



Universidad  
Industrial de  
Santander

**DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO-  
RESISTENTE EN CONDICIONES PROGRAMÁTICAS EN EL DEPARTAMENTO  
DE SANTANDER**

**GERMÁN AUGUSTO ACEVEDO OLIVEROS**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
BUCARAMANGA**

**2014**



Universidad  
Industrial de  
Santander

**DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO-  
RESISTENTE EN CONDICIONES PROGRAMÁTICAS EN EL DEPARTAMENTO  
DE SANTANDER**

**GERMÁN AUGUSTO ACEVEDO OLIVEROS**

Trabajo de grado para optar al título de  
**ESPECIALISTA DE MEDICINA INTERNA**

Director

**Dr. AGUSTÍN VEGA VERA**

Médico Internista Infectólogo

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
BUCARAMANGA**

**2014**



Universidad  
Industrial de  
Santander

## AGRADECIMIENTOS

A:

Mi Esposa, mi hija en camino Isabella y mis padres.

Doctor Agustín Vega Vera y familia

Doctora Claudia Lucia Figueroa. Médica Internista, Mg. en Epidemiología

Doctora Claudia Amelia Gómez Mantilla. Directora del Programa de Tuberculosis y Lepra del Departamento de Santander

Doctora Débora Villa. Referente Infecciones de Transmisión Sexual municipio de Bucaramanga



## TABLA DE CONTENIDO

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| INTRODUCCIÓN   | 13          |
| 1. JUSTIFICACIÓN   | 14          |
| 2. OBJETIVO  | 16          |
| 2.1 OBJETIVO GENERAL   | 16          |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS  | 16          |
| 3. ESTADO DEL ARTE   | 17          |
| 3.1 DEFINICIÓN   | 17          |
| 3.2 RESISTENCIA DE LA MICOBACTERIA A LOS ANTIBIÓTICOS                                      | 20          |
| 3.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A GENERAR PRESIÓN<br>SELECTIVA Y APARICIÓN DE RESISTENCIA | 24          |
| 4. METODOLOGÍA   | 31          |
| 4.1 TIPO DE ESTUDIO  | 31          |
| 4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA  | 31          |
| 4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN   | 31          |
| 4.4 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN  | 31          |
| 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS  | 33          |
| 6. RESULTADOS  | 34          |
| 7. DISCUSIÓN   | 40          |



Universidad  
Industrial de  
Santander

|  |    |
|--|----|
| 8. CONCLUSIONES  | 49 |
| 9. RECOMENDACIONES AL PROGRAMA DE CONTROL DE LA<br>TUBERCULOSIS DE SANTANDER | 52 |
| REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA   | 53 |
| BIBLIOGRAFÍA   | 61 |
| ANEXOS   | 69 |



Universidad  
Industrial de  
Santander

## LISTA DE TABLAS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| Tabla 1. Resultado informe de la tinción de Ziehl-Neelsen.   | 19          |
| Tabla 2. Factores Sociodemográficos de los pacientes con TB MDR en el departamento de Santander (n=16) | 34          |



Universidad  
Industrial de  
Santander

## LISTA DE GRÁFICOS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| Gráfico 1. Incidencia de tuberculosis multidrogoresistente en el Departamento de Santander en el periodo 2003-2012                     | 35          |
| Gráfico 2. Casos de multidrogo-resistencia primaria versus secundaria en el período 2003 - 2012 en el departamento de Santander. N=15. | 36          |
| Gráfico 3. Exposición a tratamiento categoría II OMS en pacientes previamente tratados con TB MDR. n=13.                               | 36          |



Universidad  
Industrial de  
Santander

## LISTA DE ANEXOS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| Anexo A. Ficha de notificación tuberculosis: fuente de los datos | 69          |
| Anexo B. Ficha de recolección de datos.                          | 71          |
| Anexo C. Ficha de Recolección de datos Adicional.                | 73          |
| Anexo D. Variables analizadas                                    | 74          |



Universidad  
Industrial de  
Santander

## RESUMEN

**TÍTULO:** DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO-RESISTENTE EN CONDICIONES PROGRAMÁTICAS EN EL DEPARTAMENTO DE SANTANDER\*

**AUTOR:** GERMÁN AUGUSTO ACEVEDO OLIVEROS\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Tuberculosis, tuberculosis multidrogo-resistente, departamento de Santander.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, la cual, puede comprometer cualquier órgano teniendo preferencia por los pulmones y su vía de transmisión es la vía aérea. En el 2010 se registraron 8.8 millones de casos incidentes en el mundo y en los últimos años se han generado poblaciones bacterianas de *M. tuberculosis* con resistencia a los fármacos de primera línea. Se ha definido la presencia de resistencia a rifampicina e isoniacida como multidrogo-resistencia; con una incidencia mundial aproximada de 3.6%. Entre los múltiples factores relacionados con la aparición de resistencia en otras regiones del mundo, se destaca el haber estado expuesto previamente a tratamientos antituberculosos o tratamientos inadecuados; y las múltiples barreras sociales que favorecen la aparición de multidrogo-resistencia en algunas comunidades. Se realizó una caracterización sociodemográfica y programática de los pacientes con tuberculosis multidrogo-resistente del Departamento de Santander y además la presencia de coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) por medio de un estudio descriptivo retrospectivo. La exposición a fármacos antituberculosos estuvo presente en el 86% de los pacientes con tuberculosis multidrogo-resistente; las fallas a la aplicación del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado y de la Estrategia “Alto a la Tuberculosis” son hallazgos presentes en esta población. Finalmente se describieron los hallazgos de las pruebas de susceptibilidad en 9 pacientes.

Se proponen estrategias para el fortalecimiento del programa de control de la tuberculosis, entre ellas la implementación de métodos moleculares para la detección temprana de la multidrogo-resistencia, así mismo, deberán realizarse estudios prospectivos para identificar los factores de riesgo programáticos propios de la región asociados a la resistencia.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de salud. Escuela de Medicina. Director: Doctor Agustín Vega Vera.



Universidad  
Industrial de  
Santander

## ABSTRACT

**TITLE:** DESCRIPTION OF PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS UNDER PROGRAM CONDITIONS IN THE DEPARTMENT OF SANTANDER\*

**AUTHOR:** GERMAN AUGUSTO ACEVEDO OLIVEROS\*\*

**KEYWORDS:** Tuberculosis, multidrug resistant tuberculosis, Santander Department.

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, may involve any organ still favored by the lungs, and is transmitted via the air. In 2010, 8.8 million incident cases were reported worldwide. Furthermore, in recent years, there have appeared bacterial populations of *M. tuberculosis* resistant to first-line drugs. The resistance to rifampicin and isoniazid is defined as multidrug resistance with an estimated 3.6 percent global incidence. There are multiple factors known related to the occurrence of resistance in other regions of the world, including improper treatment and previous exposure to Tuberculosis treatment. These factors are among many of the social barriers that facilitate the emergence of multidrug resistant tuberculosis in these communities. A study has been done looking at social, demographic, and programmatic conditions of patients with the presence of multidrug resistant tuberculosis and HIV co-infection in the Department of Santander through a descriptive retrospective study. Previous exposure to antituberculosis drugs was present in 86% of patients with multidrug resistant tuberculosis, directed observed treatment supervision (DOTS) implementation failures, and failures to the strategy "Stop Tuberculosis" were found in this population. Finally, Antibiogram findings in 9 patients have been described.

Strategies aimed at strengthening the program have been proposed. The need for implementation of molecular methods for early detection of multidrug resistant tuberculosis in patients with Tuberculosis within the department of Santander is vital given that the presence of multidrug resistant tuberculosis is greater than 1% in the population. In the future, prospective studies should be performed to identify risk factors specific to the program in the region that are associated to multidrug resistant tuberculosis.

---

\* Thesis

\*\* Faculty of Health. College of Medicine. Directed by Dr. Agustín Vega Vera.



Universidad  
Industrial de  
Santander

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), la cual, puede comprometer cualquier órgano. No obstante, afecta principalmente los pulmones. La transmisión de esta enfermedad es por vía aérea(1).

En el 2010 se registraron 8.8 millones de casos incidentes en el mundo y en los últimos años se han generado poblaciones bacterianas de *M. tuberculosis* resistentes a los fármacos de primera línea empleados en el tratamiento contra la tuberculosis pulmonar, el cual consiste en uso de Rifampicina (RIF), Isonicazida (INH), Etambutol (EB), Estreptomina (S) y Pirazinamida (PZA). En este sentido, se define la presencia de resistencia a RIF e INH como tuberculosis multidrogo-resistente (TB MDR); con una incidencia mundial aproximada de 3.6%(2).

Previamente, se han descrito múltiples factores relacionados con la aparición de resistencia a los fármacos antituberculosos en otras regiones del mundo. La exposición previa a tratamientos antituberculosos o recibir tratamientos inadecuados ha sido publicado como uno de los más importantes(2); además, múltiples barreras sociales han favorecido la aparición de TB MDR en algunas comunidades(3). A pesar de ello, no se conoce el estado actual de la TB MDR en el Departamento de Santander.



Universidad  
Industrial de  
Santander

## 1. JUSTIFICACIÓN

La TB es una enfermedad de importancia en salud pública con aumento de la incidencia en los últimos años, tiene alto costo personal, social y económico tanto por la discapacidad que genera, tratamiento requerido y la morbimortalidad asociada. Adicionalmente, éste impacto es mucho mayor en las personas con TBMDR.

Entre los factores que contribuyen a la aparición de la TBMDR se señalan las condiciones sociales desfavorables de los pacientes, haber recibido tratamiento antituberculoso con fármacos de primera línea, el tratamiento previo de forma incompleta y la administración inadecuada del mismo(4)(5).

Dado que, no se registran datos demográficos en el Programa de Control de la Tuberculosis de Santander (PCTS) aplicables a los pacientes con TBMDR del Departamento, se realizó la evaluación de las características de los pacientes con TBMDR, a partir de datos suministrados por el PCTS. Con ello, se logró identificar el cumplimiento programático en el Departamento y los factores sociodemográficos de los pacientes con TBMDR en la región. Esta información permite a corto plazo conocer la situación de esta población y proponer estrategias para el personal de salud y a los pacientes con el fin de disminuir la incidencia de esta enfermedad.

Esta investigación se realizó por consulta de registros oficiales establecidos para el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis con el objetivo de identificar los factores relacionados directamente en condiciones de manejo programático de los pacientes en el Departamento de Santander.



Universidad  
Industrial de  
Santander

### **Pregunta de Investigación**

¿Cuáles son las características sociodemográficas de pacientes con tuberculosis multidrogo-resistente en condiciones programáticas en el Departamento de Santander?



Universidad  
Industrial de  
Santander

## 2. OBJETIVO

### 2.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la presencia de los factores sociodemográficos y programáticos de la población con TBMDR del Programa de Control de la tuberculosis del Departamento de Santander.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Medir el cumplimiento de las medidas de control de los pacientes con TBMDR del Departamento de Santander.
2. Identificar la prevalencia de factores sociodemográficos en la población con TBMDR en Santander
3. Determinar la prevalencia de la coinfección VIH y TBMDR en la región.



### 3. ESTADO DEL ARTE

#### 3.1 DEFINICIÓN

La TB define un amplio espectro de entidades causadas por el *M. tuberculosis* el cuál, es un bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) que puede afectar cualquier órgano siendo los pulmones el más frecuentemente afectado, se asocia típicamente a la formación de granulomas (6). El mecanismo de transmisión del bacilo, es de persona a persona por vía aérea(1).

En el 2010, se presentaron 8.8 millones de casos incidentes de TB en el mundo, 1.1 millones de muertes atribuidas a esta enfermedad en personas sin VIH y 0.35 millones de muertes adicionales en personas portadoras del VIH (7). En Colombia, en el 2006 se reportaron 10.696 casos nuevos de TB (8); en el 2008 11.537 casos de TB (9) lo que representa un aumento en la incidencia de la enfermedad en nuestro País, a pesar de, ser adherentes al programa mundial de TB y a un tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES).

Ahora bien, en Colombia la TB es la cuarta causa de mortalidad por enfermedades transmisibles, lo que equivale al 10% (n = 13.581) de las muertes por este tipo de patologías (10). En el Departamento la incidencia de la enfermedad en el 2005-2008 fue de 27.5 pacientes por 100.000 habitantes (11), es decir en este periodo se presentaron 538 casos (12) y para el 2012 se reportaron 442casos (13).

La TBMDR se define como la infección por *M. tuberculosis* con resistencia a los fármacos de primera línea: INH y RIF; ésta condición, se ha convertido en un problema emergente en el mundo dado el aumento de casos, la morbimortalidad asociada y los costos que genera. De acuerdo a cifras reportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 se estimaron de 390.000 a 500.000 personas infectadas con esta micobacteria resistente en el mundo, con



una incidencia aproximada de 3.6% (IC: 3-4.4); además, se estima que para el periodo entre 2010 y 2015 existirán 1.3 millones de casos que requerirán manejo para esta patología (14).

Otro concepto importante es la TB extremadamente resistente a los medicamentos antituberculosos (TBXDR) y se define como la resistencia a INH, RIF, a un medicamento de segunda línea inyectable para la TB y además a fluoruroquinolonas (15).

En un estudio realizado en el suroeste de Nigeria (2007-2009) se reportó una de las prevalencias más altas de resistencia de la enfermedad, con un 62.5% de resistencia a uno o más de los fármacos de primera línea para el tratamiento de la TB, en estos pacientes se detectó una prevalencia de 47.7 % para TBMDR (16).

En Latinoamérica sólo Chile ha reportado incidencia de TBMDR, en el último informe de la OMS, donde muestra que en pacientes con prueba de susceptibilidad a los medicamentos existe una incidencia del 3% para el año 2008 (14). En Colombia, en el informe emitido por el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) en el 2005 se observa una incidencia de resistencia primaria de 2.38% y secundaria de 31.4%; haciendo referencia a los pacientes que no habían recibido previamente tratamiento y los que sí lo habían hecho, respectivamente (17).

En Buenaventura (Colombia) se realizó un estudio en 18 personas, y se encontró que 12 personas (66 % de los casos) presentaban TBMDR (18). En Santander se estima una incidencia de 2 casos año con una prevalencia del 10% entre las pruebas de susceptibilidad reportadas en el Departamento anualmente, aunque esta información no ha sido descrita en estudios previos y sólo obedece a un dato suministrado por un referente de la enfermedad en el Departamento.

El diagnóstico definitivo de TB se realiza por medio de cultivo microbiológico de la micobacteria. La *M. tuberculosis* es una bacteria de crecimiento lento, los cultivos microbiológicos pueden tardar hasta 8 semanas en medios sólidos y puede acortarse con el uso de medios líquidos.

Por lo anterior y dado que se requiere de una intervención rápida para detener la transmisión de la enfermedad, el Programa Nacional de Control Tuberculosis establece el ingreso e inicio de tratamiento antituberculoso en pacientes con resultado de baciloscopia (BK) positiva o demostración histopatológica del bacilo. El reporte de BK de esputo debe realizarse de la siguiente manera según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (19)

Tabla 1. Resultado informe de la tinción de Ziehl-Neelsen.

| RESULTADO DEL EXAMEN MICROSCOPICO                            | INFORME   |
|--|---|
| No se encuentran BAAR en los 100 campos observados           | No se observan bacilos ácidoalcohol Resistentes |
| Se observa menor a 1 BAAR en 100 campos observados           | Positivo (+)                                    |
| Se observan de 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados | Positivo (++)                                   |
| Se observan más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados | Positivo (+++)                                  |

Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Organización panamericana de la salud. 2008.



### 3.2 RESISTENCIA DE LA MICOBACTERIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La micobacteria tiene la particularidad de que en presencia o no de medicamentos antituberculosos desarrolla mutaciones espontaneas y al azar, lo que le confiere una característica muy especial ya que puede generar cambios en los sitios de acción de los medicamentos y de esta forma adquirir resistencia a los mismos.

Son tres los mecanismos por los que el *M. tuberculosis* puede generar resistencia a los fármacos:

- a. Desarrollar mecanismos de barrera que impidan la entrada del fármaco a la célula.
- b. Generar enzimas que inactiven los fármacos a nivel intracelular.
- c. Modificar el blanco de acción del fármaco, generándose mutaciones puntuales en algún gen del microorganismo

Esta última, siendo la más comúnmente empleada por el bacilo. Ahora bien, los anteriores mecanismos no son excluyentes y algunas poblaciones bacterianas pueden combinar uno o varios de los ellos para generar resistencia. (20)

Si bien, hay que tener en cuenta que la mutación *per se* de un sitio de acción no siempre conlleva a resistencia, pueden generarse mutaciones silentes o mutaciones que confieran mayor sensibilidad al antibiótico, lo cual produce mayor susceptibilidad al medicamento.

La probabilidad de que se genere resistencia para la INH es  $1:10^8$ , para la RIF  $1:10^8$ , para EB  $1:10^6$  y para la estreptomycin (S)  $1:10^5$ ; por lo que la probabilidad para que se dé una doble mutación a medicamentos como INH y RIF es de  $1:10^{16}$ (20).



La INH debe ser activada por una catalasa peroxidasa codificada por el gen *katG* de la micobacteria lo que lleva a disminución en la producción de ácidos micólicos de la pared celular de la micobacteria, este gen es inducido por la proteína OxyR de la bacteria. Las poblaciones bacterianas resistentes a INH en el 50% de los casos muestran alteraciones en el gen *KatG*, las cuales se reflejan en cambios de aminoácidos en dos residuos principales: Ser-315 y Arg--463 (20)

La RIF es uno de los agentes antituberculoso más potentes, inhibiendo la ARN polimerasa bacteriana; lo hace uniéndose covalentemente a la subunidad beta de la polimerasa que está involucrada en la iniciación y elongación de la transcripción del ARN de la micobacteria.

Se han descrito 2 mecanismos de resistencia bacteriana para este fármaco: el primero por mutación del gen *rpoB*, que genera una disminución en la afinidad por el antibiótico en la subunidad beta del ARN bacteriano; el segundo se realiza con la disminución de la permeabilidad del fármaco en la membrana de la micobacteria (20). Se ha propuesto realizar genotipificación de *rpoB* en los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* obtenidos de pacientes que han recibido previamente tratamiento tuberculoso como un método de tamizaje(21).

La PZA es un análogo estructural de la nicotinamida, su mecanismo exacto de acción no está definido, sin embargo, la actividad varía considerablemente según la acidez del medio, teniendo mayor actividad a pH de 5; lo anterior, le ofrece una ventaja al permitirle actuar de forma intracelular en el fagosoma. Para evitar la acción de este fármaco la micobacteria produce grupos amonios que alcalinizan el medio y disminuyen la actividad antibacteriana. En el fagolisosoma la micobacteria secreta una pirazinamidasas, amidasa que cataliza la conversión de nicotinamida en niacina e igualmente la activación de PZN en ácido pirazinoico, el cual es micobactericida; el 70% de las micobacterias que son resistentes a la PZN



presentan mutaciones en el gen *pncA*, el cual codifica para la pirazinimidasa; con lo que no se da la activación del fármaco.(20)

El EB es un inhibidor de la pared celular de algunas micobacterias; inhibe la introducción de la D-arabinosa en el arabinogalactan, lo que resulta en la acumulación de una molécula portadora de lípidos. La resistencia es el resultado de varios eventos genéticos responsables de la sobreexpresión del óperon de genes homólogos *embCAB*, que codifica para la proteína *EMB*, proteínas a las que se les atribuye la actividad de arabinosiltransferasa, importantes en la biosíntesis de exopolisacaridos como el arabinomanam (20).

Es importante resaltar cuando se habla de resistencia por la micobacteria, que la generación de presión selectiva de poblaciones bacterianas se puede presentar al administrar fármacos antituberculosos (antiTB). De esta forma, cuando se da una infección por un grupo de poblaciones micobacterianas, dentro de las mismas pueden existir algunas que ya tengan las mutaciones necesarias para generar resistencia a un fármaco antiTB. Además, pueden presentar diferentes patrones de crecimiento (rápido, intermitente, latente) por lo que se requiere del uso de varios fármacos para la eliminación de la infección; es de mencionar que aquellas micobacterias que se encuentran en latencia, en la actualidad, no hay fármaco que actué sobre ellas.

En este orden de ideas, si damos tratamiento con un fármaco antituberculoso y una población micobacteriana ha generado una mutación se presentará una selección positiva de esta población y la micobacteria seguirá su patrón de crecimiento en su forma mutada. Esto sumado a la necesidad de cubrir las micobacterias en sus diferentes patrones de crecimiento son una de las razones por las que al momento de iniciar tratamiento antituberculoso se utiliza la combinación de medicamentos. En Colombia existe un esquema de dosis fija combinada para este fin, sin embargo, si este tratamiento se da de forma

inadecuada o ya existen cepas con resistencia a los medicamentos, se generará una selección positiva e infecciones por bacterias resistentes (20).

La resistencia de la micobacteria puede identificarse de 2 formas: por métodos fenotípicos o métodos genotípicos. El primero hace referencia a aquellos métodos donde se cultiva el microorganismo y se expone a fármacos antiTB y se evalúa el crecimiento de la micobacteria en el laboratorio microbiológico; el segundo hace referencia al uso de la biología molecular de donde se extrae el material genético de la micobacteria y se evalúan genes que se han relacionado con mecanismos de resistencia a fármacos determinados, antes de 2013 no se contaban en la ciudad con métodos genotípicos para el diagnóstico de resistencia.

Entre los métodos fenotípicos los más comunes y utilizados en Colombia son:

- a. El método de las proporciones múltiples, es el más utilizado en los países en vía de desarrollo, propuesto por Carnetti y adoptado por la OMS; este método determina la relación entre el número de bacilos que crecen en medio sólido con antibióticos y el número de bacilos que crecen en medio libre o sin antibiótico, determinando así la concentración de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos en una población determinada. (22)
- b. BACTEC MGIT960: es un método no radiométrico, automatizado que utiliza el medio MGIT y sensores que detectan la fluorescencia. Utiliza un tubo indicador de crecimiento bacteriano (MGIT) el cual contiene medio middlebrook 7H9 modificado y posee un compuesto fluorescente embebido en silicona en la parte inferior del tubo, el compuesto fluorescente es sensible a la presencia de oxígeno disuelto en el caldo. La concentración inicial del oxígeno disuelto apaga las emisiones procedentes del compuesto y se puede detectar muy poca fluorescencia. Los microorganismos al respirar consumen el oxígeno disuelto en el medio lo que permite observar la fluorescencia que es proporcional al número de bacterias presentes. Es un método rápido pero

también presenta la contaminación más alta (10%) comparada con otros métodos radiométricos. (22)

### **3.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A GENERAR PRESIÓN SELECTIVA Y APARICIÓN DE RESISTENCIA**

Para el desarrollo de resistencia bacteriana se han propuesto dos categorías:

- 1) Aquellas situaciones que facilitan la selección de resistencia en la comunidad.
- 2) Aquellas situaciones especiales de los pacientes que aumentan la vulnerabilidad a la infección por poblaciones bacterianas resistentes.

En la primera categoría encontramos que los países que tiene programas específicos para el control de la TB y estos programas se aplican de forma adecuada tienen una menor incidencia comparados con los que no lo hacen, lo que se explica debido que al tener unificado el tratamiento es más difícil la generación de presión selectiva en la comunidad de poblaciones resistentes de micobacterias y que las mismas se propaguen a otras personas.

El grupo de pacientes que ya recibieron tratamiento tuberculoso tienen mayor riesgo de presentar TBMDR (odds ratio 10.87, 17.3 hasta 28)(16)(21)(3)(23)).

La OMS implementó categorías de tratamiento denominadas como I, II y IV, a saber, la categoría I hace referencia al tratamiento de primera línea en paciente con diagnóstico reciente, la categoría II iba dirigida a aquellos pacientes que por alguna razón suspendieron el tratamiento pero que no lo habían abandonado, por lo cual, se agregaban 2 medicamentos a la primera categoría durante un tiempo determinado; y la categoría IV para pacientes diagnosticados con resistencia. Ya que se demostró que los pacientes que ingresaban a la categoría II de tratamiento

tenían mayor riesgo de generar multidrogo-resistencia esta categoría no es usada en la actualidad (24).

Recientemente en China se estudiaron los factores de riesgo para TBMDR en población previamente tratada con fármacos antituberculosos, se encontró que aquellos pacientes que habían recibido tratamientos prolongados (>8 meses), o múltiples tratamientos (>3 ocasiones) o aquellos que suspendieron tratamiento por reacciones adversas fueron directamente relacionados con la aparición de TBMDR (25). En una revisión de tema se describieron variables asociadas a la aparición de multidrogoresistencia, entre ellas se definió: tener menos de 45 años, tener una condición social baja, exposición previa al programa de TB y sus medicamentos, vivir en área rural y no poseer seguridad social en salud (26).

Igualmente, se ha incluido el abandono a tratamientos previos, fracaso terapéutico como 2 de los factores más importantes relacionados con la generación de resistencia (27)(28); en Bucaramanga, Cáceres, Orozco(29), identificaron factores de riesgo sociales para abandono al tratamiento como la coinfección con VIH, contar con bajo apoyo familiar, vivir en estrato bajo y haber estado privado de la libertad. (29)

La prevención y control de la TB ha sido históricamente prioritaria en los programas de salud pública del País. Así por ejemplo, desde la expedición de la Resolución 412 de 2000 el Ministerio de la Protección Social implantó el obligatorio cumplimiento de la estrategia TAES. En el año 2010 este Ministerio lanzó el Plan Estratégico “*Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 Para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia DOTS-TAES*”(30), el cual fue incorporado al Plan Nacional de Salud Pública, establecido mediante Decreto 3039 de 2007. En esta norma la prevención y control de la TB ha sido definida como una de las 10 prioridades en salud pública del cuatrienio 2007-2010 (10).



A su vez, el Decreto 3039 de 2007 (31) establece específicamente la financiación para el desarrollo del programa, recursos provenientes del presupuesto general de la nación a través de la subcuenta de promoción de la salud del Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA); además, destina recursos del fondo de riesgos profesionales para que se tomen medidas preventivas y programáticas en los trabajadores de la salud afectados por esta enfermedad. Se establece que corresponde a las entidades territoriales la vigilancia en salud y gestión del conocimiento, del cual también concurren recursos del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología y Administración (COLCIENCIAS) para la investigación y análisis de la situación en salud.

La estrategia “Alto a la Tuberculosis” (32) publicada en el 2006 por la OMS, incluye que se debe garantizar un tratamiento normalizado, con supervisión y apoyo al paciente; los servicios de salud deben identificar y minimizar los factores que puedan generar que el paciente interrumpa o abandone el tratamiento, garantizando de forma directa y observada la administración continua de los medicamentos según las directrices de la OMS en la categoría y tratamiento del paciente; además de identificar y tratar de forma temprana la TBMDR y TBXDR.

Esta supervisión debe ser adaptada al contexto y situaciones específicas de los pacientes. Con esto se espera mayor tasa de curación de la enfermedad y evitar la fármacoresistencia.

Por todo lo anterior, y haciendo referencia al cumplimiento del TAES se requiere un adecuado entrenamiento de las personas a cargo del programa, disminuir barreras sociodemográficas que impidan el acceso a los medicamentos (por ejemplo vivir en áreas rurales, no contar con aseguramiento en salud) y eliminar los factores que impidan la adecuada administración del tratamiento (33).



Las situaciones especiales del hospedero que lo hacen más vulnerable a presentar infección por TBMDR; incluye contacto con pacientes que ya han sido diagnosticados con TBMDR, vivir en comunidades con alta prevalencia de TBMDR, comorbilidades propias de los pacientes, pacientes con BK positiva después de haber culminado el segundo o tercer mes de tratamiento, interacciones farmacológicas que dificulten la absorción de los medicamentos antituberculosos, comorbilidades que afecten la respuesta inmune (VIH) (34).

Si bien, se observa una mayor prevalencia de la enfermedad en población masculina, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a género, según el último reporte la OMS(14). En un estudio realizado en Irán durante los años 2000–2005, se encontraron como factores asociados al desarrollo de TBMDR tener menos de 45 años y género masculino. (5)

Estudios previos (15)(3)(5) han demostrado que el tener baja condición social es un factor de riesgo para el desarrollo de TBMDR, esto se basa en que estos pacientes son más susceptibles a no completar el tratamiento o tomarlo de forma irregular con la consecuencia de poder desarrollar la entidad ya mencionada. En el estudio de Turquía (3) se aplicó un modelo de valoración social donde las variables a estudio fueron ingresos mensuales, poseer un seguro en salud, vivir en área rural o urbana y tener empleo en el momento del diagnóstico; luego se construye una escala predictiva basada en la sumatoria de puntaje otorgado a cada variable, donde cada una asignaba un punto si era favorable y se clasificaron como baja condición aquellos con puntaje  $\leq 2$  y alto con  $> 2$  puntos. Este estudio demostró que tener un nivel social bajo se relacionó directamente con el desarrollo de TBMDR. (3)

Factores que no se han asociado en estudios previos al desarrollo de multidrogo-resistencia son comorbilidades como diabetes mellitus (3)(35), el sitio de presentación de la TB (pulmonar Vs extrapulmonar), presencia de cavitaciones y



enfermedad hepática concomitante (4)(3). Sin embargo, esta última, en otro estudio realizado en Beijing se relacionó de manera significativa con TBXDR pero no con TBMDR (4). Por último no se ha podido relacionar el consumo de alcohol o cigarrillo con la aparición de TBMDR (33). En un estudio realizado en Estados Unidos la comorbilidad mas frecuente fue la diabetes mellitus (20%) en población con TBMDR y TBXDR, seguido de la coinfección el VIH con el 12% (36).

Por otro lado se ha encontrado una asociación en ser portador del VIH y coinfección por TB, sugiriendo que la coinfección con VIH podría ser un factor de riesgo para la presentación de TBMDR; en especial por la alteración en la respuesta inmune del hospedero o presencia de enfermedades oportunistas (37); en el reporte la OMS del 2010 con los datos de los países que reportaron sus estadísticas no fue posible demostrar esta asociación, aclarando que pocos países administraron la información referente y hubo pérdida de datos importante (14), tampoco se demostró diferencia estadística en el estudio realizado en India para estas variables (38). En una población con alta prevalencia de VIH en Sudáfrica no hubo asociación de la coinfección para el desarrollo de TBMDR, pero si con la aparición de TBXDR (27) o la aparición de resistencia a medicamentos de segunda línea inyectable (28). Se ha demostrado en los pacientes coinfección VIH y TBMDR como el mayor determinante de mortalidad un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 50 (HR 4.46) (39).

En Colombia se ha reportado una coinfección por TB/VIH de hasta 14.4% (40), sin contar con la totalidad de los datos nacionales ya que algunos entes territoriales no reportan este dato. El estudio de Buenaventura (41), de los 12 aislamientos de TBMDR a 7 pacientes se les practicó la prueba de VIH siendo negativa en todos ellos (18). En Medellín se analizaron casos de TBMDR primaria y se comparó el estado de seropositividad para VIH y tener la coinfección no fue un factor que influyera para la aparición de TBMDR en la población estudiada (42).

Otro factor propio de la persona con TB que se ha relacionado con TBMDR en pacientes previamente tratados es la presencia de tres o más focos de TB en el pulmón con un OR de 2.17 (IC 1.08-4.37).(25)

En mayo de 2009, en la 62a Asamblea Mundial de Salud de la cual Colombia hace parte, se firmó la Resolución WHA62.15, en la cual los estados miembros se comprometen a hacerle frente a la amenaza de la TBMDR y TBXDR(10). Esto con el fin de interrumpir la cadena de transmisión de la TBMDR; se plantearon las siguientes estrategias:

- “Implantar el acceso universal al diagnóstico y el tratamiento de la TBMDR y TBXDR”.
- “Mejorar la calidad y cobertura de la TAES para lograr una tasa de detección del 70% y una tasa de éxito terapéutico del 85%, previniendo así la TBMDR secundaria”.
- “Usar todos los mecanismos posibles de financiación para cumplir los compromisos contraídos en las resoluciones WHA58.14 y WHA60.19, en particular los que permitan asegurar una financiación nacional y externa sostenible”.
- “Aumentar sustancialmente las inversiones de los países y todos los asociados en investigación operacional y en la investigación y el desarrollo de nuevos medios diagnósticos, medicamentos y vacunas para prevenir y tratar la TB, en particular los casos de TBMDR y TBXDR”.

Para interrumpir la cadena de transmisión se hace importante la identificación y estudio de los contactos de los pacientes con TB. En estudio realizado en India se encontró que el 70% de los contactos tienen una prueba de tuberculina positiva, 57.7% presentan síntomas respiratorios y 6.9% de los mismos desarrollan BK positiva en un seguimiento a 2 años. Se observa una mayor conversión a población bacilífera en la población adulta (43).



Universidad  
Industrial de  
Santander

En cuanto a factores de riesgo asociados a TBXDR en un estudio multicéntrico se encontraron como factores de riesgo el género femenino, tener exposición previa a medicamentos de primera línea y de segunda línea de forma independiente, y haber sido diagnosticado con TB durante una hospitalización (15). Otro estudio realizado en India mostró asociación con esta entidad en pacientes con historia familiar de TB, baja condición social, enfermedades concomitantes y haber recibido previamente fármacos de segunda línea inyectables antiTB(44).

Teniendo todo lo anterior en cuenta, actualmente se hace necesario el reconocimiento de los determinantes sociales de las personas con TBMDR, así la atención a los derechos humanos, la justicia y la equidad es tan importante como la respuesta biológica. La TBMDR es una enfermedad infecciosa que se puede prevenir y curar si se hace el esfuerzo por parte de las autoridades competentes.(45)

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1 TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo

### 4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Todos los pacientes con diagnóstico de TBMDR del Departamento de Santander en el periodo 2003 a 2012 notificados al PCTS.

### 4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Toda persona diagnosticada con TB y que el resultado de la prueba de susceptibilidad de la micobacteria mostró por lo menos la presencia de resistencia a la INH y la RIF; durante el periodo comprendido entre los años 2003 a 2012.

### 4.4 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se tomaron los datos almacenados en la SSS que incluyen las fichas epidemiológicas de todos los pacientes con diagnóstico de TBMDR del Departamento durante el periodo 2003-2012. De esta fuente de información se tomaron y registraron todas las variables en un formato de recolección previamente establecido (ver anexos B y C). Posteriormente, se almacenaron los datos de forma electrónica en STATA 10 y se realizó el análisis de datos por análisis univariado de las variables estudiadas.

Se anexa copia de formato de ficha epidemiológica donde se encuentran recolectados los datos, el instrumento de recolección de datos y además la tabla donde se describen las variables en la forma en cómo se procesaron.



Universidad  
Industrial de  
Santander

El presente es un estudio observacional retrospectivo, por lo tanto el diligenciamiento de las variables en la ficha de administración de medicamentos fue realizado por el personal de salud del Departamento, quienes debieron seguir los lineamientos nacionales del Programa para diligenciar las mismas. Los datos tomados corresponden a los consignados en la ficha de administración de medicamentos y los antibiogramas disponibles bien sean en la ficha de recolección o en el reporte formal que reposan en el archivo de la SSS.



Universidad  
Industrial de  
Santander

## 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo se formuló de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki/ Reporte Belmont/ Pautas CIOMS y Resolución 8430 de 1993). Concordante con la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, el presente proyecto se clasificó como una investigación sin riesgo dado que no se realizó ningún tipo de manipulación en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales en la población del estudio. Solo se tomaron datos consignados en las fichas de notificación de TB (diagnóstico y seguimiento) e historias clínicas de los pacientes que reposan en el archivo de la SSS.

Adicionalmente, el investigador se comprometió con la confidencialidad de la información recolectada a través de la codificación de la identidad de los participantes y los formatos de recolección de datos serán guardados en el Departamento de Medicina Interna.

Este protocolo fue sometido a evaluación y avalado por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander. Código 7083.



## 6. RESULTADOS

Se analizó la base de datos de la SSS de fármacoresistencia de TB desde el año 2003 hasta 2012, durante este periodo se registraron 16 casos correspondientes a pacientes diagnosticados con TBMDR. Uno de los casos fue remitido de Cúcuta, razón por la cual, su ficha de administración de medicamentos no registra datos anteriores, razón por la cual, sólo se tuvo en cuenta los datos sociodemográficos; estos últimos son representados en la tabla.

Tabla 2. Factores Sociodemográficos de los pacientes con TB MDR en el departamento de Santander (n=16)

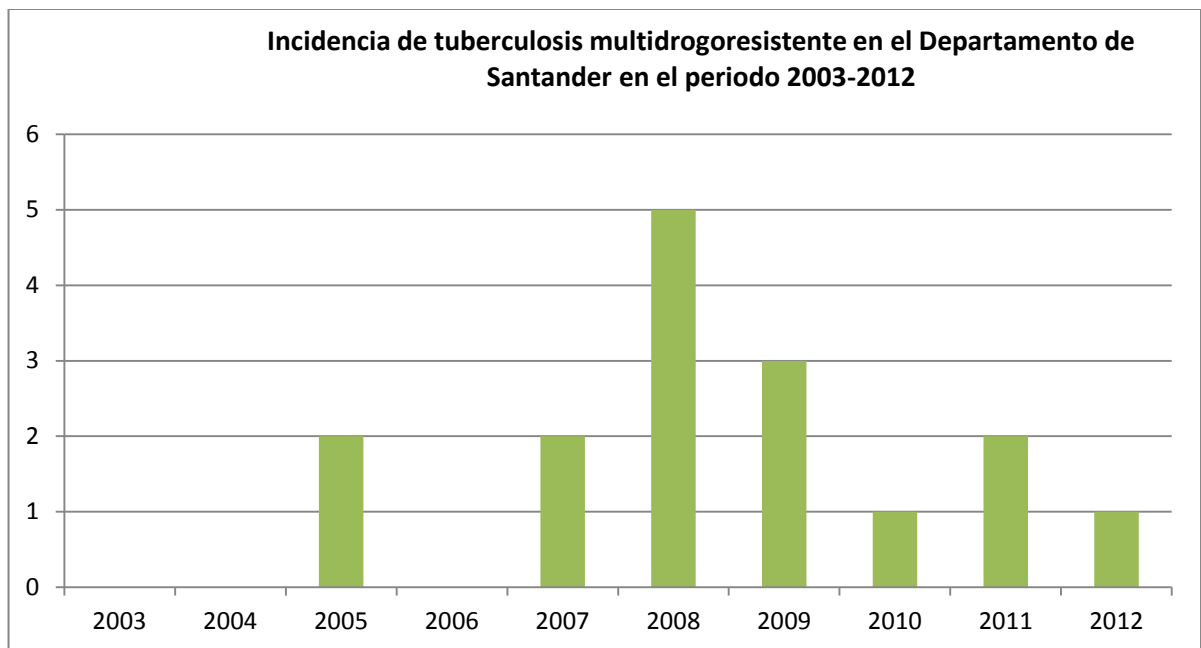
|          |               |             |                              |              |           |
|----------|---------------|-------------|------------------------------|--------------|-----------|
| Género   | Hombre        | 8 (50%)     | Seguridad Social en Salud    | Contributivo | 11 (69%)  |
|          | Mujer         | 8 (50%)     |                              |              |           |
| Edad     | 20-39 a.      | 8 (50%)     | Institución Prestadora Salud | Vinculado    | 4 (25%)   |
|          | 40-59 a.      | 5 (31%)     |                              | Pública      | 5 (31%)   |
|          | > 60 a.       | 3 (19%)     |                              |              |           |
|          | Residencia    | Bucaramanga |                              | 7 (43%)      | Ocupación |
|          | Floridablanca | 6 (38%)     |                              |              |           |
|          | Girón         | 2 (13%)     |                              |              |           |
|          | Piedecuesta   | 1 (6%)      |                              |              |           |
| Vivienda | Urbana        | 15 (94%)    |                              | Sin empleo   | 10 (62%)  |
|          | Rural         | 1 (6%)      |                              |              |           |

Respecto a las comorbilidades registradas se encontró 3 pacientes con diabetes (19%) de los cuales 1 presentaba enfermedad renal crónica en hemodiálisis; 3 con

desnutrición (19%) y 1 con dependencia a sustancias psicoactivas (7%), 9 de los pacientes (56%) no presentaban ninguna comorbilidad. La serología de VIH de 2 pacientes (13%) fue positiva, 2 (13%) no tenían dato y 12 (75%) tenían resultado negativo.

La incidencia de la TBMDR en el periodo estudiado se demuestra en la gráfica 1.

Gráfico 1. Incidencia de tuberculosis multidrogoresistente en el Departamento de Santander en el periodo 2003-2012



En cuanto a la clasificación de la exposición al tratamiento antituberculoso de forma primaria y secundaria, así como la exposición previa de tratamiento a categoría II de tratamiento de la OMS se observan en las gráficas 2 y 3.



Gráfico 2. Casos de multidrogo-resistencia primaria versus secundaria en el período 2003 - 2012 en el departamento de Santander. N=15.

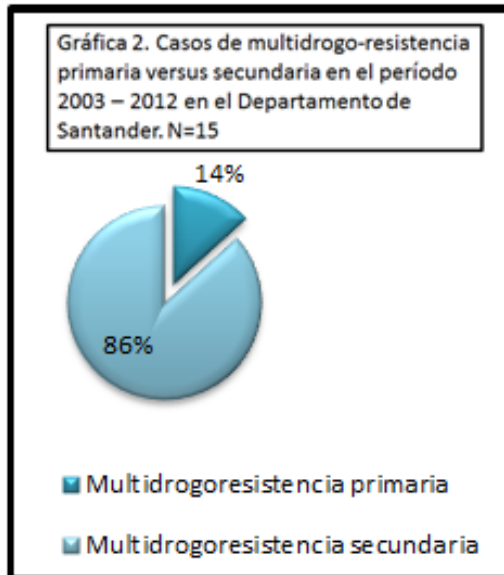
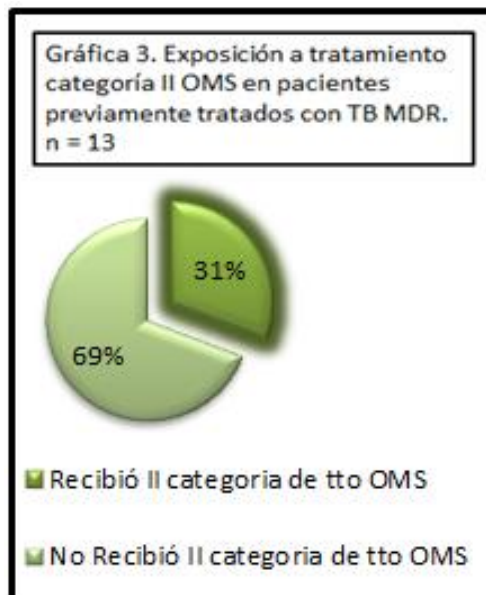


Gráfico 3. Exposición a tratamiento categoría II OMS en pacientes previamente tratados con TB MDR. n=13.





Los pacientes que previamente recibieron tratamientos antiTB categoría I OMS, al momento del diagnóstico de multidrogoresistencia reingresan al programa como fracaso a tratamiento antiTB el 39% (5 pacientes), reingreso al programa por abandono el 39% (5 pacientes) y como recaídas de la enfermedad 22% (3 pacientes). Además, en esta misma población el número de exposiciones a tratamientos antiTB fue de 1 ocasión en el 53%, 2 ocasiones en el 31% y tres ocasiones en el 16%.

Al evaluarse la primera exposición al programa de TB de los pacientes estudiados, se encontró que todos los pacientes ingresaron con BK positiva en la primera ocasión, siendo 2 cruces la mediana en los datos obtenidos. Igualmente se evaluaron los hallazgos que soportaron el diagnóstico en ese momento y se encontró que el cultivo microbiológico fue positivo en 7 pacientes (47%); por su parte 10 pacientes (67%) presentaron un cuadro clínico compatible, con una duración de los síntomas de 3.7 meses en promedio. El nexo epidemiológico estaba presente en 5 pacientes (39%) y en 7 pacientes (44%) lo fueron las imágenes diagnósticas.

En el seguimiento programático de los pacientes en su primera exposición a los medicamentos (n=15), las BK fueron positivas en el 2do mes de tratamiento en 6 pacientes (40%) y en el 4to mes en 5 pacientes (34%), en un paciente no se pudo establecer resultado de la baciloscopia en el 4to mes. En los pacientes que posteriormente se diagnosticaron con TB extrapulmonar las baciloscopias del segundo y cuarto mes fueron negativas.

El tipo de infección en el momento de diagnóstico de TBMDR más frecuente fue la TB pulmonar en 14 pacientes (88%) y 2 (12%) presentaron compromiso extrapulmonar (óseo y pleural); es de aclarar que estos dos pacientes ya habían estado previamente en el Programa, fueron diagnosticados inicialmente con TB pulmonar y posteriormente egresaron del programa como curados.



Se analizó si los medicamentos administrados correspondían a los recomendados en la guía nacional vigente, se observó que se cumplieron los lineamientos en la primera fase del tratamiento, en todos los pacientes con datos registrados en la base de datos del PCTS. Sin embargo, en la segunda fase dos pacientes recibieron tratamientos alternos.

Adicionalmente se intentó establecer si la dosis de los medicamentos correspondía al peso consignado, este valor fue óptimo en 5 pacientes (39%), en los demás no pudo establecerse dado que hasta el 2008 existía una ficha de recolección diferente donde no se especificaba la dosis del medicamento administrado y sólo hasta después de este año se actualizó la ficha y se incluyó este dato.

Finalmente se estableció que 7 (54%) pacientes no recibieron el tiempo indicado los medicamentos antiTB, por lo general correspondió a abandonos del Programa. En cuanto a las fallas en la administración del medicamento 7 pacientes (54%) presentaron más de 1 falla en la primera fase de tratamiento, en la segunda fase 4 pacientes (40%) presentaron más de 1 falla y 3 pacientes (23%) no alcanzaron a recibir ninguna dosis porque ya habían abandonado el programa.

Otro factor importante en el control de la TB es el estudio de los contactos, el total de contactos registrados por los pacientes con TB fue de 36 personas, de las cuales 6 (17%) eran sintomáticos respiratorios.

Si bien, a todos los contactos se les realizó BK, a ninguno se le realizó cultivo microbiológico, estudio de rayos X ni prueba de tuberculina (PPD) para evaluar la exposición según lo consignado en la ficha de administración de fármacos antiTB.

En el momento de egreso del primer tratamiento TB y/o del Programa (por abandono, terminación de tratamiento o curación) se analizaron los datos de 13



pacientes y se encontró 7 pacientes (54%) persistían con tos, 6 pacientes (47%) con expectoración, 3 pacientes (23%) con diaforesis, 2 pacientes con disnea (16%), ninguno con hemoptisis o ictericia, 3 pacientes (23%) con síntomas gastrointestinales, y el mismo número presentaba vértigo o mareo.

Al revisar los antibiogramas reportados por el Instituto Nacional de Salud (INAAS) se encontraron 9 informes (57%), de los cuales 5 (56%) se realizaron con método de proporciones múltiples de Canetti, Rist y Grosset en el periodo de 2003-2008 y 4 (44%) al método BACTEC MGIT 960 en el periodo siguiente. Se estableció resistencia adicional a estreptomina en todos los pacientes comparado con, PZN en 7 pacientes (78%) y EB en 4 pacientes (50%) aclarando que en una prueba no fue interpretable el resultado de éste último medicamento. No se encontraron casos de TBXDR teniendo en cuenta que sólo se encontraron en dos pacientes antibiogramas de medicamentos de segunda línea.



## 7. DISCUSIÓN

La incidencia de la enfermedad fue de dos casos por año entre 2005 y 2012 para el Departamento de Santander, no se encontraron casos en el año 2003, 2004 y 2006. Sin embargo, en el periodo 2003-2004 la incidencia de TBMDR fue baja en el País 19 y 58 casos respectivamente (46). En los siguientes años se observa una incidencia relativamente estable.

En Santander para el año 2008 hay un pico de incidencia máxima de TBMDR, lo que puede ser explicado por un aumento importante de ingresos al Programa de TB del Departamento de pacientes que previamente habían estado expuestos a tratamientos antiTB(12). La multidrogo-resistencia en Colombia está presente en el 2.3% de los aislamientos de TB (17), en Bogotá se ha descrito en el 2.9% de aislamientos de TB (47).

Con los datos disponibles y teniendo en cuenta el reporte de cultivos positivos registrados en el PCTS, de acuerdo a los datos del Observatorio de Salud Pública de Santander (OSPS) (48), en el periodo 2006 a 2011 1.63% de los aislamientos correspondieron a TBMDR (estimación a partir del número de casos de multidrogo-resistencia y número de cultivos positivos del OSPS). Sin embargo, este dato puede estar subvalorado dado que no a todos los pacientes con tuberculosis se les realiza de forma rutinaria pruebas de sensibilidad.

En el mundo se observa una mayor incidencia de la enfermedad explicado por el pobre control de la TB, diagnóstico tardío y el uso inadecuado de tratamientos antiTB. En nuestro Departamento recientemente (menos de 1 año) se están implementando métodos moleculares, los cuales, no están disponibles en todos los laboratorios donde se realizan exámenes. Los laboratorios que reciben muestras deben enviar los aislamientos al Laboratorio Departamental quien la

remite posteriormente al INAS en Bogotá. Este proceso toma tiempo importante, puede generar pérdida de muestras por contaminación de las mismas.

En Colombia se observa un aumento en la prevalencia global de la enfermedad ya que se están mejorando los métodos de diagnóstico, con lo cual se limita el abordaje de las causas generadoras de resistencia a fármacos, de aquí que uno de los retos grandes de los “Lineamientos para el Manejo Programático de pacientes con Tuberculosis Farmacorresistente” es el fortalecimiento de la estrategia “Alto a la Tuberculosis” (46).

Las directrices de la OMS indican que en los lugares donde la población con TBMDR sea mayor del 1% es útil la implementación de pruebas rápidas para identificación de resistencia a INH y RIF para disminuir la mortalidad, aumentar la probabilidad de curación, reducir el desarrollo de resistencia adicional y disminuir el número de fracasos y recaídas. Sin embargo, se debe evaluar el riesgo de exposición a medicamentos que puedan generar eventos adversos por resultados falsos positivos de la prueba rápida. Por último, en los lugares donde no se puede cumplir la recomendación por lo menos debe realizarse este tipo de pruebas en pacientes previamente tratados con medicamentos antiTB y en grupos de riesgo (49).

Como se documenta en la literatura (14) no hay preferencia de género en los pacientes con TBMDR, la distribución por género fue igual; aunque en el Departamento si se ha reportado una mayor proporción de la enfermedad en el género masculino (60-70%) (12). Además, la edad de presentación es muy amplia con un rango que varía desde los 21 hasta los 83 años de edad, el cual es similar al mostrado en estudio previo de Bucaramanga (29) para la presentación de la enfermedad, destacando que no se encontraron casos en menores de edad. No se encontró una mayor presentación de TBMDR en mayores de 45 años como se ha descrito previamente en otro estudio(5), esto a pesar de que la enfermedad



Universidad  
Industrial de  
Santander

aumenta su incidencia en individuos con mayor edad, como se ha registrado en el Departamento(12).

En cuanto al régimen de seguridad social y el sitio donde se prestaba la atención de la enfermedad de los pacientes, la mayoría pertenecían al régimen contributivo y fueron atendidos por instituciones prestadoras de salud privadas; lo que va en la vía planeada dentro de la Ley 100 para que el 100% de la población colombiana esté cubierta por un régimen de seguridad social. Se observa mayor aseguramiento en salud de la población estudiada y mayor cubrimiento por entidades promotoras de salud (EPS), efecto que fue descrito previamente en el Departamento en población con TB. (12).

A nivel mundial se han establecidos escalas para determinar baja y alta condición social, se encuentra que la incidencia de TBMDR es mayor en los pacientes con mayor vulnerabilidad (5), hallazgo no reproducible en el presente estudio. Igualmente se observa una incidencia baja de la enfermedad en el área rural (6%), que previamente era considerada como un factor de riesgo para la generación de la resistencia (3); lo que demuestra el desplazamiento del área rural y la centralización de la población en áreas urbanas y por ende de la enfermedad en las ciudades, con un aumento de la trasmisión de la enfermedad por mayor número de contactos.

Por último, todos los casos correspondieron al área metropolitana de Bucaramanga donde se encuentra el mayor número de casos de TB en el Departamento, no se encontraron casos de TBMDR en el municipio de Barrancabermeja que después del área metropolitana es el lugar donde se presenta mayor número de personas con TB (12).

El estudio de los contactos de los pacientes con TB hace parte de la estrategia “Colombia libre de Tuberculosis”, se determina que todos los contactos cercanos



de los pacientes sean estudiados para TB mínimo con BK y exámenes adicionales (Cultivo, Radiografía de tórax, PPD) cuando sean sintomáticos respiratorios. En los datos analizados no se encuentra que se realizó dicho procedimiento a los contactos.

En la actualidad, de acuerdo a la Circular 058 (50), se está registrando una base de datos de seguimiento alterna de los contactos y además se realiza control a los mismos a los 8 días, 6 y 8 meses.

La serología VIH fue positiva en el 13% y confirmado el diagnóstico por Western Blot lo que concuerda con la directriz programática en la búsqueda de VIH en estos pacientes, algunos estudios han supuesto una relación directa con TBMDR y coinfección VIH. Sin embargo, esto sólo se ha logrado correlacionar para TBXDR en sitios donde existe una alta prevalencia de VIH (27). Previamente, en Bucaramanga se mostró que el tener coinfección con VIH era un factor de riesgo para abandono al tratamiento categoría I (29). En nuestra población de los dos pacientes que presentaron VIH uno de ellos abandonó tratamiento antiTB y en el otro no hubo datos de los tratamientos anteriores, de éste último se verificó que ya había recibido tratamiento previo pero se desconoce si hubo fallas en el mismo y la forma de egreso. A nivel nacional se ha descrito 10.3% de los pacientes con TB tienen coinfección con VIH(17), en Santander la coinfección es del 12% (12).

El 14% de los casos de TBMDR registraban ingreso previo al Programa, por ende tampoco exposición a los medicamentos antiTB; se trató de casos pulmonares diagnosticados con BK y en los cuales se tomaron pruebas de sensibilidad al ingreso al programa que mostraron la multidrogo-resistencia. En un caso se encontró exposición laboral dado que era un trabajador de los servicios de salud. En estudio realizado en Brasil en pacientes TB primaria no se encontraron factores sociodemográficos (comorbilidades, residencia en áreas bajos ingresos, entre



otras) asociados a farmacoresistencia, sin embargo el porcentaje de pacientes con resistencia primaria fue de solo el 0.5% (51).

Los casos de tuberculosis pulmonar fueron similares a los reportados en los Estados Unidos donde se describió 85% de la TBMDR y TBXDR correspondió a formas pulmonares y 15% a formas extrapulmonares (36).

A continuación, se da paso al proceso de discusión de los pacientes TBMDR que tuvieron exposición previamente a un programa de TB (86% de los pacientes).

La forma de diagnóstico inicial de inclusión al programa del primer evento de TB siempre fue la BK; el cuadro clínico compatible, los hallazgos radiológicos y el nexa epidemiológico. Las anteriores herramientas de apoyo diagnóstico de pacientes en la primera exposición a medicamentos antiTB concuerdan con los lineamientos del Programa.

Todos los pacientes inicialmente fueron catalogados como TB pulmonar con BK positivas, aunque con presencia en la mayoría (70%) de algún tipo de síntoma al egresar del Programa, lo cual, puede relacionarse con actividad de la enfermedad. Los pacientes presentaban tos, expectoración, disnea o diaforesis; no encontramos una intervención programática al respecto consignada en la ficha como lo es la realización de cultivos microbiológicos así se encuentre con BK negativa (30).

Al momento de ingreso con el diagnóstico de TBMDR la infección pulmonar fue la más frecuente acorde con lo descrito previamente en el Departamento (82-85% de los casos de TB correspondieron a patología pulmonar) (12). No se pudo establecer el número de lesiones o la presencia de cavitación (es), estos datos no son recolectados en la ficha epidemiológica que lleva el PCTS. El 27% de los pacientes reingresan como formas extrapulmonares de TB aclarando que fueron

pacientes con forma pulmonares y egresados del Programa como curados; muy probablemente éstos pacientes ya tenían compromiso extrapulmonar en el momento de su diagnóstico de primera vez y en realidad recibieron una menor duración del tratamiento. Lo anterior no concordaría con las directrices del Programa donde se especifica que los pacientes con TB extrapulmonar deben recibir 9 meses de tratamiento. El diagnóstico de la enfermedad se realiza de forma tardía, dado que el promedio en la duración de los síntomas fue de 3.8 meses y previamente se describió en Santander una mediana de más de 2 meses de sintomatología al momento del diagnóstico (12).

La mayoría de pacientes no presentaron comorbilidad alguna, lo que hace pensar que la TBMDR no es solamente una enfermedad de poblaciones con algún tipo de susceptibilidad sino que puede presentarse en personas sin ningún tipo de ellas y la importancia es la exposición al bacilo. La comorbilidad más frecuente en estos pacientes fue la diabetes mellitus, seguido de desnutrición y el consumo de sustancias psicoactivas; no se presentaron casos de hepatopatías. Uno de los pacientes con diabetes presentó enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Los pacientes con desnutrición comparados con los que presentaron otro tipo de comorbilidad presentaron mayor frecuencia de abandono del tratamiento antituberculoso lo que fue un factor relacionado al desarrollo de TB MDR.

Estudio previo realizado en Perú demostró que 30% de la población diabética puede presentar resistencia a un medicamento antiTB, y un tratamiento favorable de la enfermedad se da en aquellos pacientes que reciben tratamiento adecuado para la diabetes y con medicamentos antiTB susceptibles guiados por pruebas de susceptibilidad (35).

Las comorbilidades en los pacientes con TB pueden predisponer a los pacientes a presentar resistencia a los medicamentos antiTB; a pesar de esto en el PCTS no hay una directriz para la realización de pruebas metabólicas, endocrinológicas que

predispongan o acompañen la enfermedad tuberculosa excepto la prueba de tamizaje para VIH.

Previamente se ha descrito como el principal factor de riesgo para la aparición de TBMDR el antecedente de haber recibido previamente fármacos antiTB, se conoce que el uso inadecuado de los mismos es un determinante en la generación de resistencia por parte del *M. tuberculosis* (25)(27). Esta situación se describe en nuestro estudio donde 88% de los pacientes tenían antecedente de exposición a fármacos antituberculosos; lo que se ha asociado a la generación de presión selectiva(34) y por ende a la multidrogo-resistencia.

En este estudio se observa que la mayoría de pacientes se habían expuesto en una ocasión a los medicamentos antiTB de primera categoría y una minoría presentó hasta 3 exposiciones al tratamiento antiTB. Los pacientes con TBMDR secundaria que estuvieron expuestos a categoría II de tratamiento OMS correspondieron al periodo 2007-2009, posterior a este periodo fue suspendida por este mismo organismo dado que se relacionó directamente con la generación de resistencia (24). Adicionalmente las fallas en el TAES fueron un condicionante directamente relacionados con la TBMDR, 63% de los pacientes presentaron fallas en la administración de los medicamentos lo que demuestra una baja adherencia, el mismo porcentaje aplicó para la segunda fase.

No hubo diferencias en la aplicación del TAES de acuerdo al tipo de Institución Prestadora de Salud pública o privada. En general se demuestra que la aplicación inadecuada de las guías para el manejo de pacientes con TB con una baja adherencia a las mismas está presente en los pacientes con MDR de la región, tal como se describe en estudio previo realizado en Brasil donde se encontró la baja adherencia a la guía nacional como un determinante para la multidrogo-resistencia(52).



Universidad  
Industrial de  
Santander

Respecto al ajuste de dosis de acuerdo al seguimiento del peso en los meses siguientes a inicio de tratamiento no se pudo describir dado que el dato no estaba especificado en los datos analizados, es preciso recordar que las dosis de los medicamentos deben ajustarse durante todo el tratamiento de acuerdo al seguimiento de peso mensual como se especifica en las guías nacionales de manejo (53).

En el seguimiento programático de los pacientes se hace muy importante el resultado de la BK en el 2do mes de tratamiento en los pacientes con TB pulmonar, en esta descripción el 55% de los pacientes con BK positivo al segundo mes en el primer tratamiento antiTB presentaron posteriormente TBMDR, no se evidenció la toma de cultivos de micobacterias ni pruebas de susceptibilidad en este período. Los cultivos tempranos se convierten en una herramienta útil para iniciar la búsqueda de este tipo de resistencia, tal como se plantea en los lineamientos nacionales donde a estos pacientes se les cataloga como sospecha de fracaso y se debe indicar la toma de nuevas muestras incluidos cultivos y realizar pruebas de susceptibilidad (46); adicionalmente, estos pacientes por lineamientos programático deben ser presentados en el Comité Evaluador Regional de Casos Especiales de Tuberculosis CERCET y se está indicando el uso de pruebas moleculares para identificación temprana de resistencia.

En el último informe de fármaco resistencia en Colombia (46) sólo 1.2% de las micobacterias encontradas presentaron resistencia global a todos los fármacos de primera línea estudiados, teniendo en cuenta que se estudiaron todos los pacientes con cualquier tipo de farmacoresistencia.

En nuestro estudio 4 pacientes (44%) con TBMDR presentaban resistencia a todos los fármacos de primera línea para el manejo de TB. Así mismo, se encontró que la resistencia a EB empezó a ser reportada a partir del 2008, año en el que se implementó dicho medicamento como manejo de primera línea en el



Universidad  
Industrial de  
Santander

País, la resistencia fue del 50% teniendo en cuenta que en una prueba el resultado fue no interpretable. La resistencia a S y PZA presenta una prevalencia muy alta en nuestro estudio 100% y 78% respectivamente.

Lo anterior comparado con el informe de fármacoresistencia durante los años 2004 y 2005 donde pacientes con TBMDR presentaron 86% resistencia a estreptomycinina y, en este estudio, no se describió la resistencia a PZA (17). La resistencia a S se explica por la presencia del medicamento en el programa como fármaco de primera línea por largo tiempo, al igual que la PZN por lo que se ha generado una resistencia importante por presión selectiva sobre las micobacterias.(45)(34).



Universidad  
Industrial de  
Santander

## 8. CONCLUSIONES

Una de las fortalezas de este estudio es que los datos se tomaron del registro realizados en las fichas de tratamiento de los pacientes con TBMDR PCTS, dado que se hace énfasis en factores relacionados con el Programa de TB y con la atención integral de un paciente con TB en un Programa Nacional. Adicionalmente, se realizó una descripción sociodemográfica de los pacientes con los datos consignados y se evaluó la aplicación de la estrategia “Alto a la Tuberculosis” haciendo énfasis en la TAES incluidos los tratamientos previos de pacientes con TBMDR secundaria así como todos los datos consignados en las fichas de tratamiento de los mismos.

Los datos encontrados demuestran que la TBMDR es un problema real en el Departamento de Santander, la mayoría de pacientes han estado expuestos a tratamientos previos con fármacos antiTB donde los regímenes terapéuticos han presentado fallas en la administración de las dosis lo que ya previamente (20)(26) ha demostrado que son el causante de la generación de resistencia por parte del *M. tuberculosis*.

El PCTS debe realizar un esfuerzo para el fortalecimiento de la estrategia “Alto a la Tuberculosis”, iniciando por un mayor cumplimiento del TAES para evitar las fallas y/o abandonos en el tratamiento que conlleven a la generación presión selectiva y por ende resistencia.

Ahora bien, es un avance importante que la Circular 058 del Ministerio de la Protección Social implementara una base de datos adicional para los contactos donde se hace una intervención y seguimiento adecuado para la identificación y tratamientos temprano de pacientes que tengan la enfermedad (50).



Universidad  
Industrial de  
Santander

Deberán realizarse estudios en nuestro Departamento de forma prospectiva y a largo plazo desde el punto de vista programático con el fin de detectar los factores de riesgo propios de la región que predisponen a la generación de resistencia.

Es necesario mejorar adherencia en la aplicación y seguimiento de los lineamientos programáticos nacionales, adherencia al mismo por parte de los equipos de salud que atienden los pacientes con TB y de la estrategia “Alto a la Tuberculosis” dentro de la cual se encuentra el TAES.

Se requiere del fortalecimiento del CERCET y de la implementación de técnicas moleculares para identificación del *M. tuberculosis* resistente (INH y RIF) en la población con TB en el Programa Nacional, con el fin de diagnosticar de forma temprana la enfermedad y disminuir la presión selectiva del bacilo.

Dada la prevalencia actual de TBMDR en el Departamento debe plantearse la realización de este tipo de pruebas a todos los pacientes con diagnóstico de TB. Sin embargo, debido a las limitaciones locales, en todos los casos de TB de pacientes previamente expuestos a tratamientos antiTB y poblaciones de riesgo deberán realizarse de forma obligatoria las técnicas moleculares, con el fin de disminuir la mortalidad y la transmisión de la TB MDR.

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que en un estudio previo, se ha mostrado la necesidad de conformar un grupo paralelo de vigilancia al para contar con datos más precisos y reales para realizar una intervención más temprana (54).

A pesar de que se hagan las pruebas moleculares en los pacientes con riesgo se aconseja continuar con la toma de cultivos de micobacterias programáticos y enviar al Laboratorio Departamental de Salud de Santander y/o al INAS para que se apliquen las pruebas de resistencia y se tenga un perfil epidemiológico; así mismo, se haga retroalimentación al equipo de salud y al paciente sobre su mejor



Universidad  
Industrial de  
Santander

esquema de tratamiento antiTB según los hallazgos. De igual forma, realizar una comparación de los resultados de las pruebas moleculares con las fenotípicas lo que alimentará al PCTS para la toma de decisiones en pacientes individuales y colectivos en los próximos años.



## 9. RECOMENDACIONES AL PROGRAMA DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS DE SANTANDER

Se recomienda agregar en la ficha de tratamiento un espacio donde se especifique la toma de cultivo, en forma separada de la BK, a los pacientes con BK positivo en segundo y cuarto mes; procedimiento ya indicado en el lineamiento nacional de manejo de TB. Dado que se tratarían de casos de sospecha de fracaso o fracaso respectivamente y es necesario la realización de pruebas fenotípicas. Además, este documento de seguimiento debería incluir casillas para marcar otras comorbilidades relevantes como enfermedades inmunológicas y/o uso de medicamentos inmunosupresores (corticoides, metotrexate, terapia biológica); presencia de radiografía de tórax y descripción de las imágenes más frecuentemente encontradas y la persistencia de ellas durante y al final del tratamiento antiTB. Debe continuarse con la búsqueda de la coinfección VIH y TBMDR.

Igualmente, se recomienda agregar un espacio para que se ajuste la dosis programática según peso del paciente de forma mensual para no realizar subdosificación de los medicamentos antiTB y auditoría por parte del PCTS quien entrega los medicamentos de primera línea.

Los casos de pacientes previamente tratados, poblaciones de riesgo para TBMDR y sospechas de fracaso deben ser presentados en el CERCET, para que este Comité acompañe todo el proceso en la atención de los mismos incluidos en el PCTS y comprometer a la EPS, IPS y organismos de control del Departamento al cumplimiento de la política de manejo del paciente y adherencia a la estrategia “Alto a la Tuberculosis”. Esta información debe quedar consignada en un espacio adicional de la ficha de seguimiento del paciente.



Universidad  
Industrial de  
Santander

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Seventh ed. United States: Elsevier; 2007. p. 3129–63.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva, Switzerland; 2013.
3. Cetin Tanrikulu AC, Abakay A, Abakay O. Risk Factors for Multidrog - Resistant Tuberculosis in Diyarbakir, Turkey. Med Sci Monit. 2010;16(6):57–62.
4. Liu CH, Li L, Chen Z, Wang Q, Hu YL, Zhu B, et al. Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience. PLoS One [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Apr 25];6(4):e19399. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3084844&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Merza MA, Farnia P, Tabarsi P, Khazampour M, Masjedi MR, Velayati AA. Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB centre in Iran: a retrospective analysis. J Infect Dev Ctries. 2011;5(7):511–9.
6. Fitzgerald DW, Sterloing TR, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES. Seventh ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2010. p. 3129–63.



Universidad  
Industrial de  
Santander

7. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2011. Geneva, Switzerland; 2011.
8. Castiblanco CA, Polo CL. Tuberculosis en Colombia: análisis de la situación epidemiológica , año 2006. *Infectio*. 2008;12(3):159–73.
9. Rodriguez DA, Gil NA, Rodrigo Vera N. Situación de la tuberculosis en Colombia , 2007-2008 , con énfasis en los casos pediátricos y su asociación con VIH. *Infectio*. 2010;14(3):195–205.
10. Ministerio Protección Social. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015. Bogotá, Colombia.; 2010.
11. Hormiga Sanchez CM, Villa Villa D. Situación de la tuberculosis en Santander, 2005-2008. *Rev del Obs Salud Pública Santander*. 2009;3:4–11.
12. Villa Villa D, Hormiga Sanchez CM. Situación de Tuberculosis en Santander, 2005-2008. *Rev del Obs Salud Pública Santander*. 2009;3:4–11.
13. Instituto Nacional de Salud. Casos de vigilancia epidemiológica por departamentos año 2012 [Internet]. Informe Epidemiológicos. 2013. Available from: [www.ins.gov.co](http://www.ins.gov.co)
14. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Response [Internet]. 2010 [cited 2012 May 2];7(10):804–13. Available from: [http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Multidrug+and+extensively+drug-resistant+TB+\(M/XDR-TB\)+2010+Global+Report+on+Surveillance+and+Response#0](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Multidrug+and+extensively+drug-resistant+TB+(M/XDR-TB)+2010+Global+Report+on+Surveillance+and+Response#0)



Universidad  
Industrial de  
Santander

15. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Caoili JC, Cho S, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;380(9851):1406–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60734-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60734-X)
16. Daniel O, Osman E. Prevalence and risk factors associated with drug resistant TB in South West, Nigeria. *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. Hainan Medical College; 2011 Feb [cited 2012 Apr 25];4(2):148–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771441>
17. Llerena C, Orjuela D. Vigilancia de la resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos , Colombia 2004-2005. *Biomédica* [Internet]. 2008 [cited 2012 May 2];28:319–26. Available from: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/843/84328303.pdf>
18. Osorio L, Villegas M. Acquired multidrug-resistant tuberculosis Buenaventura, Colombia 1998. *MMWR Morb Mortal* [Internet]. 1998 [cited 2012 May 2];47(36):759–61. Available from: <http://elibrary.ru/item.asp?id=3285380>
19. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. 2008.
20. Hazbon MH. Mecanismos Moleculares de Accion y de Resistencia de las drogas Antituberculosas. *Infectio*. 1998;2(2):95–110.
21. Melzer M, Gupta N, Petersen I, Cook S, Hall B. Previous treatment in predicting drug-resistant tuberculosis in an area bordering East London, UK.

- Int J Infect Dis [Internet]. International Society for Infectious Diseases; 2010 Aug [cited 2012 Apr 25];14(8):717–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542460>
22. Piffardi S, Luna A, Lepe R. Evaluación comparativa del método automatizado BACTEC MIGIT 960 con el método de las proporciones para determinar susceptibilidad a drogas antituberculosas. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2004;20:139–43.
  23. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Heal Organ*. 2013;91:36–45.
  24. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial Drug Resistance and Tuberculosis Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2008;149(2):123–34.
  25. Chen S, Huai P, Wang X, Zhong J, Wang X, Wang K, et al. Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: a case-control study. *Int J Infect Dis [Internet]*. International Society for Infectious Diseases; 2013 Dec [cited 2014 Jan 10];17(12):e1116–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916547>
  26. Acevedo GA, Vega A, Ribón W. Tuberculosis Multidrogoresistente Multidrug-resistant. *Rev la Univ Ind Santander Salud*. 2013;45(3):87–92.
  27. Andrews JR, Shah NS, Weissman D, Moll AP, Friedland G, Neel R. Predictors of Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a High HIV Prevalence Community. *PLoS One*. 2010;5(12):1–6.



Universidad  
Industrial de  
Santander

28. Ershova J V, Kurbatova E V, Moonan PK, Cegielski JP. Acquired Resistance to Second-Line Drugs Among Persons With Tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012;55(January):1600–7.
29. Cáceres FDM, Orozco LC. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. *Biomédica.* 2007;27:498–504.
30. Ministerio Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 Para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB. Tercera. Bogotá, Colombia.; 2009.
31. Ministerio Protección Social. Decreto 3039 de 2007. Bogotá, Colombia.; 2007. p. 63.
32. World Health Organization. THE STOP TB STRATEGY. Geneva, Switzerland; 2006.
33. He GX, Wang HY, Borgdorff MW, Soolingen D Van, Werf MJ Van Der, Liu ZM, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis, People's Republic of China, 2007–2009. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1831 – 1838.
34. Caminero JA. Multidrog - Resistant Tuberculosis: Epidemiology, Risk Factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(4):382–90.
35. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics , drug resistance , and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis [Internet]. International Society for Infectious Diseases;* 2013;17(6):e404–e412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.029>



Universidad  
Industrial de  
Santander

36. Marks SM, Flood J, Seaworth B, Hirsch-moverman Y, Armstrong L, Mase S, et al. Treatment Practices , Outcomes , and Costs of Multidrug-Resistant and Extensively. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):812–20.
37. Patel K, Belmonte R, Crowe H. DRUG MALABSORPTION AND RESISTANT TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS. *N Engl J Med.* 1995;332:336–7.
38. Balaji V, Daley P, Anand AA, Sudarsanam T, Michael JS, Sahni RD, et al. Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. *PLoS One [Internet].* 2010 Jan [cited 2012 Apr 18];5(3):1–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2832005&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Gandhi NR, Andrews JR, Brust J, Montreuil R, Weissman D, Heo M, et al. Risk Factors for Mortality among MDR - and XDR-TB Patients in a High HIV - Prevalence Setting. *Int J Infect Dis.* 2012;16(1):90–7.
40. Castiblanco CA, Ribon W. Coinfección de tuberculosis en pacientes con VIH / SIDA: un análisis según las fuentes de información en Colombia. *Infectio.* 2006;10(4):232–42.
41. Moreira CA, Hernández HL, Arias NL, Castaño MC. Resistencia inicial a drogas antituberculosas en Buenaventura, Colombia. *Biomédica.* 2004;24:73–9.
42. Gonzalez JC, Estrada S, Alvarez H. Resistencia primaria a los medicamentos anti tuberculosos en pacientes VIH positivos y pacientes VIH negativos con tuberculosis en Medellin, Colombia. *Infectio [Internet].* 2001 [cited 2012 May 1];5(4):223–34. Available from:



Universidad  
Industrial de  
Santander

[http://201.244.70.39/ojs\\_infectio\\_demo/index.php/infectio/article/view/372](http://201.244.70.39/ojs_infectio_demo/index.php/infectio/article/view/372)

43. Singh J, Sankar MM, Kumar S, Gopinath K, Singh N. Incidence and Prevalence of Tuberculosis among Household Contacts of Pulmonary Tuberculosis Patients in a Peri-Urban Population of South Delhi , India. PLoS One. 2013;8(7):1–11.
44. Porwal C, Kaushik A, Makkar N, Banavaliker JN, Hanif M, Singla R, et al. Incidence and risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis in Delhi region. PLoS One [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Apr 29];8(2):e55299. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3563594&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Lynch JB. Multidrug-resistant Tuberculosis. Med Clin North Am [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Jul [cited 2014 Jan 10];97(4):553–79, ix–x. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809714>
46. Ministerio Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos para el Manejo Programático de pacientes con Tuberculosis Farmacorresistente. Bogotá, Colombia.; 2013.
47. Hernandez JE, Murcia MI, de la Hoz F. Epidemiología Molecular de la Tuberculosis en Bogotá en Aislados Clínicos obtenidos durante 11 Años. Rev Salud Publica. 2008;10(1):126–36.
48. Uribe Caputi JC, Chacón de Mendieta L, Portilla Rodríguez VE. Actividades y resultados del Laboratorio Departamental de Salud Pública. Obs Salud Pública Santander. Bucaramnaga; 2012;1:1–20.



Universidad  
Industrial de  
Santander

49. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogoresistente. 2011th ed. Ginebra, Suiza; 2011.
50. Ministerio Protección Social. Circular Externa 000058. 2009. p. 4.
51. Bastos GM, Cezar MC, Carvalho F, Mello DQ, Conde MB. Prevalence of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis patients with no known risk factors for such. *J Bras Pneumol*. 2012;38(September):733–9.
52. Paulo S, Gobetti A, Coelho V, Zamarioli LA, Telles MA. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;107(6):760–6.
53. Ministerio Protección Social. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Bogotá, Colombia.; 2008 p. 88.
54. Vega Vera A, M'Cormick Vega A. Impacto en los Desenlaces Clínico Epidemiológicos en el Manejo de la Tuberculosis en Santander 2005 - 2010. Bucaramanga; 2012 p. 45.



Universidad  
Industrial de  
Santander

## BIBLIOGRAFÍA

Acevedo GA, Vega A, Ribón W. Tuberculosis Multidrogoresistente Multidrug-resistant. Rev la Univ Ind Santander Salud. 2013;45(3):87–92.

Andrews JR, Shah NS, Weissman D, Moll AP, Friedland G, Neel R. Predictors of Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a High HIV Prevalence Community. PLoS One. 2010;5(12):1–6.

Balaji V, Daley P, Anand AA, Sudarsanam T, Michael JS, Sahni RD, et al. Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. PLoS One [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 Apr 18];5(3):1–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2832005&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Bastos GM, Cezar MC, Carvalho F, Mello DQ, Conde MB. Prevalence of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis patients with no known risk factors for such. J Bras Pneumol. 2012;38(September):733–9.

Cáceres FDM, Orozco LC. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. Biomédica. 2007;27:498–504.

Caminero JA. Multidrog - Resistant Tuberculosis: Epidemiology, Risk Factors and case finding. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(4):382–90.

Castiblanco CA, Polo CL. Tuberculosis en Colombia: análisis de la situación epidemiológica , año 2006. Infectio. 2008;12(3):159–73.



Universidad  
Industrial de  
Santander

Castiblanco CA, Ribon W. Coinfección de tuberculosis en pacientes con VIH / SIDA: un análisis según las fuentes de información en Colombia. *Infectio*. 2006;10(4):232–42.

Cetin Tanrikulu AC, Abakay A, Abakay O. Risk Factors for Multidrog - Resistant Tuberculosis in Diyarbakir, Turkey. *Med Sci Monit*. 2010;16(6):57–62.

Chen S, Huai P, Wang X, Zhong J, Wang X, Wang K, et al. Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: a case-control study. *Int J Infect Dis [Internet]*. International Society for Infectious Diseases; 2013 Dec [cited 2014 Jan 10];17(12):e11116–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916547>

Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Caoili JC, Cho S, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet [Internet]*. Elsevier Ltd; 2012;380(9851):1406–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60734-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60734-X)

Daniel O, Osman E. Prevalence and risk factors associated with drug resistant TB in South West, Nigeria. *Asian Pac J Trop Med [Internet]*. Hainan Medical College; 2011 Feb [cited 2012 Apr 25];4(2):148–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771441>

Ershova J V, Kurbatova E V, Moonan PK, Cegielski JP. Acquired Resistance to Second-Line Drugs Among Persons With Tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55(January):1600–7.

Fitzgerald DW, Sterloing TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. *PRINCIPLES AND PRACTICE OF*



Universidad  
Industrial de  
Santander

INFECTIOUS DISEASES. Seventh ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2010. p. 3129–63.

Gandhi NR, Andrews JR, Brust J, Montreuil R, Weissman D, Heo M, et al. Risk Factors for Mortality among MDR - and XDR-TB Patients in a High HIV - Prevalence Setting. *Int J Infect Dis*. 2012;16(1):90–7.

González JC, Estrada S, Alvarez H. Resistencia primaria a los medicamentos anti tuberculosos en pacientes VIH positivos y pacientes VIH negativos con tuberculosis en Medellín, Colombia. *Infectio* [Internet]. 2001 [cited 2012 May 1];5(4):223–34. Available from:

[http://201.244.70.39/ojs\\_infectio\\_demo/index.php/infectio/article/view/372](http://201.244.70.39/ojs_infectio_demo/index.php/infectio/article/view/372)

Hazbon MH. Mecanismos Moleculares de Accion y de Resistencia de las drogas Antituberculosas. *Infectio*. 1998;2(2):95–110.

He GX, Wang HY, Borgdorff MW, Soolingen D Van, Werf MJ Van Der, Liu ZM, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis, People's Republic of China, 2007–2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1831 – 1838.

Hernández JE, Murcia MI, de la Hoz F. Epidemiología Molecular de la Tuberculosis en Bogotá en Aislados Clínicos obtenidos durante 11 Años. *Rev Salud Publica*. 2008;10(1):126–36.

Hormiga Sánchez CM, Villa Villa D. Situación de la tuberculosis en Santander, 2005-2008. *Rev del Obs Salud Pública Santander*. 2009;3:4–11.

Instituto Nacional de Salud. Casos de vigilancia epidemiológica por departamentos año 2012 [Internet]. *Informe Epidemiológicos*. 2013. Available from: [www.ins.gov.co](http://www.ins.gov.co)



Universidad  
Industrial de  
Santander

Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial Drug Resistance and Tuberculosis Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2008;149(2):123–34.

Liu CH, Li L, Chen Z, Wang Q, Hu YL, Zhu B, et al. Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Apr 25];6(4):e19399. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3084844&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Llerena C, Orjuela D. Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos , Colombia 2004-2005. *Biomédica* [Internet]. 2008 [cited 2012 May 2];28:319–26. Available from:

<http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/843/84328303.pdf>

Lynch JB. Multidrug-resistant Tuberculosis. *Med Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Jul [cited 2014 Jan 10];97(4):553–79, ix–x. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809714>

Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics , drug resistance , and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis* [Internet]. International Society for Infectious Diseases; 2013;17(6):e404–e412. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.029>

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Seventh ed. United States: Elsevier; 2007. p. 3129–63.



Universidad  
Industrial de  
Santander

Marks SM, Flood J, Seaworth B, Hirsch-moverman Y, Armstrong L, Mase S, et al. Treatment Practices , Outcomes , and Costs of Multidrug-Resistant and Extensively. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):812–20.

Melzer M, Gupta N, Petersen I, Cook S, Hall B. Previous treatment in predicting drug-resistant tuberculosis in an area bordering East London, UK. *Int J Infect Dis* [Internet]. International Society for Infectious Diseases; 2010 Aug [cited 2012 Apr 25];14(8):717–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542460>

Merza MA, Farnia P, Tabarsi P, Khazampour M, Masjedi MR, Velayati AA. Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB centre in Iran: a retrospective analysis. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(7):511–9.

Ministerio Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 Para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB. Tercera. Bogotá, Colombia.; 2009.

Ministerio Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos para el Manejo Programático de pacientes con Tuberculosis Farmacorresistente. Bogotá, Colombia.; 2013.

Ministerio Protección Social. Circular Externa 000058. 2009. p. 4.

Ministerio Protección Social. Decreto 3039 de 2007. Bogotá, Colombia.; 2007. p. 63.

Ministerio Protección Social. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Bogotá, Colombia.; 2008 p. 88.



Universidad  
Industrial de  
Santander

Ministerio Protección Social. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015. Bogotá, Colombia.; 2010.

Moreira CA, Hernández HL, Arias NL, Castaño MC. Resistencia inicial a drogas antituberculosas en Buenaventura, Colombia. *Biomédica*. 2004;24:73–9.

Organización Mundial de la Salud. Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogorresistente. 2011th ed. Ginebra, Suiza; 2011.

Organización Panamericana de la Salud. Manual para el Diagnóstico Bacterológico de la Tuberculosis. 2008.

Osorio L, Villegas M. Acquired multidrug-resistant tuberculosis Buenaventura, Colombia 1998. *MMWR Morb Mortal [Internet]*. 1998 [cited 2012 May 2];47(36):759–61. Available from: <http://elibrary.ru/item.asp?id=3285380>

Patel K, Belmonte R, Crowe H. DRUG MALABSORPTION AND RESISTANT TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS. *N Engl J Med*. 1995;332:336–7.

Paulo S, Gobetti A, Coelho V, Zamarioli LA, Telles MA. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. *Memórias Do InstitutoOswaldo Cruz*. 2013;107(6):760–6.

Piffardi S, Luna A, Lepe R. Evaluación comparativa del método automatizadoBACTEC MIGIT 960 con el método de las proporciones para determinar susceptibilidad a drogas antituberculosas. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2004;20:139–43.



Universidad  
Industrial de  
Santander

Porwal C, Kaushik A, Makkar N, Banavaliker JN, Hanif M, Singla R, et al. Incidence and risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis in Delhi region. PLoS One [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Apr 29];8(2):e55299. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3563594&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Rodríguez DA, Gil NA, Rodrigo Vera N. Situación de la tuberculosis en Colombia, 2007-2008, con énfasis en los casos pediátricos y su asociación con VIH. Infectio. 2010;14(3):195–205.

Singh J, Sankar MM, Kumar S, Gopinath K, Singh N. Incidence and Prevalence of Tuberculosis among Household Contacts of Pulmonary Tuberculosis Patients in a Peri-Urban Population of South Delhi, India. PLoS One. 2013;8(7):1–11.

Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. Bull World Heal Organ. 2013;91:36–45.

Uribe Caputi JC, Chacón de Mendieta L, Portilla Rodríguez VE. Actividades y resultados del Laboratorio Departamental de Salud Pública. Obs Salud Pública Santander. Bucaramanga; 2012;1:1–20.

Vega Vera A, M'Cormick Vega A. Impacto en los Desenlaces Clínico Epidemiológicos en el Manejo de la Tuberculosis en Santander 2005 - 2010. Bucaramanga; 2012 p. 45.

Villa Villa D, Hormiga Sanchez CM. Situación de Tuberculosis en Santander, 2005-2008. Rev del Obs Salud Pública Santander. 2009;3:4–11.



Universidad  
Industrial de  
Santander

World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2011. Geneva, Switzerland; 2011.

World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva, Switzerland; 2013.

World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Response [Internet]. 2010 [cited 2012 May 2];7(10):804–13. Available from:  
[http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Multidrug+and+extensively+drug-resistant+TB+\(M/XDR-TB\)+2010+Global+Report+on+Surveillance+and+Response#0](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Multidrug+and+extensively+drug-resistant+TB+(M/XDR-TB)+2010+Global+Report+on+Surveillance+and+Response#0)

World Health Organization. THE STOP TB STRATEGY. Geneva, Switzerland; 2006.



Universidad Industrial de Santander

## ANEXOS

### Anexo A. Ficha de notificación tuberculosis: fuente de los datos

| República de Colombia - Ministerio de la Protección Social   |  |   |   |  |  |  |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
|--|--|---|---|--|--|--|--|---|---|----------|--|---|--|--|-------------|--|
| TARJETA INDIVIDUAL DE CONTROL DE TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS - CATEGORÍA I   |  |   |   |  |  |  |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
| Departamento:  |  |   |   | Regimen: <u>Subsidiado</u>               |  |  |  | Grupo Etnico: <u>Mestizo</u>  |   |          |  |   |  |  |             |  |
| Municipio / Loc:   |  |   |   | Aseguradora: <u>Salud Vida</u>           |  |  |  | Pueblo indígena:  |   |          |  |   |  |  |             |  |
| Tipo de identificación y número:   |  |   |   | IPS: <u>E.S.E. Hospital San Bernardo</u> |  |  |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
| DATOS IDENTIFICACIÓN   |  |   |   |  |  | CONDICIÓN DE INGRESO   |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
| PRIMER APELLIDO  |  | SEGUNDO APELLIDO  |   | NOMBRES                                  |  | TIPO DE PACIENTE   |  | CONDICIÓN DE INGRESO  |   |          |  |   |  |  |             |  |
|  |  |   |   |  |  | <input checked="" type="checkbox"/> Nuevo <input type="checkbox"/> Recaída <input type="checkbox"/> Reingreso después de abandono<br><input type="checkbox"/> Remitido |  | <input type="checkbox"/> Pulmonar <input type="checkbox"/> Extrapulmonar<br>LOCALIZACIÓN EXTRAPULMONAR: |   |          |  |   |  |  |             |  |
| EDAD: UNIDAD DE MEDIDA DE LA EDAD: <input checked="" type="checkbox"/> AÑOS <input type="checkbox"/> MESES   |  | GÉNERO: <input type="checkbox"/> Masculino <input checked="" type="checkbox"/> Femenino |   | OCUPACIÓN: <u>Hogar</u>                  |  | IPSI/lugar de donde viene remitido:  |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
| DIRECCIÓN DE LA VIVIENDA O COMUNIDAD DONDE HABITA: <u>Vda. Buenavista</u>  |  |   |   | BARRIO / VEREDA: <u>Vda. Buenavista</u>  |  | TELÉFONO:  |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
| NOMBRE DEL LUGAR DE TRABAJO Y DIRECCIÓN:   |  |   |   | BARRIO / VEREDA:                         |  | TELÉFONO:  |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
| DIAGNÓSTICO  |  |   |   |  |  |  |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
| CRITERIOS DIAGNÓSTICOS   |  |   | RESULTADO BK SERIADO  |  |  | TIEMPO DE SÍNTOMAS   |  |   | CONDICIONES ASOCIADAS A TENER EN CUENTA PARA EL MANEJO O EL SEGUIMIENTO   |          |  |   |  |  |             |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> 1 Baciloscopia<br><input checked="" type="checkbox"/> 2 Cultivo<br><input checked="" type="checkbox"/> 3 Histopatología<br><input checked="" type="checkbox"/> 4 Cuadro Clínico<br><input type="checkbox"/> 5 Epidemiológico<br><input type="checkbox"/> 6 Radiológico<br><input type="checkbox"/> 7 Tuberculínico<br><input type="checkbox"/> 8 ADA |  |   | 1ra. BK <input checked="" type="checkbox"/><br>2da. BK <input checked="" type="checkbox"/><br>3ra. BK <input checked="" type="checkbox"/>                   |  |  | <u>1 mes</u><br>FECHA DIAGNÓSTICO TB: <u>12/04/12</u><br>FECHA DE RESULTADO CULTIVO:   |  |   | <input checked="" type="checkbox"/> 1 Enfermedad Renal <input type="checkbox"/> 2 Enfermedad Hepática <input checked="" type="checkbox"/> VIH/SIDA<br><input type="checkbox"/> 4 Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> 5 Silicosis <input type="checkbox"/> 6 Desnutrición<br><input type="checkbox"/> 7 Alcoholismo <input type="checkbox"/> 8 Farmacodependencia <input type="checkbox"/> Embarazo |          |  |   |  |  |             |  |
| OTRAS AYUDAS DIAGNÓSTICAS  |  |   | LE REALIZARON ASESORÍA PARA VIH   |  |  | EN CASO DE ASOCIACIÓN TB/VIH, ¿RECIBE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL?   |  |   | PESO (Kg) al inicio   |          |  |   |  |  |             |  |
|  |  |   | <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE   |  |  | <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SIN DATO   |  |   | <u>43 kg</u>  |          |  |   |  |  |             |  |
| PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD   |  |   | MEDICAMENTO   |  |  | TRATAMIENTO  |  |   | SEGUIMIENTO   |          |  |   |  |  |             |  |
| S: si es sensible    NI: No interpretable  |  |   | S    H    R    E    Z   |  |  | Primera Fase    Segunda Fase<br>5 s ep   |  |   | 6    12   |          |  |   |  |  |             |  |
| RESULTADO DE PRUEBAS SUSCEPTIBILIDAD: Anote bajo la letra de medicamento:<br>R: si es Resistente    S: si es sensible    NI: No interpretable  |  |   | RESULTADO PRUEBA CONFIRMATORIA VIH:<br><input checked="" type="checkbox"/> POSITIVA <input type="checkbox"/> NEGATIVA <input type="checkbox"/> NO REALIZADA |  |  | FECHA INICIO FASE: <u>3/12</u><br>MEDICAMENTO    DOSIS mg.    DOSIS mg.  |  |   | Rifampicina (R) <u>525</u><br>Isoniacida (H) <u>262.5</u><br>Pirazinamida (Z) <u>1400</u><br>Etambutol (E) <u>462</u><br>Estreptomina (S)   |          |  | 12/04/12    06/06/12  |  |  |             |  |
| CONTROL DE CONTACTOS   |  |   |   |  |  |  |  |   |   |          |  |   |  |  |             |  |
| FECHA  |  | NOMBRE COMPLETO   |   | EDAD                                     |  | SEXO   |  | RELACIÓN CON EL CASO  |   | Es SR?   |  | ACTIVIDAD REALIZADA   |  |  | Seguimiento |  |
|  |  |   |   |  |  | M    F   |  |   |   | SI    NO |  | BK 1    BK 2    BK 3    CULTIVO    BCG    PPD    RX    Profilaxis |  |  | 6    12     |  |
| <u>25/04/12</u>  |  | <u>WPOZO</u>  |   | <u>30</u>                                |  | <u>X</u>   |  | <u>WPOZO</u>  |   | <u>X</u> |  | <u>NEG</u>  |  |  |             |  |
| <u>25/04/12</u>  |  | <u>HFO</u>  |   | <u>13</u>                                |  | <u>X</u>   |  | <u>HFO</u>  |   | <u>X</u> |  | <u>NEG</u>  |  |  |             |  |

\* SR: Sintomático Respiratorio    BK= Baciloscopia    RX= Rayos X    PPD: tuberculina



Universidad Industrial de Santander

PRIMERA FASE: Anote el número consecutivo de dosis que lleva el paciente y deje en blanco cuando el paciente no recibe dosis (domingo o inasistencia)

| MES       | DÍA | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |  |  |
|-----------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| Diciembre | 12  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
| Enero     | 12  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
| Junio     | 12  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |

SEGUNDA FASE: Anote el número consecutivo de dosis que lleva el paciente y deje en blanco los días que el paciente no recibe dosis.

| MES   | DÍA | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |  |  |
|-------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| Junio | 12  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
| Julio | 12  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |

CONTROLES PROGRAMADOS Y REALIZADOS

| Nº | Fecha programada | Fecha control bacteriológico | Resultado BK o cultivo control | Fecha control por medicina | Fecha control x enfermería | Peso (Kg) | Observaciones |
|----|------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|---------------|
| 1  |                  |                              |                                |                            |                            |           |               |
| 2  |                  | BK C ->                      |                                | FK 10/12/12                | Dbl 25/12                  | 45 kg     | Adoma NPLL    |
| 3  |                  |                              |                                |                            |                            | 46 kg     |               |
| 4  |                  |                              |                                |                            |                            |           |               |
| 5  |                  |                              |                                |                            |                            |           |               |
| 6  |                  |                              |                                |                            |                            |           |               |

Nombre de la persona que supervisa el tratamiento

Dirección: EJE Hospital Barbosa

Barrio / vereda / Resguardo: Cra 9 # 15-54

Teléfono:

RESULTADO DEL TRATAMIENTO (DATOS EGRESO)

1 CURADO (BK - al final del tratamiento)

2 TRATAMIENTO TERMINADO (Sin BK al final)

3 FRACASO (BK + al final del 4 mes)

El fracaso es:  SI,  NO,  Desconocido

4 ABANDONO -> Causa abandono:

5 FALLECÍO -> Causa de muerte:

6 TRASLADO -> Lugar de traslado:

FECHA DE EGRESO: Día, Mes, Año

OBSERVACIONES:

\*Multidrogresistente: Resistente a isoniazida y rifampicina en caso de que el paciente egrese como irracaso se diligencia la tarjeta para categoría IV

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

| FECHA EVALUACIÓN | SIGNOS Y SÍNTOMAS |               |          |          |            |        |            |               |           |           | SIGNOS DE TOXICIDAD O INTOLERANCIA |         |       |         |            |          |           |      |         |                       | OBSERVACIONES |         |              |               |
|------------------|-------------------|---------------|----------|----------|------------|--------|------------|---------------|-----------|-----------|------------------------------------|---------|-------|---------|------------|----------|-----------|------|---------|-----------------------|---------------|---------|--------------|---------------|
|                  | TOS               | EXPECTORACIÓN | ANOREXIA | ADINAMIA | SUDORACIÓN | DISNEA | HEMÓPTISIS | DOLOR T. ORAX | ICTERICIA | DISPERSIA | VÓMITO                             | NAUSEAS | MAREO | VERTIGO | HIPOACUSIA | TINNITUS | ARTRALGIA | RASH | PRURITO | ALTERACIONES VISUALES |               | DIARREA | POLINEURITIS | EPICARDIALGIA |
| 12/04/12         | ✓                 | ✓             | ✓        | ✓        | ✓          | ✓      | ✓          | ✓             | ✓         | ✓         | ✓                                  | ✓       | ✓     | ✓       | ✓          | ✓        | ✓         | ✓    | ✓       | ✓                     | ✓             | ✓       | ✓            |               |
| 25/10/12         | ✓                 | ✓             | ✓        | ✓        | ✓          | ✓      | ✓          | ✓             | ✓         | ✓         | ✓                                  | ✓       | ✓     | ✓       | ✓          | ✓        | ✓         | ✓    | ✓       | ✓                     | ✓             | ✓       | ✓            |               |
| 10/19/12         | ✓                 | ✓             | ✓        | ✓        | ✓          | ✓      | ✓          | ✓             | ✓         | ✓         | ✓                                  | ✓       | ✓     | ✓       | ✓          | ✓        | ✓         | ✓    | ✓       | ✓                     | ✓             | ✓       | ✓            |               |
| 12/06/12         | ✓                 | ✓             | ✓        | ✓        | ✓          | ✓      | ✓          | ✓             | ✓         | ✓         | ✓                                  | ✓       | ✓     | ✓       | ✓          | ✓        | ✓         | ✓    | ✓       | ✓                     | ✓             | ✓       | ✓            |               |



Universidad  
Industrial de  
Santander

Anexo B. Ficha de recolección de datos.

Descripción de los pacientes con Tuberculosis multidrogoresistente en condiciones  
Programáticas en el Departamento de Santander  
Departamento de Santander  
Universidad Industrial de Santander  
Secretaría de Salud Departamental de Santander

### **Instrumento de recolección de datos**

Número de Identificación: \_\_\_\_\_

Fecha del diagnóstico:

Género: ( ) Masculino ( ) Femenino

Edad: \_\_\_\_ Años cumplidos

Municipio de Residencia: \_\_\_\_\_

Tipo de Seguridad social: ( ) Contributivo ( ) Subsidiado ( ) Vinculado

Entidad Promotora Salud: \_\_\_\_\_

Serología de VIH ( ) Positiva ( ) Negativa ( ) No hay dato

Sitio de Residencia: ( ) Rural ( ) Urbana

Tipo de Institución Prestadora de Salud: ( ) Pública ( ) Privada

Ocupación: ( ) Empleado ( ) Independiente ( ) Sin empleo

Tipo de Ingreso al momento del diagnóstico tuberculosis: ( ) Nuevo ( ) Remitido ( ) Reingreso después de abandono ( ) Recaída

Órgano afectado por la tuberculosis: ( ) Pulmonar ( ) Extrapulmonar

Paciente con antecedente de diabetes: ( ) Si ( ) No

Paciente con antecedente de farmacodependencia: ( ) Si ( ) No

Paciente con antecedente de desnutrición: ( ) Si ( ) No

Paciente con antecedente de enfermedad hepática: ( ) Si ( ) No

Ha recibido tratamiento antituberculoso previamente: ( ) Si ( ) No

Cuántas veces ha iniciado tratamiento antiTB: \_\_\_\_ veces



Universidad  
Industrial de  
Santander

El paciente recibió categoría II de tratamiento antituberculoso: ( ) Si ( ) No

El paciente recibió en el tratamiento previo los medicamentos indicados para la primera fase según guías nacionales vigentes: ( ) Si ( ) No

El paciente recibió en el tratamiento previo los medicamentos indicados para la segunda fase según guías nacionales vigentes: ( ) Si ( ) No

El paciente recibía la dosis adecuada de acuerdo al peso registrado de todos los medicamentos en la primera fase: ( ) sub óptimo ( ) Óptimo ( ) Exagerada

El paciente recibía la dosis adecuada de acuerdo al peso registrado de todos los medicamentos en la segunda fase: ( ) sub óptimo ( ) Óptimo ( ) Exagerada

Se dio el tiempo indicado de tratamiento según la guía nacional vigente y el sitio donde se documentó la infección: ( ) Si ( ) No

La baciloscopia en el segundo mes de tratamiento fue positiva en tratamientos previos: ( ) Si ( ) No

La baciloscopia en el cuarto mes de tratamiento fue positiva en tratamientos previos: ( ) Si ( ) No

Cuántas fallas en la adherencia tuvo el paciente durante la primera fase de tratamiento: \_\_\_\_\_

Cuántas fallas en la adherencia tuvo el paciente durante la segunda fase de tratamiento: \_\_\_\_\_

Nombre de quien Diligencia el Formato: \_\_\_\_\_



Universidad  
Industrial de  
Santander

Anexo C. Ficha de Recolección de datos Adicional.

Descripción de los pacientes con Tuberculosis multidrogoresistente en condiciones  
Programáticas en el Departamento de Santander

**Universidad Industrial de Santander**  
**Secretaría de salud Departamental de Santander**

Criterio Diagnóstico primera vez del ingreso al programa de TB

- a. BK Si ( ), numero de cruces ( )
- b. Cultivo Si ( ), No ( )
- c. Histopatología Si ( ), No ( )
- d. Cuadro clínico Si ( ), No ( )
- e. Epidemiológico Si ( ), No ( )
- f. Radiológico Si ( ), No ( )

Fecha del Dx de TB inicial:

Duración de los síntomas (meses):

Número de controles médicos realizados en el programa:

Número de controles de enfermería realizados:

Número de contactos:

Contacto sintomático respiratorio: Si ( ), No ( )

Actividad realizada a los contactos:

BK ( ), Rx ( ) Cultivo ( ) PPD ( )

Dx del Pte al egreso: Curado ( ) Abandono ( ) Fracaso ( ) No  
marcado ( )

Última evolución clínica del paciente

Tos ( ), Expectoración ( ), diaforesis ( ), disnea ( ), Hemoptisis ( ),  
Ictericia ( ), Dispepsia ( ), Nausea o vómito ( ) Mareo y vértigo ( )

Antibiograma al Dx TB MDR:

Método del cultivo

Streptomicina ( ), Etambutol ( ), Pirazinamida ( )



Anexo D. Variables analizadas

| <b>Objetivo</b>  | <b>Hipótesis</b>  | <b>Variable</b>  | <b>Categorización</b>   |
|------------------|---|--|---|
| Sociodemográfico | Hombres mayor prevalencia MDR   | Género   | Hombre: 0<br>Mujer: 1   |
| Prevalencia VIH  | Los pacientes TB MDR tienen mayor prevalencia coinfección VIH                                   | Serología VIH  | Positiva: 0<br>Negativa: 1<br>No realizada: 2                       |
| Sociodemográfica | Pacientes con TB MDR no tienen régimen contributivo de Seguridad Social                         | Empresa promotora de Salud                                     | Contributivo: 0<br>Subsidiado: 1<br>Vinculado: 2                    |
| Sociodemográfica | Paciente TB MDR son de población rural  | Lugar de residencia  | Rural: 0<br>Urbana: 1   |
| Sociodemográfica | Pacientes con TB MDR mayor atención en IPS públicas   | Institución promotora de salud                                 | Pública: 0<br>Privada: 1  |
| Sociodemográfica | Prevalencia de Ocupación en los pacientes con TB MDR al momento del diagnóstico de Tuberculosis | Ocupación  | Con empleo: 0<br>Independiente:1<br>Sin empleo: 2<br>No hay dato: 3 |
| Sociodemográfica | Pacientes TB MDR edad promedio 20-39 años al momento del diagnóstico                            | Edad   | 0-19: 0<br>20-39: 1<br>40-59: 2<br>60-79:3                          |
| Programático     | Los pacientes con TB MDR ya han recibido tratamiento antituberculoso previamente                | Haber recibido tratamiento antituberculoso de forma previa     | Si: 0<br>No: 1  |
| Programático     | Los pacientes con TBC MDR han iniciado más de 1 vez tratamiento                                 | # de inicio de tratamientos antituberculoso previo diagnóstico | 1: 0<br>2: 1<br>3: 2<br>4: 3  |



| Objetivo     | Hipótesis   | Variable   | Categorización  |
|--------------|---|--|---|
|              | antituberculoso   | de multidrogo-resistencia.   |   |
| Programático | Los pacientes con TBMDR se expusieron en mayor proporción a la categoría II OMS de tratamiento.   | Exposición previa a la categoría II OMS de tratamiento   | Si: 0<br>No: 1  |
| Programático | Los pacientes con tratamientos previos no recibieron los medicamentos recomendados en la guía nacional en la primera fase                                     | Tratamiento adecuado   | Si: 0<br>No: 1  |
| Programático | Los pacientes con tratamientos previos no recibieron los medicamentos recomendados en la guía nacional en la primera fase                                     | Tratamiento Adecuado   | Si: 0<br>No: 1  |
| Programático | Los pacientes con tratamiento previo no recibían las dosis de los medicamentos que recomendaba la guía nacional vigente en la primera fase de acuerdo al peso | Dosis de los medicamentos usados en el tratamiento previo (verificando dosis mg por kg de peso) según el rango en la guía nacional vigente del Programa nacional de Tuberculosis (PNT) | Óptima: 0 (dosis en el rango de tratamiento)<br>Subóptima: 1 (dosis debajo del rango de tratamiento)<br>Exagerada: 2 (dosis mayor al rango de tratamiento indicado) |
| Programático | Los pacientes con tratamiento previo no recibían las dosis de   | Dosis de los medicamentos usados en el   | Óptima: 0 (dosis en el rango de tratamiento)  |



| Objetivo     | Hipótesis   | Variable   | Categorización  |
|--------------|---|--|---|
|              | los medicamentos que recomendaba la guía nacional vigente en la segunda fase de acuerdo al peso   | tratamiento previo(verificando dosis mg por kg de peso) según el rango en la guía nacional vigente del PNT | Subóptima: 1 (dosis debajo del rango de tratamiento)<br>Exagerada: 2 (dosis mayor al rango de tratamiento indicado) |
| Programático | Los paciente con TBC MDR no recibieron tratamiento por el tiempo indicado según la guía nacional de acuerdo al sitio de aislamiento de la micobacteria          | Tiempo de duración del tratamiento según sitio de aislamiento (conteo número de dosis)                     | Si: 0<br>No: 1  |
| Programático | Los pacientes TB MDR que recibieron tratamientoantiTB previo tenían BK positiva persistente al segundo mes de tratamiento durante su primer esquema antibiótico | BK en el segundo mes del primer tratamientoantiTBC   | Si: 0<br>No: 1<br>No dato: 2  |
| Programático | Los pacientes TB MDR que recibieron tratamientoantiTB previo tenían BK positivo persistente al cuarto mes de tratamiento durante su primer esquema antibiótico  | BK en el cuarto mes del primer tratamiento antituberculoso   | Si: 0<br>No: 1<br>No dato: 2  |



Universidad  
Industrial de  
Santander

| <b>Objetivo</b>  | <b>Hipótesis</b>   | <b>Variable</b>   | <b>Categorización</b>                                   |
|------------------|--|---|---|
| Programático     | Pacientes TB MDR presentaron fallas durante la primera fase del tratamiento acortado supervisado                                     | Número de fallas en la continuidad del tratamiento primera fase               | 0: 1<br>1: 2<br>2: 3<br>3: 4<br>4: 5                    |
| Programático     | Paciente TB MDR presentaron fallas durante la segunda fase del tratamiento acortado supervisado                                      | Número de fallas en la continuidad del tratamiento segunda fase               | 0: 1<br>1: 2<br>2: 3<br>3: 4<br>4: 5                    |
| Programático     | Los pacientes con TB MDR que recibieron tratamiento antituberculoso previo tuvieron mayor abandono al primer esquema antituberculoso | Diagnóstico de egreso durante el primer tratamiento antituberculoso           | Completo: 0<br>Abandono: 1<br>Fracaso: 2<br>Curación: 3 |
| Sociodemográfica | La diabetes mellitus no es un factor de riesgo para desarrollar multidrogo-resistencia   | Presencia diabetes mellitus marcada en ficha epidemiológica por el programa   | Si: 0<br>No: 1  |
| sociodemográfica | Enfermedad hepática no tiene relación MDR  | Presencia enfermedad hepática marcada en ficha epidemiológica por el programa | Si: 0<br>No: 1  |
| sociodemográfica | Farmacodependencia no se relaciona con aparición de MDR  | Presencia farmacodependencia marcada en ficha epidemiológica por el programa. | Si: 0<br>No: 1  |
| sociodemográfica | La presencia de desnutrición no se relaciona con MDR   | Presencia Desnutrición marcada en ficha                                       | Si: 0<br>No: 1  |



| Objetivo         | Hipótesis  | Variable  | Categorización  |
|------------------|--|---|---|
|                  |  | epidemiológica por el programa  |   |
| Sociodemográfica | La forma del diagnóstico de primera vez de TB  | Método utilizado en el primer diagnóstico de TB del paciente  | BK (número de cruces)<br>Cultivo<br>Histopatológico<br>Epidemiológico<br>Radiológico                            |
| Programático     | Existen demoras en el programa para identificación e inicio temprano de tratamiento antituberculoso              | Tiempo de síntomas asociados a TB hasta el inicio de manejo antituberculoso   | Número de meses de síntomas hasta el diagnóstico  |
| Programático     | Los controles que existen dentro del programa no se cumplen como está indicado lo que puede predisponer a la MDR | Número de controles durante el primer tratamiento antituberculoso   | Número de controles   |
| Programático     | No se realiza una identificación de los contactos  | Número de contactos de los pacientes con TB   | Número de contactos   |
| Programático     | No hay una identificación de los contactos sintomáticos respiratorios  | Presencia de sintomáticos respiratorios dentro de los contactos.  | No: 0<br>Si: 1  |
| Programático     | El estudio de los contactos se realiza de forma inadecuada según las directrices del programa de TB              | Se observó la realización de estudios de extensión en los contactos de los pacientes consignado este dato en la ficha | BK:<br>Si (0), No (1)<br>Cultivo:<br>Si (0), No (1)<br>Rx de tórax:<br>Si (0), No (1)<br>PPD:<br>Si (0), No (1) |



| Objetivo     | Hipótesis  | Variable  | Categorización  |
|--------------|--|---|---|
| Programático | Los pacientes con TBMDR tenían persistencia de síntomas relacionados con la TB al egreso del primer programa de TB al que estuvieron expuestos | epidemiológica<br><br>Presencia de síntomas relacionados con TB al egreso del primer tratamiento antituberculoso que estuvieron expuestos | Tos:<br>No (0), Si (1)<br>Expectoración:<br>No (0), Si (1)<br>Diaforesis:<br>No (0), Si (1)<br>Disnea<br>No (0), Si (1)<br>Hemoptisis<br>No (0), Si (1) |
| Programático | Los pacientes con TBMDR presentaron mayor número de reacciones adversas a los medicamentos en su primera exposición al programa                | Presencia de síntomas relacionados con RAM de los medicamentos antituberculoso consignadas en la ficha del programa                       | Síntomas Gastrointestinales:<br>No: 0, Si: (1)<br>Ictericia:<br>No: 0, Si: (1)<br>Vértigo o mareo:<br>No: 0, Si: (1)                                    |
| Programático | Los pacientes con TB MDR presentan resistencia adicional a otros fármacos de primera línea del tratamiento antituberculoso                     | Resistencia reportada en antibiograma de los pacientes en carpeta del programa  | Resistencia a etambutol:<br>No: (0), Si: (1)<br>Resistencia a pirazinamida:<br>No: (0), Si: (1)<br>Resistencia a estreptomina:<br>No: (0), Si: (1)      |