

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS FÁRMACO-
RESISTENTE EN EL DEPARTAMENTO DEL HUILA

ANDRÉS ALONSO ROJAS
JESSICA LOHANA ZULETA MOTTA
JUAN CAMILO GONZÁLEZ PERDOMO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA – HUILA
2011

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS FÁRMACO-
RESISTENTE EN EL DEPARTAMENTO DEL HUILA

ANDRÉS ALONSO ROJAS
JESSICA LOHANA ZULETA MOTTA
JUAN CAMILO GONZÁLEZ PERDOMO

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

Asesores

GIOVANNI LASTRA GONZÁLEZ
Médico NEUMÓLOGO – UCI

DAGOBERTO SANTOFIMIO SIERRA
Médico EPIDEMIOLOGO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA – HUILA
2011

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Junio del 2011

DEDICATORIA

A Dios, por haber sembrado en nosotros la vocación de ser médicos.

A nuestras familias, por proveernos el apoyo, fortalecer nuestro ser y soñar con nosotros este ideal.

A nuestros docentes, por compartir con nosotros la riqueza del conocimiento construido a lo largo de la experiencia y motivar el deseo de servir a la humanidad con nuestras habilidades y saberes.

**ANDRÉS
JESSICA LOHANA
JUAN CAMILO**

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos

Al programa departamental contra lepra y tuberculosis, bajo la dirección de la Jefe Luz Dally Falla, por su dedicación, esmero, atenta colaboración, apoyo incondicional y por su voto de confianza en este reto.

Al coordinador del laboratorio clínico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por su colaboración al inicio de este trabajo, cuando escaseaban los datos sobre resistencia en tuberculosis.

A cada uno de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis, por compartir su experiencia con los investigadores y permitimos conocer datos relacionados con la enfermedad que hoy se ven traducidos en este trabajo

A todos mil gracias.....

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. ANTECEDENTES	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVOS	22
4.1 OBJETIVO GENERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5. MARCO TEÓRICO	23
5.1 INTRODUCCIÓN	23
5.2 CLASIFICACIÓN DE CASOS	24
5.3 RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS	25
5.3.1 Panorama global actual TB fármaco-resistente	25
5.3.2 Tipos de resistencia	27
5.3.3 Factores de riesgo para resistencia	28
5.3.4 Indicaciones especiales según factores de riesgo	32
6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	34
7. METODOLOGÍA	46
7.1 TIPO DE DISEÑO	46
7.2 POBLACIÓN	46
7.2.1 Cohorte	47
7.2.1.1 Bacteriológico	47
7.2.1.2 Histopatológico	47

		Pág.
7.2.1.3	Clínico	47
7.2.1.4	Epidemiológico	48
7.2.1.5	Radiológico	49
7.2.2	Definición de casos	49
7.2.3	Definición de controles	49
7.2.4	Criterios de inclusión	49
7.2.5	Criterios de exclusión	50
7.3	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	50
7.3.1	Autoinforme	50
7.3.2	Mediciones biosifisiológicas	50
7.4	INSTRUMENTO	51
7.5	PRUEBA PILOTO	51
7.6	CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	53
7.7	FUENTES DE INFORMACIÓN	53
7.8	PLAN DE ANÁLISIS	54
7.9	CONSIDERACIONES ÉTICAS	54
8.	RESULTADOS	56
9.	DISCUSIÓN	67
10.	CONCLUSIONES	70
11.	RECOMENDACIONES	72
	BIBLIOGRAFIA	74
	ANEXOS	79

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Sistema de puntuación predictivo	52
Tabla 2. Tuberculosis fármacorresistente y edad	56
Tabla 3. Tuberculosis fármacorresistente y género	57
Tabla 4. Tuberculosis fármacorresistente y nivel de escolaridad	57
Tabla 5. Tuberculosis fármacorresistente y lugar de residencia	58
Tabla 6. Tuberculosis fármacorresistente y tabaquismo	59
Tabla 7. Tuberculosis fármacorresistente y alcoholismo	60
Tabla 8. Tuberculosis fármacorresistente y fármacodependencia	60
Tabla 9. Tuberculosis fármacorresistente y serología HIV	61
Tabla 10. Tuberculosis fármacorresistente y antecedente de tuberculosis	62
Tabla 11. Tuberculosis fármacorresistente y antecedente de prisión	62
Tabla 12. Tuberculosis fármacorresistente y nexo epidemiológico con tuberculosis	63
Tabla 13. Tuberculosis fármacorresistente y tipo de tuberculosis	63
Tabla 14. Tuberculosis fármacorresistente y condición de ingreso	64
Tabla 15. Relación de resistencias a fármacos antituberculosos	65
Tabla 16. Relación de resistencias y tratamientos opcionales	65
Tabla 17. Tuberculosis fármacorresistente y presencia de cavitación como hallazgo radiológico	66

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica 1. Tuberculosis fármacorresistente y tipo de afiliación al SGSSS	59

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Cronograma de actividades	80
Anexo B. Presupuesto	82
Anexo C. Consentimiento informado	85
Anexo D. Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el Departamento del Huila	86

RESUMEN

Introducción y objetivos. La persistencia de la tuberculosis y la emergencia de fármacorresistencia, son un problema actual de salud pública. La resistencia mundial se estima en 4.8% y a nivel nacional una prevalencia global del 11,78%. En la ciudad de Neiva (2009) se registraron 4 casos de resistencia. Este estudio buscó identificar factores de riesgo asociados a tuberculosis fármacorresistente en el Departamento del Huila, Colombia.

Métodos. Se realizó un estudio de casos y controles anidado en cohorte, desde Enero a Diciembre de 2010. Se aplicó un cuestionario con factores de riesgo recopilados mediante revisión bibliográfica. El análisis estadístico fue multivariado.

Resultados. Se encontraron 6 casos de resistencia (2 más con respecto al 2009): 4 monorresistentes (isoniazida y rifampicina) y 2 multirresistentes (isoniazida + rifampicina/ isoniazida + rifampicina + etambutol + ofloxacino). Los factores de riesgo fueron “tener antecedente de tuberculosis” (OR= 39; IC 95%= 3,14 – 1101,62; $p= 0,000042$) y condición de ingreso “abandono” y “recaída mayor a 6 meses” (OR= 21,5; IC 95%= 1,11 – 788,43; $p= 0,0029$). Fue un factor protector ser “caso nuevo” (OR= 0,01; 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 nexo epidemiológico con la enfermedad; aunque no mostraron significancia estadística.

Conclusiones. Tener antecedente de tuberculosis y ser un caso de “abandono” o “recaída >6 meses” fueron los principales factores de riesgo presentes en la población estudiada, cuya intervención es necesaria.

Recomendaciones. Fortalecer la aplicación de medidas de prevención primaria y secundaria para la prevención de la tuberculosis.

Palabras claves. Tuberculosis, tuberculosis fármacorresistente, factores de riesgo.

ABSTRACT

Background: In 2004-2005 Colombia had a prevalence of 11,78%. Neiva city 2009 had 4 cases of resistance. The present study was aimed at studying Risk Factors associated with drug resistant tuberculosis development in Huila, Colombia.

Methods: it was a case study with a cohort from January to December 2010. A questionnaire with different factors was applied that were taken from the world bibliography. The statistical analysis was multivariate.

Results: six new cases of drug resistant were found. 4 of them were resistant to isoniazide and rifampicin 1. To Isoniazide and Rifampicine 1, and 1 was multidrug resistant (Rifampicine, isoniazide, Etambutol, Ofloxacin. The risk factors were to had a previous history of TB (OR=39; IC 95%= 3,14-1101,62 p=0.000042) and the income condition "had quitted the treatment" and a relapse more than 6 moths, (OR=21,5; IC 95%= 0,0-0,21 p=0,000021). Other risk factors like age 30-50 años, to be male, alcoholism, drugs addict, HIV (positive), history of prison, cavities, and have previous contact with a person with TB.

Conclusions: the case number has increased from the previous records; to quit the treatment and have a relapse more than 6 moths are the main risk factors.

Recommendations: to reinforce primary and secondary TB prevention

Key words. Tuberculosis, Drug-Resistant Tuberculosis, Risk Factors

INTRODUCCIÓN

Heinrich Hermann Robert Koch propuso que las enfermedades infecciosas eran producidas por microorganismos microscópicos, y es así como en el año de 1882 aisló el bacilo que producía la enfermedad llamada tuberculosis. Desde entonces el hombre ha tenido una batalla continua contra esta enfermedad considerada curable, que a pesar de esto, ha persistido y lo ha acompañado a lo largo de su historia.

Según datos de la OMS, la tuberculosis en el mundo sigue presentando elevadas tasa de incidencia y prevalencia en países que tienen condiciones precarias de salud al igual que aquellos países que se encuentran en vía de desarrollo. Lo anterior, a pesar que la erradicación mundial de la tuberculosis fue consignada en los objetivos de desarrollo del milenio fijados en el año 2000 en la cumbre realizada por las naciones pertenecientes a la ONU.

La tuberculosis representa en la actualidad un grave problema de salud pública en Colombia y en el mundo, a pesar de que existen medios preventivos para evitar su incremento en la comunidad. Sumado al creciente incremento de la prevalencia de esta patología, debemos agregar la aparición de cepas o bacterias resistentes al tratamiento que se tiene establecido mundialmente para combatir esta enfermedad, acuñándose a la literatura términos como tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y tuberculosis con resistencia extendida a drogas de segunda línea (TB-XDR).

A raíz de estos datos en la literatura internacional, y a que en nuestra región no se han realizados estudios en relación a la presentación de cepas resistentes, buscamos analizar y valorar las distintas co-morbilidades sociales, patológicas y características demográficas. Para lo cual nos remitimos a la población con diagnóstico previo de TBC, reportada por el SIVIGILA en el municipio de Neiva, con el fin de valorar el riesgo que tienen cada uno de estos pacientes de generar resistencia al tratamiento anti-tuberculoso.

Esto se realizó mediante un estudio de casos y controles anidado en cohortes, el cual, es considerado una variante de los estudios “casos y controles” que se caracteriza por permitir el estudio de enfermedades poco frecuentes y emplear cohortes definidas y fijas. Se determinó un espacio de tiempo para establecer la cohorte de pacientes con la enfermedad, de la cual se pudo identificar a los casos de resistencia. De los pacientes que no presentaron el fenómeno en mención, se escogieron aleatoriamente algunos y se les denominó “controles”. A los dos

grupos, casos y controles, les fue aplicado un cuestionario para la identificación de los factores de riesgo establecidos mediante revisión bibliográfica.

El análisis de los datos recolectados, permitió identificar que los factores de riesgo prominentes para el desarrollo de tuberculosis fármacorresistente en el Departamento del Huila fueron: antecedente de tuberculosis y tener como condición de ingreso “abandono” y “recaída mayor a 6 meses”. Por otra parte, se identificaron otros factores de relevancia para el grupo de estudio, los cuales fueron: edad menor de 50 años, especialmente entre los 30 y 50 años; sexo masculino, tener algún grado de alcoholismo, ser farmacodependiente, ser VIH positivo, tener antecedente de prisión, tener un nexo epidemiológico de tuberculosis y reportar en los hallazgos radiológicos la presencia de cavitaciones. Todos estos factores, cobran importancia al momento de considerarlos dentro del seguimiento rutinario de los pacientes. La investigación también permitió identificar “ser caso nuevo” como factor protector en la aparición de resistencia al tratamiento en estos pacientes.

Finalmente, se generan a través del estudio recomendaciones para implementar en el tratamiento de todos los pacientes diagnosticados con la enfermedad, mejorando su educación en cuanto a esta patología. Esperamos, éste sea el punto de partida para que el manejo de esta enfermedad, no esté solo a cargo del sector salud, si no de la comunidad en general, ya que es un problema que nos afecta a todos sin distinción.

1. ANTECEDENTES

La tuberculosis es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial²⁶. Para el año 2007 se realizaron las siguientes estimaciones: una incidencia aproximada de 139 casos por 100.000 habitantes; una prevalencia estimada de 13.7 millones de casos (206 casos por 100.000 habitantes); en cuanto a la mortalidad por TB, 1.32 millones de personas con TB y VIH negativos fallecieron y 450.000 muertes más, entre personas VIH positivas y TB¹⁷. Los principales países de mayor incidencia son China e India. Aunque los países occidentales su incidencia es media comparada con los países asiáticos, ésta es relacionada con un sub-registro, especialmente en los países suramericanos de acuerdo al último reporte de la OMS⁴.

La resistencia en tuberculosis representa el 3.1% entre casos nuevos y el 19% en casos previamente tratados²⁵. En el continente suramericano la OMS estima que ésta incidencia oscila entre el 2 y 3%; sin embargo, la mayor parte de los países presenta falencias en los antecedentes del registro adecuado de casos. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente son: hacinamiento, antecedentes de vida en prisión, comorbilidades como el VIH/SIDA, enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus, historia previa de tuberculosis, fracasos en tratamientos previos, no adherencia al tratamiento, nivel socio-económico bajo, contacto con personas con tuberculosis, entre otros²⁵.

Arévalo et al⁵ (1996) investigaron la incidencia de resistencia primaria y secundaria a fármacos anti-tuberculosos y los factores de riesgo asociados con resistencia en el sureste de España. De un total de 276 historias clínicas de pacientes, 239 casos presentaron tuberculosis primaria de las cuales el 2,9% (7 casos) mostraron fármaco-resistencia. Los 37 pacientes restantes presentaron tuberculosis secundaria, entre los cuales 46% (17 casos) fueron fármaco-resistentes. Los principales factores de riesgo detectados fueron: la presencia de tratamiento previo (OR 39,2; IC 95%), cirrosis hepática (OR 104; IC 95%) y ser mayor de 45 años (OR 4,8; IC 95%).

Algunos estudios reportan la resistencia de tuberculosis en pacientes con co-infección de VIH. Núñez et al (2005)³¹ desarrollaron un estudio en dos hospitales de Maputo, Mozambique con el fin de evaluar los patrones de TB fármaco-resistente y sus factores de riesgo en pacientes adultos VIH positivos durante 2002-2003. En general la resistencia a algún fármaco fue del 18% y la tuberculosis multi-resistente (MDR-TB) fue del 9%. Los nuevos casos de TB representaron el 62% del grupo estudiado. La resistencia a los medicamentos en este subgrupo fue

del 13% frente al 26,3% en el subgrupo de los previamente tratados, y la MDR-TB fue de 5,8% frente a 15,8%.

Faustini et al, (2006) condujeron una revisión sistemática de reportes publicados sobre factores de riesgo asociados con MDR-TB en Europa¹. Metanálisis, meta-regresiones y sub-grupos fueron empleados para poner en común las estimaciones de riesgo de la MDR-TB y analizar las asociaciones con la edad, sexo, estatus migratorio, condición de VIH, el año en que se concretaron, diseño del estudio y el área de Europa. Se concluyó que el riesgo combinado de MDR-TB fue 10,23 veces mayor en casos previamente tratados que en aquellos sin tratamiento, con una amplia variación entre los estudios. En seis (6) países había mayor probabilidad de MDR-TB en personas con las siguientes características: extranjeras ((OR) 2.46, IC 95% 1,86 a 3,24), menores de 65 años (OR 2,53, IC 95% 1,74 a 4,83), sexo masculino (OR: 1,38, IC 95% 1,16 a 1,65) y VIH positivos (OR 3,52, IC 95% 2,48 a 5,01).

Singh Datta et al³⁹ (2010) estudiaron el perfil de MDR-TB y tuberculosis con resistencia extensiva a fármacos (XDR-TB) en el escenario de un hospital de tercer nivel en Kashmir, India cuya población representa casi el total de los casos de TB para esta ciudad. Se reportó un 5,7% de casos de MDR-TB, entre los cuales 8 (15,3%) fueron detectados como XDR-TB de acuerdo a las pruebas de susceptibilidad. Los casos fueron sensibles a 2, 3, 4, 5 y más de 5 fármacos en una proporción casi igual. El 71,1% de los casos fueron exitosamente curados; 11 (21,1%) fallecieron y solamente 4 (7,6%) casos tuvieron falla, lo cual indicó en general, una adherencia exitosa al tratamiento.

En Colombia se han realizado algunos estudios enfocados al análisis de factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente; además existen trabajos de investigación en los cuales describen el comportamiento de la prevalencia y la incidencia de la TB y resistencia a TB en el país.

Garzón y col¹⁶ (2005) se propusieron determinar la prevalencia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* tanto en casos no tratados como casos tratados previamente de tuberculosis pulmonar, mediante un estudio de carácter transversal durante 2004-2005. En total se registraron 1189 pacientes de todo el ámbito nacional; 925 pacientes no habían sido tratados previamente, lo cual representaba una prevalencia del 11,78% (IC 95%: 9,86 – 14,02) y MDR-TB del 2,38% (IC 95%: 1,58 – 3,57). Los 264 pacientes previamente tratados mostraron una resistencia global del 44,32% (IC 95%: 38,45 – 50,35) y MDR-TB del 31,44% (IC 95%: 26,14 – 37,27). El estudio concluye que comparado con estudios previos, el comportamiento de la TB no muestra un incremento significativo en la

resistencia a los medicamentos ni casos de MDR-TB. Adicionalmente, aclara que el Programa Nacional de TB es adecuado para manejar los casos.

Miranda y col (2006)²⁸ realizaron un estudio para analizar la susceptibilidad antimicrobiana y la variabilidad genética de algunas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en la ciudad de Montería. El *Mycobacterium tuberculosis* fue aislado en 67 personas con tuberculosis pulmonar. La baciloscopia (BK) fue positiva en 59 (88%) y la edad estuvo entre 14 y 83 años (media 41.5 años). La resistencia fue 29.2% (14/48), y la multirresistencia 6.7% (3/48). Se concluyó que en Montería, existe una alta tasa de resistencia a los fármacos anti-tuberculosos y una gran variabilidad genética de las cepas de *M. tuberculosis*.

Hernández y col²¹ (2008), enfocándose en los beneficios de la biología molecular para el estudio de la TB, tipificaron molecularmente los aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* obtenidas en Bogotá entre los años 1995 a 2006, mediante la técnica RFLP-IS6110 para establecer las relaciones filogenéticas existentes entre ellos y determinar casos debidos a infección reciente (casos agrupados) versus reactivaciones endógenas (patrones únicos). Los resultados mostraron que el 100% de los aislados correspondían al complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La monorresistencia encontrada fue de 9,4 %, y la MDR fue 2,9 %. De las variables estudiadas solamente el estado de coinfección con VIH fue un predictor significativo para el agrupamiento ($p < 0.05$). Los resultados sugieren una alta variabilidad genética y por ende, que los casos de TB tenidos en cuenta, pueden ser atribuibles a reactivaciones endógenas.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas de mayor transmisibilidad entre los seres humanos, de curso crónico y con tratamiento prolongado¹⁹. El agente *Mycobacterium tuberculosis* posee características como crecimiento lento y latencia prolongada en el huésped. Muchos fármacos antimicrobianos no cruzan la pared celular del bacilo debido a la alta concentración de lípidos micobacterianos. A su vez, puede permanecer en el interior de los macrófagos con una alta probabilidad de desarrollar resistencia farmacológica³⁶.

Su tratamiento ha tenido altas tasas de curación durante décadas y se esperaba que hasta nuestros días, la TB fuera una enfermedad olvidada en la humanidad; sin embargo se le considera “re-emergente” y un problema de salud pública. Según la OMS en 2007 hubo cerca de 9,27 millones de casos nuevos de TB (139 por 100.000 habitantes); por tanto, aproximadamente el 32% de la población mundial sufre la enfermedad²⁵. En los últimos años se ha observado un incremento desde 9,24 millones de casos en 2006, 8.3 millones de casos en 2000 y 6.6 millones de casos en 1990¹⁷. En cuanto a resistencia, en 2008 se reportó un promedio de 440.000 casos de MDR-TB y en 46 países del mundo, el 5,4% de los casos de MDR-TB correspondieron a casos de XDR-TB, reportados por primera vez en 2006⁴.

No obstante, la situación de la TB a nivel mundial no es uniforme, siendo áreas como India y China las de mayor prevalencia tanto en casos nuevos como resistencia. En el contexto de la región de las Américas, tan sólo 11 países tienen registros desde el año 2002. Desde 1994, 21 países han reportado datos relacionados con resistencia a fármacos antituberculosos, los cuales representan el 93% del total de casos de TB en la región. Empero, los anteriores sólo constituyen el 48% del total de países de la región, con un 52% del continente con una importante tasa de sub-registro. Pese a la situación descrita, la OMS estima que la carga de MDR-TB es del 2,2% entre casos nuevos, del 13,2% entre casos previamente tratados y del 4% entre casos combinados⁴.

En Colombia, en el año 2005 se reportaba una tasa de 25 casos de TB por cada 100.000 habitantes y una cobertura de tratamiento por medio de la estrategia - TAES/DOTS del 50%. En el año 2006 se reportaron 11.122 casos, de los cuales 10.696 fueron nuevos, para una tasa de incidencia de 24 por 100.000 habitantes¹². La OMS en su informe global de control de la TB 2009, estimó para el año 2007 en el país, una incidencia de TB en todas sus formas (TB-TF) de 35 casos por 100.000 habitantes. Para el año 2010, a la semana epidemiológica no. 43, el

SIVIGILA reporta un acumulado de 8734 casos de TB pulmonar y 1882 de TB extrapulmonar, para un total 10616 casos. Adicionalmente, en Colombia la TB es la cuarta (4°) causa de mortalidad por enfermedades transmisibles, lo que equivale al 10% (n = 13.581) de las muertes por estas patologías³⁴.

En 2009, el SIVIGILA⁴⁰ para la ciudad de Neiva, reportó un total de 170 casos de TB, con una tasa de incidencia 54 casos por 100.000 habitantes. En el caso del departamento del Huila, la tasa de incidencia estimada fue de 26 casos por 100.000 habitantes³⁴ y a la semana epidemiológica no. 43 se registra un total de 215 casos reportados, sin distinción entre nuevos o previamente tratados.

Frente a este panorama, el control de la TB es un gran reto para la salud pública mundial, el cual tiene un nuevo y potencial problema, como es la emergencia de cepas resistentes y su asociación con comorbilidades como VIH/SIDA y otras enfermedades crónicas⁴⁰. Así como también, el antecedente de tratamientos antituberculosos previos o el contacto con personas que padecen la enfermedad; situaciones que se han denominado en general, factores de riesgo para resistencia⁴⁰. Los casos de resistencia, no pueden ser curadas por los regímenes de tratamiento estandarizados o de primera línea, con mayores costos económicos y humanos, por su toxicidad y baja tasa de éxito²⁵. Además, es importante tener en cuenta que la resistencia a TB no es solamente primaria, es decir, aquella que se desarrolla en el curso de la enfermedad de un individuo afectado; sino también adquirida o secundaria, en aquellos casos nuevos que han contraído una cepa resistente²². Adicionalmente, aunque han mejorado los sistemas de vigilancia y control de la tuberculosis, los datos mundiales aquejan un significativo sub-registro, lo cual se observa también en la práctica clínica. Asimismo, el departamento del Huila, no se conocen estudios para determinar los factores de riesgo asociados a los casos que se empiezan a presentar de resistencia, para poder diseñar estrategias pertinentes de intervención.

Por consiguiente este proyecto busca:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el Departamento del Huila durante Junio de 2010 a 2011?

3. JUSTIFICACIÓN

A partir de 1993, la OMS declaró a la TB como una emergencia de salud y recomendó la estrategia DOTS (Directly Observed Therapy Short Course) como fundamental para su lucha. Algunos factores que se ha 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 coordinadas⁹.

Uno de los factores que dificultan el control clínico de la TB a nivel mundial es la fármaco-resistencia. La OMS estima que el 20% de los casos de TB son resistentes a un antibiótico y el 5,3% son resistentes a isoniazida y rifampicina. 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 – 2015³⁵ de la OPS, se consideran amenazas para el control de la TB situaciones como: 1) la co-infección TB/VIH, debido a que en Latinoamérica y el Caribe se estima que cada año 12000 casos de TB son atribuibles al VIH, a su vez el VIH ha incrementado en un 1,3% la prevalencia de TB 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 TB 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 Secretaría de Salud Departamental por medio del SIVIGILA, hasta el momento, en el departamento del Huila se han detectado cuatro (4) casos de tuberculosis fármaco-resistente, lo cual debe prender las alarmas de control en salud pública, tal como lo establecen las directrices de la OMS al respecto. La literatura registra que muchos de los casos nuevos de tuberculosis en la actualidad, pueden ser debidos a cepas resistentes. No obstante se desconocen las características socio-demográficas de los pacientes con tuberculosis 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 con recaídas, condición socio-económico, antecedentes como la co-infección con HIV, factores ambientales, familiares.

Adicionalmente es importante poder evaluar las políticas de salud pública para el control de la TB en la región y plantear recomendaciones al respecto.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de fármaco-resistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis en el departamento del Huila entre Enero de 2010 y Marzo de 2011, 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 ESPECÍFICOS

Determinar características socio-demográficas (edad, género, procedencia, nivel de escolaridad, actividad laboral) asociadas con el riesgo de fármaco-resistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis 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, transplantado, 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.

Establecer características dentro la evolución de la enfermedad (historia de contacto con casos de tuberculosis; historia previa y/o actual de tuberculosis: diagnóstico, hallazgos radiológicos, tratamiento, recaídas, fallas terapéuticas, efectos adversos a los medicamentos) asociados a fármaco-resistencia en tuberculosis.

Comparar los resultados de la evolución de la enfermedad y el tratamiento en casos nuevos de tuberculosis (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 tuberculosis 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 INTRODUCCIÓN

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 siguientes²³:

- Compromiso de los gobiernos
- Detección de casos mediante baciloscopia
- Régimen estandarizado de tratamiento con una duración de 6 a 8 meses
- Un suministro regular e ininterrumpido de los medicamentos esenciales para el manejo de la TB

Un registro standard y el establecimiento de un sistema de información.

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 isonizadía y rifampicina, se constituyen en un obstáculo para el éxito del mismo¹⁴. Sin embargo, ha sido calificado como un arma de doble filo, debido a que mientras destruye cepas del *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 que fueron introducidos al mercado los primeros fármacos contra la TB – estreptomina (SRT), ácido para-aminosalicílico (PAS) e isonizida (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 standar. Posteriormente en 1994, el Proyecto Global de Vigilancia de Resistencia a fármacos, se inició para monitorear las tendencias en resistencia.

La continuación de la TB como un problema ha sido consecuencia de la negligencia del 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 VIH²².

5.2 CLASIFICACIÓN DE CASOS

Según el 4° reporte sobre TB de la OMS, los casos de TB se clasifican de la siguiente forma, según la historia de tratamiento²⁰:

- “Casos nuevos”. Es un episodio nuevo registrado de TB en un paciente quien, en respuesta al interrogatorio directo niega haber tenido algún tratamiento previo anti-tuberculoso (por más de un (1) mes) y en países donde hay disponible una adecuada información, aquellos que no tienen evidencia de tal historia. Determinar la proporción de resistencia a fármacos entre casos nuevos es vital en la evaluación de trasmisión reciente.

- “Casos previamente tratados”. Es un episodio de TB registrado como nuevo en un paciente que, en respuesta al interrogatorio directo admite haber sido tratado por TB por más de un mes, o, en países en donde hay una adecuada información disponible, hay evidencia de tal historia. Quimiopprofilaxis no debe ser considerada como tratamiento de TB.

Los casos previamente tratados (también referidos como “casos de retratamiento”) son un grupo heterogéneo que comprende diferentes categorías:

- **Recaída.** Una 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.
 - **Tratamiento después de fracaso.** Un paciente quien es iniciado en un régimen de tratamiento luego de haber tenido falla en un tratamiento previo para TB. Falla es definida como baciloscopia positiva en 5 meses o más de duración del tratamiento. La supuesta falla de tratamiento (un curso de tratamiento inicial con fármacos de primera línea, un curso de retratamiento con fármacos de primera

línea o un curso de tratamiento usando fármacos de segunda línea) debería ser especificada.

- Tratamiento después de abandono. Un paciente quien retorna a tratamiento, bacteriológicamente positivo por baciloscopia o cultivo, a raíz de la interrupción del tratamiento luego de 2 o más meses consecutivos.

- Otro retratamiento. Todo el resto de casos que no corresponden a las definiciones anteriores. Esto incluye a los pacientes que fueron tratados previamente:

- Pero el resultado de su tratamiento previo no se conoce, y/o
- Ha regresado al tratamiento con baciloscopia negativa de TB pulmonar o enfermedad extrapulmonar bacteriológicamente negativa.

Los pacientes que son bacteriológicamente positivos al final (o regreso de) un segundo o posterior curso de tratamiento ya no se definen como “crónicos”. En su lugar se clasifican por el resultado más reciente de sus cursos de retratamiento: recaída, abandono o falla.

5.3 RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

5.3.1 Panorama global actual TB fármaco-resistente⁴ · 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 los 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. Según el reporte de vigilancia del 2008 la MDR-TB alcanzó la cifra de 390.000 - 510.000 casos, en su gran mayoría en países en vía de desarrollo. Así, Asia con los países de China e India, son los principales focos de atención.

La importancia de estimar factores socio-demográficos que facilitan el desarrollo de la TB, comienza al entender cómo 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.

Asia contribuye en un 55% del total global de casos nuevos. La región africana también tiene un número importante con un 33% y las otras regiones como las Américas, Europa y el Mediterráneo poseen el resto del porcentaje.

La incidencia de TB entre las personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (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 HIV 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 co-infección tuberculosa.

La resistencia de la TB en las personas infectadas con el VIH ha sido ampliamente documentada a nivel hospitalario. El cuarto reporte mostró una verdadera asociación entre el estado positivo para VIH y MDRTB 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.

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 sólo 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 HIV 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 extrapulmonares.

5.3.2 Tipos de resistencia. Se describen los siguientes tipos de resistencia a fármacos antituberculosos, en primera instancia, de acuerdo a la forma de adquisición de la misma y en segunda instancia, según el número de fármacos comprometidos⁴:

- Tipos de resistencia de acuerdo al modo de adquisición:
 - “Resistencia primaria”. Pacientes con tuberculosis multidrogo-resistente que no han tenido tratamiento previo para la enfermedad son llamados casos de resistencia primaria (o resistencia inicial), debido a la adquisición de una cepa drogo-resistente.

- “Resistencia adquirida”. Pacientes con diagnóstico de TB que comenzaron tratamiento y adquirieron subsecuentemente la multidrogo-resistencia a los medicamentos utilizados.
- Clasificación de resistencia según los fármacos comprometidos¹⁵:
 - “Mono-resistencia” Resistencia a un solo medicamento antituberculoso.
 - “Multidrogo-resistente” – MDR-TB. Resistencia al menos a isoniazida (INH), y rifampicina (RIF), considerados los dos medicamentos más efectivos para el tratamiento de la tuberculosis.
 - “Poli-resistente”. Resistencia a más de un medicamento antituberculoso, pero no a la combinación de isoniazida y rifampicina.
 - “Resistencia drogo-extensiva” – XDR-TB. Resistencia al menos a isoniazida y rifampicina, a cualquier fluoroquinolona y por lo menos a tres (3) medicamentos de segunda línea como (amikacina, kanamicina o capreomicina).

5.3.3 Factores de riesgo para resistencia

- TB Y GÉNERO. Generalmente, más hombres que mujeres reciben el diagnóstico de TB³⁷. Esta situación, está asociada principalmente a factores socio-culturales que generan mayores oportunidades de exposición al M. tuberculosis por parte de los hombres y/o una alta frecuencia de subdiagnóstico de la enfermedad en las mujeres, consecuencia del acceso limitado a los servicios de salud⁴². Pérez-Guzmán et al., reportaron una asociación entre la DM y los cambios en la proporción hombres/mujeres de TB pulmonar con incremento de la edad. Por el contrario, Tatar et al., reportan que el género masculino fue determinante en los grupos en diabéticos y no diabéticos con TB, sólo hubo una significativa diferencia en el grupo de no diabéticos; sin que en general, fuera lo suficientemente significativa³⁷.
- TB Y ABUSO DE SUSTANCIAS ILÍCITAS. 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 drogas¹⁴.

- **TB Y ESTADOS DE INMUNOSUPRESIÓN.** 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 radiológicas¹⁴.

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, incrementan las posibilidades de padecer de TB¹⁴.

- **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 5 a 15% en un año o 50% durante toda la vida²⁰. 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 456.000 muertes²⁰. La forma más frecuente de TB en estos pacientes es la pulmonar.

La co-infección 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 Brasil³⁸. Aunque no son claras las razones para esta tendencia, se cree que podría estar relacionado con factores biológicos, estilos de vida, autocuidado y el hecho que los hombres acuden menos a los servicios de salud que las mujeres³².

Generalmente las personas co-infectadas se encuentran en el rango de edad económicamente activos, es decir, entre los 19 y 65 años⁸. Este fenómeno puede estar relacionado con el estilo de vida de las personas jóvenes quienes suelen presentar conductas de riesgo basados en un pensamiento de invulnerabilidad, como el no uso de condón⁴³. Asimismo, un gran número de personas tienen 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 dificultades para lograr adherencia al tratamiento están relacionadas con los efectos adversos y la elección de fármacos antituberculosos que puedan ser combinados con antiretrovirales y no disminuyan su efectividad, alcoholismo, adicción a drogas, creencias del paciente, carencia de entendimiento con profesionales de la salud y la no aceptación de su condición.

- TB Y DIABETES¹⁴. 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 TB⁴². 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 quimocinas 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 deterioran las respuestas inmunes ante la TB son:

- Síntesis incrementada de hormona corticotrópica (ACTH).
- Deficiencia de vitamina A.
- Depósito de lípidos en el sistema retículo endotelial.
- Alteraciones en las funciones, bactericida 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 activo que quienes no son diabéticos. Tatar et al., reportan haber registrado una incidencia del 7,3% de TB en pacientes con DM en Turkía.

La TB también puede mostrar una localización y presentación atípica en la diabetes:

- 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, Sosman y Stidl, Pérez-Guzmán et al., y Bacakoglu et al., reportan que en los pacientes diabéticos es 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 edad. A su vez, la presencia de cavitaciones y un amplio rango de infiltraciones pulmonares se han observado con mayor frecuencia en pacientes diabéticos. Tatat et al., reportan una incidencia del 37,2% entre los pacientes estudiados.

Se recomienda que el diagnóstico de TB debiera considerarse como posible entre pacientes diabéticos con anomalías en el Rx de tórax en aquellas áreas endémicas, en presencia o ausencia de síntomas clínicos específicos. La ATS (American Thoracic Society) recomienda que debieran ser testeados con la prueba de tuberculina. Aquellos con resultado positivo, es decir, una induración igual o mayor a 10mm ante la inyección subcutánea de la PPD (purified protein derivated) deberían ser tratados durante 6 a 12 meses con isoniazida y piridoxina, sin importar la edad. Estos casos deben ser seguidos especialmente en cuanto al tiempo de curación y resistencia a medicamentos.

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 general¹⁴, como también una mayor tendencia a desarrollar resistencia. Según Bashar et al., la DM es un factor predisponente para MDR-TB. Bacakoglu et al., registró una resistencia total a medicamentos del 19,6% entre DM y del 23,6% entre no diabéticos. Tatar et al., no reportó diferencias en las tasas de resistencia entre los fármacos, excepto para isoniazida. Fisher-Hoch et al., reportan una tasa del 31% de pacientes con MDR-TB y DM, comparado con el 27,8% en todos los pacientes TB, resaltando que una posibilidad para el desarrollo de resistencia secundaria está asociado a las alteraciones en la farmacocinética, tales como una menor concentración sérica de rifampicina en pacientes con DM.

En consecuencia, el control de los niveles de glucosa en sangre debe ser una prioridad para el control de pacientes con DM y TB. Algunos daños generados por un deficiente control de glucosa sérica en estos pacientes incluyen a nivel de la fagocitosis, quimiotaxis, producción de radicales libres y funcionamiento de las células T. Experimentos en ratones, han demostrado un deterioro de las respuestas inmunes adaptativas frente a la TB en presencia de DM, con una marcada reducción en la producción temprana de IFN- γ 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 re-emergiendo junto con la epidemia de DM – 2. La DM tipo 2 constituye al menos el 95% del total de pacientes con diabetes. En un estudio realizado entre pacientes mexicano y estadounidenses con TB, se encontró que la DM tipo 2 fue el factor de riesgo más frecuente, particularmente en personas mayores de 40 años y sin los factores de riesgo usuales para TB como: presión abuso de sustancias o alcohol, infección por VIH.

5.3.4 Indicaciones especiales según factores de riesgo. Indicaciones para realizar cultivo para tuberculosis (según circular 000058 de 2009 – Lineamientos para el manejo programático de TB y lepra)¹⁰:

- En caso que las dos (2) baciloscopias iniciales sean negativas, se deberá cultivar la segunda muestra de esputo. (concertado con laboratorio).
- 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.
- Indicaciones para hacer cultivo y prueba de susceptibilidad son:
- Todos los casos sospechosos de ser resistentes a los fármacos antituberculosos.
- Las muestras de los pacientes con diagnósticos de VIH.

- Contactos de un caso de 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.

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.	Hombre Mujer	Masculino Femenino	Nominal	% según género
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	Si No	Nominal	% según resultado
Nivel de escolaridad	Grado de formación educativa según los niveles de enseñanza formal.	Ninguno Básica primaria Básica secundaria Profesional Técnico	Si No	Nominal	% según resultado
Actividad laboral	Actividad que una persona realiza dentro de la sociedad y por la cual recibe una remuneración.	Según especifique la persona.	Si No ¿Cuál?	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 éstos 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 en la acción de la insulina.		Si No	Nominal	% según la presentación de la enfermedad.
EPOC (Enfermedad 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 al flujo aéreo que no es completamente reversible. Es usualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a gases o		Si No	Nominal	% según presentación de la enfermedad

	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 < 60 mL por minuto por 1,73 m2 durante tres meses o más, con o sin daño renal.		Si No	Nominal	% según presentación de la enfermedad
Hepatopatía	Nombre genérico dado a todas las afecciones del hígado.		Si No	Nominal	% según presentación de la enfermedad
Cáncer	Conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas (conocidas como cancerígenas o		Si No	Nominal	% según presentación de la enfermedad

	cancerosas), con crecimiento y división más allá de los límites normales.				
Medicamentos inmunosupresores	Un inmunosupresor es una sustancia química que produce la inmunosupresión del sistema inmunológico. Puede ser exógeno como los fármacos inmunosupresores o endógeno como la testosterona.		Si No	Nominal	% según presentación de la enfermedad
Quemado	Individuo que sufre heridas por exposición a las llamas o al calor.		Si No	Nominal	% según presentación de la enfermedad
Trasplantado	Individuo que ha recibido un órgano vital de otra persona		Si No	Nominal	% según presentación de la enfermedad
Embarazo	Periodo de tiempo comprendido que va desde la fecundación del óvulo por el espermatozoide hasta el momento del parto.		Si No	Nominal	% según 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		Si No	Nominal	% según resultado

	de sus componentes activos, la nicotina.				
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 Los 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	Si 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 actividad de grupo, tal como una boda, una fiesta, etc.	Si No	Nominal	% según resultado
		Alcohólico social Aquel que se intoxica con	Si No	Nominal	% según resultado

		frecuencia, pero mantiene ciertos controles de su conducta. Prevé las ocasiones que requieren, de modo rutinario, toma un <<par>> antes de volver a casa.			
		Alcohólico Gran dependencia o adicción al alcohol y una forma acumulativa de conductas asociadas con la bebida.	Si No	Nominal	% según resultado
Fármacodependencia	Estado psíquico a veces tóxico resultante de la interacción entre un ser vivo y un fármaco.		Si No	Nominal	% según resultado
Historia de prisión	Tiempo de su vida durante el cual una persona estuvo residiendo en una institución penitenciaria		Si No Tiempo (meses/años)	Nominal	% según resultado
Serología VIH	Estado de seropositividad o seronegatividad determinado a su vez por la presencia de	Positivo Negativo Desconocido		Nominal	% según resultado

	antígenos y anticuerpos contra el virus HIV.				
Historia previa de TB: enfermedad y tratamiento					
Nexo epidemiológico TB	El ser contacto de un caso bacilífero.		Si No Tiempo (meses/años)	Nominal	% según resultado
Tuberculosis previa	Historia previa de tuberculosis confirmada por laboratorio.	Pulmonar Aquella que se localiza a nivel pulmonar.	Si No	Nominal	% según resultado
		Extrapulmonar Aquella que se localiza en una parte diferente del cuerpo, excepto pulmones.			
Diagnóstico previo TB	Cualquiera de los métodos empleados en un evento previo de TB para su diagnóstico.	Baciloscopias Cultivo ADA (N-adenosin amidasa en líquidos biológicos) Nexo epidemiológico	Si 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

Tratamiento antituberculoso previo	Fármacos de primera línea (Isoniacida-rifampicina-pirazinamida-estreptomycina-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 resultados
Duración del tratamiento	Completo Aquel que comprende: 1° fase durante 2 meses y 2° fase por 4 meses para un total de 6 meses.		Si No	Nominal	% según resultados
	Incompleto Aquel tratamiento que no completa el tiempo máximo de duración considerado por los lineamientos nacionales e internacionales.		Si No	Nominal	% según resultados
Prueba de susceptibilidad previa	Medición de sensibilidades a los diferentes medicamentos de primera línea antituberculosos, en un evento previo	Isoniacida Rifampicina Etambutol Pirazinamida	Si No Sensible Resistente	Nominal	% según resultados

Condición al egreso	Situación final de un enfermo de TB al finalizar un tratamiento de 6 meses	Curado Fracaso Abandono	Si No	Nominal	% según resultados
Tuberculosis actual					
Condición de ingreso	<p>Caso nuevo</p> <p>Es un episodio nuevo registrado de TB en un paciente quien, en respuesta al interrogatorio directo niega haber tenido algún tratamiento previo anti-tuberculoso (por más de un (1) mes) y en países donde hay disponible una adecuada información, aquellos que no tienen evidencia de tal historia</p>		Si No	Nominal	% según resultados
	<p>Fracaso</p> <p>Un paciente quien es iniciado en un régimen de tratamiento luego de haber tenido falla en un tratamiento previo para TB. Falla es definida como baciloscopia positiva en 5 meses o más de duración del tratamiento.</p>		Si No	Nominal	% según resultados

	<p>Recaída Una 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>Si No</p>	<p>Nominal</p>	<p>% según resultados</p>
	<p>Abandono Un paciente quien retorna a tratamiento, bacteriológicamente positivo por baciloscopia o cultivo, a raíz de la interrupción del tratamiento luego de 2 o más meses consecutivos</p>		<p>Si No Fecha de diagnóstico</p>	<p>Nominal</p>	<p>% según resultados</p>
Diagnóstico	<p>Baciloscopia Investigación de los bacilos en un órgano o en las excretas de un enfermo (esputo, pus, heces, etc).</p>		<p>Si No</p>	<p>Nominal</p>	<p>% según resultados</p>
	<p>Cultivo Procedimiento de laboratorio que mediante las condiciones</p>		<p>Si No</p>	<p>Nominal</p>	<p>% según resultados</p>

	apropiadas se siembra una cepa de bacterias provenientes de una muestra biológica.				
	ADA (adenosin 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 mesoteliales.		Si No	Nominal	% según resultados
	Nexo epidemiológico Cohabitar con una persona con diagnóstico de TB.		Si 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	Isoniacida Rifampicina Etambutol	Si No Sensible	Nominal	% según resultados

	medicamentos de primera línea antituberculosos, en un evento previo	Pirazinamida	Resistente		
Tratamiento actual	Conjunto de fármacos de primera línea usados para la erradicación del M. tuberculosis	Nombre Concentración		Nominal	% según resultados
Hallazgos radiológicos	Conjunto de patrones detectados en el estudio de Rx de tórax que se recocen como característicos o realcionados con presencia de TB	Cavitación Formación de cavernas o cavidades como en la tuberculosis pulmonar	Si No	Nominal	% según resultados
Condición al egreso	Situación final de un enfermo de TB al finalizar un tratamiento de 6 meses	Curado Fracaso Abandono	Si No	Nominal	% según resultados

7. METODOLOGÍA

7.1 TIPO DE DISEÑO

Es un estudio 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”*²⁴. Se caracteriza por permitir el estudio de enfermedades poco frecuentes y emplear cohortes definidas y fijas²⁴.

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. A través del seguimiento a la cohorte, se identificaron simultáneamente los casos de TB fármaco-resistente y a su vez, los controles fueron aleatoriamente seleccionados. A ambos grupos les fue aplicado 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 POBLACIÓN

Personas mayores de 15 años, con diagnóstico de TB de acuerdo a las directrices vigentes establecidas por el MPS [ftn1](#), en IPS, del régimen contributivo y subsidiado del departamento del Huila.

Según proyecciones del DANE, el departamento del Huila cuenta con una población de 1.083.200 al año 2010. De los cuales, 543.846 son hombres y 539.354 mujeres.

7.2.1 Cohorte. La constitución de la cohorte se inició a partir del 1° de enero de 2010 y finalizó el 31° de diciembre de 2010, mediante el registro de casos de TB al SIVIGILA en el Departamento del Huila durante el tiempo señalado. Se consideraron casos de TB, aquellos pacientes cuyo diagnóstico se haya realizado por medio de alguno de siguientes 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 se puede complementar con pruebas 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 Junio de 2010 - 2011, en la consulta externa y los registros para el SIVIGILA con la colaboración de la Secretaría 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 puede presentar cefalea, confusión, rigidez de la nuca, compromiso del nervio óptico, convulsiones y coma.
- TB ganglionar. Adenopatías localizadas en las cadenas lateral y posterior del cuello con masas que pueden conglomerarse, de aspecto inflamatorio y fístulas 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 hematógena. 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 resultados 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. Fueron seleccionados de modo aleatorio.

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 Departamento del Huila.
- Pacientes que estuvieran registrados en la base de datos del SIVIGILA y el Programa contra la TB y lepra de la Secretaría de Salud Departamental del Huila.
- Pacientes quienes consciente 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 Departamento del Huila.

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

7.3 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

7.3.1 Autoinforme. Se realizó a cada paciente un cuestionario (*Anexo D*) el cual comprendió tres secciones: la primera, datos sociodemográficos y situación actual de salud; la segunda, historia de TB previa y la tercera, TB actual. La realización del cuestionario se llevó a cabo de dos maneras: una directa, a través de la consulta con la especialidad de Neumología cuando los paciente eran remitidos a ésta; y una indirecta, vía telefónica que también se empleó para hacer seguimiento cada dos meses a los pacientes en tres oportunidades hasta la finalización del tratamiento para identificar: adherencia al tratamiento, estado de salud y presentación de efectos adversos al medicamento.

Los cuestionarios se realizaron en medios físico y electrónico, por medio de una base de datos.

7.3.2 Mediciones biosifisiológicas. A continuación, se listan los procedimientos médicos que fueron ordenados en su momento por el especialista para el manejo y seguimiento de la enfermedad en cada uno de los pacientes y cuyos resultados se tuvieron en cuenta en el estudio, y fueron obtenidos mediante entrevista con los pacientes (directa o telefónica) y de los registros de la Secretaría 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 VIH⁸. 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 más medio de Ogawa acidificado; con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98,9%⁷; según las recomendaciones de la OMS, cuyos resultados se obtienen luego de 6 a 8 semanas.

- Prueba de Susceptibilidad para fármacos anti-tuberculosos. Se realiza 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 µg/ml
- Isonicida: 0.1 – 0.4 µg/ml
- Rifampicina: 1 µg/ml
- Etambutol: 5 µg/ml
- Pirazinamida: 100 µg/ml

La base de datos fue verificada en promedio cada 15 días, con lo reportada por el SIVIGILA, gracias a la colaboración de la coordinadora del Programa de TB y lepra de la Secretaría de Salud Departamental del Huila, la enfermera jefe Luz Dally Falla.

7.4 INSTRUMENTO

Se elaboró un cuestionario que constaba de tres secciones: datos socio-demográficos 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*”⁶. Adicionalmente, éste fue enriquecido teniendo en cuenta las indicaciones dadas en la Circular 000058 de 2009 del MPS (*Anexo D*).

7.5 PRUEBA PILOTO

Se realizó una verificación de la validez del score descrito en el artículo “*Thai drug-resistant tuberculosis predictive scores*” y se encontró que los investigadores habían asignado puntos a las puntuaciones de acuerdo a los coeficientes de regresión, entre ellos tres variables que fueron independientemente asociadas con alguna resistencia a isoniacida y rifampicina. En la siguiente tabla se muestran las puntuaciones que en el estudio descrito, predecían resistencia a TB.

Tabla 1. Sistema de puntuación predictivo ⁶

Variables	Coefficientes de regresión	Score
Radiografía de tórax		
• Moderadamente avanzada	0.42	1
• Muy avanzada	1.36	3
Recaída después de previo tratamiento		
• Menor de 6 meses	2.69	5
• Mayor de 6 meses	0.90	2
Tratamiento previo de tuberculosis		
• Incompleto	2.19	4

A continuación, usando la puntuación predictiva para resistencia a TB, el punto de corte >3 produjo el menor error de clasificación en la diferenciación de pacientes con cepa resistente de las personas con cepa susceptible, con una sensibilidad del 57,7% y una especificidad del 67,8%; un valor predictivo negativo del 94,2% y un valor predictivo positivo del 15%.

Adicionalmente, se solicitó la opinión de un experto, en este caso el Dr. Juan Gabriel MD, Msc, Grupo Micobacterias, Subdirección Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C. Quien realizó las siguientes sugerencias:

- Incluir la variable “grupo étnico”, debido a que bajo los convenios existentes se consideran población vulnerable y se les realiza pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos.
- En el ítem “comorbilidad” agregar: VIH, embarazo, uso de otros medicamentos inmunosupresores (ej, azatioprina, rapamicina), trasplantados, quemados, farmacodependencia, cáncer; por ser estas comorbilidades criterios del laboratorio nacional de referencia para realizar pruebas de sensibilidad. En nuestro caso, “farmacodependencia” ya estaba incluida en el ítem “hábitos”.

- Cambiar la definición de “tratamiento previo”, porque según la OMS es un paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso durante un mes o más.
- Incluir en el ítem “prueba de susceptibilidad”, los fármacos específicos reportados como “resistencia” o “sensible”.
- Adicionar en el ítem “tratamiento” la ficha de tratamiento. Al respecto, se consideró que iba a ser corroborada para cada paciente, al momento de constatar los datos obtenidos en el cuestionario.

Finalmente, tras hacer las respectivas adiciones y adecuaciones al cuestionario inicialmente considerado, se obtuvo uno en el cual, además de las variables evaluadas en el estudio del artículo referido, se tuvo en cuenta variables propias del contexto colombiano. Asimismo, se hizo la prueba con al menos 2 pacientes por cada uno de tres recolectores de información, seleccionados de un grupo de estudiantes de Medicina de octavo semestre, para el desarrollo de la prueba en cuanto a la determinación del tiempo empleado y la duración promedio entre los encuestadores fue de 7 a 10 minutos.

7.6 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

En el análisis de la información se tuvo en cuenta los datos recolectados por medio del cuestionario realizado a cada paciente. Cada una de las variables en este comprendidas, fueron tabuladas en una base de datos en Microsoft Excel. Para el procesamiento de la información se empleó el programa estadístico Epi Info versión 3.8. A través de éste se llevó a cabo un análisis descriptivo.

7.7 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se emplearon fuentes primarias y secundarias. Fuentes primarias, los pacientes, por medio de la realización del cuestionario, por referencia personal o vía telefónica. Fuentes secundarias, la base de datos del SIVIGILA para el departamento del Huila, a través del Programa contra la TB y lepra de la Secretaría Departamental de Salud. También, los reportes de cultivos, pruebas de susceptibilidad a los cuales se accedió a través de la Secretaría de Salud

Departamental y los informes de Rx de Tórax dados en las respectivas IPSs donde eran atendidos las personas con TB.

7.8 PLAN DE ANÁLISIS

La información recolectada y organizada en Epi Info, siguió el proceso de análisis que 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 analizaron frecuencias y proporciones.
- Variables cualitativas: se utilizaron frecuencias, proporciones y se llevó a cabo un análisis multivariado para cada una de ellas.

Para buscar asociación en algunas variables, se realizó análisis de regresión logística donde se empleó riesgo relativo y para la validez estadística un valor de $p < 0.05$. Los análisis fueron expresados en tablas de contingencia, como también se realizaron gráficas en las cuales se emplearon tendencias.

7.9 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 fundamenta 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 tendrán 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 participación es de carácter voluntario, sin remuneración alguna, con reserva de la identidad. El consentimiento del paciente se obtendrá verbalmente, con previa impartición de información clara, precisa y entendible por parte del investigador de los objetivos de investigación y el riesgo mínimo de la misma. Para

lo cual, se tendrá como referencia un formato de consentimiento informado (Anexo C: Consentimiento Informado).

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. Comprende la revisión de historias clínicas, realización de entrevistas y aplicación de cuestionarios.

8 RESULTADOS

Durante el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2010, se registraron en el SIVIGILA 268 casos confirmados de tuberculosis en el Departamento del Huila. De los anteriores, 6 casos desarrollaron resistencia a fármacos antituberculosos, los cuales fueron confirmados mediante cultivo y prueba de susceptibilidad para fármacos anti-TB en el laboratorio de salud pública del Instituto Nacional de Salud en la ciudad de Bogotá. Se establecieron 44 controles de la cohorte.

En el análisis sobre la edad y la tuberculosis farmacorresistente, se encontró que hubo un riesgo, de leve a moderado, de desarrollar tuberculosis resistente entre personas con edad menor a 50 años (15 – 30 años un riesgo de 1,33 veces (IC 95% 0,15 – 10,40; $p=0,75$) y 30 – 50 años un riesgo de 1,75 veces (IC 95% 0,24 – 12,78; $p=0,52$)) con respecto tener más de 50 años, que se comportó como factor protector (OR=0,35; IC 95%=0,01 – 3,65; $p=0,34$), aunque los datos no mostraron significancia estadística. No obstante, el análisis de tendencia lineal mediante la prueba de χ^2 no demostró una asociación significativa entre las dos variables ($X^2= 2,176$; $p=0,14$) (Tabla 2)

Tabla 2. Tuberculosis fármacorresistente y edad

EDAD/ RESISTENCIA TB	SI n(%)	NO n(%)	OR	IC 95%	P
15 - 30 AÑOS	2 (14,3%)	12 (85,7%)	1,33	0,15 - 10,40	0,75
30 - 50 AÑOS	1 (5,9%)	16 (94,1%)	1,75	0,24 - 12,78	0,52
> 50 AÑOS	3 (15,8%)	16 (84,2%)	0,35	0,01 - 3,65	0,34
TOTAL (50)	6	44			

$\chi^2= 2,176$; $p= 0,14$

Por otra parte, los hombres mostraron 1,67 veces más riesgo que las mujeres de desarrollar tuberculosis fármacorresistente (OR= 1,67; IC 95%= 0,22 – 14,84; $p=0,57$). Aunque tal asociación no tuvo significancia estadística (Tabla 3).

Tabla 3. Tuberculosis fármacorresistente y género

Género/Resistencia TB	SI n(%)	NO n(%)	OR	IC 95%	P
Femenino	2 (9,1)	20 (90,9)	0,6	0,07 - 4,47	0,57
Masculino	4 (14,3)	24 (85,7)	1,67	0,22 - 14,84	0,57
TOTAL (50)	6	44			

Se evaluaron variables socio-demográficas como el nivel de escolaridad, la actividad laboral, lugar de procedencia, zona de residencia y aseguramiento al sistema de salud.

El nivel de escolaridad se estratificó en tres: analfabetismo, básico (primero primaria hasta once grado) y superior (técnico o universitario). El análisis respectivo demostró ausencia de asociación entre ser analfabeta o tener un nivel básico de educación y desarrollar resistencia en tuberculosis (analfabetismo OR=0,78; $p=0,82$ y nivel básico, OR=1,03; IC 95%=0,14 – 9,31; $p=0,97$) y un riesgo insignificante entre quienes tenían o cursaban un nivel de educación superior (OR=1,27; IC 95% 0,0 – 15,70; $p=0,84$). Sin embargo, los datos no muestran significancia estadística (Tabla 4).

Tabla 4. Tuberculosis fármacorresistente y nivel de escolaridad

Nivel escolaridad/ Resistencia TB	SI n(%)	NO n(%)	OR	IC 95%	P
Analfabetismo	1 (16,6)	9 (20,45)	0,78	-	0,82
Básico	4 (66,6)	29 (65,9)	1,03	0,14 - 9,31	0,97
Superior	1 (16,6)	6 (13,6)	1,27	0,0 - 15,70	0,84
TOTAL (50)	6	44			

La actividad laboral mostró estar ausente en el 100% de los casos de tuberculosis fármacorresistente al momento del estudio y en el 22% (11) entre los controles; adicionalmente, estos últimos manifestaron haber suspendido sus respectivas actividades laborales durante el curso de la enfermedad. Sólo hubo uno de los

controles que era auxiliar de enfermería en formación, pero no mostró resistencia durante el tiempo del estudio.

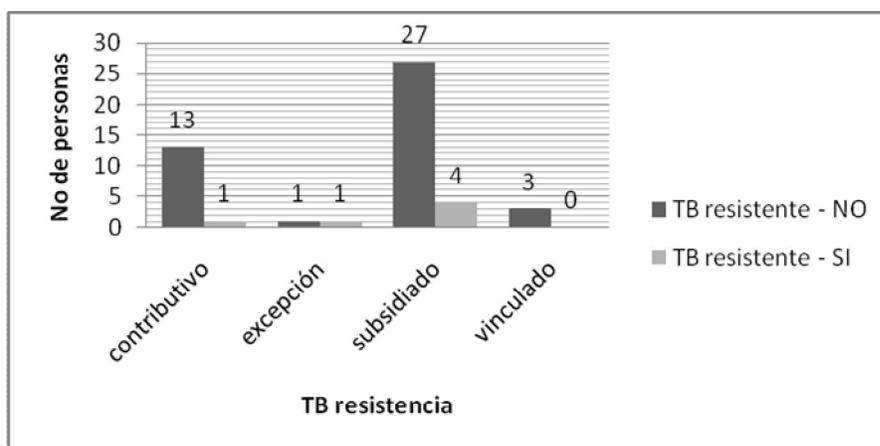
El municipio de mayor frecuencia fue Neiva; con el 79,5% (35) entre los controles y el 50% (3) de los casos. También, se estableció la localización del lugar de residencia como: zona urbana, zona rural o asentamiento. La zona urbana fue la de mayor frecuencia con el 83,3% (5) de los casos y el 81,8% (36) de los controles. Dos pacientes vivían en áreas de asentamiento pero no desarrollaron tuberculosis fármacorresistente. Es importante señalar que por efectos metodológicos y por condiciones de acceso, no fue posible entrevistar a pacientes que en los registros de información de la Secretaría de Salud Departamental del Huila eran relacionados en condición de indigencia y encarcelamiento. En general, no hubo asociación entre esta variable y la resistencia en tuberculosis (Tabla 5).

Tabla 5. Tuberculosis fármacorresistente y lugar de residencia

Lugar de residencia/ Resistencia TB	SI n(%)	NO n(%)	OR	IC 95%	p
Asentamiento	0	2 (4,5)	1,11	0,10 - 28,69	0.92
Zona rural	1 (16,7)	6 (13,6)	1,27	0,8 - 15,70	0,84
Zona urbana	5 (83,3)	36 (81,8)			
TOTAL (50)	6	44			

El tipo de afiliación más frecuente al SGSSS (Sistema General de Seguridad Social en Salud) entre el grupo de casos y controles fue al régimen subsidiado. Entre los casos correspondió al 66,7% (4) y el 61,4% (27) de los controles. Únicamente 3 personas, las cuales fueron controles, estaban en condición de vinculados (Gráfica 1).

Grafica 1. Tuberculosis fármacorresistente y tipo de afiliación al SGSSS



Se indagó a los pacientes sobre la presencia de antecedentes tóxicos tales como tabaquismo, alcoholismo y farmacodependencia. De lo cual se obtuvo:

Entre los pacientes del estudio, el tabaquismo no representó un factor riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármacorresistente. No obstante, los datos no muestran significancia estadística y la asociación de las variables tampoco fue significativa (OR= 0,66; IC 95%= 0,07 – 4,91; $p= 0,64$; $X^2= 0,21$) (Tabla 6).

Tabla 6. Tuberculosis fármacorresistente y tabaquismo

Tabaquismo/ Resistencia TB	SI n(%)	NO n(%)
SI	2 (33,3)	19 (43,2)
NO	4 (66,7)	25 (56,8)
TOTAL (50)	6	44
OR= 0,66; IC 95%= 0,07 - 4,91; P= 0,64; X²= 0,21		

Respecto al alcoholismo, las personas se clasificaron si eran abstemias, bebedoras sociales (ocasionales) o con alcoholismo social. El análisis de los datos mostró que ser abstemio es un factor protector frente a la tuberculosis fármacorresistente (OR=0,42; IC 95%= 0,05 - 3,1; $p=0,33$); con respecto a tener

algún grado de alcoholismo, que representa un factor de riesgo leve a moderado (bebedor social OR=1,93; IC 95%=0,27 – 14,2; $p=0,45$ y alcoholismo social OR=1,56; IC 95%= 0,0 – 20,43; $p=0,71$). No obstante, los datos no son significativamente estadísticos, como tampoco hay una asociación significativa entre las dos variables ($X^2=0,7$; $p=0,38$) (Tabla 7)

Tabla 7. Tuberculosis fármacorresistente y alcoholismo

Alcoholismo/ Resistencia TB	SI n(%)	NO n(%)	OR	IC 95%	P
Abstemio	2 (33,3)	24 (54,5)	0,42	0,05 - 3,1	0,33
Bebedor social	3 (50)	15 (34,1)	1,93	0,27 - 14,2	0,45
Alcoholismo social	1 (16,6)	5 (11,4)	1,56	0,0 - 20,43	0,71
TOTAL (50)	6	44			

La farmacodependencia tuvo una frecuencia de 6% (3) entre los casos y controles (16,7% (1) de los casos y el 4,5% (2) de los controles). A su vez, ésta representó un riesgo de 4,2 veces para desarrollar tuberculosis fármacorresistente. No obstante, no hubo significancia estadística de los datos ni de la asociación ($p=0,24$; $X^2= 1,38$) (Tabla 8).

Tabla 8. Tuberculosis fármacorresistente y farmacodependencia

Farmacodependencia/Resistencia TB	SI n(%)	NO n(%)
SI	1 (16,7)	2 (4,5)
NO	5 (83,3)	42 (95,5)
TOTAL (50)	6	44

OR= 4,20; IC 95%= 0,0 – 82,73; $p= 0,24$; $X^2= 1,38$

Los antecedentes patológicos investigados y sus resultados en la población estudiada fueron:

En primer lugar, la infección con el virus VIH fue demostrada mediante prueba de ELISA en el 16,6% (1) de los casos y el 11,3% (5) de los controles. No obstante,

durante las entrevistas, 6 controles (13,6%) manifestaron no conocer que les hubieran practicado alguna prueba referente al VIH-SIDA y por tanto, desconocían si estaban coinfectados o no. Al analizar la asociación entre el estado VIH positivo y la presencia de tuberculosis fármacorresistente en el grupo de casos y controles, se encontró que ser VIH positivo tenía un riesgo de 1,32 veces con respecto a aquellos que eran negativos para desarrollar la enfermedad (OR= 1,32; IC 95%= 0,0 – 17,41; $p= 0,81$; $X^2= 0,05$); aunque ni los datos ni la asociación tuvieron significancia estadística (Tabla 9).

Tabla 9. Tuberculosis fármacorresistente y serología HIV

Serología VIH/ Resistencia TB	SI n (%)	NO n (%)
Negativa	5 (83,3)	33 (75)
Positiva	1 (16,6)	5 (11,3)
Desconocida	0	6 (13,6)
TOTAL (50)	6	44

OR= 1,32; IC 95%= 0,0 – 17,41; $p= 0,81$; $X^2= 0,05$

En segundo lugar, entre las co-morbilidades investigadas, no se presentaron casos de: cáncer, embarazo, quemados, trasplantados o con tratamiento inmunosupresor. Por el contrario, se encontró que: 9 tenían diabetes mellitus, 2 enfermedad hepática, 5 enfermedad pulmonar crónica y 4 enfermedad renal crónica. No obstante, ninguno de los anteriores fueron casos de TB resistente.

Por último, el antecedente de TB previa se detectó en el 20% (10) de la población (83,3% (5) casos y 11,3% (5) controles). La asociación entre “haber tenido previamente tuberculosis” y el desarrollo de tuberculosis fármacorresistente en el grupo de estudio, mostró que el tener el antecedente en mención representa 39 veces más riesgo de desarrollar resistencia a fármacos antituberculosos que no tenerlo (OR= 39; IC 95%= 3,14 – 1101,62; $p= 0,000042$; $X^2= 17,09$); siendo los datos y la asociación estadísticamente significativos (Tabla 10).

Tabla 10. Tuberculosis fármacorresistente y antecedente de tuberculosis

Antecedente tuberculosis/ Resistencia TB	SI n (%)	NO n (%)
NO	1 (16,6)	39 (88,6)
SI	5 (83,3)	5 (11,3)
TOTAL (50)	6	44

OR= 39; IC 95%= 3,14 – 1101,62; $p= 0,000042$; $X^2= 17,09$

Otros antecedentes indagados en los pacientes fueron: haber estado en prisión y haber tenido contacto previamente con personas infectadas con TB. En relación con el primero, solamente el 10% (5) de la población lo reportó (16,7% (1) de los casos y 9,1% (4) de los controles). La asociación entre el antecedente de prisión y tuberculosis fármacorresistente en el grupo de estudio mostró que tener el antecedente en mención representaba 2 veces más riesgo de desarrollar resistencia a fármacos antituberculosos con respecto a quienes no lo tenían (OR=2,0; IC 95%= 0,0 – 28,28; $p= 0,56$; $X^2= 0,34$). No obstante, ni los datos ni la asociación demostraron ser estadísticamente significativos (Tabla 11).

Tabla 11. Tuberculosis fármacorresistente y antecedente de prisión

Antecedente de prisión/Resistencia TB	SI n (%)	NO n (%)
NO	5	40
SI	1	4
TOTAL (50)	6	44

OR=2,0; IC 95%= 0,0 – 28,28; $p= 0,56$; $X^2= 0,34$

En segundo lugar, el nexo epidemiológico con tuberculosis se encontró en el 26% (13) de la población (50% (3) de los casos y el 22,7% (10) de los controles); refiriéndose en particular con los miembros del núcleo familiar. La antigüedad del contacto fue, el menor de 6 meses y el mayor de 20 años. La asociación entre haber tenido nexo epidemiológico con tuberculosis y resistencia a fármacos antituberculosos en el grupo de estudio, mostró que quienes referían tal nexo tenían 3,4 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis con resistencia, que aquellos que no tenían tal antecedente (OR= 3,4; IC 95%= 0,45 – 26,37; $p= 0,15$;

$\chi^2 = 2,04$). Sin embargo, los datos no mostraron significancia estadística, contrario a la asociación que sí (Tabla 12).

Tabla 12. Tuberculosis fármacorresistente y nexa epidemiológico con tuberculosis

Nexo epidemiológico/ Resistencia TB	SI n (%)	NO n (%)
NO	3 (50)	34 (77,2)
SI	3 (50)	10 (22,7)
TOTAL (50)	6	44

OR= 3,4; IC 95%= 0,45 – 26,37; $p = 0,15$; $\chi^2 = 2,04$

Posteriormente se evaluaron los siguientes parámetros con respecto a la enfermedad actual.

En primer lugar se comparó la presencia de resistencia entre casos de TB pulmonar y extra-pulmonar. Se pudo identificar que el 83,3% (5) de los casos y el 88,6% (39) de los controles tenían TB pulmonar; sólo un control tuvo tuberculosis extrapulmonar, la cual fue ganglionar. Se analizó la relación entre tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con el desarrollo de resistencia. Al respecto, se encontró que en el grupo de estudio, tener tuberculosis pulmonar no tenía efecto alguno sobre desarrollar resistencia (OR= 0,64; IC 95%= 0,05 – 17,53; $p = 0,71$) y por el contrario, tener tuberculosis extrapulmonar representó 1,56 veces más riesgo de adquirir resistencia (OR= 1,56; IC 95%= 0,0 – 20,43; $p = 0,71$). Sin embargo, ni los datos ni la asociación, mostraron significancia estadística, siendo esta última calculada por medio de χ^2 ($\chi^2 = 0,14$)

Tabla 13. Tuberculosis fármacorresistente y tipo de tuberculosis

Tipo de tuberculosis/ Resistencia TB	SI n (%)	NO n (%)	OR	IC	P
Pulmonar	5 (83,3)	39 (88,6)	0,64	0,05 – 17,53	0,71
Extra-pulmonar	1 (16,6)	5 (11,3)	1,56	0,0 – 20,43	0,71
TOTAL (50)	6	44			

La condición de ingreso difirió notablemente entre los casos y los controles. Los casos, provenían principalmente de “abandonos” y “recaída mayor a 6 meses (cada uno 33,3% (2)). Por el contrario, el 93,18% (41) de los controles fueron casos “nuevos”. El análisis pareado entre los distintos tipos de condición de ingreso y la resistencia para el grupo de estudio, arrojó que: ingresar como “abandono” o tener una recaída mayor a 6 meses tras el último evento de tuberculosis, tiene en ambos casos, 21,5 veces más riesgo de desarrollar resistencia (OR= 21,5; IC 95%= 1,11 – 788,43; $p= 0,0029$). Por el contrario, ser “caso nuevo” no mostró tener efecto alguno sobre el riesgo de resistencia en tuberculosis (OR= 0,01; IC 95%= 0,0 – 0,21; $p= 0,000021$) (Tabla 13).

Tabla 14. Tuberculosis fármacorresistente y condición de ingreso

Condición de ingreso/ Resistencia TB	SI n(%)	NO n (%)	OR	IC 95%	P
ABANDONO	2	1	21,5	1,11 – 788,43	0,0029
FRACASO	1	0	-	-	-
NUEVO	1	41	0,01	0,0 – 0,21	0,000021
RECAÍDA <6 meses	0	1	-	-	-
RECAIDA >6 meses	2	1	21,5	1,11 – 788,43	0,0029
TOTAL (50)	6	44			

El tratamiento empleado para todos los casos nuevos fue el indicado por el Ministerio de la Protección social de la República de Colombia en concurrencia a las directrices de la OMS. Éste consiste de dos fases: la primera, con una duración de 4 meses con un total de 48 dosis administradas diariamente de lunes a sábado, con tabletas compuestas por 75mg de isoniazida, 150mg de rifampicina 400mg de pirazinamida y 275mg de etambutol. En la segunda fase, consiste de 2 meses con 54 dosis, con una frecuencia de 3 veces a la semana y administrándose 150mg de isoniazida y 150mg de rifampicina. El número de tabletas, para ambas fases es determinado por unos rangos estandarizados de peso de los pacientes.

Respecto a los casos con resistencia, fueron: 2 personas con resistencia sólo a isoniazida, 2 personas con resistencia sólo a rifampicina, 1 persona con resistencia a isoniazida y rifampicina y 1 persona con resistencia a isoniazida, rifampicina, etambutos y ofloxacino (como medicamento de segunda línea) (Tabla 14).

Tabla 15. Relación de resistencias a fármacos antituberculosos

Caso	Edad	Género	Alcoholismo	Farmaco-dependencia	VIH +	Antecedente de prisión	Nexo epidemiológico	Cavitación en Rx tórax	Condición de ingreso	Resistencia
1	19	F	No	No	No	No	Si	Si	Nuevo	Isoniazida
2	26	F	No	No	No	No	Si	Si	Abandono	Rifampicina
3	33	M	Si	No	Si	No	No	No	Recaída >6 meses	Rifampicina
4	51	M	No	No	No	No	No	No	Abandono	Rifampicina Isoniazida
5	55	M	Si	Si	No	No	Si	No	Recaída >6 meses	Isoniazida
6	71	M	Si	No	No	Si	No	No	Fracaso	Isoniazida Rifampicina Etambutol Ofloxacino

Las modificaciones al esquema fueron realizadas de acuerdo a la resistencia presentada. De este modo:

Tabla 16. Relación de resistencias y tratamientos opcionales

Tipo de resistencia	Tratamiento instaurado
Resistencia a isoniazida	Rifampicina , etambutol, pirazinamida, moxifloxacina
Resistencia a rifampicina	Isoniazida, etambutol, pirazinamida.
Resistencia a isonizida y rifampicina	Pirazinamida, moxifloxacina, etambutol, etionamida
Resistencia a etambutol, rifampicina, isoniazida y ofloxacina (segunda línea)	Cicloserina, Ácido para-amino-salicílico sódico, amikacina, etionamida

Con respecto a las cavitaciones, el 16% (8) de la población reportó haber sido informados de este hallazgo en el examen radiológico (50% (3) de los casos y 11,3% (5) de los controles). Al comparar la presencia de cavitación como hallazgo radiológico y el desarrollo de resistencia a fármacos antituberculosos entre el grupo de estudio, se encontró que entre quienes reportaron cavitación, el riesgo de resistencia era de 7,8 veces más con respecto a quienes no la tenían (OR=7,80; IC 95%= 0,91 – 73,4; p= 0,016; $X^2= 5,86$) (Tabla 16)

Tabla 17. Tuberculosis fármacorresistente y presencia de cavitación como hallazgo radiológico

Cavitación/ Resistencia TB	SI n (%)	NO n (%)
NO	3 (50%)	39 (88,6)
SI	3 (50%)	5 (11,3)
TOTAL (50)	6	44

OR=7,80; IC 95%= 0,91 – 73,4; p= 0,016; $X^2= 5,86$

Finalmente, el método de diagnóstico común a todos los pacientes fue la realización de la baciloscopia, cuyos resultados de control no fue posible establecer, ni mediante indagación directa a los pacientes ni mediante los registros en la Secretaria de Salud Departamental. Adicionalmente, solamente se solicitaron 8 cultivos con prueba de susceptibilidad, a través de las cuales se identificaron los 6 casos de resistencia.

9 DISCUSIÓN

Desde 1993 la Tuberculosis fue declarada por la OMS como una enfermedad emergente a nivel mundial. Esta afirmación es sostenida hasta el último reporte de esta organización en el 2008 la cual resalta que continua siendo un obstáculo para la salud pública mundial. La distribución de la resistencia es heterogénea a nivel mundial con áreas de mayor prevalencia como Asia, India, países de Europa del este y en América del sur siendo Perú el de más alta tasa de resistencia reportada. En Colombia en 1996 la cifra de infección por tuberculosis fue de 18.2% y la multiresistencia reportada de 6%⁹. Este panorama implica un compromiso por parte de toda la comunidad mundial y las autoridades en salud para lograr de una vez por todas, el control efectivo de la enfermedad.

Es importante señalar el grado de dificultad para la consecución de este objetivo dado por: los mecanismos de transmisión, las condiciones de pobreza y discriminación de los pacientes, la propiedad inherente de mutación del bacilo y el carácter crónico de la enfermedad. En consecuencia la identificación de los factores de riesgo permitirá a las autoridades sanitarias implementar o modificar estrategias de prevención de la aparición de resistencia en personas infectadas con tuberculosis ya que este es el nuevo reto que se impone.

Los principales factores de riesgo que se reportan se relacionan con edad joven, que sean género masculino, estado VIH positivo, antecedente de prisión, historia previa de tuberculosis y anomalías radiológicas. No obstante el estudio realizado por Boonsarngsuk et al recomienda que existen particularidades relacionadas con las condiciones demográficas y geográficas de las distintas regiones que deben ser identificadas para mejorar las estrategias de control de la enfermedad.

En nuestro estudio el rango de edad con mayor frecuencia de TB resistente fue de los 50 a 70 años. Esto contrasta con la mayoría de los reportes encontrados en la literatura⁶, donde la resistencia predominó en las personas entre los 25 y los 50 años. De otra parte, este estudio concuerda con estudios previos⁶ en señalar que el género masculino tiene mayor riesgo de TB resistente.

Respecto a los antecedentes relacionados con desarrollo de tuberculosis resistente se destaca haber tenido tratamiento previo antituberculoso siendo esto común a los resultados obtenidos en la gran mayoría de investigaciones sobre fármaco-resistencia.

Otro factor de riesgo es la recaída luego del tratamiento completo y con evidencia negativa por baciloscopias. En el presente estudio la resistencia fue importante en los casos de recaídas luego de 6 meses de haber terminado tratamiento; sin embargo el estudio de Boonsarngsuk et al, la tendencia fue mayor en recaídas menores a 6 meses, adicionalmente en este estudio se encontró que los casos de abandono es también un factor de riesgo.

Con respecto a la co-infección con VIH la literatura es aún muy controversial³⁷ respecto a los mecanismos asociados a estos fenómenos que hacen proclives a los pacientes con tuberculosis a desarrollar resistencia, no obstante se enfatiza en la asociación entre el VIH y la adquisición de resistencia múltiple y extensiva a fármacos antituberculosos con menos tasa de curación y mayor mortalidad. En el caso de este estudio se encontró una persona con co-infección la cual tenía multidrogo-resistencia.

Otro aspecto estudiado en relación con la tuberculosis resistente son las co-morbilidades las cuales dificultan la adherencia y eficacia del tratamiento instaurado. En general las co-morbilidades más frecuentemente reportadas en la literatura son diabetes, EPOC, enfermedad renal crónica y cirrosis. En este estudio no se reporto pacientes con co-morbilidades antes mencionadas. Sin embargo, debido al tiempo de estudio esta afirmación no es concluyente debido a que dentro de los controles se identificaron pacientes con estas co-morbilidades que en un futuro puedan desarrollar resistencia ante nuevas infecciones con tuberculosis.

Otra característica importante son los antecedentes tóxicos tales como el tabaquismo, el alcoholismo y la farmacodependencia que según lo encontrado en la literatura mundial⁶ son importantes factores de riesgo fármaco-resistencia. Esto coincide en el presente estudio al señalar que el no consumo de tabaco ni el de alcohol se podría considerar factores protectores para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente. Por otro lado, no fue claro en este estudio la relación de farmacodependencia y el desarrollo de tuberculosis resistente.

Las características correspondientes a los cambios radiográficos como cavitaciones se registraron en las investigaciones mundiales⁵ como factor de riesgo para resistencia a los medicamentos antituberculosos. Así este estudio mostró algo similar en los pacientes que desarrollaron resistencia.

Finalmente se identificó un paciente con resistencia a fármacos de segunda línea en este caso fluoroquinolonas (ofloxacina). Al respecto es de importancia resaltar que existen dos principales factores de riesgo relacionados con resistencia

extensiva: fracaso a tratamiento con medicamentos de segunda línea, y segundo el contacto estrecho con individuo XDR-TB o con fracaso persistente a esquemas de drogas de segunda línea. Al respecto estas no fueron identificadas en el paciente reportado.

10 CONCLUSIONES

El número de casos de resistencia en el departamento del Huila, aumentó en 2 con respecto a los registros del año anterior, según los resultados de este estudio y la colaboración del Programa de Lepra y Tuberculosis en el departamento. Los anteriores, mostraron mono-resistencia a rifampicina e isoniacida, y multidrogo resistencia (rifampicina más isoniacida). Aunque uno de los casos mostró un patrón de resistencia que incluía además de rifampicina e isoniacida, etambutol y ofloxacino.

Los factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármacorresistente en el Departamento del Huila, identificados a través del presente estudio fueron: tener antecedente de tuberculosis y tener como condición de ingreso “abandono” y “recaída mayor a 6 meses”. Los anteriores mostraron significancia estadística en el grupo de casos y controles motivo de la investigación.

Por otra parte, se identificaron otros factores de relevancia para el grupo de estudio, los cuales fueron: edad menor de 50 años, especialmente entre los 30 y 50 años; sexo masculino, tener algún grado de alcoholismo, ser farmacodependiente, ser VIH positivo, tener antecedente de prisión, tener un nexo epidemiológico de tuberculosis y reportar en los hallazgos radiológicos la presencia de cavitaciones. Los anteriores no mostraron tener significancia estadística tras el respectivo análisis, principalmente debido al número de la población y el tiempo de estudio. No obstante, es importante considerarlos dentro del seguimiento rutinario de los pacientes, como también en investigaciones siguientes, para evaluar su comportamiento.

La investigación también permitió identificar como factor protector, “ser caso nuevo” de tuberculosis. De este grupo de pacientes, solamente uno presentó resistencia inicialmente al tratamiento, por lo cual debe considerarse en nuestro medio, la posibilidad de adquisición primaria de resistencia a tuberculosis. Esto a su vez, hace más urgente la necesidad de controlar la aparición de nuevos casos de resistencia y deja abierta la posibilidad de continuar el seguimiento a estos pacientes.

De otra parte, quedan algunos factores cuya asociación con el desarrollo de tuberculosis fármacorresistente no fue clara o no mostraron efecto alguno por medio del análisis estadístico. Estos son: nivel de escolaridad, tabaquismo y tener tuberculosis pulmonar.

Finalmente, se incluyeron otras características de los pacientes, derivadas de formulario de preguntas que se les realizó, las cuales fueron: lugar de residencia y tipo de afiliación al sistema de seguridad social en salud (SGSSS). Los anteriores, pese a ser factores sociales en los cuales la intervención médica puede verse limitada, pueden significar obstáculos para que las personas lleven a cabo su tratamiento y los respectivos seguimientos por parte del personal de salud y limitarlos en el acceso a las medidas de control sanitario de propagación de la tuberculosis y su tratamiento.

11 RECOMENDACIONES

Es necesario fortalecer y apoyar el programa de tuberculosis en el departamento del Huila. Su significancia radica en poder implementar, controlar y vigilar las estrategias para el control de la tuberculosis, su tratamiento y la prevención de la expansión de resistencia entre la población. Además, su existencia es una de las recomendaciones y exigencias por parte de las autoridades mundiales en tuberculosis, como parte de los esfuerzos de los estados para la erradicación de esta enfermedad.

Mediante el programa de tuberculosis, debe garantizarse un marco integrado de tratamiento y atención de la enfermedad y la resistencia. Debe asegurarse un tratamiento bajo observación directa, con el suministro ininterrumpido de fármacos, la atención comunitaria y una atención centrada en el paciente, que reconozca los grupos más vulnerables y atienda a sus necesidades. Asimismo, debe fortalecerse los sistemas de información y vigilancia sanitaria para la identificación y atención oportuna de casos de resistencia.

Otra estrategia necesaria es asegurar el personal suficientemente capacitado y motivado, especialmente en el primer nivel de atención en salud, al ser los principales agentes en la identificación, el diagnóstico y tratamiento de los casos de tuberculosis. Asimismo, son los primeros miembros del personal de salud encargados de la implementación de la estrategia DOTS para la administración de los fármacos antituberculosos en la manera estandarizada y la adherencia de los pacientes al mismo.

Educar a los pacientes, sus contactos y en general a toda la población. En cuanto a la educación de los pacientes, logrando que asuman medidas de prevención de la propagación de la enfermedad, a través del uso de tapabocas, permanecer en lugares aireados, evitar el contacto con niños y asumir el aislamiento preventivo en la fase inicial de la enfermedad. En cuanto a los contactos, el uso de mascarillas protectoras y permitir la realización de los respectivos estudios de casos por las autoridades en salud pública. En cuanto a las medidas comunitarias, considerar el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de los pacientes en cuanto a la vivienda, estado nutricional, nivel educacional y medidas sanitarias.

También, evitar la marginación de estos pacientes, hacer especial seguimiento a quienes tengan toxicomanías, sean indigentes o se encuentren en centros penitenciarios.

En resumen, es necesario asumir una mirada integral del tratamiento de la tuberculosis y la prevención de la resistencia, valorando medidas de prevención primaria y secundaria anteriormente mencionadas, por parte de todo el personal de salud implicado. Adicionalmente, debe incentivarse a la comunidad para reconocer la enfermedad como parte importante del perfil epidemiológico de la región para una atención precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. A FAUSTINI, A J HALL, C A PERUCCI, Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review *Thorax* 2006; 61:158–163.
2. A. I. DE LA IGLESIA¹ Y H. R. MORBIDONI, Mecanismos de acción y de resistencia a rifampicina e isoniacida en *Mycobacterium tuberculosis*: nueva información sobre viejos conocidos, *Revista Argentina de Microbiología* (2006) 38: 97-109.
3. A. J. PRITCHARD, A. C. HAYWARD², P.N. MONK³ AND K. R. NEAL, Risk factors for drug resistant tuberculosis in Leicestershire – poor adherence to treatment remains an important cause of resistance *Epidemiol. Infect.* (2003), 130, 481–483.
4. ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN THE WORLD: FOURTH GLOBAL REPORT. World Health Organization. 2008
5. ARÉVALO, M; SOLERA, J; CEBRIAN, D. Risk factors associated with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Castilla-la-Mancha (Spain). *Eur Respir J.*, 1996, 9, 274–278.
6. BOONSARNGSUK V, TANSIRICHAIIYA K, KIATBOONSRI S, Thai drug-resistant tuberculosis predictive scores, *Singapore Med J* 2009; 50(4): 378-384
7. C. RIVAS, C.; COITINHO, 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. *Rev. argent. microbiol.* v.42 n.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr./jun. 2010
8. CARVALHO LGM, BUANI AZ, ZÖLLNER MSAC, SCHERMA AP. Coinfecção por *Mycobacterium tuberculosis* e vírus da imunodeficiência humana: uma análise epidemiológica em Taubaté (SP). *J Bras Pneumol* 2006;32(5):424-9.

9. CASTIBLANCO César Augusto 1, POLO Claudia Llerena, Tuberculosis en Colombia: análisis de la situación epidemiológica, año 2006; Volumen 12 No 3 - Septiembre de 2008

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

11. DAS Pamela, HORTON Richard, Tuberculosis—time to accelerate progress Published Online www.thelancet.com Vol 375 May 22, 2010

12. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 3039 de 2007.. República de Colombia.

13. DURSUN Tatar, GUNES Senol, Tuberculosis in Diabetics: Features in an endemic area; Jpn .J. infect. Dis., 62, 423-427, 2009.

14. FISHER-HOCH, S; WHITNEY, E; McCORMICK, J. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. Scand J Infect Dis. 2008; 40 (11 – 12), 888 – 889

15. FRANCIS, J. Curry. National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians. Second Edition. Pág vii

16. GARZÓN, María Consuelo; ANGEÉ, Dailyn Yorledy; LLERENA, Claudia. Vigilancia de la resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004 – 2005. Biomédica 2008; 28: 319 – 26

17. GLOBAL TUBERCULOSIS control: epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009.

18. GONZALEZ, Juan Carlos ;ESTRADA, Santiago ;ALVAREZ, Hilda., Resistencia primaria a los medicamentos anti tuberculosos en pacientes VIH positivos y pacientes VIH negativos con tuberculosis en Medellín, Colombia; Asociación Colombiana de Infectología, Vol. 5 - 4, 2001.

19. GOODMAN & GILMAN: las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana. 11° Edición. 2007
20. GUIDELINES FOR SURVEILLANCE of drug resistance in tuberculosis – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.422. Pág 8
21. HERNÁNDEZ, Johana; MURCIA, Martha; DE LA HOZ, Fernando. Molecular epidemiology of tuberculosis in Bogotá in clinical isolates obtained over an 11-year period. *Revista de Salud Pública* 10 (1): 126-136, 2008.
22. JOHNSON Jasmin; Kajal, Anju; Braradwaj, Renu. Factors associated with drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Indian J Chest dis Allied Sci* 2003; 45: 105 – 109
23. JOHNSON, R; STREICHER, E; LOUW, G. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr. Issues Mol. Biol.* 8: 97–112.
24. LAZCANO-PONCE, Eduardo; SALAZAR-MARTÍNEZ, Eduardo; HERNÁNDEZ-AVILA, Mauricio. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública de México*. Vol 43, No 2, marzo – abril 2001
25. MARAHATTA SB, Multi-drug resistant tuberculosis burden and risk factors: An update; *Kathmandu University Medical Journal* Vol. 8, No. 1, Issue 29, 116-125, 2010
26. MARISCAL, Araceli; RAMÍREZ, Claudia de Jesús; GONZÁLEZ, Laura; ZENTENO Roberto. Pobreza, resistencia a los medicamentos, diagnóstico, VIH-SIDA y su impacto en la evolución de la tuberculosis en México. *MedUNAB* 2005M 8(1): 37-42.
27. MIRANDA, Gonzalo; DÍAZ, Juan Carlos; ARANCIBIA, Patricia. Manifestaciones radiográficas de la tuberculosis pulmonar. *Revista Chilena de Radiología*. Vol. 10 N° 4, año 2004; 178-182

28.MIRANDA, Jorge; RIOS, Rodrigo; CLAVIJO, Andrea; CHACÓN, Carlos; MATTAR, Salim. Estudio preliminar de la susceptibilidad antimicrobiana y variabilidad genética de Mycobacterium tuberculosis en un área del Caribe colombiano. Colombia Médica 2006; 37: 275-286

29.MOREIRA César A., HERNANDEZ Héctor L. , ARIAS Nhora L. Resistencia inicial a drogas antituberculosas en Buenaventura, Colombia 1Biomédica 2004;24(Supl.):73-9

30.MURASE, Yoshiro; MAEDA, Shinji; YAMADA, Hiroyuki . Clonal Expansion of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 16, No. 6, June 2010

31.NUNES EA, DE CAPITANI EM, COELHO E, JOAQUIM OA, FIGUEIREDO IR, COSSA AM, PANUNTO AC, CARVALHO-RAMOS M. Patterns of anti-tuberculosis drug resistance among HIV-infected patients in Maputo, Mozambique, 2002-2003. Int J Tuberc Lung Dis. 2005 May;9(5):494-500.

32.OLIVEIRA, HB, Marín-León L, Cardoso JC. Perfil de mortalidad de pacientes com tuberculose relacionada à comorbidade tuberculose-Aids. Rev Saúde Publica 2004;38(4):503-10.

33.PANT R, PANDEY K R, M Joshi M, Sharma S, T Risk Factor Assessment of Multidrug-Resistant Tuberculosis,J Nepal Health Res Counc 2009 Oct;7(15):89-92.

34.PLAN ESTRATÉGICO Colombia libre de Tuberculosis 2010 – 2015. Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. Pag 7.

35.PLAN REGIONAL DE TUBERCULOSIS 2006 – 2015. Organización Panamericana de la Salud.

36.ROJAS LÓPEZ, Mauricio. Genética de la tuberculosis. Investigación y ciencia. Enero 2010

37. SANTOS, MSLG; PONCE, MAZ; VENDRAMINI, SHF. The epidemiological dimension of TB/HIV co-infection. Rev Latino-am Enfermagem 2009 setembro-outubro;17(5):683-8.

38. SILVEIRA JM, SASSI RAM, OLIVEIRA IC Netto, Hetzel JL. Prevalência e fatores associados à tuberculose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana em centro de referência para tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida na região sul do Rio Grande do Sul. J Bras Pneumol 2006;32(1):48-55.

39. SINGH DATTA, Bikram; HASSAN, Ghulam; MANZOOR KADRI, Syed. Multidrug-Resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Kashmir, India. J Infect Dev Ctries 2010; 4(1):019-023.

40. SIVIGILA: Sistema de Vigilancia en Salud Pública, Ministerio de la Protección Social, República de Colombia

41. SURENDRA K.; Sharma, NINOO George, TAMILARASU Kadhiraavan, Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective hospital-based study Indian J Med Res 130, October 2009, pp 392-395

42. TATAR, D; SENOL, G; ALPTEKIN, S. Tuberculosis in Diabetics: features in an endemic area. Jpn. J. Infect. Dis., 62, 423 – 427, 2009

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

ANEXOS

Anexo A. Cronograma de actividades

<i>Tiempo Actividades</i>	<i>JUNIO 2010</i>				<i>JULIO 2010</i>				<i>AGOSTO 2010</i>				<i>01/09/10</i>			
	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S
<i>Anteproyecto</i>	X	X	X	X												
<i>Revisión bibliográfica</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
<i>Formulación marco teórico</i>									X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Diseño de formulario</i>	X	X	X	X												
<i>Recolección de datos pacientes</i>					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Recolección datos vigilancia SIVIGILA</i>													X		X	
<i>Revisión casos</i>																X

<i>Tiempo Actividades</i>	<i>01/10/10</i>				<i>NOVIEMBRE 2010</i>				<i>DICIEMBRE 2010</i>				<i>ENERO 2011</i>			
	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S
<i>Anteproyecto</i>																
<i>Revisión bibliográfica</i>																
<i>Formulación marco teórico</i>																
<i>Diseño de formulario</i>																
<i>Recolección de datos pacientes</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Recolección datos vigilancia SIVIGILA</i>	X		X		X		X		X		X		X		X	
<i>Revisión casos</i>		X		X		X		X		X		X		X		X

Tiempo Actividades	FEBRERO 2011				MARZO 2011				ABRIL 2011				MAYO 2011			
	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S	1S	2S	3S	4S
Anteproyecto																
Revisión bibliográfica																
Formulación marco teórico																
Diseño de formulario																
Recolección de datos pacientes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Recolección datos vigilancia SIVIGILA	X		X		X		X		X		X					
Revisión casos		X		X		X		X		X		X				
Consenso resultados									X	X	X	X				
Análisis y discusión												X	X	X		
Presentación final																X

Anexo B. Presupuesto

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles \$)

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	\$9.600.000,00
EQUIPOS	\$575.000,00
VIAJES	\$1.400.000,00
MATERIALES • PAPELERÍA • FOLDER A-Z • LIBRO CONTABILIDAD • LLAMADAS TELEFÓNICAS	\$4.320.000,00
BIBLIOGRAFÍA	\$800.000,00
SERVICIOS TÉCNICOS	\$1.000.000,00
TOTAL	\$17.695.000,00

Descripción de los gastos de personal (en miles \$)

INVESTIGADOR/EXPERTO/AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
GIOVANNI LASTRA GONZÁLEZ	Médico Internista – Neumólogo UCI	Clínico-científico	96 horas	\$4.800.000,00
DAGOBERTO SANTOFIMIO	Médico Epidemiólogo	Diseño técnico, metodológico y estadístico	96 horas	\$ 4.8000.000
JUAN CAMILO GONZÁLEZ	Estudiante	Investigador	240 horas	
ANDRÉS ALONSO ROJAS	Estudiante	Investigador	240 horas	
JESSICA LOHANA ZULETA MOTTA	Estudiante	Investigador	240 horas	
TOTAL				\$9.600.000,00

Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios (en miles de \$)

	JUSTIFICACION	RECURSOS
Memoria USB Verbatim 4GB	Almacenamiento de datos	\$35.000,00
Línea de telefonía móvil	Entrevistas telefónicas a los pacientes	\$540.000,00
TOTAL		\$575.000,00

Descripción y justificación de los viajes (en miles \$)

LUGAR # DE VIAJES	JUSTIFICACION	PASAJES (\$)	ESTADÍA (\$)	TOTAL DÍAS	RECURSOS
Secretaría de salud departamental	Actualización con la base de datos del SIVIGILA de la ciudad de Neiva para los casos nuevos de TB	\$40.000,00	\$30.000,00	20	\$1.400.000,00
TOTAL					\$1.400.000,00

Materiales y suministros (en miles \$)

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
LIBRO DE CONTABILIDAD	Conteo manual de los pacientes identificados y control de los mismos	\$8.000,00
ARCHIVADOR	Almacenamiento de registros de los pacientes	\$12.000,00
PAPELERÍA	Reportes de cultivos, pruebas de susceptibilidad, cuestionarios de los pacientes	\$800.000,00
IMPRESIONES	Ficha por cada paciente	\$3.500.000,00
TOTAL		\$4.320.000,00

Bibliografía (en miles \$)

ÍTEM	JUSTIFICACION	VALOR
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	Soporte de datos científicos al proyecto	\$800.000,00
TOTAL		\$800.000,00

Servicios técnicos (en miles \$)

	JUSTIFICACION	VALOR
APOYO TÉCNICO EN SISTEMAS	Mantenimiento de software	\$1.000.000,00
TOTAL		\$1.000.000,00

Anexo C. Consentimiento informado

Fecha: _____

Al conocer este documento, doy mi consentimiento para ser entrevistado(a) por los realizadores de la investigación llamada "*Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármacorresistente en el Departamento del Huila*". Este estudio ayudará a entender mejor los factores de riesgos que se asocian a que los medicamentos no hagan un efecto adecuado y curen la tuberculosis.

Entiendo que seré entrevistado(a) en cualquier lugar y hora. Se me harán algunas preguntas acerca de mi enfermedad. La entrevista durará de 10 a 20 minutos. También estoy enterado(a) de que el investigador puede ponerse en contacto conmigo en el futuro, a fin de obtener más información.

Entiendo que fui elegido(a) para participar en este estudio porque se me diagnóstico tuberculosis.

He concedido libremente esta entrevista. Se me ha notificado que es voluntaria y que aun después de iniciada puedo rehusarme a responder alguna pregunta o decidir darla por terminada en cualquier momento. Se me ha dicho que mis respuestas a las preguntas no serán reveladas a nadie y que en ningún informe de este estudio se me identificará jamás en forma alguna. También se me ha informado que, sí participo o no, o si me rehúso a responder alguna pregunta, no se verán afectados los servicios que yo o cualquier miembro de mi familia, pueda necesitar de los prestadores de servicios de salud pública.

Yo no recibiré un beneficio directo como resultado de mi participación ni compensación monetaria.

Entiendo que los resultados de la investigación me serán proporcionados si los solicito y que la Dra. Jessica Lohana Zuleta Motta es la persona a quien debo buscar en caso de que tenga alguna pregunta acerca del estudio o sobre mis derechos como participante. La Dra. Zuleta puede ser localizada mediante una llamada telefónica al número 3168695099

Acepto y entiendo todo lo que se me informa en este documento Si ___ No ___

Nombres y apellidos _____ cc _____

Anexo D. Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente 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 Junio de 2010 y Julio 2011

Fecha	
E.P.S.	

DATOS PERSONALES

No. Historia Clínica	
No. Identificación	

INFORMACIÓN SOCIO-DEMOGRÁFICA

Edad				
Género	M		F	
Escolaridad				
Actividad Laboral				
Procedencia				
Dirección				
Teléfono				

COMORBILIDADES

	SI	NO
Diabetes mellitus		
Enfermedad Pulmonar Crónica		
Enfermedad Renal Crónica		
Cáncer		
Medicamentos inmunosupresores		
Quemado		
Trasplantado		
Embarazo		
Diagnóstico previo	SI	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)

TB previa	SI	NO
Pulmonar		
Extrapulmonar		
Recaída	< 6 meses	

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	SI		NO	
Sensible	I	R	E	P
Resistente	I	R	E	P

*I = isoniacida E = etambutol R = rifampicina P = pirazinamida

Condición al egreso	
Curado	
Fracaso	
Abandono	

TB ACTUAL

Condición al ingreso	
Caso nuevo	
Fracaso	

> 6 meses	
Abandono	

TB actual	
Pulmonar	
Extrapulmonar	
Fecha de dx	

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

Prueba de susceptibilidad	SI		NO	
Sensible	I	R	E	P
Resistente	I	R	E	P

Tratamiento actual	

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Tipo de lesión	SI	NO
Cavitación		

CONDICIÓN AL EGRESO

Curado	
Fracaso	
Abandono	
Fallecido	