% entre no diabéticos. Tatar et al, no reporto diferencias en las tasas de resistencia entre los fármacos, excepto para isoniazida. Fisher Hosh et al, reporta una tasa del 31% de pacientes con MDR-TB y DM comparado con el 27.6% en todos los pacientes TB, resultando que una posibilidad para el desarrollo de resistencia secundaria está asociada a las alteraciones en la farmacocinética, tales como una menor concentración sérica de rifampicina en pacientes con DM.

En consecuencia el control niveles de glucosa en sangre debe ser una prioridad para el control de pacientes con DM y TB. Algunos daños presentados por un deficiente control de glucosa sérica en estos pacientes incluyen a nivel de las fagocitosis, quimiotaxis, producción de radicales libres y funcionamiento de las células T. experimentos en ratones, han demostrado un deterioro de las respuestas inmunes adaptivas frente a la TB en presencia de DM con una marcada reducción en la producción temprana de INFgamma y escasas células T específicas ESAT-6.

La diabetes ha sido caracterizada como una condición que predispone a casos previos de TB a una reactivación de la infección. Especialmente la cetosis en DM provee condiciones apropiadas para la reactivación.

Por otro lado, se considera que la asociación entre la DM y la TB está emergiendo junto con la epidemia del DM- 2. La DM tipo 2 constituye acerca del 95% del total de los pacientes con diabetes. En un estudio realizado entre pacientes mexicanos y estadounidenses con TB, se encontró que la DM tipo 2 es el factor de riesgo más frecuente, particularmente en personas mayores de 43 años y son los factores de riesgos usuales para TB como abuso de sustancia o alcohol infección por VIH.

⁴⁷ TATAR,D; SENOL,G; ALPTEKIN,S. et al. Op. cit., p. 426

Entre otras publicaciones hechas acerca de los factores de riesgo para fracaso de tratamiento antituberculoso, está el estudio realizado por Mónica Meza-García et al⁴⁸, el cual fue un estudio caso-control con 104 pacientes mayores de 15 años y donde los factores se pudieron agrupar de la siguiente forma:

- Epidemiológicos: Antecedente de contacto de alto riesgo, cuya presencia fue 22 veces más frecuente en los pacientes que fracasaron; y edad menor a 32 años.
- Clínicos: Nos hacen sospechar de fracaso la presencia de disnea persistente.
- Bacteriológicos: La persistencia de baciloscopia de esputo positiva al segundo mes de tratamiento para los pacientes nunca antes tratados, cuya presencia fue nueve veces más frecuente en los pacientes que fracasaron.

5.3.4 Indicaciones especiales según factores de riesgos, indicaciones para realizar cultivo para tuberculosis (según circular 000059 de 2009, indicaciones para el manejo programático de TB y lepra)⁴⁹

- En caso de que las dos baciloscopias iniciales sean negativas, se deberá cultivar la segunda muestra de esputo.
- Todas las muestras de origen extrapulmonar.
- Poblaciones de alto riesgo (personal de salud, población indígena, personas privadas de la libertad, personas que viven en la calle, pacientes inmunosuprimidos).
- Todo paciente que haya sido diagnosticado por cultivo.

Indicación para realizar cultivo y pruebas de susceptibilidad son:

- Todos los casos sospechosos de ser resistentes a los fármacos antiTB
- Las muestras de los pacientes con diagnóstico de VIH.
- Contactos de un caso índice de TB resistente o multirresistente.
- Pacientes en tratamiento cuya baciloscopia de control de segundo mes sea positiva.
- Pacientes de reingreso por abandono, recaída y fracaso.

⁴⁸ MEZA GARCÍA, Monica, et al. Op. cit., p.6

⁴⁹ MINISTERIO DE LA PROTECCION SOCIAL. Circular 000058 de Septiembre 11 de 2009. República de Colombia.

5.3.5 Resultados de pacientes con TB-RR/MDR/XDR tratados con tratamiento de segunda línea

Resultado	Definición
Curado	Tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso Y tres o más cultivos negativos consecutivos con intervalo de por lo menos 30 días entre ellos, después de la fase intensiva.
Tratamiento completo	Tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso, PERO sin constancia de tres o más cultivos negativos consecutivos con al menos 30 días de intervalo después de la fase intensiva.
Fracaso al tratamiento	Tratamiento suspendido o necesidad de cambio permanente de esquema o por lo menos de dos fármacos anti-TB debido a: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Falta de conversión al final de la fase intensiva ^a, o ✓ reversión bacteriológica en la fase de continuación después de conversión ^b a negativo, o ✓ evidencia de resistencia adicional adquirida a las fluoroquinolonas o medicamentos inyectables de segunda línea; o, ✓ reacciones adversas a medicamentos (RAM).
Fallecido	Un paciente que muere por cualquier razón durante el curso del tratamiento.
Pérdida en el seguimiento	Un paciente cuyo tratamiento fue interrumpido durante 2 meses consecutivos o más.
No evaluado	Un paciente al que no se le ha asignado ningún resultado del tratamiento. (Esto incluye los casos "transferidos a" otra unidad de tratamiento y cuyos resultados del tratamiento se desconocen).
Tratamiento Exitoso	La suma de <i>curados</i> y <i>tratamientos completos</i> .
Fuente: Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - revisión 2013, p. 7. ISBN 978 92 4 350534 3	

^a Para el *fracaso al tratamiento*, la falta de conversión al final de la fase intensiva implica que el paciente no convierte dentro de la duración máxima de la fase intensiva aplicada por el programa. Si no se define ninguna duración máxima, se propone 8 meses como punto de corte. Para los esquemas sin una clara distinción entre la fase intensiva y de continuación, se sugirió como punto de corte 8 meses después del inicio del tratamiento para determinar cuándo se inicia la aplicación de los criterios de curación, tratamiento completado y fracaso al tratamiento.

^b Los términos "conversión" y "reversión" del cultivo tal como se utiliza aquí se definen como sigue:

-Conversión (a negativo): la conversión negativa del cultivo se considera cuando dos cultivos consecutivos, tomados al menos con intervalo de 30 días, se encuentran negativos. En tal caso, la fecha de recolección de la muestra del primer cultivo negativo se usa como la fecha de conversión.

-Reversión (a positivo): se considera que el cultivo revierte a positivo cuando, después de una conversión inicial, se encuentran dos cultivos consecutivos positivos, tomados al menos con intervalo de 30 días. Para el propósito de definir el *fracaso al tratamiento*, la reversión se considera sólo cuando se produce en la fase de continuación.

6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	SUBVARIABLES	CATEGORÍAS	MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo.		Años cumplidos	Razón	% Según edad
Género	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes y la clase o tipo a que pertenecen personas o cosas.		Masculino Femenino	Nominal	% Según genero
Grupo étnico	Aquel que se diferencia en el conjunto de la sociedad nacional o hegemónica por sus prácticas socioculturales, las cuales pueden ser visibles a través de sus costumbres y tradiciones.		Mestizo Blanco Indígena Negro	Nominal	% Según resultado
Nivel de escolaridad	Grado de formación educativa según los niveles de enseñanza formal.		Ninguno Básica primaria Básica secundaria Profesional Técnico	Nominal	% Según resultado
Actividad laboral	Actividad que una persona realizada dentro de la sociedad y por la cual recibe remuneración		Según especifique la persona	Nominal	% Según resultados

Procedencia	Lugar de origen donde reside una persona	Municipio Departamento		Nominal	% Según resultado
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario y el efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.				
Diabetes Mellitus	Desorden metabólico de etiología múltiple, caracterizado por hiperglicemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de trastornos en la secreción y/o acción de la insulina.		Sí No	Nominal	% Según la presentación de la enfermedad
EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)	Es una enfermedad prevenible y tratable con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a su severidad. Su componente pulmonar está caracterizado por limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. Es usualmente progresiva y asociada con una respuesta		Sí No	Nominal	% Según la enfermedad

	inflamatoria anormal de los pulmones o gases o partículas nocivas.				
Enfermedad Renal Crónica	Daño renal por 3 o más meses, definido por anormalidades del riñón estructurales o funcionales, con o sin disminución de la filtración glomerular (FG), manifestado por anormalidades patológicas o marcadores de daño renal, incluyendo anormalidades en la composición de la sangre u orina o anormalidades en los estudios por imágenes. Filtrado glomerular <60mL por minuto por 1,73m ² durante 3 meses o más, con o sin daño renal.		Sí No	Nominal	% Según la presentación de la enfermedad
Hepatopatía	Nombre genérico dado a todas las afecciones del hígado.		Sí No	Nominal	% Según presentación de la enfermedad
Cáncer	Conjunto de enfermedades en las		Sí No	Nominal	% Según presentación de la

	cuales el organismo produce un exceso de células malignas (conocidas como cancerígenas o cancerosas), con crecimiento y división más allá de los límites normales.				enfermedad
Medicamentos inmunosupresores	Un inmunosupresor es una sustancia química que produce la supresión del sistema inmunológico. Puede ser exógeno como los fármacos inmunosupresores o endógeno como la testosterona.		Sí No	Nominal	% Según la presentación de la enfermedad
Quemado	Individuo que sufre heridas por exposición a las llamas o al calor.		Sí No	Nominal	% Según la presentación de la enfermedad
Trasplantado	Individuo que ha recibido un órgano vital de otra persona.		Sí No	Nominal	%Según presentación de la enfermedad
Embarazo	Período de tiempo comprendido desde la fecundación del óvulo por el espermatozoide hasta el momento del parto.		Sí No	Nominal	%Según la presentación de la enfermedad
Hábitos	Una modificación de la conducta que persiste en el tiempo y es función del número de veces que se han				

	presentado contiguamente los estímulos				
Tabaquismo	Adicción al tabaco provocada principalmente, por uno de sus componentes activos, la nicotina.		Sí No	Nominal	%Según resultado
Alcoholismo	Es una enfermedad crónica producida por la ingestión de bebidas alcohólicas, a un nivel que interfiere con la salud física o mental del individuo y con las responsabilidades sociales, familiares u ocupacionales.	Abstemio: Bebedores que no responden, quienes o bien no disfrutan o muestran un desagrado activo al gusto y a los efectos del alcohol y en consecuencia, no tiene interés en repetir la experiencia	Sí No	Nominal	% Según resultado
		Bebedor social: Bebe con sus amigos. El alcohol es parte de su proceso de socialización, pero no es esencial, y no tolera una embriaguez alteradora, esta es rara, puede ocurrir sólo durante una	Sí No	Nominal	% Según resultado

		actividad de grupo, tal como una boda, una fiesta, etc.			
		Alcohólico social: Aquel que se intoxica con frecuencia, pero mantiene ciertos controles de su conducta. Prevé las ocasiones que requieren de modo rutinario, toma un “par” antes de volver a casa.	Sí No	Nominal	% Según resultado
		Alcohólico: Gran dependencia o adicción al alcohol y una forma acumulativa de conductas asociadas con la bebida.	Sí No	Nominal	% Según resultado
Farmacodependencia	Estado psíquico a veces tóxico resultante de la interacción entre un ser vivo y un fármaco.		Sí No	Nominal	% Según resultado
Historia de prisión	Tiempo de vida durante el cual una persona estuvo residiendo en una		Sí No Tiempo (meses/años)	Nominal	% Según resultado

	institución penitenciaria.				
Serología VIH	Estado de seropositividad o seronegatividad determinado a su vez por la presencia de antígenos y anticuerpos contra el virus VIH	Positivo Negativo Desconocido		Nominal	%Según resultado
Historia previa de TB: Enfermedad y tratamiento					
Nexo epidemiológico TB	Ser contacto de un caso bacilífero		Sí No Tiempo (Meses/años)	Nominal	%Según resultado
Tuberculosis previa	Historia previa de tuberculosis confirmada por laboratorio.	Pulmonar Aquella que se localiza a nivel pulmonar.	Sí No	Nominal	%Según resultado
		Extrapulmonar Aquella que se localiza en una parte diferente del cuerpo, excepto pulmones.			
Diagnóstico previo de tuberculosis	Cualquiera de los métodos empleados en un evento previo de tuberculosis para su diagnóstico.	Baciloscopias Cultivo ADA (N-adenosín amidasa en líquido biológicos) Nexo epidemiológico	Sí No	Nominal	% Según resultado

Control de Baciloscopias	Baciloscopias seriadas que se realizan al 2°, 4° y 6° mes de tratamiento, como parte del control sobre el mismo.	Número resultado	1,2,3 Positivo/Negativo	Nominal	%Según resultados
Tratamiento antituberculoso previo	Fármacos de primera línea (Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) dados para erradicar al M. Tuberculosis en un evento previo de tuberculosis, usados por más de 1 mes.	Nombre del fármaco Concentración (mg)		Nominal	%Según resultado
Duración del tratamiento	Completo Aquel que comprende: 1° Fase durante 2 meses y 2° fase por 4 meses para un total de 6 meses.		Sí No	Nominal	% Según resultado
	Incompleto Aquel tratamiento que no completa el tiempo máximo de duración considerado por los lineamientos racionales e internacionales.		Sí No	Nominal	%Según resultado

Prueba de susceptibilidad previa	Medición de sensibilidades a los diferentes medicamentos de primera línea antituberculosos, en un evento previo.	Isoniazida Rifampicina Etambutol Pirazinamida	Sí No Sensible Resistente	Nominal	% Según resultado
Condición al egreso	Situación final de un enfermo de tuberculosis al finalizar un tratamiento de 6 meses.	Curado Fracaso Abandono	Sí No	Nominal	% Según resultado
Tuberculosis actual					
Condición de ingreso	Caso nuevo Es un episodio nuevo registrado de TB en un paciente, quien, en respuesta al interrogatorio directo niega haber tenido algún tratamiento previo antituberculoso (por más de un (1) mes) y en países donde hay disponible una adecuada información, aquellos que no tienen evidencia de tal historia.		Sí No	Nominal	% Según resultados

	<p>Fracaso Un paciente quién es iniciado en un régimen de tratamiento luego de haber tenido falla en un tratamiento previo para TB. Falla es definida como baciloscopia positiva o cultivo inicial positivo que siguió positivo al 4 mes o más de haber comenzado el tratamiento.</p>		<p>Sí No</p>	<p>Nominal</p>	<p>%Según resultados</p>
	<p>Recaída Paciente cuyos resultados más recientes de tratamiento fueron “curado” o “tratamiento completado” y quien es posteriormente diagnosticado con TB bacteriológicamente positivo por esputo o cultivo.</p>	<p>Menor a 6 meses Mayor a 6 meses</p>	<p>Sí No</p>	<p>Nominal</p>	<p>% Según resultados</p>
	<p>Abandono Todo paciente que regresa a tratamiento después de haberlo interrumpido 1 mes o</p>		<p>Sí No Fecha de diagnóstico</p>	<p>Nominal</p>	<p>% Según resultados</p>

	más sin indicación médica.				
Diagnóstico	<p>Baciloscopia Investigación de los bacilos en un órgano o en las excretas de un enfermo (esputo, pus, heces, etc)</p>		Sí No	Nominal	% Según resultados
	<p>Cultivo Procedimiento de laboratorio que mediante las condiciones apropiadas se siembra una cepa de bacterias provenientes de una muestra biológica.</p>		Sí No	Nominal	% Según resultados
	<p>ADA (Adenosín deaminasa) Enzima esencial para el metabolismo de ciertos tipos de células del organismo en especial de las células que se ocupan del desarrollo del sistema inmune. Su incremento permite el diagnóstico diferencial en TB y otras enfermedades de membranas</p>		Sí No	Nominal	% Según resultados

	mesoteliales.				
	Nexo epidemiológico Cohabitar con una persona con diagnóstico de TB.		Sí No	Nominal	% Según resultados
Control de Baciloscopias	Baciloscopias seriadas que se realizan al 2°, 4° y 6° mes de tratamiento, como parte del control sobre el mismo.	Número Resultado	1,2,3 Positivo/Negativo	Nominal	% Según resultados
Prueba de susceptibilidad	Medición de sensibilidades a los diferentes medicamentos de primera línea antituberculosos, en un evento previo.	Isoniazida Rifampicina Etambutol Pirazinamida	Sí No Sensible	Nominal	% Según resultados
Tratamiento actual	Conjunto de fármacos de primera línea usados para la erradicación del Tuberculosis.	Nombre Concentración		Nominal	% Según resultados
Hallazgos radiológicos	Conjunto de patrones detectados en el estudio de Rx de tórax que se reconocen como característicos o relacionados con presencia de TB.	Cavitación Formación de cavernas o cavidades como en la tuberculosis pulmonar.	Sí No	Nominal	% Según resultados
Condición al egreso	Situación final de un enfermo de TB al	Curado Fracaso	Sí No	Nominal	% Según resultados

	finalizar un tratamiento de 6 meses.	Abandono			
--	--	----------	--	--	--

7- METODOLOGÍA

7.1 TIPO DE DISEÑO

Es un estudio retrospectivo de casos y controles anidado en cohortes, el cual, es considerado una variante de los estudios "casos y controles". En éste, *"la definición de casos y controles se encuentra anidada en una cohorte fija, bien definida en tiempo, espacio y lugar, en la cual existe el interés de estimar la razón de incidencia acumulada y es razonable asumir que todos los miembros de la cohorte tendrán el mismo tiempo de seguimiento"*.⁵⁰ Se caracteriza por permitir el estudio de enfermedades poco frecuentes y emplear cohortes definidas y fijas.⁴¹

En la búsqueda de factores de riesgo para TB fármaco-resistente, se fijó un espacio de tiempo para establecer la cohorte de pacientes con la enfermedad (Enero 2012- Junio 2015). A partir del registro suministrado por la Dependencia de Tuberculosis-Lepra de la Secretaria de Salud Dptal del Huila, se identificaron los casos de TB fármaco-resistente y a su vez, los controles fueron seleccionados teniendo en cuenta todos los pacientes positivos para TB durante dicho periodo en tal Dpto. A ambos grupos se les aplicó un cuestionario para la identificación de factores de riesgo. Los factores de riesgo fueron determinados mediante una búsqueda bibliográfica sistemática. Para la definición de casos de TB resistente y TB, se emplearon los criterios actuales para vigilancia en salud pública de la República de Colombia y los lineamientos de la OMS.

7.2 POBLACION

Personas mayores de 15 años, con diagnóstico de TB de acuerdo a las directrices vigentes establecidas por el MPS, en IPS, del régimen contributivo y subsidiado del Dpto del Huila.

Según proyecciones del DANE, el Dpto del Huila cuenta con una población de 1.097.584 al año 2011. De los cuales, 551.011 son hombres y 546.573 mujeres.

⁵⁰ LAZCANO-PONCE, Eduardo, SALAZAR-MARTINEZ, Eduardo; HERNANDEZ-AVILA, Mauricio. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud Pública de México. Vol 43, No 2, marzo-abril 2001.

7.2.1 Cohorte. La constitución de la cohorte se inició a partir de Enero del 2012 y finalizó en Junio del 2015 mediante el registro de casos de TB al SIVIGILA en el Dpto del Huila durante el tiempo señalado. Se consideraron casos de TB, aquellos pacientes cuyo diagnóstico se haya realizado por medio de alguno de los criterios vigentes en Colombia en el "Plan Estratégico Colombia libre de Tuberculosis 2010-2015" y la "Guía de atención de la TB pulmonar y extrapulmonar" del Ministerio de la Protección Social:

7.2.1.1 Bacteriológico. La comprobación bacteriológica de la enfermedad se efectúa mediante la baciloscopia y/o el cultivo, procedimientos que se deben realizar de acuerdo a los parámetros establecidos en la Guía de atención integral de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, y los lineamientos que el laboratorio nacional de referencia del instituto nacional de salud (INS) establece para la red nacional de laboratorios en su manual de técnicas.

7.2.1.2 Histopatológico. La biopsia de cualquier tejido que demuestre granulomas con necrosis de caseificación (activo) y Zielh Neelsen (ZN) positivo es diagnóstico de TB, excepto en aquellos casos de adenitis post-vacunal. El criterio de histopatología se debe correlacionar con la realización del cultivo, es decir, toda biopsia debe ser cultivada.

Si la biopsia presenta ZN negativo, se considera el caso como probable y debe ser confirmado o descartado mediante el cultivo. La histopatología puede complementar con prueba de inmunohistoquímica para micobacterias.

7.2.1.3 Clínico

-TB pulmonar. Tos acompañada de expectoración mucoide o mucopurulenta, a veces con presencia de hemoptisis por más de 15 días. Frecuentemente se presentan manifestaciones sistémicas como malestar general, fiebre baja al comienzo, pero más alta a medida que la enfermedad progresa, pérdida de peso, anorexia, astenia, anemia, y sudoración nocturna no explicables por otra causa, dolor torácico, hemoptisis, hallazgos anormales a la auscultación pulmonar, entre otros.

La muestra de la población, se recolectará durante Enero de 2012 a Junio de 2015 en la consulta externa y los registros para el SIVIGILA con la colaboración de la Secretaria de Salud Departamental de cada una de las IPS, con previo

consentimiento informado del paciente.

-TB extrapulmonar. Al ser menos frecuente y afectar órganos de difícil acceso, es poco conocida; por contener escasos bacilos, su diagnóstico es más difícil. Dado que los síntomas varían de acuerdo al órgano afectado, se describen brevemente a continuación.

- **TB pleural.** Fiebre, dolor, cuadro crónico de astenia, pérdida de peso y ocasionalmente, disnea dependiendo del derrame.
- **TB del sistema nervioso central.** Tanto para la meningitis como para el tuberculoma, se pueden presentar cefalea, confusión, rigidez de la nuca, compromiso del nervio óptico, convulsiones y coma.
- **TB ganglionar.** Adenopatías localizadas en las cadenas laterales y posterior del cuello con masas que pueden conglomerarse, de aspecto inflamatorio y fistulas que cierran y abren alternativamente.
- **TB osteoarticular.** Las manifestaciones clínicas son locales, con dolor y limitación motriz. Alteraciones óseas a nivel vertebral (mal de Pott) y artritis crónica.
- **TB miliar o hematogena.** Fiebre sola o acompañada de disnea, sepsis, meningitis y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.
- **TB renal.** Disuria, hematuria e infecciones urinarias bacterianas frecuentes.
- **TB peritoneal.** Dolor abdominal crónico y posteriormente ascitis que puede ser libre o tabicada; en etapas más avanzadas se pueden presentar diarreas que alternan con constipación y obstrucción intestinal.

7.2.1.4 Epidemiológico. El ser contacto de un caso bacilífero hace positivo este criterio (signo de combe positivo).

7.2.1.5 Radiológico. El estudio radiológico de tórax es una ayuda diagnóstica útil que, aunque poco específica, es muy sensible; puede hacer sospechar la enfermedad mediante la correlación con la clínica en los casos probables de TB; sin embargo, el estudio radiológico anormal de tórax no constituye diagnóstico, por lo tanto, siempre debe realizarse de forma simultánea con las pruebas bacteriológicas o histopatológicas.

7.2.2 Definición de casos. Pacientes con criterios para resistencia a fármacos anti-tuberculosos, según resultado de cultivo en medio Ogawa-Kudoh y Prueba de susceptibilidad antimicrobiana para fármacos de primera línea en tratamiento de TB.

7.2.3 Definición de controles. Pacientes con TB de acuerdo a los criterios anteriormente descritos para la cohorte, que no desarrollaron resistencia en el transcurso del respectivo tratamiento y durante el tiempo de estudio.

7.2.4 Criterios de inclusión. Se definen los siguientes criterios de inclusión en la cohorte.

- Pacientes mayores de 15 años
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis según los criterios dados por el “protocolo de vigilancia de tuberculosis” del instituto nacional de salud, vigente hasta la fecha.
- Pacientes que residan en alguno de los 37 municipios del Dpto del Huila
- Pacientes que estuvieran registrados en la base de datos del SIVIGILA y el programa contra la TB y lepra de la Secretaria Dptal del Huila.
- Pacientes quienes conscientes y responsablemente aceptaran los términos del consentimiento informado.
- Pacientes con TB que estuvieran en tratamiento antituberculoso en cualquiera de las IPSs públicas o privadas del Dpto del Huila.

7.2.5 Criterios de exclusión. Todos los casos de tuberculosis infantil (menores de 15 años).

7.3 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

7.3.1 Revisión documental. La secretaría Departamental de Salud, facilitó las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con TB durante el periodo Enero 2012 a Junio 2015, sobre estas historias, se aplicó un cuestionario (Anexo B) el cual comprendía de tres secciones: la primera, datos sociodemográficos y situación actual de salud; la segunda, historia de TB previa y la tercera, TB actual. La aplicación del cuestionario se llevó a cabo mediante la revisión de cada una de las historias obtenidas de los pacientes a trabajar, donde mediante una minuciosa lectura de ellas, se iba extrayendo los datos que confería el cuestionario. Fue de esta manera donde se logró cumplir con todos los datos necesarios para poder llegar a las condiciones o factores posiblemente predisponentes a la farmacoresistencia en estos pacientes.

7.3.2 Mediciones biofisiológicas. A continuación, se listan los procedimientos médicos para el manejo y seguimiento de la enfermedad en cada uno de los

pacientes y cuyos resultados se tuvieron en cuenta en el estudio, más los datos obtenidos mediante entrevista con los pacientes (directa o telefónica) y de los registros de la Secretaria Departamental de salud del Huila:

- Rayos X de tórax. Es el primer método de aproximación diagnóstica y si es normal tiene un alto valor predictivo negativo cuando se sospecha TB pulmonar activa, siendo la frecuencia de falsos negativos de aproximadamente 1%; sin embargo, este valor se incrementa a un 7-15% en pacientes seropositivos para VIH⁵¹. Los patrones radiológicos están determinados por la edad del paciente, su estado inmunológico, exposición previa y si es un cuadro primario o post-primario.
- Cultivo. Este se realiza según las indicaciones dadas en la circular 000058 de Septiembre 11 de 2009 del ministerio de la protección social, las cuales fueron definidas anteriormente. En Colombia se hace empleando el método de Kudoh: hisopado mas medio de Ogawa acidificado; con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%⁵², según las recomendaciones de la OMS, cuyos resultados se obtienen luego de 6 a 8 semanas.
- Prueba de susceptibilidad para fármacos anti-tuberculosos. Se realizó también conforme a las indicaciones de la circular 000058 de 2009. Según los informes dados por el instituto nacional de salud en conformidad con la reglamentación de la OMS, se consideran las siguientes concentraciones críticas para la determinación de resistencia en fármacos antituberculosos de primera línea:
 - Estreptomina: 1-4 ug/ml
 - Isoniazida: 0.1-0.4 ug/ml
 - Rifampicina: 1 ug/ml
 - Etambutol: 5 ug/ml
 - Pirazinamida: 100 ug/ml

Además del reporte dado por el SIVIGILA, se recurrió a la colaboración de la coordinación del programa de TB y lepra de la Secretaria de salud departamental del Huila. Ellos facilitaron la base de datos de pacientes con TBC en el departamento, la cual incluyó algunos datos sociodemográficos y las pruebas

⁵¹ CARVALHO LGM, BUANI AZ, ZOLLNER MSCA, CHERMA AP. Op. cit., p.425

⁵² C. RIVAS, C.; COITHINO, V. ; DAFOND, M; CORBO, M. BALDJIAN. Rendimiento del método de Ogawa-Kudoh para el aislamiento de micobacterias en un laboratorio con trabajo a gran escala. En: Rev. Argent. Microbiol. Junio, 2010. vol. 42 n.2

biofisiológicas que se requirieron por ley para el diagnóstico de TBC.

Posterior al suministro de los datos, facilitados por la coordinadora del programa en el Dpto. del Huila Luz Dally Falla Puentes se procedió a revisar las historias clínicas de dichos pacientes, las cuales se encontraron en el archivo general de la Secretaría de Salud Departamental del Huila, la cual es la encargada de hacer el seguimiento en estos pacientes desde el inicio de su tratamiento.

Todo lo anterior, se ha iniciado desde el mes de Junio de 2015 en el que la secretaría de salud ha estado presta a la colaboración en el proyecto. La revisión de cada una de las historias clínicas junto con la recolección de los datos de las variables contenidas en el proyecto, se realizó durante los meses de junio y septiembre posterior al visto bueno del comité de ética de la Universidad Surcolombiana.

7.4 INSTRUMENTO

Se elaboró un cuestionario que constó de tres secciones: datos sociodemográficos y estado actual de salud, historia de TB previa y TB actual. Se tomó como modelo, el score predictivo para resistencia a TB, descrito en el artículo: “Thai drug-resistant tuberculosis predictive scores”⁵³. Adicionalmente, éste será enriquecido teniendo en cuenta las indicaciones dadas en la circular 000058 de 2009 del MPS (Anexo B).

7.5 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Para el análisis de la información se tuvo en cuenta los datos recolectados por medio de las historias clínicas de cada paciente. Cada una de las variables en éste comprendidas, fueron tabuladas en una base de datos en Microsoft Excel. Para el procesamiento de la información se empleó el programa estadístico SPSS. A través del cual se llevó a cabo el análisis descriptivo.

⁵³ BOONSARNGSUK V, TANSIRICHAIYA K, KIATBOONSRI S, Thai drug-resistant tuberculosis predictive scores, Singapore Med J 2009; 50 (4): 378-384.

7.6 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se emplearon fuentes secundarias, obtenidas de la base de datos del SIVIGILA para el Departamento del Huila, suministradas a través del Programa contra la TB y lepra de la Secretaría Departamental de Salud, historias clínicas de cada uno de los pacientes, facilitadas igualmente por la misma institución. También, los reportes de cultivo, pruebas de susceptibilidad a los cuales se pudo acceder por la misma entidad y los informes de Rx de Tórax dados en las respectivas IPSs donde son atendidos las personas con TB.

7.7 PLAN DE ANÁLISIS

La información fue recolectada y organizada en SPSS, se siguió un proceso de análisis como a continuación se describe:

- Variables numéricas continuas: se establecieron medidas de tendencia central como moda, mediana y media y medidas de dispersión como la desviación estándar.
- Variables numéricas discretas: se realizó estadística descriptiva donde se analizó frecuencias y proporciones.
- Variables cualitativas: se utilizaron frecuencias, proporciones y se llevó a cabo un análisis multivariado para cada una de ellas.

7.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Considerando los preceptos establecidos por la ley 23 de 1981 "Código de Ética Médica" y la Resolución 8430 de 1993 de "Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud", el presente trabajo se fundamentó en "cuidar la salud del hombre y propender por la prevención de las enfermedades, el perfeccionamiento de la especie humana y el mejoramiento de los patrones de vida de la colectividad, sin distinciones de nacionalidad, ni de orden económico-social, racial, político o religioso" (Art 1 Ley 23 de 1981). En consecuencia, se tuvieron en cuenta como principios fundamentales la integridad y la dignidad humana, la voluntad, la determinación personal y la capacidad de decisión de cada uno de los pacientes y sus familias.

La revisión de cada una de las historias clínicas, se hizo de manera privada y reservada, utilizándose con el único fin de extraer la información y ser de ayuda a

la investigación con reserva total de la identidad del paciente.

Con respecto al riesgo inherente a la investigación, según el Art 11 Resolución 8430 de 1993, "tipo de riesgo de la actividad investigativa con seres humanos", el presente trabajo se clasifica como una "Intervención sin riesgo", en el cual no se realizan intervenciones intencionadas sobre variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de quienes participen ya que sólo comprendió la revisión de historias clínicas. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la facultad de salud de la universidad surcolombiana, mediante el acta N. 07 de la sesión del 17 de Noviembre de 2015.

8- RESULTADOS

La recolección de datos se inició a partir del registro de historias clínicas de pacientes tratados con TBC de la Secretaria Dptal de salud del Huila desde Enero del 2012 a Junio de 2015. Se encontró un numero de 17 casos de TBC fármacorresistente, a este grupo se le aplicaron los criterios de exclusión (Menor de edad, fallecido, TBC extrapulmonar) los que nos permitió obtener un total de 11 pacientes calificados para ser parte del estudio.

Se inició la selección de los controles para este número de casos, teniendo también en cuenta los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados. Con esta depuración se obtuvo un total 897 pacientes, de los cuales fueron seleccionados aleatoriamente 3 casos por cada control, para un total de 33 controles. La selección aleatoria se realizó mediante el programa Openepi.

La muestra final de nuestro estudio fue de 44 pacientes, siendo 11 los casos y 33 los controles.

Para analizar las características de esta muestra podemos partir de los aspectos básicos en cuanto a lo sociodemográfico, encontrando que la infección por TBC fue más prevalente en el género masculino tanto para el grupo de los casos (H: M 7:4) como para los controles (H: M 23:10).

Tabla 1 .Género de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015.

Género	Muestra		Total
	Casos	Controles	
Masculino	7	23	30
Femenino	4	10	14
Total	11	33	44

Tabla 2. Edad de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015.

RANGO EDADES	CASOS	CONTROLES	PORCENTAJE (%)
20-30	2	12	32
31-40	2	3	11
41-50	3	3	14
51-60	3	5	18
61-70	0	6	14
71-80	1	1	4
81-90	0	3	7

Tabla 3. Escolaridad de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015

ESCOLARIDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Ninguna	2	4,5
Primaria	20	45,5
Secundaria	18	40,9
Técnico	1	2,3
Universitario	3	6,8
TOTAL	44	100

Al tener en cuenta la edad y la escolaridad de los pacientes podemos analizar que las actividades económicas en las que se desenvuelven no exigen una preparación profesional rigurosa. A pesar de que el 25% de los pacientes son >60 años, y su enfermedad no representaría costos de incapacidades laborales, preocupa que el 75% de los pacientes incluidos en el estudio se encuentren en

época de productividad laboral, por lo que su situación de enfermedad aunque no siempre representa un impedimento para laborar, si puede tener repercusión en su calidad de vida y en limitaciones del desarrollo normal de sus actividades diarias.

Una característica importante inherente al estado de salud de los pacientes es la presencia de comorbilidades, el 27% de los pacientes incluidos en el estudio tenían la presencia de alguna comorbilidad, siendo la DM la que mayor frecuencia tuvo de presentación (13.6% N=6). Otras comorbilidades encontradas siendo de menor frecuencia, fueron EPOC y Enfermedad renal crónica (ERC).

La situación del VIH ha sido relacionada en múltiples estudios con la presencia de TBC farmacorresistente, independientemente de si los pacientes eran casos o controles la situación de la coinfección con VIH en el estudio se presentó con la siguiente distribución:

Tabla 4. Coinfección VIH-TBC de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015

Serología VIH	Muestra		Total
	Casos	Controles	
Desconocida	0	4	4
Positiva	0	5	5
Negativa	11	24	35
Total	11	33	44

De acuerdo a la información suministrada, podríamos inferir que en nuestro departamento la presencia de TBC no es fuertemente condicionada por la presencia de VIH; de igual forma encontramos que el grupo responsable de la presencia de VIH en el estudio, fueron los pacientes del grupo de controles.

Tabla 5. Hábitos de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015.

Hábitos	Muestra		Total
	Casos	Controles	
No refiere	6	30	36
Tabaquismo	1	0	1
Farmacodependencia	4	2	6
Alcoholismo y farmacodependencia	0	1	1
Total	11	33	44

Respecto a los hábitos de vida de los pacientes estudiados, sólo 4,6% de ellos tenían hábitos como el tabaquismo y alcoholismo, sin embargo un 13,6% eran farmacodependientes, lo cual es preocupante, ya que aunque corresponde solo a 6 personas del total de la muestra, este tipo de pacientes presentan generalmente menor adherencia al tratamiento por su hábito de indigencia asociado en la mayoría de ellos. Este tipo de pacientes, pueden actuar como agentes a favor de la diseminación de TBC.

Al analizar los datos se encontró que la variable “Hábitos” aplicada para la relación entre casos y controles presenta una asociación importante con un chi cuadrado de Pearson 10,2, gl 3, p 0.017 como posible factor de riesgo relacionado con la farmacorresistencia.

Ya analizados los aspectos sociodemográficos y habiendo tenido en cuenta las comorbilidades de los pacientes estudiados, es necesario analizar los aspectos inherentes al tratamiento farmacológico de la TBC, como primera medida es de destacar que un 31,8% de los pacientes habían tenido un tratamiento anterior contra TBC, por lo cual su condición de ingreso fue recaída u abandono.

Tabla 6. Condición de ingreso de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015

Condición de ingreso	Frecuencia	%
Nuevo	30	68,2%
Recaída	12	27.3%
Abandono	2	4.5%
TOTAL	44	100

Al analizar la variable “condición de ingreso” encontramos una asociación muy importante con un valor de chi cuadrado de Pearson 17,56 , gl 2, p 0,000 de ésta entre ambos grupos como factor predisponente a la hora de desarrollar la farmacorresistencia. Como la condición de ingreso más frecuente fue “Nuevo”, estos pacientes fueron tratados con el esquema de primera línea para TBC, y sólo se reportó un caso de tratamiento de segunda línea.

Tabla 7. Diagnóstico previo de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015

Diagnóstico previo	Muestra		Total
	Casos	Controles	
Sí	9	5	14
No	2	28	30
Total	11	33	44

Se encontró que la asociación de diagnóstico previo como factor predisponente a la farmacorresistencia tiene una gran influencia ya que el 31.8% de los pacientes del estudio habían presentado un episodio de TBC con manejo farmacológico anteriormente realizado. Además el análisis de chi cuadrado de Pearson tuvo un valor de 16.9, gl 1 y p 0,000, lo que reafirma la importancia de esta variable a la hora del desarrollo de la farmacorresistencia en nuestros pacientes.

Tabla 8. Pruebas diagnósticas de pacientes con TB y con una historia previa de la misma en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015

Pruebas diagnósticas	Muestra		Total
	Casos	Controles	
No registro	2	29	31
Cultivo	8	0	8
Nexo epidemiológico	1	3	4
Cultivo y nexo	0	1	1
Total	11	33	44

Al observar esta variable, pudimos encontrar una falencia respecto al registro de las baciloscopias en las historias clínicas que son entregadas a la secretaría departamental del Huila, ya que algunos pacientes tenían el registro de su primera baciloscopia, pero no aparecía por completo el seguimiento de sus controles a los 2, 4 y 6 meses. El resultado del chi cuadrado cobra especial importancia con un valor de asociación de 0,000 al tener en cuenta que aproximadamente el 70,4% de los pacientes incluidos en el estudio carecen de registro de pruebas diagnósticas. Esto puede sugerir que el diagnóstico eminentemente clínico se realiza con gran frecuencia o que simplemente no se están reportando adecuadamente las pruebas diagnósticas de los pacientes

Tabla 9. Tratamiento previo de pacientes diagnosticados con TB en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015

Tratamiento previo	Muestra		Total
	Casos	Controles	
No registra	2	32	34
Primera línea	9	1	10
Total	11	33	44

Dentro de este grupo de pacientes con un tratamiento anterior, estudiamos algunos aspectos asociados al cumplimiento de ese esquema farmacológico inicial y a los métodos diagnósticos utilizados, encontrando una asociación importante entre los que habían tenido tratamiento previo y entre los que desarrollaron resistencia, con un valor de asociación de Chi cuadrado de 0,000.

Tabla 10. Tipos de resistencia de pacientes diagnosticados con TB MDR en el Departamento del Huila entre el periodo Enero 2012 - Junio 2015

	Casos	Monorresistente	MDR	Sin registro
Número	11	6	4	1
Porcentaje (%)	100	55	36	9

Se encontró que dentro del grupo de estudio 6 (55%) pacientes presentaron resistencia a un solo fármaco, donde cuatro de ellos fue resistente a Isoniazida y los otros dos a Rifampicina. Un total de 4 pacientes (36%) presentaron resistencia a dos o más fármacos, de los cuales dos salieron resistentes a Isoniazida y Rifampicina, un paciente más a Rifampicina y Etambutol y el restante a los cuatro medicamentos de primera línea (Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida). Y cabe aclarar que uno (9%) de los pacientes del grupo de casos, tenía condición de farmacorresistente, sin embargo sus reportes de pruebas de sensibilidad no fueron encontrados.

Entre los grupos de control como de casos, la condición de egreso en ambos fue de mayor frecuencia como “curados”, pero se resalta que un 15.9% de pacientes en su condición de egreso registra como abandono y un caso de pérdida del seguimiento en el grupo de casos específicamente.

9- DISCUSIÓN

Durante la realización del presente estudio se encontraron varias limitantes que dificultan la contextualización de los resultados obtenidos con otros estudios similares. Las principales dificultades estuvieron relacionadas con la obtención de la totalidad de las pruebas clínicas requeridas para el análisis completo de los pacientes y con la muestra pequeña dentro del periodo de tiempo seleccionado para el estudio.

Es de tener en cuenta que dentro de nuestros objetivos se encontraba lograr un seguimiento de la situación de farmacorresistencia en el departamento respecto a estudios anteriores. Con este fin, es importante comparar los hallazgos de este estudio con los registrados en la investigación realizada en el período 2010-2011, donde se registraron los datos a partir de la aplicación de cuestionarios realizados durante entrevistas a pacientes con TBC. Se encontraron 6 casos de farmacorresistencia, donde 4 de ellos eran tipo monorresistente y 2 MDR.⁵⁴ Durante los siguientes tres años comprendidos en nuestro estudio este comportamiento no cambió mucho con respecto a las cifras de farmacorresistencia encontradas y a los factores asociados a este fenómeno.

En nuestro estudio de los años 2012-2015 el registro de pacientes farmacorresistentes fue de 11 casos donde 6 fueron monorresistentes, 4 multirresistentes y 1 que estaba entre los casos de farmacorresistencia pero no tenía registro de las pruebas de susceptibilidad.

Desde el análisis de la mortalidad relacionada con la TBC MDR, cabe recordar que de nuestro estudio excluimos a 5 casos por haber fallecido durante el tratamiento, lo cual nos genera un porcentaje de mortalidad del 31% en la población de pacientes farmacorresistentes entre los años 2012 y 2015.

⁵⁴ ROJAS, Andrés Alonso; ZULETA MOTTA, Jessica Lohana y GONZÁLEZ PERDOMO, Juan Camilo. Op. cit.

Teniendo en cuenta que la recolección de los datos cambió con respecto al estudio anterior al cual estamos haciendo continuidad, las variables asociadas como factores de riesgo para la farmacorresistencia se mantuvieron muy similares en la muestra estudiada. Indicando que localmente aún persisten los factores predisponentes al desarrollo de resistencia farmacológica en esta población.

En relación a los datos nacionales registrados respecto al tema, muchos estudios coinciden con factores asociados como VIH, alcoholismo y tabaquismo como fuertemente asociados al desarrollo de farmacorresistencia. Esto comparado con nuestro estudio presenta ciertas concordancias ya que las comorbilidades que más se presentaron tanto en el grupo de casos como de controles eran ser portador de VIH positivo y tener comorbilidades como la diabetes.

Según los hábitos de estos grupos analizados, incidían en la forma de adherencia al tratamiento el hecho de ser farmacodependientes y el ser bebedor o fumador. Cabe resaltar que a comparación con los estudios nacionales donde estas variables juegan un papel mucho más grande y mucho más incidental, en nuestro estudio su presencia fue muy poca pero aun así en los que estaban presentes tenían cierta asociación frente a la acción del tratamiento ya sea de forma directa por su intervención en los fármacos como de forma indirecta por la falta de seguimiento a estas personas que por sus hábitos no es posible y que por sí mismos no tienen conciencia de enfermedad.

Los hallazgos encontrados en la literatura internacional⁵⁵, son coincidentes con los resultados de nuestro estudio, los pacientes que habían recibido un tratamiento previo tenían más probabilidad a desarrollar farmacorresistencia, por ejemplo entre los 11 casos de TBC MDR del presente estudio, 9 (80%) habían recibido tratamiento previo. Por lo que esta variable tiene un comportamiento asociado al desarrollo de la farmacorresistencia.

La variable de hábitos junto con la condición de ingreso al tratamiento definidas como recaída y abandono, son factores que se encontraron asociados en un

⁵⁵ A.FAUSTINI; A J HALL and C A PERUCCI. Op.cit., p 158-163.

grado alto al desarrollo de la farmacorresistencia en pacientes tuberculosos, donde aproximadamente el 31% o tenían hábitos asociados tales como farmacodependencia o habían recaído en su tratamiento previo y otro pequeño grupo había hecho abandono del mismo, datos que coinciden con un estudio realizado en India⁵⁶ durante un año, donde los hábitos como el alcoholismo y el abandono del tratamiento fueron los factores que se asociaron a la farmacorresistencia en esta población de estudio.

Revisando los aspectos sociodemográficos de los estudios relacionados en los antecedentes, aquellos estudios que manejaron muestras pequeñas se asociaron una mayor frecuencia de TBC MDR en pacientes menores de 35 años, mientras que los realizados en el Oriente, con muestras mucho más amplias se asociaban a grupos menores de 65 años de edad. El comportamiento etéreo en nuestra muestra estudiada, indica que todos los casos de farmacorresistencia estaban incluidos dentro del grupo de edad de menores de 65 años, teniendo un comportamiento intermedio a la hora de compararlo con la literatura global.

Estudios en América latina reportan que la asociación entre comorbilidades como predisposición al desarrollo de farmacorresistencia no es muy significativa respecto a estudios anteriormente mencionados , aunque se reporten casos de antecedente de tabaquismos, diabetes y coinfección con VIH, estos no alcanzan a ser de relevancia en la mayoría de los estudios latinoamericanos⁵⁷. Tal cual lo muestra nuestro estudio donde solo 4 de los 11 casos farmacorresistentes, tenían asociado una comorbilidad como base, siendo la de mayor frecuencia DM (2 casos).

Ya contextualizando nuestro estudio a nivel nacional, un estudio amplio realizado por el INS⁵⁸, publicó un plan de expansión del manejo clínico de la TBC MDR,

⁵⁶ T.SANTHA, *et al.* Op.cit., p.780-788

⁵⁷ FESCINA P.M, *et al.* Op.cit., p.64-70

⁵⁸ INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Prueba piloto tuberculosis farmacorresistente, 2012

realizando una prueba piloto de modelo de vigilancia, esta prueba piloto permitió hacer una caracterización epidemiológica general evidenciando que la farmacorresistencia se asociaba a sexo femenino, variable que discierne con nuestro estudio, donde la mayoría de los casos eran hombres. También el grupo de edad de mayor frecuencia en la farmacorresistencia fue entre 25-34 años, datos que sí coincide con el presente estudio, donde los mayores picos de farmacorresistencia está en menores de 40 años de edad. Otra variable que se tuvo en cuenta fue el tratamiento previo donde según el estudio del INS el 64% de estos pacientes habían tenido uno, factor que también concuerda con el presente trabajo donde el 31,8% de nuestros casos tuvieron como antecedente tratamiento previo de TBC.

Hemos de comprender que por la pequeña muestra de este trabajo muchas variables pueden no tener una significancia estadística, pero si nos permiten cumplir con el seguimiento de la farmacorresistencia en el departamento y trabajar bajo las recomendaciones de estos resultados en aquellas variables que muestran una mayor influencia en la aparición de la farmacorresistencia.

10- CONCLUSIONES

Nuestro estudio ha permitido acercarnos a la realidad de los pacientes con TBC farmacorresistente, quienes deben extender sus tratamientos farmacológicos, expuestos muchas veces a sus efectos secundarios y a causas sociodemográficas que hace que la adherencia al tratamiento sea difícil.

Por tal razón, como factores relacionados al desarrollo de farmacorresistencia en nuestro estudio se encontró una gran asociación, sin duda, con la existencia de tratamientos previos, con condiciones de ingreso de “recaída u abandono” y con hábitos de farmacodependencia.

Respecto a la presencia de comorbilidades, definitivamente no fue significativa su presencia en el estudio, ya que obtuvimos resultados muy similares a la literatura latinoamericana pero no europea, en la que el peso de esta variable no presentó el comportamiento elevado que esperábamos.

Fue una gran limitante para nuestro estudio la comparación de pruebas paraclínicas, ya que el reporte de este tipo de pruebas, por un lado, no se desarrolla por protocolo a todos los pacientes y por otro lado, a pesar de haberseles realizado no se contaba con el reporte de seguimiento. Para la continuación de este tipo de estudios es importante asegurar ese tipo de información ya que nos permite comparar resultados con una mayor gama de investigaciones.

11- RECOMENDACIONES

Por todo lo anteriormente expuesto, recomendamos reforzar las tareas de seguimiento a los pacientes con TBC farmacorresistente. Especialmente a aquellos con bajos estudios, con residencia en zona rural y con hábitos que pueden alterar la percepción de la enfermedad. Es necesario concienciar a nuestros pacientes de la realidad de su enfermedad, que tengan presente que pueden obtener muy buenos resultados con un cumplimiento estricto de este. Teniendo presente, además, que muchos de los pacientes se encuentran en edades laborales donde la limitación de su actividad económica les implica alteraciones de orden social y familiar.

Además, se debería tener en cuenta el dar mayor difusión a la TBC farmacorresistente, puede que su presencia no sea el mayor problema de salud pública, pero sin duda puede afectar a la extensa población con TBC que hay en el país. Recomendamos un mayor control, asegurar el tratamiento completo a los pacientes y garantizar que siempre cumplan con el esquema de tratamiento seleccionado de la manera indicada por el profesional de la salud.

BIBLIOGRAFÍA

A.FAUSTINI;A J HALL and C A PERUCCI. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: A systematic review.En: Thorax, 2006, vol.61, p 158-163.

BARROSO E, et al. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis.En: Jornal de Pneumología, 2003, vol.29, no 2, p.89-97.

BOONSARNGSUK V, TANSIRICHAIIYA K, KIATBOONSRI S, Thai drug-resistant tuberculosis predictive scores, Singapore Med J 2009; 50 (4): 378-384.

CARVALHO LGM, BUANI AZ, ZOLLNER MSCA, CHERMA AP. Coinfeccao por Mycobacterium tuberculosis e virus da imunodeficiencia humana: uma análise epidemiológica em Taubaté (SP). En: J Bras Pneumol. 2006. vol. 32, no.5, p. 424-9.

CASTIBLANCO Cesar Augusto y POLO Claudia Llerena. Tuberculosis en Colombia: Análisis de la situación epidemiológica. En: Revista Infectio. Septiembre, 2008, vol.12, no.3.

C. RIVAS, C.; COITHINO, V. ; DAFOND, M; CORBO, M. BALDJIAN. Rendimiento del método de Ogawa-Kudoh para el aislamiento de micobacterias en un laboratorio con trabajo a gran escala. En: Rev. Argent. Microbiol. Junio, 2010. vol. 42 n.2

DE LA IGLESIA, MORBIDONI. Mecanismos de acción y de resistencia a rifampicina e isoniazida en Mycobacterium tuberculosis: nueva información sobre viejos conocidos. En: Revista de microbiología, 2006, vol. 38. p. 97-109

FESCINA P.M, et al. Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su asociación a comorbilidades en pacientes tratados en un hospital universitario. En: Rev Am Med Resp, 2013.vol 2, p.64-70

FISHER-HOCH, Susan P. et al. "Type 2 Diabetes and Multi-Drug Resistant Tuberculosis." En: Scandinavian journal of infectious diseases . 2008. vol 40,

no.11-12, p. 888–893.

GARZON M.C, ANGÉE; LLERENA C, ORJUELA D.L y VICTORIA J.E. Vigilancia de la resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. En: Biomédica, 2008, vol.28, p.319-326.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Boletín epidemiológico semana(BES).Semana epidemiológica 32,2014.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Prueba piloto tuberculosis farmacorresistente, 2012

JHONSON,R; STREICHER,E; LOUW,G. Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. En: Curr. Issues Mol Biol. 2006. no.8, p. 97-112.

JHONSON Jasmin; Kajal, Anju; Braradwaj, Renu. Factors associated with drug resistance in pulmonary tuberculosis. Indian J Chest dis Allied Sci 2003; 45: 105-109.

La Nación, Neiva. Tuberculosis la enfermedad que no cede. En: La Nación [En línea] (05 de mayo del 2013). Disponible en: <http://www.lanacion.com.co/index.php/noticias/noticias-salud/item/217537-tuberculosis-la-enfermedad-que-no-cede>

LAZCANO-PONCE, Eduardo, SALAZAR-MARTINEZ, Eduardo; HERNANDEZ-AVILA, Mauricio. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud Pública de México. Vol 43, No 2, marzo-abril 2001.

LLERENA C, et al. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia. En: Biomédica, 2010, vol.30, no 3, p.362-70.

MARAHATTA, SUJAN B. Multi-drug resistant tuberculosis burden and risk factors: An update. En: Kathmandu university medical journal. Marzo, 2010. vol. 8, no. 1,

issue 29, p.116-125

MEZA-GARCIA, Mónica et al., Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. En: SPMI, 1998, vol. 15, no 1.

MINISTERIO DE LA PROTECCION SOCIAL. Circular 000058 de Septiembre 11 de 2009. República de Colombia.

OLIVEIRA, HB, Marín- León L, Cardoso JC. Perfil de mortalidad de pacientes con tuberculose relacionada á comorbidade tuberculose-Aids. En: Rev Saude Publica .2004. vol. 38, no. 4, p.503-10.

OMS. Antituberculosis drug resistance in the world: fourth global report, 2008.

OMS. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, 4th edition. 2009

OMS. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Update 2014.

OPS/OMS. Tuberculosis en las américas. Reporte regional, 2009.

Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - revisión 2013. Págs 3-5. ISBN 978 92 4 350534 3

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Plan regional de tuberculosis, 2006-2015

PAZ D, et al. Resistencia a fármacos antituberculosis en pacientes coinfectados con tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana, en un hospital de referencia de 2007 a 2010 en Cali (Colombia). En: Infectio, Septiembre 2012, vol.16, no 3, p.161-165.

PÉREZ-GUZMÁN C, VARGAS MH. Diabetes, aging, and tuberculosis. En: Lung

India. Agosto, 2011. vol 28, issue 3. p 191-192.

ROJAS, Andrés Alonso; ZULETA MOTTA, Jessica Lohana y GONZÁLEZ PERDOMO, Juan Camilo. Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el Departamento del Huila. Trabajo de grado Medicina. Neiva.: Universidad Surcolombiana. Facultad de salud. Programa de Medicina ,2011.

ROJAS LOPEZ, Mauricio. Genética de la tuberculosis. En: Investigación y ciencia. Enero, 2010. No.400, págs. 28-36

SANTOS, MSLG; PONCE, MAZ; VENDRAMINI, SHF. The epidemiological dimension of TB/HIV co-infection. En: Rev Latino-am Enfermagem .Septiembre-octubre,2009. vol 17, no.5. p.683-8

SILVEIRA JM, SASSI RAM, OLIVEIRA IC Netto, Hetzel JL. Prevalencia e fatores associados á tuberculose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiencia humana em centro de referencia para tratamento da síndrome da imunodeficiencia adquirida na regioao sul do Rio Grande do Sul. En: J Bras Pneumol . Enero-Febrero,2006. vol. 32, no.1, p. 48-55.

SINGH DATTA, Bikram; HASSAN, Ghulam and MANZOOR KADRI, Syed. Multidrug- resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Kashmir,India. En: J infect dev cties, 2010, vol. 4, no 1, p. 019-023

TATAR, D; SENOL, G; ALPTEKIN, S. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. En: Jpn. J. Infect. Dis. Agosto, 2009. vol 62, p. 423-427,

T.SANTHA,et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in DOTS programme in Tiruvallur District, SouthIndia, 2000. En: INT J Tuberc Lung Dis, 2002, vol.6,no 9, p.780-788

UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. Geneva: Unaid; 2006.

WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Francia:WHO,2009. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.422.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. 2008

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Drug resistant TB-Surveillance & response.(Global tuberculosis report), 2014. Francia, WHO, 2014. ISBN 978 92 4 156480 9

World Health Organization. Epidemiology, strategy,financing. Geneva:WHO report, 2009

ANEXOS

Anexo A. Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármacorresistente en el Departamento del Huila.

HOSPITAL UNIVERSITARIO “HERNANDO MONCALEANO PERDOMO” NEIVA,
HUILA

SECRETARÍA DE SALUD DEPARTAMENTAL
PROGRAMA DEPARTAMENTAL CONTRA LEPRO Y TUBERCULOSIS

El siguiente trabajo pretende identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de fármaco-resistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis en la ciudad de Neiva entre Enero de 2012 a Junio del 2015.

Fecha	
E.P.S	

DATOS PERSONALES

No. Historia Clínica	
No. Identificación	

INFORMACIÓN SOCIO-DEMOGRÁFICA

Edad	
Género	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Escolaridad	
Actividad laboral	
Procedencia	
Dirección	
Teléfono	

COMORBILIDADES

	SI	NO
Diabetes Mellitus		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		
Enfermedad Renal Crónica		
Cáncer		
Medicamentos inmunosupresores		
Quemado		
Trasplantado		
Embarazo		
Diagnóstico previo	SÍ	NO
Baciloscopia	No.	R(+/-)

HÁBITOS

	SI	NO
Tabaquismo		
Alcoholismo		
Abstemio		
Bebedor social		
Alcoholismo social		
Alcohólico		
Farmacodependencia		

Historia previa de prisión		
SI	NO	Tiempo (meses/años)

Serología VIH	
Positiva	
Negativa	
Desconocida	

HISTORIA PREVIA DE TB

Contacto previo con una persona con diagnóstico de TB		
SI	NO	Tiempo (meses/años)

	SI	NO
TB previa Pulmonar		
Extrapulmonar		
Recaída <6 meses		

Pruebas dx	Sí	No
Cultivo		
A.D.A		
Nexo epidemiológico		

Control Baciloscopias				
2° mes	No.		R(+/-)	
4° mes	No.		R(+/-)	
6° mes	No.		R(+/-)	

Tratamiento antituberculoso previo	

Duración del tratamiento previo	
Completo	
Incompleto	
• Menor de 6 meses	
• Mayor de 6 meses	

Prueba de susceptibilidad	Sí		No	
Sensible	I	R	E	P
Resistente	I	R	E	P

**I=Isoniazida E= Etambutol R=Rifampicina
P= Pirazinamida**

TB actual

Condición al ingreso	
Caso nuevo	
Fracaso	
Abandono	

TB actual	
Pulmonar	
Extrapulmonar	
Fecha de Dx	

Pruebas dx				
Baciloscopia	No.		R (+/-)	
Cultivo				
A.D.A				
Nexo epidemiológico				

Prueba de susceptibilidad	Sí		No	
Sensible	I	R	E	P
Resistente	I	R	E	P

Tratamiento actual	

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Tipo de lesión	Sí	No
Cavitación		

CONDICIÓN AL EGRESO

Curado	
Fracaso	
Abandono	
Fallecido	

Anexo B. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																																
ACTIVIDADES	FECHAS																															
	SEPTIEMBRE 2014				OCTUBRE 2014				NOVIEMBRE 2014				FEBRERO 2015				MARZO 2015				ABRIL 2015				MAYO 2015				JUNIO 2015			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Anteproyecto																																
Revisión bibliográfica																																
Formulación marco teórico																																
Diseño del formato para recolección de la información																																
Diseño consentimiento informado																																
Gestión administrativa																																
Presentación al comité de ética																																
Realización de prueba piloto																																
Recolección de la información																																
Tabulación y Análisis																																
Presentación de resultados																																
Sustentación del trabajo final																																

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																																				
ACTIVIDADES	FECHAS																																			
	JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE															
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Anteproyecto																																				
Revisión bibliográfica																																				
Formulación marco teórico																																				
Diseño del formato para recolección de la información																																				
Diseño consentimiento o informado																																				
Gestión administrativa																																				
Presentación al comité de ética																																				
Realización de prueba piloto																																				
Recolección de la información																																				
Tabulación y Análisis																																				
Presentación de resultados																																				
Sustentación del trabajo final																																				

Anexo C. Presupuesto

PRESUPUESTO GLOBAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN (EN MILES DE \$)

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	\$3'580.000
EQUIPOS	\$2'346.000
MATERIALES	\$465.000
VIAJES	\$500.000
TOTAL	\$ 6'891.000

DESCRIPCIÓN DE LOS GASTOS DE PERSONAL (EN MILES DE \$)

INVESTIGADOR /EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN	RECURSOS
Giovanni Lastra González	Médico Internista-Neumólogo	Clínico Científico	32 horas	\$960.000
Dolly Castro	Enfermera jefe-Epidemióloga	Diseño técnico, metodológico y estadístico	50 horas	1'500.000
María Alejandra Álvarez Durán	Estudiante	Investigador	200 horas	\$560.000
Stephany Correa Flórez	Estudiante	Investigador	200 horas	\$560.000
TOTAL				3'580.000

DESCRIPCIÓN DE LOS EQUIPOS QUE SE PLANTEAN ADQUIRIR (EN MILES DE \$)

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS
Línea de telefonía móvil	Entrevistas telefónicas a los pacientes	\$300.000
TOTAL		\$300.000

DESCRIPCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS DE USO PROPIOS (EN MILES DE \$)

EQUIPO	VALOR
Portátil Dell	\$1'600.000
Tablet Samsung	\$400.000

Memoria USB 32Gb	\$46.000
TOTAL	2'046.000

DESCRIPCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LOS VIAJES (EN MILES DE \$)

LUGAR / No DE VIAJES	JUSTIFICACIÓN	PASAJES (\$)	ALIMENTACIÓN	TOTAL DÍAS	RECURSOS
Municipios del Dpto de Huila- vivienda de los pacientes	Entrevistas personales a los pacientes a quienes no se pudo por medio telefónico o para corroborar información de los mimos	\$400.000	\$100.000	10	\$500.000
TOTAL					\$500.000

MATERIALES, SUMINISTROS (EN MILES DE \$)

MATERIALES	JUSTIFICACIÓN	VALOR
Libro estadístico de contabilidad	Control estadístico de los pacientes identificados	\$15.000
Papelería	Reportes de cultivos, pruebas de susceptibilidad, cuestionarios de los pacientes	\$200.000
Impresiones/ fotocopias	Ficha pos cada paciente, cuestionarios, consentimiento informado	\$250.000
TOTAL		\$465.000