



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, agosto del 2024

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Karol Viviana Espinosa Moreno, con C.C. No. 1007194522,

Paula Alejandra Nieto Dorado, con C.C. No. 1083926408,

Maria Paula Peralta Mendieta, con C.C. No. 1075307759,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente en el hospital universitario de Neiva presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de médico general;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

Karol U. Espinoza.

Firma:

Paula Peralta.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

Paula Nieto



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente en el hospital universitario de Neiva.

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Espinosa Moreno	Karol Viviana
Nieto Dorado	Paula Alejandra
Peralta Mendieta	Maria Paula

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Betancourth	Dolly

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Lastra Gonzalez	Giovani

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Medico

**FACULTAD:** Facultad de Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Medicina

**CIUDAD:** Neiva      **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2024      **NÚMERO DE PÁGINAS:** 104

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

<b>CÓDIGO</b>	<b>AP-BIB-FO-07</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>1</b>	<b>VIGENCIA</b>	<b>2014</b>	<b>PÁGINA</b>	<b>2 de 3</b>
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_\_\_  
Grabados\_\_\_ Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_  
Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas o Cuadros\_X\_

**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

Español

Inglés

- |                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| 1. Tuberculosis          | Tuberculosis        |
| 2. Medicamentos          | Medications         |
| 3. Multidrogorresistente | Multidrug-Resistant |
| 4. Pcr                   | Pcr                 |
| 5. Pulmonar              | Pulmonary           |

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

La TB-MDR es un problema de salud pública a nivel mundial teniendo en cuenta su alta morbilidad, mortalidad, el alto costo de su manejo y sus implicaciones sociales, entre otras. La OMS destaca numerosos determinantes que afectan el riesgo de desarrollar resistencia. Se prestó especial atención a la situación en la que viven las personas como riesgo social que son personas privadas de la libertad, en situación de calle, utilización de drogas intravenosas y énfasis en la dosificación de la terapia ya que muchos pacientes presentan un régimen terapéutico inadecuado, dosis inadecuadas, medicamentos inadecuados, poco tiempo para recibir tratamiento, mala calidad de los medicamentos, así como mala adherencia al régimen de tratamiento.

Es un estudio de casos y controles retrospectivo, la técnica empleada en este proyecto de investigación es la revisión documental, en la cual se analizarán las historias clínicas de



pacientes mayores de 18 años que ingresaron en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila durante el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre de 2021 con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, detectada mediante la prueba de laboratorio de PRC-RT y/o cultivo, el cual dio como resultado un total de 4 casos de multidrogoresistencia; la muestra final de nuestro estudio fue de 36 pacientes, siendo 4 los casos y 32 los controles.

**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

MDR-TB is a worldwide public health problem due to its high morbidity, mortality, the high cost of its management and its social implications, among others. WHO highlights numerous determinants that affect the risk of developing resistance. Special attention was paid to the situation in which people live as social risk, such as people deprived of liberty, in street situation, use of intravenous drugs and emphasized on the dosage of therapy since many patients present an inadequate therapeutic regimen, inadequate doses, inadequate drugs, short time to receive treatment, poor quality of drugs, as well as poor adherence to the treatment regimen.

It is a retrospective case-control study, the technique used in this research project is the documentary review, in which the medical records of patients over 18 years old who were admitted to the Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo in the city of Neiva, Huila during January 1, 2021 and December 31, 2021 with a diagnosis of pulmonary tuberculosis, detected by the laboratory test of PRC-RT and/or culture, which resulted in a total of 4 cases of multidrug-resistance, will be analyzed; the final sample of our study was 36 patients, being 4 cases and 32 controls.

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre Presidente Jurado: Giovani Lastra Gonzalez

Firma:

Nombre Jurado: Dolly Castro Betancourth

Firma:

rma:

Vigilada Mineducación

Factores de Riesgo Para el Desarrollo de Tuberculosis Multidrogoresistente en el  
Hospital Universitario de Neiva.

Karol Viviana Espinosa Moreno

Paula Alejandra Nieto Dorado

Maria Paula Peralta Mendieta

Universidad Surcolombiana

Facultad De Salud

Programa De Medicina

Neiva – Huila

2024

Factores de Riesgo Para el Desarrollo de Tuberculosis Multidrogoresistente en el  
Hospital Universitario de Neiva.

Karol Viviana Espinosa Moreno

Paula Alejandra Nieto Dorado

Maria Paula Peralta Mendieta

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de médico general

Asesores:

Giovani Lastra Gonzalez

Md. Internista neumólogo

Dolly Castro Betancourth

Enf. Esp. en Epidemiología

Magister en salud publica

Universidad Surcolombiana

Facultad De Salud

Programa De Medicina

Neiva – Huila

2024

Nota de aceptación:

Aprobado

---

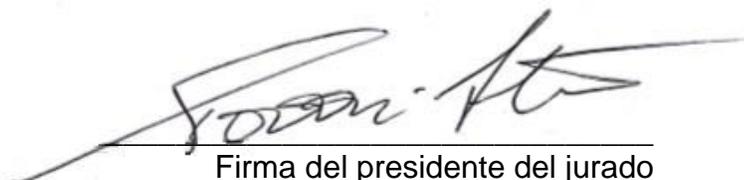
---

---

---

---

---



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado

---

Firma del jurado

## Dedicatoria

A Dios por habernos permitido llegar hasta este punto y lograr nuestros objetivos.

A nuestros padres por el acompañamiento permanente, por su paciencia y amor.

A nuestros seres queridos quienes han sido pilares fundamentales para seguir adelante.

A nuestros compañeros y amigos.

A los pacientes nuestra gratitud.

**Karol Viviana**

**Paula Alejandra**

**Maria Paula**

## Agradecimientos

Al concluir esta etapa maravillosa de nuestra vida queremos extender un profundo agradecimiento al hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y a todo su personal administrativo y asistencial, por el apoyo en los diferentes procesos de nuestra formación y quienes nos brindaron la información necesaria para llevar a cabo este proyecto.

Agradecemos al Dr. Giovani Lastra por su apoyo y asesoría, por compartirnos su conocimiento y experiencia, a la Dra Dolly Castro por el apoyo en análisis estadísticos y ajuste de resultados de este trabajo, gracias a cada docente quienes con su apoyo y enseñanzas constituyen la base de nuestra vida profesional.

A Dios quien ha sido nuestro refugio en momentos de debilidad, sabiendo que sin su gracia nada de esto habría sido posible.

A todos infinitas gracias...

## Contenido

	<b>Pág.</b>
Introducción .....	18
1. Justificación .....	20
2. Antecedentes del Problema.....	22
3. Planteamiento del Problema .....	29
4. Objetivos.....	38
4.1. Objetivo general .....	38
4.2. Objetivos específicos.....	38
5. Marco Teórico.....	39
5.1. Definiciones Tuberculosis .....	39
5.1.1. Sintomático Respiratorio.....	39
5.1.2. Tuberculosis Presuntiva .....	40
5.1.3. Caso de Tuberculosis .....	40
5.1.3.1. Clínicamente confirmado .....	40
5.1.3.2. Bacteriológicamente Confirmado .....	40
5.2. Patogénesis de la Tuberculosis .....	40
5.2.1. Clasificación según la resistencia a medicamentos.....	43
5.2.2. Clasificación basada en la historia del tratamiento .....	44

5.2.3. Clasificación basada en el resultado del tratamiento. ....	45
5.3. Diagnóstico de la tuberculosis.....	46
5.3.1. Criterio microbiológico.....	46
5.3.1.1. Baciloscopia seriada de esputo.....	47
5.3.1.2. Inducción de esputo.....	47
5.3.1.3. Lavado gástrico.....	47
5.3.1.4. Pruebas de detección molecular.....	47
5.3.1.5. Cultivo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ,.....	48
5.3.2. Criterio clínico.....	48
5.3.2.1. Radiografía de tórax y otros estudios imagenológicos.....	49
5.3.2.2. Nexo epidemiológico.....	49
5.3.2.3. Estudio histopatológico.....	49
5.3.2.4. Prueba tuberculina.....	50
5.3.2.5. Ensayo liberación interferón.....	50
5.3.2.6. Adenosina deaminasa (ADA).....	50
5.4. Tratamiento de la tuberculosis.....	51
5.4.1. Tratamiento de primera línea.....	51
5.4.2. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos.....	52

5.4.3.	Tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa en situaciones clínicas particulares.....	54
5.4.3.1.	Tuberculosis y embarazo.....	54
5.4.3.2.	Tuberculosis y diabetes .....	54
5.4.3.3.	Tuberculosis y enfermedad hepática.....	54
5.4.3.4.	Tuberculosis e insuficiencia renal.....	55
5.4.4.	Tuberculosis resistente a isoniacida con sensibilidad a rifampicina.....	55
5.4.5.	Tuberculosis multidrogorresistente y resistente a rifampicina.....	56
5.4.5.1.	Esquema largo para tuberculosis MDR/RR .....	57
5.4.5.2.	Esquema corto para tuberculosis MDR/RR .....	60
5.4.6.	Tuberculosis latente.....	60
6.	Hipótesis .....	62
7.	Operacionalización de Variables .....	63
8.	Diseño Metodológico.....	67
8.1.	Tipo de estudio .....	67
8.2.	Área de estudio .....	67
8.3.	Población .....	68
8.4.	Muestra .....	68
8.5.	Criterios de inclusión.....	68

	Pág.
8.6. Criterios de exclusión .....	69
8.7. Técnica de recolección de datos .....	69
8.8. Instrumentos para recolección de la información .....	70
8.9. Fuentes de información .....	70
8.10. Codificación y tabulación .....	71
8.11. Plan de análisis de resultados .....	73
8.12. Consideraciones éticas.....	73
8.12.1. Alcance.....	73
8.12.2. Riesgo.....	74
8.12.3. Costo – Beneficio .....	74
8.12.4. Impacto.....	74
8.12.5. Confidencialidad de la información .....	75
8.12.6. Conflicto de interés .....	75
9. Análisis de Resultados .....	76
10. Conclusiones .....	87
11. Recomendaciones .....	88
Referencias Bibliográficas .....	89
Anexos .....	95

## Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1.	Variables asociadas con Tuberculosis con fallo en el tratamiento. .... 30
Tabla 2.	Grupos de riesgo de tuberculosis resistente. .... 31
Tabla 3.	Resultados del tratamiento de personas afectadas por tuberculosis sensible..... 45
Tabla 4.	Tratamiento farmacológico de la tuberculosis. .... 51
Tabla 5.	Inicio escalonado de tratamiento tras suspensión por hepatotoxicidad. .... 53
Tabla 6.	Recomendaciones para el tratamiento de casos con monorresistencia o polirresistencia que incluya la isoniacida y sea sensible a la rifampicina. .. 56
Tabla 7.	Clasificación de los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento largos para la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina. .... 58
Tabla 8.	Dosis diarias de medicamentos en los esquemas recomendados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina. .... 59
Tabla 9.	Dosis de medicamentos recomendados para los esquemas de tratamientos para la tuberculosis latente..... 61
Tabla 10.	Cronograma de actividades..... 101
Tabla 11.	Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$) ..... 102

Tabla 12.	Descripción de los gastos de personal (en miles de \$) .....	103
Tabla 13.	Descripción de los equipos que se planea adquirir (en miles de \$) .....	103
Tabla 14.	Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios (en miles de \$) .....	104
Tabla 15.	Descripción de software que se planea adquirir (en miles de \$) .....	104
Tabla 16.	Materiales, suministros (en miles de \$) .....	104

## Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Incidencia de tuberculosis, Colombia, 2015 a 2020 .....	35
Figura 2. Incidencia de tuberculosis por entidad territorial de residencia, Colombia, 2020.....	36
Figura 3. Patogénesis de la tuberculosis.....	41

## Lista de Anexos

	Pág.
Anexo A. Ficha de Datos .....	96
Anexo B. Acuerdo de Confidencialidad .....	99

## RESUMEN

**Introducción:** La TB-MDR es un problema de salud pública a nivel mundial teniendo en cuenta su alta morbilidad, mortalidad, el alto costo de su manejo y sus implicaciones sociales, entre otras. La OMS destaca numerosos determinantes que afectan el riesgo de desarrollar resistencia. Se prestó especial atención a la situación en la que viven las personas como riesgo social que son personas privadas de la libertad, en situación de calle, utilización de drogas intravenosas y énfasis en la dosificación de la terapia ya que muchos pacientes presentan un régimen terapéutico inadecuado, dosis inadecuadas, medicamentos inadecuados, poco tiempo para recibir tratamiento, mala calidad de los medicamentos, así como mala adherencia al régimen de tratamiento. A menudo se menciona la prisión como factor de riesgo, la hospitalización prolongada, el alcohol y la infección por VIH.

**Metodología:** Es un estudio de casos y controles retrospectivo, la técnica empleada en este proyecto de investigación es la revisión documental, en la cual se analizarán las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años que ingresaron en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila durante el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre de 2021 con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, detectada mediante la prueba de laboratorio de PRC-RT y/o cultivo. El instrumento utilizado para la recolección de la información necesaria para el desarrollo del presente proyecto fue elaborado mediante un formato de cuestionario, teniendo en cuenta las variables cuantitativas y cualitativas consideradas necesarias para el cumplimiento de los objetivos del proyecto.

**Resultados:** Se obtuvo un total de 4 casos de multidrogoresistencia, la muestra final de nuestro estudio fue de 36 pacientes, siendo 4 los casos y 32 los controles. Los factores de riesgo

que se presentaron con más frecuencia fue condición de ingreso por recaída mayor a 6 meses, con antecedente de tratamiento de 1 línea. La presencia de alguna comorbilidad, siendo la hipertensión arterial y la diabetes + EPOC las más frecuentes en los casos. La edad entre (27-59 años), el género masculino y la presencia de cavitaciones pulmonares como hallazgo radiológico tanto en los casos como en los controles.

Palabras Claves: Tuberculosis, Medicamentos, Multidrogorresistente, PCR y Pulmonar

## ABSTRACT

**Introduction:** MDR-TB is a public health problem worldwide, taking into account its high morbidity and mortality, the high cost of its management and its social implications, among others. The WHO highlights numerous determinants that affect the risk of developing resistance. Special attention was paid to the situation in which people live as a social risk that they are people deprived of liberty, on the streets, use of intravenous drugs and I emphasize the dosage of therapy since many patients have an inadequate therapeutic regimen , inadequate doses, inadequate medications, short time to receive treatment, poor quality of medications, as well as poor adherence to the treatment regimen. Prison, prolonged hospitalization, alcohol and HIV infection are often mentioned as risk factors.

**Methodology:** It is a retrospective case-control study, the technique used in this research project is documentary review, in which the medical records of patients over 18 years of age admitted to the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in the city will be analyzed. from Neiva, Huila during January 1, 2021 and December 31, 2021 with a diagnosis of pulmonary tuberculosis, detected by the PRC-RT laboratory test and/or culture. The instrument that was used to collect the information necessary for the development of this project was prepared using a questionnaire format, taking into account the quantitative and qualitative variables considered necessary for the fulfillment of the project objectives.

**Results:** A total of 4 cases of multidrug resistance were obtained. The final sample of our study was 36 patients, 4 being cases and 32 controls. The risk factors that occurred most frequently were the condition of admission due to relapse greater than 6 months, a history of 1-line treatment. The presence of some comorbidity, being arterial hypertension and diabetes + COPD the most

frequent in the cases. The age between (27-59 years), the male gender and the presence of pulmonary cavitations as a radiological finding in both cases and controls.

Key words: Tuberculosis, Drugs, Multidrug-resistant, PCR and Pulmonary.

## Introducción

La TB-MDR (tuberculosis multidrogoresistente) es un problema de salud pública a nivel mundial teniendo en cuenta su alta morbilidad, mortalidad, el alto costo de su manejo y sus implicaciones sociales, entre otras. Alrededor de los años 90 con el surgimiento de resistencia clínica a los fármacos antituberculosos los nuevos avances en genética bacteriana permitieron detectar genes implicados en la resistencia a isoniazida y rifampicina (1). Posterior a los avances genéticos las pruebas diagnósticas moleculares se desarrollaron en mayor medida; la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR RT por sus siglas en inglés) permitió no solo realizar diagnóstico de tuberculosis sino también detectar resistencia en un mismo examen, lo que permite la intervención a cepas resistentes. Después, en la pandemia de Sars-Cov2 las técnicas moleculares de PCR y los laboratorios de inmunogenética se fortalecieron permitiendo realizar este tipo de pruebas en un tiempo muy corto, un diagnóstico temprano como es el caso de la PCR para tuberculosis (2). En nuestro medio no fue la excepción y desde el año 2020 el Hospital Universitario de Neiva adquirió el equipo BDMAX MDR-TB (Reacción en Cadena de la Polimerasa- PCR RT) con detección de resistencia a los dos antituberculosos principales, isoniazida y rifampicina (3).

Lo que nosotros queremos buscar son los factores de riesgo para desarrollar TB-MDR. Los factores de riesgo se tendrán en cuenta en grupos según la literatura revisada, serán importantes los factores de riesgo a nivel sociodemográficos, en cuanto a los antecedentes del paciente, la presentación clínica y condición de ingreso. Podemos decir que es un estudio pertinente en nuestro medio dado que es una enfermedad con incidencia intermedia, con consideraciones de tratamiento especiales y seis meses mínimos de tratamiento, sumado a esto la

creciente coexistencia de TBC y VIH, el surgimiento de cepas multirresistentes y parece que los esfuerzos para contrarrestarla no son efectivos, convivimos con ella desde la antigüedad y sigue haciendo parte de las enfermedades olvidadas.

## 1. Justificación

La tuberculosis resistente se asocia a una alta morbilidad y mortalidad (19). Es una enfermedad que está desde la edad antigua y se han intentado muchos esfuerzos por erradicarla y aún convivimos con ella con morbimortalidad similar a la de hace décadas lo que quiere decir que no se han logrado avances en los últimos años. Otro aspecto importante de esta enfermedad es que hace parte de los objetivos del milenio reducir el impacto de esta enfermedad, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo (22).

Otro de los aspectos a considerar es que hace parte de las enfermedades olvidadas junto con el VIH, malaria produciendo una carga importantísima a nivel mundial, además tenemos la coexistencia de tuberculosis con VIH, o con enfermedades crónicas como el cáncer (23).

Analizando los reportes del SIVIGILA y el Instituto Nacional de Salud, Tenemos menos casos que antes, pero hay un problema con el uso indiscriminado de antibióticos y tenemos más cepas multirresistentes o extensivamente resistentes con mortalidades mucho más altas que la producida por las cepas sensibles, además los antibióticos son considerados un bien indispensable para la salud humana (21). Otra de las características que hace especial a esta enfermedad es que la vacuna que tenemos disponible contra tuberculosis fue creada hace más de 100 años y solo protege contra el 50 % de formas graves que son la tuberculosis extrapulmonar y la meníngea, contra las formas pulmonares tiene poca eficacia, o sea que en términos generales sería un “cara y sello” en cuanto a la protección (23).

En cuanto a los aspectos del paciente, a la persona que le diagnostican tuberculosis necesita terapia intensiva y de continuación por mínimo 6 meses e incluye medicamentos inyectables, en caso de que sea extrapulmonar el tratamiento es hasta 1 año y si se comprueba

tuberculosis resistente el tratamiento se prolonga a casi 2 años, sumado a que con enfermedades coexistentes presenta un curso clínico tórpido -(VIH), alta capacidad de resistencia y en general alta mortalidad (24).

En la Universidad Surcolombiana el Doctorado en Ciencias de la Salud en la línea de enfermedades tropicales se ocupa de encontrar soluciones para estas enfermedades. El grupo de parasitología y medicina tropical adscrito a la universidad y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo también abarca esta enfermedad lo mismo que el semillero de formación en Infección e Inmunidad (25).

## 2. Antecedentes del Problema

En el año 2000 se realiza por primera vez el uso de PCR en tiempo real y fluorimetría para la detección rápida de mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina e isoniazida en *Mycobacterium tuberculosis* (2). El grupo de investigación español motivado por la aparición de cepas de tuberculosis resistentes a isoniazida (INH) y rifampicina (RMP), dos de los medicamentos de primera línea de tratamiento y utilizando los avances en el genoma de la bacteria permiten detectar la Tuberculosis sin necesidad de esperar el cultivo y además detecta resistencia. En el trabajo de investigación los científicos presentan un método de un solo tubo para detectar mutaciones asociadas con la resistencia a RMP e INH. Combina la PCR de ciclo rápido y la supervisión en tiempo real del procesamiento y la generación de perfiles de fusión de sonda fluorescente específicos de mutación en el LightCycler. Se destaca en este estudio que es la primera vez que se emplea la PCR en tiempo real para estudiar la resistencia en aislados clínicos de *M. tuberculosis*. Se pueden obtener resultados confiables más rápido que con cualquier otro método molecular actual y se pueden aplicar directamente a muestras clínicas. Con este método, se podría genotipificar una cepa en 30 minutos sin ninguna manipulación de la muestra posterior a la PCR.

Un estudio que se realiza en Guinea Ecuatorial publicado en el año 2004 (4) tuvo como objetivo determinar la resistencia a tuberculosis en dos circunstancias tanto en casos nuevos como tratados previamente; punto interesante para mirar las diferencias entre estos dos grupos de pacientes y el otro objetivo era determinar los factores de riesgo asociados a resistencia, y mutaciones asociadas con isoniazida y rifampicina (genes *katG*, *inhA* y *rpoB*). El grupo de investigación obtuvo un cultivo positivo identificado como *Mycobacterium tuberculosis* complex

en 240/499 pacientes y realizaron pruebas de susceptibilidad en 236 cepas. Cabe resaltar que la tasa global de resistencia en los casos nuevos fue del 16,9 % frente al 41,6 % en los casos tratados previamente. La investigación se basó en la resistencia de los dos medicamentos de interés en nuestro estudio que son la RMP e INH, en este estudio la resistencia a la isoniazida fue la más frecuente (12,5% y 16,6% respectivamente) en los dos grupos, mientras que la multiresistencia se observó en el 1,7% y el 25% de los casos nuevos y previamente tratados. Respecto a los géneros el sexo femenino se asoció con la resistencia en los nuevos casos. Al analizar la isoniazida 41 cepas resultaron resistentes y 33 de esas tenían mutaciones en el gen *inhA*; no se encontraron mutaciones en el gen *katG* y 8 no tenían mutaciones a ningún gen. Solo se encontraron 8 cepas resistentes a rifampicina y 6 de ellas tenían mutación en el gen *rpoB*. De este estudio llama la atención la moderada resistencia en casos nuevos.

En Brasil en el año 2012 se realiza un estudio donde buscaron identificar los factores asociados con el diagnóstico tardío de tuberculosis en pacientes hospitalizados (5). El tipo de estudio fue transversal, los pacientes con tuberculosis que fueron hospitalizados son identificados retrospectivamente. Se encontró que la mediana de retraso hasta el diagnóstico fue de 6 días. 166 (54,4%) pacientes fueron diagnosticados  $\leq 6$  días y 139 (45,6%)  $> 6$  días después del ingreso. Los principales factores asociados a la demora diagnóstica ( $> 6$  días) fueron la TBC extrapulmonar y la baciloscopia negativa. Lo que podemos ver es si bien la hospitalización permite un manejo rápido del paciente y favorece un diagnóstico más rápido, encontramos una demora de tiempo inaceptable antes de realizar el diagnóstico de TBC.

Se realiza un estudio para evaluar los factores de riesgo para monorresistencia a rifampicina en tuberculosis (6). Lo que puede ser un escenario en nuestro estudio dado que puede haber pacientes con monorresistencia solo a rifampicina o solo a isoniazida. En total lograron

recolectar 64 casos y 126 controles. Al analizarlos no hubo diferencia entre casos y controles con respecto a la edad, sexo, raza, nacimiento en el extranjero, falta de vivienda o antecedentes de encarcelamiento. Los casos tenían más probabilidades de tener antecedentes de tuberculosis previa que los controles.

Un artículo publicado en el año 2009 investiga sobre las características clínicas y resultados del tratamiento de pacientes con tuberculosis monorresistente a la isoniazida (7). Los investigadores revisaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los casos de tuberculosis monorresistente a la isoniazida confirmada por cultivo y esos casos se compararon con un período de tiempo. En el análisis multivariable, solo el antecedente de tratamiento para tuberculosis latente o para tuberculosis activa se asociaron significativamente con la tuberculosis monorresistente a la isoniazida. De los 119 pacientes que completaron el tratamiento, 49 (41 %) completaron un régimen de tratamiento de 6 meses. El tratamiento se extendió a 7 - 12 meses para 53 (45%) de los pacientes y a >12 meses para 17 (14%). El tratamiento se prolongó con mayor frecuencia porque no se administró pirazinamida durante la duración recomendada de 6 meses (35 pacientes [29 %]). Los datos relevantes de este estudio es que el antecedente de tratamiento por tuberculosis latente o activa se asoció con monorresistencia posterior a la isoniazida.

Un estudio que se realiza en el año 2021 en Uganda uno de los países con más tuberculosis en el mundo, se analizó la farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a la rifampicina y la isoniazida entre pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar en el suroeste de ese país (8). Se tomaron 283 muestras de esputo que fueron evaluadas para determinar la resistencia a INH y RMP mediante un análisis de curva de fusión de alta resolución. La prevalencia global de monorresistencia a isoniazida y rifampicina fue de 8,5% y

11% respectivamente, y la de TB.MDR de 6,7%. El análisis bivariado mostró que los pacientes de 25 a 44 años tenían un mayor riesgo de desarrollar TB-MDR. Además, entre los pacientes de nuevo diagnóstico, la prevalencia de monorresistencia a isoniazida y rifampicina fue del 8,6%, 10,2% respectivamente. Cabe resaltar que en los pacientes previamente tratados las tasas de prevalencia aumentaron 5.9%, 23,5%.

Un estudio publicado en la revista JAMA creó una regla clínica para predecir la necesidad de aislamiento respiratorio de pacientes con sospecha de Tuberculosis. Para identificar posibles factores predictivos de la necesidad de aislamiento, 56 pacientes hospitalizados con cultivos de esputo positivos para Tuberculosis se compararon retrospectivamente con 56 controles que se aislaron al ingreso en el hospital sobre la base de Tuberculosis clínicamente sospechosa pero cuyos cultivos de esputo dieron negativo. Las variables analizadas incluyeron los factores de riesgo de Tuberculosis, los síntomas clínicos y los hallazgos del examen físico y la radiografía de tórax. El análisis multivariado reveló que los siguientes factores se asociaron significativamente con un cultivo positivo para Tuberculosis: presencia de factores de riesgo o síntomas, un resultado positivo de la prueba de tuberculina derivado de la proteína, temperatura alta, y enfermedad del lóbulo superior en la radiografía de tórax. Otro aspecto para resaltar en el estudio es que la falta de aliento y los crepitantes observados durante el examen físico fueron predictores negativos de Tuberculosis, o sea que lo descartaban. Se desarrolló un sistema de puntuación utilizando estas variables. La puntuación total de un paciente de 1 o superior indicó la necesidad de aislamiento respiratorio, pronosticando con precisión un cultivo positivo para tuberculosis (98% de sensibilidad; 46% de especificidad), la conclusión de ellos fue que, entre los pacientes hospitalizados con sospecha de tuberculosis pulmonar activa, una regla

de predicción basada en los hallazgos clínicos y radiográficos del tórax identificó con precisión a los pacientes que requieren aislamiento respiratorio (9).

En Serbia en el 2018 se lleva a cabo un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar factores independientes de TB-MDR entre pacientes con tuberculosis (10). Tuvo seguimiento de 5 años y fue multicéntrico. Los casos fueron pacientes infectados con TB-MDR y los controles pacientes con TB no MDR. El grupo de investigación utilizó análisis de regresión logística bivariados y multivariados para identificar los determinantes asociados con la TB-MDR. Como tal el grupo de investigación identificó seis factores de riesgo independientes significativos para la aparición de TB-MDR de la siguiente manera: ingresos mensuales de la familia, abandono del tratamiento, tratamiento previo para TB, estigma asociado a la TB, sentimiento subjetivo de tristeza, uso de sedantes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un aspecto importante en este estudio es la consideración de varios factores en la aparición de TB-MDR.

En Colombia en el año 2011 se realiza un estudio de los factores de riesgo asociados a tuberculosis fármaco-resistente en el departamento del huila (11). Este fue realizado por estudiantes de medicina de la universidad surcolombiana, mediante un estudio de casos y controles anidado en cohortes, en mayores de 15 años, el cual tuvo un seguimiento de 1 año; donde los casos fueron pacientes con criterios para resistencia a fármacos antituberculosos y los controles pacientes con tuberculosis no resistente. Los investigadores usaron un análisis estadístico multivariado y un cuestionario con los factores de riesgo asociados según la literatura. El grupo de investigación identificó que de 268 casos que registró el SIVIGILA, 6 casos desarrollaron tuberculosis farmacorresistente; estos fueron confirmados mediante cultivo y prueba de susceptibilidad para fármacos anti-TB en el laboratorio del instituto nacional de salud

de Bogotá; 4 monorresistentes y 2 multirresistentes. Los factores de riesgo encontrados fueron “antecedente de tuberculosis”, “abandonó tratamiento y recaída de tratamiento mayor a 6 meses”. Otros factores de importancia fueron, edad entre 30-50 años, sexo masculino, alcoholismo, farmacodependencia, VIH positivo, antecedente de prisión, cavitación como hallazgo radiológico, y referir nexo epidemiológico de la enfermedad; sin embargo, no mostraron significancia estadística. Por lo tanto, se concluye que los principales factores de riesgo en la población estudiada fue tener antecedente de tuberculosis y tener una condición de ingreso de abandono de tratamiento y recaída de tratamientos mayor a 6 meses.

En el año 2012 se publica un artículo en la revista ELSEVIER basado en las características clínicas y sociodemográficas de los casos con tuberculosis resistente en Armenia, Quindío, (Colombia) (12). El tipo de estudio fue de corte transversal, descriptivo y retrospectivo; tuvo seguimiento entre el año 2006-2009 y la recolección de datos se fundamentó en los registros de notificación de la secretaría de salud de Armenia. Como tal se identificaron 678 casos de tuberculosis de los cuales, 14 presentaron resistencia a varios medicamentos antituberculosos: 7 multirresistentes, 5 monorresistencia y 2 polirresistencia. Los resultados obtenidos por el grupo investigador fueron que, de los 14 casos el diagnóstico de 11 fue TB pulmonar y 3 TB extrapulmonar; el rango de edad estuvo entre 15-67 años, con una media de 36 años; respecto al género tuvo una tendencia mayor el género masculino con una relación 3:1 respecto al género femenino; todos los casos TB-MDR fueron baciloscopia positiva y el 21% de los casos estuvo asociado a coinfección con VIH.

Para el año 2016 estudiantes de medicina de la universidad surcolombiana realizan un estudio sobre los factores de riesgo asociados a la tuberculosis resistente en el departamento del huila durante el periodo de enero del 2012 y junio del 2015 (13). El tipo de estudio usado fue

retrospectivo de casos y controles anidado a cohortes, en la población mayor de 15 años con diagnóstico de tuberculosis; las fuentes de información fueron la base de datos de SIVIGILA del departamento del huila e historias clínicas del hospital universitario de Neiva. El total de casos con tuberculosis farmacorresistente fue de 16, de los cuales se excluyeron 5 casos de pacientes fallecidos, quedando así 11 casos y 33 controles. Como resultado, el género masculino tuvo mayor incidencia tanto en casos (H:M 7:4) como controles (H:M 23:10) en la infección de tuberculosis, y como factores relacionados con la farmacorresistencia; la diabetes mellitus fue la comorbilidad que más se presentó (13.6% N=6), el hábito que mayor prevalencia tuvo fue la farmacodependencia, condición de ingreso de “recaída u abandono” y pacientes con tratamiento previo para tuberculosis.

La universidad de Antioquia en el año 2018 realiza una revisión sistemática con metaanálisis de estudios de casos y controles, sobre los factores de riesgo para la infección de tuberculosis resistente. Para este estudio los investigadores incluyeron 36 artículos para la síntesis cualitativa y 16 para el metaanálisis, que dio como resultado una amplia variedad en los factores de riesgo en las variables sociodemográficas como edad, sexo, escolaridad, ocupación y estar en prisión; clínicas como hospitalización, contacto con infectados, ausencia de vacuna BCG, comorbilidades crónicas, malnutrición, coinfección VIH, cavitación como hallazgo radiológico y microbiologías como infección por el genotipo Beijing y adherencia terapéutica. En cuanto a la evaluación de medicamentos se incluyeron 1880 casos y 5291 controles que reveló que el consumo previo de antibióticos aumenta la probabilidad de desarrollar resistencia con una medida combinada es de 12 para los no expuestos; en la meta-regresión fue de 16,6 en los estudios de calidad moderada y 5,0 en los de alta calidad metodológica (14).

### 3. Planteamiento del Problema

La TB-MDR es la tuberculosis detectada por cultivo o en nuestro caso PCR en la cual se reporta resistencia in vitro a los fármacos antituberculosos principales isoniazida y/o rifampicina. En los antecedentes se destaca la terapia inadecuada como la principal causa de esta forma de la enfermedad y explicar los factores que conducen a su aparición, la OMS (Organización Mundial de la Salud) (15) destaca numerosos determinantes que afectan el riesgo de desarrollar resistencia. Se prestó especial atención a la situación en la que viven las personas como riesgo social que son personas privadas de la libertad, en situación de calle, utilización de drogas intravenosas y enfatizó en la dosificación de la terapia ya que muchos pacientes presentan un régimen terapéutico inadecuado, dosis inadecuadas, medicamentos inadecuados, poco tiempo para recibir tratamiento, mala calidad de los medicamentos, así como mala adherencia al régimen de tratamiento. A menudo se menciona la prisión como factor de riesgo, la hospitalización prolongada, el alcohol y la presencia de infección por VIH.

La OMS en reporte sobre tuberculosis en el año 2014 determina condiciones que se han asociado con fracaso en el tratamiento para TBC pulmonar (15). Dentro de la revisión se tiene en cuenta antecedentes de comorbilidades metabólicas como diabetes, enfermedades pulmonares como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial crónica y enfermedades mentales como depresión. Otro Ítem de gran relevancia es la historia previa de tratamiento para tuberculosis y la historia previa de incumplimiento (**ver tabla 1**).

Los factores sociodemográficos y población vulnerable tienen alta relevancia ya que presentan mayores tasas de fracaso en el tratamiento para tuberculosis (15,16). Dentro de los que han sido estudiados y tienen validez interna en la población colombiana y ha sido enunciada en

la guía de tuberculosis colombiana publicada en el año 2020 (**ver tabla 2**) ha sido el uso de drogas intravenosas, pertenencia a la población de inmigrantes/solicitantes de asilo, ingresos, alojamiento institucional, enfermedad previa de TB pulmonar, encarcelamiento, contacto con pacientes con TB y condiciones inmunosupresoras diferentes al VIH/SIDA, TB actual y características del servicio de salud.

Tabla 1. Variables asociadas con Tuberculosis con fallo en el tratamiento.

Variable	TB- MDRa(N=31) No (%)	TB- DSb(N=93) No (%)	O (95% IC)	Valor de p según ULRA
Historia previa de tratamiento de TB	16 (51,6)	28 (30,1)	2,65 (1,14-6,16)	0,023
Incumplimiento del tratamiento	10 (32,2)	11 (11,8)	3,84 (1,41-11,11)	0,008
Hipertensión	6 (19,4)	16 (17,2)	1,15 (0,40-3,27)	0,786
EPOC-	6 (19,4)	4 (4,3)	5,34 (1,99-20,40)	0,014
Diabetes	3 (9,7)	10 (10,8)	0,89 (0,22-3,06)	0,866
Depresión y ansiedad	3 (9,7)	3 (3,22)	3,21 (0,61-16,83)	0,167
Todas las comorbilidades	12 (38,7)	27 (39,0)	0,65 (0,28-1,52)	0,317
Experiencia de la estancia hospitalaria a lo largo de la vida	16 (51,6)	28 (30,1)	2,47 (1,08-5,69)	0,033
Experiencia de estar en un entorno congregado a lo largo de la vida	6 (19,4)	12 (12,9)	0,62 (0,21-1,81)	0,381
Buscando ayuda relacionada con la TB en una institución de salud pública	29 (93,5)	80 (86,0)	2,95 (0,51-11,08)	0,278

**Fuente:** Stosic M, Vukovic D, Babic D, Antonijevic G, Foley KL, Vujcic I, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study. 2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-6021-5> (17).

Tabla 2. Grupos de riesgo de tuberculosis resistente.

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Censo o listado censal del año anterior (A)</b>	<b>Sintomáticos respiratorios a captar</b>				
		<b>Meta (B)</b>	<b>Captar en el año (C)</b>	<b>Captar en el trimestre <math>D=(C/4)</math></b>	<b>Captar en el mes <math>E=(D/3)</math></b>	<b>Captar en el día <math>F=(E/30)</math></b>
<b>Habitante de calle</b>	15.000	10%	1.500	375	125*	4*
<b>PPL</b>	7.000	10%	700	175	58*	2*
<b>Grupos étnicos</b>	2.320	10%	232	58	20*	1*
<b>Albergue</b>	300	10%	30	8*	2*	1**
<b>Migrantes, refugiados</b>	<i>Se deberán definir estrategias de búsqueda de sintomáticos respiratorios dependiendo de la vulnerabilidad social y económica.</i>					
<b>Zonas portuarias</b>						

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis–PNPCT. 2020 feb. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf) (17).

La resistencia a los antibióticos está aumentando en todo el mundo a niveles peligrosos. Día tras día están apareciendo y propagándose en todo el planeta nuevos mecanismos de resistencia que ponen en peligro nuestra capacidad para tratar las enfermedades infecciosas comunes convirtiéndose en un gran desafío en la lucha contra la TBC (18). La TB-MDR es un problema mundial de salud pública es causada por la bacteria de la TBC que es resistente al menos a la isoniazida y la rifampicina. La TB-DR se transmite a través del aire de una persona a otra, pero a veces puede desarrollarse cuando la bacteria se vuelve resistente a los medicamentos

utilizados para tratar la TBC como resultado de una mala adherencia o una prescripción incorrecta del tratamiento de la TBC. En muchos países, el tratamiento de la TB-MDR es más de siete veces mayor que el tratamiento de la TBC susceptible y esto puede disuadir la eficacia de los programas de control. Esto se debe a que la TB-MDR implica regímenes costosos de segunda línea dado el tratamiento prolongado. Sin embargo, esto plantea serios desafíos financieros para las familias y los sistemas de salud en su conjunto, especialmente los países en vías de desarrollo con entornos económicamente limitados. Los datos de vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos de la OMS muestran que hay un número creciente de casos de tuberculosis nuevos y previamente tratados en el mundo que tienen rifampicina o tuberculosis multirresistente. Los últimos datos de resultados del tratamiento muestran que más de la mitad de los pacientes con tuberculosis multirresistente/resistente a la rifampicina (MDR/RR-TB) que comienzan el tratamiento tienen éxito, la tasa de mortalidad es del 18 % y los que fracasan en el tratamiento son del 8 %. Sin embargo, el éxito del tratamiento en pacientes con TBC extremadamente resistente a los medicamentos es solo un tercio (19).

La OMS con su estrategia fin a la tuberculosis, que tiene como meta que ningún paciente de tuberculosis ni sus familiares se vean confrontados con gastos catastróficos como resultado de la enfermedad, que es supervisada por los países y la OMS desde la adopción de la estrategia en virtud de la resolución WHA67.1 en 2015, muestra que en el mundo no se ha alcanzado esa meta intermedia fijada para 2020 (19).

Según los resultados de 23 encuestas nacionales sobre los gastos a los que se enfrentan los pacientes de tuberculosis y sus familias, el porcentaje de gastos catastróficos\* oscilaba entre el 13% y el 92%, mientras que el promedio conjunto, ponderado según el número de casos notificados de cada país, era del 47% (IC del 95%: 33%-61%) (19).

Las inversiones en tuberculosis han ayudado a acelerar el progreso hacia los objetivos de desarrollo del Milenio (ODM) a través de las contribuciones directas que se han hecho en el área de la salud materno-infantil, la reducción de pobreza y mitigando las causas principales de muerte en personas que viven con el VIH (20).

Sin un incremento dramático en cuanto a fondos y compromiso político: más de 50 millones de personas desarrollarán una tuberculosis activa más de 10 millones de vidas se perderán por esta enfermedad prevenible y curable; más de 4 millones de ellas serán mujeres, millones de niños quedarán huérfanos innecesariamente, más de 2 millones de casos de tuberculosis multirresistente surgirán y requerirán un cuidado especializado, hay un déficit mundial de casi 3 billones de dólares por año en la lucha contra la TBC (20).

Más de tres cuartas partes de todos los casos de TBC son entre personas de 15 a 54 años las cuales están en plena edad laboral. La TBC es una de las causas principales de la pobreza, pues las personas con TBC muchas veces están demasiado enfermas para trabajar, y ellas y sus familias tienen que pagar por el tratamiento. El Banco Mundial reporta que llevar un control enérgico de la TBC puede resultar en una ganancia económica significativa para países de ingresos medios y bajos. Los países con los mayores casos de TBC en el mundo podrían obtener una ganancia de 10 veces más de lo que gastarían en su diagnóstico y tratamiento si siguieran los lineamientos del Plan Mundial para Detener la Tuberculosis (7).

Lo que se deduce del lema del Día Mundial de la Tuberculosis 2021 “El tiempo corre” es que el tiempo se está acabando para que los líderes mundiales le pongan fin a la TB (21).

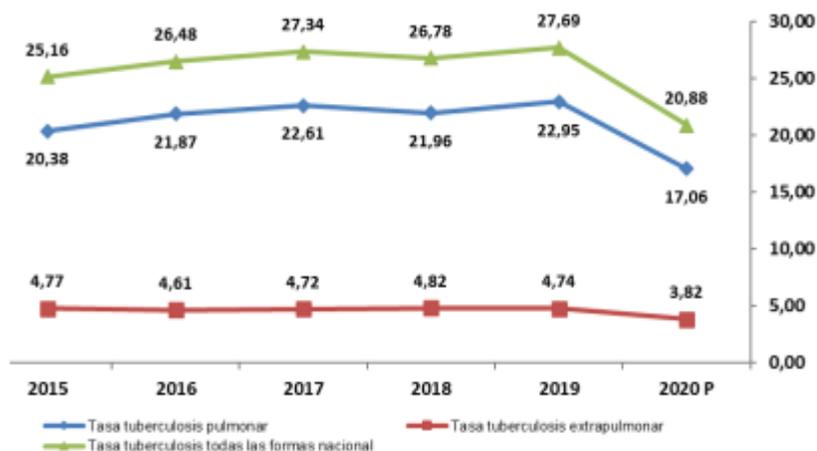
A nivel mundial, se estima que cerca de 10,0 millones de personas enfermaron con TB en 2019, de los cuales el 56 % era hombre, el 12 % niños (<15 años) y en general el 8,2 % de las personas con tuberculosis vivía con el VIH. Los países que ocupan los ocho primeros lugares, en

términos de número de casos mundiales en 2019 son: India, Indonesia, Filipinas, China, Nigeria, Pakistán, Sudáfrica y Bangladesh (21).

En Colombia, en el 2020 se enfermaron 11 390 personas, de las cuales 10 632 fueron casos nuevos, el 65 % fue hombre, el 12,5 % menor de 15 años y el 12,8 % de las personas afectadas con tuberculosis tenía coinfección con VIH. Tenían residencia en mayor proporción, en las entidades territoriales de: Antioquia (20,4 %), Bogotá (8,6 %), Cali (7,7 %), Santander (5,0 %), Barranquilla (4,6 %) y Valle del Cauca (4,5 %). En promedio en los últimos 5 años, se han presentado 1 077 fallecidos por año a causa de tuberculosis (21).

Con corte a 2020 (preliminar), en el país la tasa de incidencia de tuberculosis de todas las formas está en 20,88 por 100 000 habitantes y ha presentado una reducción de 6,81 en comparación con el 2019, donde se encontraba en 27,69 por 100 000 habitantes. El tipo de tuberculosis con mayor incidencia es la pulmonar con una tasa de 17,06 por 100.000 habitantes y ha presentado una reducción de 5,89 comparado con el 2019. La tuberculosis extrapulmonar con una tasa de 3,82 por 100.000 habitantes ha presentado una reducción de 0,92 comparada con el año anterior (21) (**figura 1**).

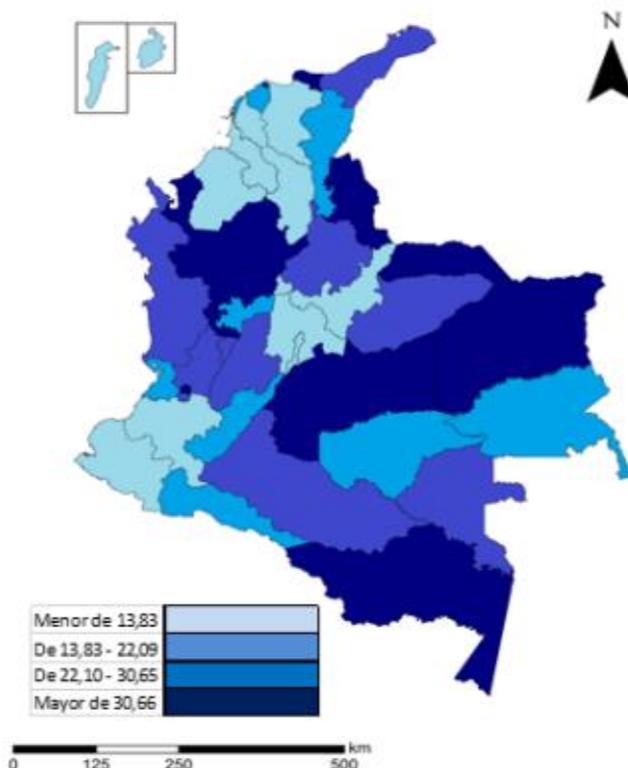
Figura 1. Incidencia de tuberculosis, Colombia, 2015 a 2020



Fuente: INS. Boletín Epidemiológico Semanal. Comportamiento de la vigilancia de Tuberculosis, Colombia (2020) [Internet]. Gov.co. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_11.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_11.pdf) (21).

Las entidades territoriales con mayor tasa de incidencia son: Arauca (43,15 por 100 000), Barranquilla (39,61 por 100.000), Meta (38,52 por 100.000), Risaralda (35,47 por 100 000) y Santa Marta (32,43 por 100 000). Las entidades territoriales con menor tasa de incidencia son Nariño (5,13 por 100.000), Boyacá (6,99 por 100 000), San Andrés (7,53 por 100.000), Sucre (8,61 por 100 000) y Bolívar (9,99 por 100 000) (17) (**figura 2**)

Figura 2. Incidencia de tuberculosis por entidad territorial de residencia, Colombia, 2020.



Fuente: INS. Boletín Epidemiológico Semanal. Comportamiento de la vigilancia de Tuberculosis, Colombia (2020) [Internet]. Gov.co. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_11.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_11.pdf) (21).

A nivel local, el Huila se ubica en zona de incidencia intermedia de tuberculosis con una cifra de alrededor de 27,1 casos por cada 100.000 habitantes; con una incidencia de 22,4 casos por cada 100.000 habitantes según lo reportan los boletines epidemiológicos del instituto nacional de salud y en la actualidad se siguen reportando alrededor de 12.000 casos anuales. En nuestro medio es importante la asociación entre tuberculosis y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH por sus siglas en español) (21).

Con base en el anterior abordaje de la literatura científica nos surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a el desarrollo de tuberculosis

multidrogoresistente en pacientes con diagnóstico de tuberculosis, en el hospital universitario de Neiva en un periodo de tiempo que va desde el 1 de enero del 2021 al 31 de diciembre de 2021?

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

Determinar los factores de riesgo asociados a el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente en la población mayor de 18 años en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (Huila) en un periodo de tiempo que va desde el 1 de enero del 2021 hasta el 31 de diciembre de 2021.

### 4.2. Objetivos específicos

- Determinar las características sociodemográficas asociadas al desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente.
- Identificar la presencia de comorbilidades asociadas a la multidrogoresistencia en tuberculosis.
- Determinar si el haber recibido tratamiento previo para tuberculosis es un factor para el desarrollo de la multirresistencia.
- Establecer si características dentro de la evolución de la enfermedad tales como cavitaciones pulmonares se asocia al desarrollo de la multidrogoresistencia.

## 5. Marco Teórico

### 5.1. Definiciones Tuberculosis

#### *5.1.1. Sintomático Respiratorio*

- Población general: toda persona que presente tos y expectoración por más de 15 días.
- Personas con VIH o inmunosupresión: se considerará sintomático respiratorio a quien presente tos con o sin expectoración, fiebre, pérdida de peso, o sudoración nocturna, de cualquier tiempo de duración.
- Poblaciones vulnerables (privados de la libertad, grupos étnicos, habitantes de calle, migrantes, trabajadores de la salud, población rural o rural dispersa): el criterio será tos y expectoración por más de 15 días; sin embargo, cuando exista difícil acceso a la atención en salud, podrá tomarse un tiempo menor a 15 días cuando exista presunción de la enfermedad.
- Niños menores de 15 años: los síntomas clínicos más relevantes para sospechar tuberculosis son tos con o sin expectoración por más de 15 días, fiebre mayor de > 8 días, pérdida o no ganancia de peso en los tres meses precedentes, disminución del nivel de actividad o juego, e historia de contacto con un adulto con tuberculosis.

5.1.2. *Tuberculosis Presuntiva.* Persona con síntomas o signos sugestivos de tuberculosis identificados a partir de una valoración médica. Son los casos conocidos anteriormente como con sospecha de tuberculosis, pacientes sintomáticos respiratorios: el profesional de medicina podrá definir la presunción de la enfermedad fundamentado en síntomas o signos como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, astenia, adinamia u otras manifestaciones sugestivas, así no se cumplan los criterios de una persona sintomática respiratoria.

### 5.1.3. *Caso de Tuberculosis*

5.1.3.1. Clínicamente confirmado: caso diagnosticado por un profesional de la medicina, quien ha decidido darle un ciclo completo de tratamiento antituberculoso, con pruebas bacteriológicas negativas. Con cuadro clínico sugestivo anomalías en exámenes radiográficos, histopatología sugestiva, nexo epidemiológico (contacto con un caso de tuberculosis confirmado)

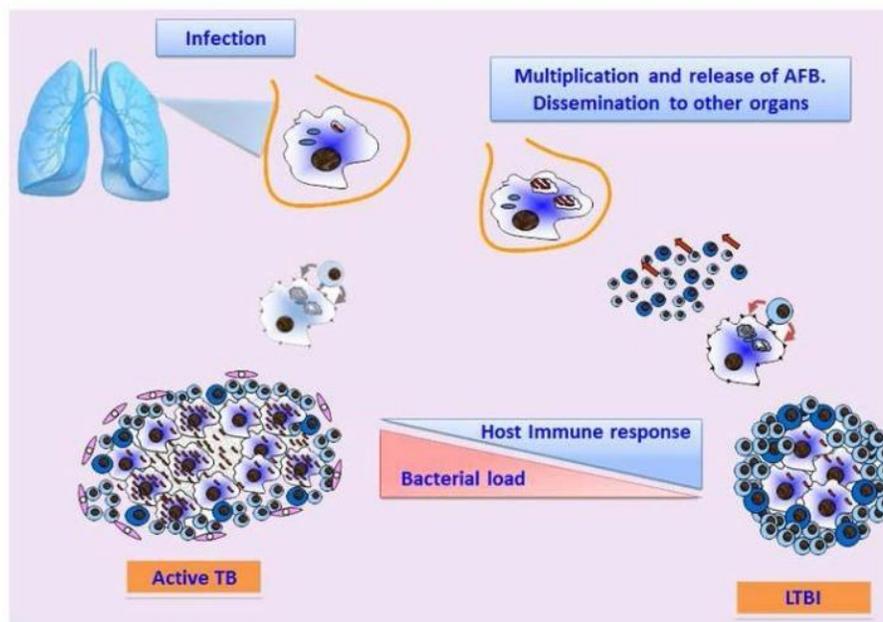
5.1.3.2. Bacteriológicamente Confirmado: Aquel caso que se configura por el resultado positivo para alguna de las pruebas de laboratorio como baciloscopia (coloración directa de la muestra), cultivo en medio líquido o prueba molecular (17).

## 5.2. Patogénesis de la Tuberculosis

La infección por *Mycobacterium Tuberculosis* se produce cuando unos pocos bacilos tuberculosos dispersos en el aire de un paciente con TB pulmonar activa llegan a los alvéolos del

huésped. Aquí, Mtb es rápidamente fagocitado por los macrófagos alveolares profesionales que, en la mayoría de los casos, pueden eliminar las bacterias entrantes gracias a la respuesta inmunitaria innata (**Figura 3**) (26).

Figura 3. Patogénesis de la tuberculosis



Fuente: Urdahl KB, Shafiani S, Ernst JD. Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis. *Mucosal Immunol [Internet]*. 2011;4(3):288–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.10> (26).

Si el bacilo puede sobrevivir a esta primera línea de defensa, comienza a replicarse activamente en los macrófagos y se difunde a las células cercanas, incluidas las epiteliales y endoteliales, alcanzando en pocas semanas de crecimiento exponencial una elevada carga bacteriana (27). Durante estos primeros pasos de la infección, Mtb puede difundirse a otros órganos a través de los linfáticos y por diseminación hematológica, donde puede infectar a otras células (28). A partir de entonces, una vez que la respuesta inmunitaria adaptativa se pone en

marcha, la migración al lugar de la infección primaria de neutrófilos, linfocitos y otras células inmunitarias forman un infiltrado celular que posteriormente asume la estructura típica de un granuloma (29). Los componentes fibróticos cubren el granuloma, que se calcifica de forma que los bacilos permanecen encapsulados en su interior y protegidos por la respuesta inmunitaria del huésped. Se pensaba que esta lesión primaria, denominada clásicamente complejo de Ghon (30), era el "santuario" de Mtb durante la infección latente, y que los bacilos persistían en un estado latente, no metabólicamente activo, durante años, décadas o, con mayor frecuencia, durante toda la vida. En este escenario, cuando, durante la infección latente, por razones desconocidas, los bacilos comenzaran a replicarse dentro de esta lesión primaria, se produciría la enfermedad activa (31).

La expresión radiológica de este proceso es el denominado complejo primario de Ghon (o de Ranke), conjunto formado por un área de neumonitis acompañado de linfangitis y de una adenopatía hilar que puede llegar a calcificarse al cabo de los años. Una vez alcanzado el drenaje linfático, el bacilo llega a la sangre, diseminándose por vía hematológica al resto de órganos. Esta diseminación hematológica suele ser silente desde un punto de vista clínico y origina la activación de una segunda línea de defensa constituida por la inmunidad adaptativa o específica, mediada fundamentalmente por linfocitos T-CD4. Una vez activados, estos linfocitos adquieren una polarización Th1, migran hasta los tejidos donde se ha asentado el bacilo y liberan diversas citocinas (entre las que destaca el interferón- $\gamma$  y la IL-12) que favorecen, a su vez, la migración de los macrófagos al sitio de infección y su transformación en células epitelioides y células gigantes multinucleadas (7).

Finalmente, este proceso da lugar a la formación de granulomas que, en esencia, permiten mantener "contenido" (en fase de latencia) al bacilo gracias al desarrollo de una reacción de

hipersensibilidad celular o de tipo IV. Si bien la micobacteria puede sobrevivir en el interior del granuloma y de los macrófagos que lo integran durante años, su crecimiento y actividad metabólica se ven inhibidos por las condiciones de baja concentración de oxígeno y pH ácido, permaneciendo así en estado latente durante años o, en la mayor parte de los casos (90%), toda la vida del sujeto (7).

La enfermedad producida por *M. tuberculosis* (o tuberculosis activa) tiene lugar habitualmente una vez que los bacilos que permanecían latentes en el interior de los granulomas se reactivan, coincidiendo normalmente con una alteración de los mecanismos de respuesta inmunológica. Esta reactivación puede tener lugar en órganos distintos al pulmón (formas extrapulmonares de tuberculosis) y, si la situación de inmunosupresión es grave, producir una infección generalizada en forma de tuberculosis miliar. La infección por VIH constituye actualmente el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa y, a su vez, la tuberculosis supone la enfermedad definitoria de sida (evento C de la clasificación de los CDC) más frecuente en nuestro medio. Aunque la reactivación pueda tener lugar al cabo de décadas (como en sujetos de edad avanzada que se infectaron en la juventud), conviene recordar que la mayoría de los casos de enfermedad tuberculosa ocurren a lo largo de los 2 primeros años siguientes a la primoinfección. Por este motivo, los conversores recientes tienen un riesgo especialmente elevado de progresar a una enfermedad activa. Se estima que, en términos globales, sólo el 10% de los pacientes con infección latente por *M. tuberculosis* desarrollarán una enfermedad activa en algún momento a lo largo de su vida (7).

#### 5.2.1. Clasificación según la resistencia a medicamentos (17):

- Monorresistencia: resistencia a sólo un medicamento antituberculoso de primera línea.

- Polirresistencia: resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea (que no sea isoniacida y rifampicina a la vez).
- Multidrogorresistencia (TBMDR): resistencia in vitro a isoniacida y rifampicina simultáneamente o combinada con otros fármacos antituberculosos.
- Extensamente resistente (TBXDR): es un caso con multidrogorresistencia, que es resistente a una fluoroquinolona y al menos a uno de los medicamentos inyectables de segunda línea. Esta definición operará en el Programa hasta que la OMS lo define, dada la supresión de los medicamentos inyectables del esquema de manejo.
- Resistencia a la rifampicina (TBRR): incluye cualquier resistencia a la rifampicina, detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos, es decir, puede ser un caso de monorresistencia, polirresistencia, multidrogorresistencia o extensamente resistente.

#### 5.2.2. Clasificación basada en la historia del tratamiento (17):

- Caso nuevo: nunca ha tenido TB o ha recibido menos de un mes de tratamiento.
- Caso previamente tratado: ha recibido más de un mes de tratamiento para TB.
- Reingreso tras recaída: quien ya había sido declarado curado, llevaba dos baciloscopias negativas. Paciente que ha sido previamente tratado por TB, fue declarado curado o tratamiento terminado al final de su último ciclo de tratamiento, y ahora es diagnosticado con un episodio recurrente de TB (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de TB causado por reinfección).
- Reingreso tras fracaso: Paciente previamente tratado por TB, cuyo tratamiento fracasó.

- Recuperado tras pérdida de seguimiento: Paciente que ha sido tratado previamente por TB y declarada pérdida al seguimiento al final de su tratamiento más reciente.
- Otros pacientes previamente tratados: son aquellos que han sido previamente tratados por TB, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado.

### 5.2.3. Clasificación basada en el resultado del tratamiento (tabla 3) (17).

Tabla 3. Resultados del tratamiento de personas afectadas por tuberculosis sensible.

<b>Resultado</b>	<b>Definición</b>
<b>Curado</b>	<i>Persona afectada por tuberculosis pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior por lo menos con un mes de diferencia.</i>
<b>Tratamiento terminado</b>	<i>Persona afectada por tuberculosis que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia que demuestre que la baciloscopia o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior, fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron o porque los resultados no están disponibles.</i>
<b>Fracaso</b>	<i>Persona afectada por tuberculosis cuya baciloscopia o cultivoD de esputo es positivo en el mes 4 o posterior durante el tratamiento E,F,G.</i>
<b>Fallecido</b>	<i>Persona afectada por tuberculosis que muere por cualquier razón antes de comenzar el tratamiento o durante su curso.</i>
<b>Pérdida en el seguimiento</b>	<i>Persona afectada por tuberculosis que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 1 mes o más.</i>

<b>No evaluado</b>	<i>Persona afectada por tuberculosis a quien no se le ha asignado un resultado de tratamiento. Incluye los casos «transferidos» a otra IPS (sin seguimiento) y también los casos cuyo resultado del tratamiento es desconocido por la IPS que reporta el dato.</i>
<b>Tratamiento exitoso</b>	<i>La suma de curados y tratamientos terminados.</i>

*Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT [Internet]. 2020 feb. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf) (17).*

### 5.3. Diagnóstico de la tuberculosis

#### 5.3.1. Criterio microbiológico

El diagnóstico de las tuberculosis se logra mediante las técnicas microbiológicas actuales: aislamiento en cultivo o métodos moleculares. La confirmación del estudio microbiológico es primordial para el tratamiento e ingreso del caso al programa nacional de tuberculosis.

- Prueba de sensibilidad fenotípica: esta se efectúa en medios de cultivo líquido, para evaluar si en presencia los medicamentos antituberculosos afectan o no el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Prueba de sensibilidad genotípica: se hace mediante pruebas moleculares para la detección de ADN del *Mycobacterium tuberculosis* e identificar las mutaciones que identifican la resistencia a medicamentos antituberculosos.

5.3.1.1. Baciloscopia seriada de esputo. Esta prueba consta de la recolección de muestras de esputo de tipo mucopurulentas espesas y mucoides, procedentes del árbol traqueo bronquial del individuo sintomático respiratorio. Esta se basa en la propiedad de ácido-resistencia de las micobacterias de unir a su pared celular la fucsina aun con la acción de decolorantes basados en ácido y alcohol. La baciloscopia debe ser procesada antes de 24 horas y se considera positiva cuando la muestra contenga como mínimo entre 5.000 a 10.000 bacilos por  $\text{mm}^3$  y su sensibilidad dependerá de la calidad de la muestra e inmunidad de la persona.

5.3.1.2. Inducción de esputo. Esta técnica se considera cuando el individuo tiene dificultad para expectorar o hay ausencia de expectoración, la cual consiste en fluidificar las secreciones mediante nebulización con solución hipertónica 3-5% por 15 minutos y facilitar su drenaje postural.

5.3.1.3. Lavado gástrico. Este tiene como objetivo detectar bacilos en el esputo ingerido en individuos que no son capaces de expectorar, este presenta unas limitaciones ya que se cuenta con poca cantidad de bacilos, por lo cual, siempre se debe realizar cultivo líquido y prueba molecular.

5.3.1.4. Pruebas de detección molecular. Estas pruebas se fundamentan en la detección de componentes específicos del ADN del complejo *Mycobacterium tuberculosis* por reacción en cadena polimerasa (PCR) en tiempo real, con resultados en dos horas. Esta permite identificar de manera simultánea, mutaciones genéticas que confieren resistencia a fármacos antituberculosos con una sensibilidad de 68 y 88% y una especificidad del 98%. Debido a que

esta consiste en detectar la identificación del complejo *M. tuberculosis* y determinar su sensibilidad a fármacos; se usa como diagnóstico de elección en casos especiales, como personas previamente tratadas, niñas o niños menores de 15 años, poblaciones vulnerables o individuos con VIH o inmunosupresión.

Dentro de estas se encuentran las pruebas LIPA (line probe assay) o sistema de amplificación de ácidos nucleicos e hibridación con sondas inmovilizadas y dispuestas en línea sobre tiras. Mediante muestra directa, da una sensibilidad del 95,7 a rifampicina, 95,8% a isoniazida y 95,3% para TB-MDR; y realizado mediante cultivo tiene una sensibilidad del 100% en rifampicina, 97,5% a isoniazida y 96,9% a TB-MDR.

5.3.1.5. Cultivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Este método con cultivo líquido, permite la identificación de entre 10 a 100 bacilos/ mm<sup>3</sup> en una muestra de esputo, tiene una sensibilidad entre el 90 y 96% con un tiempo de detección de entre 2 a 3 semanas. A través de este método de cultivo líquido, se aumenta el diagnóstico de la tuberculosis del 15 al 20% del total de casos, y entre un 20 y 30% en la tuberculosis pulmonar (17).

5.3.2. *Criterio clínico*. En el criterio clínico se tendrá en cuenta que los síntomas y signos que son sugestivos de la tuberculosis van a depender del o de los órganos que estén siendo afectados. En el caso de la tuberculosis pulmonar se debe sospechar si hay síntomas respiratorios, mientras que en la tuberculosis extrapulmonar se sospechara en la presencia de hematuria, diarrea persistente, signos meníngeos, úlcera crónica de la piel, esterilidad, cambio en el comportamiento, artritis crónica, mal de Pott, hepatoesplenomegalias, adenopatías, entre otras.

5.3.2.1. Radiografía de tórax y otros estudios imagenológicos. Es considerada esencial para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, para realizarla se deben tomar proyecciones postero-anterior (PA) y lateral. Esta aumenta la probabilidad diagnóstica y complementa las pruebas microbiológicas. Esta correlación clínico-radiográfica tiene un elevado valor diagnóstico y define los estudios complementarios para cada caso mediante un análisis clínico, epidemiológico y microbiológico.

La tomografía de alta resolución de tórax también tiene un alto valor diagnóstico en los individuos con patología o tratamientos inmunosupresores como VIH/SIDA, trasplantados, terapia biológica, niños, entre otros.

En el caso de que sea sospecha de tuberculosis extrapulmonar los estudios imagenológicos se pueden realizar de manera simultánea o previa al estudio bacteriológico, dependiendo de lo que indique el médico tratante.

5.3.2.2. Nexo epidemiológico. Estar expuesto o ser contacto de un caso confirmado de tuberculosis bacilífera hace positivo este criterio (signo de combe positivo).

5.3.2.3. Estudio histopatológico. Es un criterio diagnóstico de tuberculosis cuando en la biopsia de cualquier tejido hay presencia de granulomas con necrosis de caseificación y Ziehl-Neelsen positivo. En el caso de que no se pueda demostrar la tuberculosis histopatológicamente o microbiológicamente, se debe recurrir a métodos diagnósticos complementarios dependiendo de la evaluación clínica de cada caso.

5.3.2.4. Prueba tuberculina. Esta prueba permite la identificación de la tuberculosis latente debido a que la tuberculina es un derivado proteico purificado (PPD), sintetizado a partir de una proteína del *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculina se aplica intradérmica 0.1ml, en el tercio superior de la cara externa del antebrazo con su lectura a las 48-72 horas, mediante la medición del diámetro de induración con una regla en milímetros. Esta no es una prueba de diagnóstico para tuberculosis activa, pero permite apoyar el diagnóstico clínico y debe ser usada en población de alto riesgo de contraer tuberculosis.

5.3.2.5. Ensayo liberación interferón. Esta prueba se realiza en sangre y permite identificar con una mayor sensibilidad la tuberculosis latente; se diferencian el IGRAS y el TB SPOT. En esta se necesita una sola visita del individuo y los resultados se dan entre 24-48 horas, no genera falsos positivos relacionado con la vacunación de BCG; sin embargo, su uso no reemplaza la prueba de tuberculina.

5.3.2.6. Adenosina deaminasa (ADA). Esta prueba es útil para el diagnóstico de tuberculosis el líquido pleural, meníngeo y otras serosas. Siempre debe ir acompañada de un cultivo en medio líquido del tejido afectado obtenido a partir de una biopsia. Los valores de referencia de la determinación ADA son: líquido pleural mayor de 32u/l a 37°C es compatible con tuberculosis pleural; y el líquido cefalorraquídeo mayor de 5u/l a 37°C es compatible para tuberculosis meníngeo (17).

#### 5.4. Tratamiento de la tuberculosis

*5.4.1. Tratamiento de primera línea.* Toda persona con tuberculosis confirmada por clínica o microbiológica debe recibir tratamiento y atención integral, lo cual incluye la prescripción, suministro, supervisión y seguimiento del caso. El tratamiento estándar para la TB pulmonar comprende 2 meses de terapia cuádruple con rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E), seguidos directamente de 4 meses adicionales de administración dual de (R) e (H) (**ver tabla 4**). En la fase de continuación para las personas con un peso entre 30-39 kg puede utilizarse la presentación RH 150/75 mg o RH 150/150 mg de manera diaria, ya que no supera las dosis diarias máximas permitidas de isoniacida (17).

Tabla 4. Tratamiento farmacológico de la tuberculosis.

Rango de peso en Kg	Número de tabletas	
	Fase intensiva diaria, lunes a sábado (56 dosis)	Fase de continuación diaria, lunes a sábado (112 dosis)
	RHZE 150/75/400/275mg	RH 150/75 mg
25-39	2	2*
40-54	3	3
55kg o más	4	4

*Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT [Internet]. 2020 feb. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf) (17).*

El tratamiento quirúrgico de la tuberculosis estará restringido a casos particulares en los cuales a juicio del especialista tratante este sea complemento a la terapéutica médica. En situaciones complejas tales como lesiones fibro cavitarias localizadas con bacilos persistentemente positivos en el esputo o casos de TB con hemoptisis o lesiones extensas, la cirugía puede tener algún valor terapéutico (17).

*5.4.2. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos.* La mayoría de medicamentos antituberculosos no causan reacciones adversas, sin embargo, hay una prevalencia de toxicidad que varía entre un 2 y 28%, teniendo en cuenta que la pirazinamida, isoniazida y rifampicina se asocian a hepatotoxicidad. La mayoría de los efectos adversos, son más leves, como efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos) o exantema, frecuentemente los síntomas hepatotóxicos inician durante los primeros dos meses de tratamiento, pero pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Por consiguiente, la elevación de transaminasas y bilirrubinas van requerir la interrupción temporal del tratamiento y reintroducirse de una manera escalonada. La suspensión de medicamentos se considera cuando la aspartato aminotransferasa (AST) se eleva 3 veces de su valor normal asociado a síntomas, cuando la alanina aminotransferasa (ALT) se eleva 5 veces su valor normal en ausencia de síntomas, bilirrubina total mayor a 2mg/dl o cuando hay reacciones dermatológicas severas (17).

En caso de identificar reacciones adversas asociadas a toxicidad medicamentosa, deberá considerarse el uso de un tratamiento alternativo transitorio desprovisto de hepatotoxicidad en casos en que la suspensión del tratamiento comprometa la vida de la persona, como el caso de meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar o falla respiratoria asociada a tuberculosis; de lo contrario se recomienda la suspensión y el inicio escalonado del tratamiento (17) (**ver tabla 5**).

Tabla 5. Inicio escalonado de tratamiento tras suspensión por hepatotoxicidad.

<i>DIA</i>	<i>Medicamento</i>	<i>Dosis/mg</i>	<i>Medicamento</i>	<i>Dosis/mg</i>	<i>Medicamento</i>	<i>Dosis/mg</i>
	2		3		4	
1	Rifampicina	150				
2	Rifampicina	150				
3	Rifampicina	300				
4	Rifampicina	600				
5	Rifampicina	600	isoniacida	100		
6	Rifampicina	600	Isoniacida	100		
7	Rifampicina	600	Isoniacida	200		
8	Rifampicina	600	Isoniacida	300		
9	Rifampicina	600	Isoniacida	300	pirazinamida	400
10	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	400
11	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	800
12	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	800
13	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	1200
14	Rifampicina	600*	isoniacida	300*	pirazinamida	1200*

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del

Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT [Internet]. 2020 feb. Disponible en:

[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf) (17).

Una vez que los niveles de transaminasas han vuelto a la normalidad con un valor menos de 2 veces del valor normal, se puede reintroducir el esquema antituberculoso uno por uno, lo que permite identificar el fármaco responsable de la toxicidad en el paciente dado, mediante un control hepático dos veces a la semana y un seguimiento estricto (17).

5.4.3. *Tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa en situaciones clínicas particulares.* En estas condiciones clínicas específicas el médico tratante debe escoger el esquema de tratamiento más adecuado e integral.

5.4.3.1. Tuberculosis y embarazo (17): Es el mismo de la mujer no embarazada usando fármacos antituberculosos de primera línea debido a su seguridad y disminución de complicaciones obstétricas, maternas y fetales; se debe llevar estricto seguimiento por obstetricia y de control de función hepática durante la gestación y postparto. Se recomienda tener precaución con la pirazinamida ya que hay muy poca información sobre los efectos que puede causar en el feto.

5.4.3.2. Tuberculosis y diabetes (17): En este caso se recomienda que durante las primeras dos semanas de tratamiento se hospitalice el paciente para evitar las posibles descompensaciones por glucemia, se recomiendan controles bacteriológicos durante y al finalizar el tratamiento, así mismo control radiológico antes y después del tratamiento. El esquema recomendado es el mismo que las personas sin diabetes, pero adicionando piridoxina 100 mg diarios para prevenir la neuritis periférica.

5.4.3.3. Tuberculosis y enfermedad hepática (17): El esquema en enfermedad hepática se debe guiar basándose en la función hepática, la cual va a ser medida mediante la escala child pugh dependiendo de la puntuación obtenida. Lo que se debe hacer en estos casos es ajustar el esquema antituberculoso disminuyendo los fármacos hepatotóxicos dependiendo del grado de severidad y monitorizar las alteraciones que se pueden generar desde el inicio del

tratamiento. En la clasificación child A, el número de hepatotóxicos recomendados son 2 y los medicamentos preferidos incluyen rifampicina, isoniazida y etambutol, en este esquema implica una extensión del tratamiento de nueve meses. En la child B, el número de hepatotóxicos recomendados es 1 y los medicamentos preferidos incluyen rifampicina, levofloxacin y etambutol, en este se recomienda extender el esquema de tratamiento durante un año. En la clasificación child C, no se recomienda ningún hepatotóxico y los medicamentos preferidos incluyen etambutol, levofloxacin, moxifloxacin, amikacina, kanamicina, cicloserina, en este el esquema de tratamiento debe durar al menos dieciocho meses.

5.4.3.4. Tuberculosis e insuficiencia renal (17): En este caso no hay que ajustar la dosis de isoniazida y rifampicina, pero sí de etambutol y pirazinamida. El tratamiento en estos dos últimos se da la misma dosis de kg/día, pero cambia de 24 horas a 48 horas, o sea 3 veces a la semana; cuando la depuración de creatinina es menor a 30 ml/min, se debe vigilar la probabilidad de toxicidad por el etambutol.

5.4.4. *Tuberculosis resistente a isoniacida con sensibilidad a rifampicina.* En esta se incluyen los casos de monorresistencia a isoniacida y polirresistencia a isoniacida con etambutol o pirazinamida, pero que tengan sensibilidad a rifampicina. Las recomendaciones de tratamiento en los distinto escenarios se encuentran en la siguiente tabla (**ver tabla 6**).

Tabla 6. Recomendaciones para el tratamiento de casos con monorresistencia o polirresistencia que incluya la isoniacida y sea sensible a la rifampicina.

Patrón de resistencia	Régimen sugerido según el momento del diagnóstico del perfil de resistencia			Observaciones
	Durante el 1er mes de la fase intensiva	Durante el 2do mes de la fase intensiva	Durante la fase de continuación	
H	RHZE + levofloxacina por 6 meses a partir del inicio de esta fluoroquinolona	Continuar RHZE hasta completar 6 meses de tratamiento dependiendo de la evolución clínica y bacteriológica.	Si al tercer mes se identifica la resistencia de isoniacida se recomienda reiniciar	Se recomienda utilizar la fluoroquinolona únicamente si se conoce la resistencia a isoniacida, antes de iniciar el tratamiento, o si lleva menos de un mes con los medicamentos de primera línea (RHZE). La inadecuada indicación de la fluoroquinolona pone en riesgo la amplificación y puede generar casos de resistencia más complejos, por lo tanto, se deberá realizar un análisis individualizado del caso y bajo orientación posible un CERCET.
H Y Z			RHZE por 6 a 9 meses efectuando evolución clínica y bacteriológica	
H Y E				

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT [Internet]. 2020 feb. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf) (17).

5.4.5. *Tuberculosis multidrogorresistente y resistente a rifampicina.* En estos casos se recomienda preferir esquemas estandarizados, teniendo en cuenta que siempre se debe adaptar un esquema terapéutico individual a cada caso, existen esquemas cortos que van de 9 a 12 meses de

duración y esquemas largos que van de 18 a 20 meses. En los niños, adolescentes y adultos se debe evitar el uso de medicamentos inyectables de segunda línea y si se llegasen a usar deben contar con una prueba previa de sensibilidad y se debe usar un esquema corto.

5.4.5.1. Esquema largo para tuberculosis MDR/RR. La OMS agrupa los medicamentos dependiendo de la prioridad para ser incluidos en el esquema terapéutico largo para tratar la TB MDR/RR (**ver tabla 7**). Hay que tener en cuenta que los medicamentos imipenem-cilastatin se deben usar juntos y que el uso de capreomicina y kanamicina no se recomienda ya que aumento el riesgo de fracaso de tratamiento. Según la evidencia científica reciente se recomienda un esquema terapéutico combina 4 medicamentos, de los cuales se prioriza que 3 deben ser clase A; si solo se puede usar 1 o 2 medicamentos de clase A, se deben incluir 2 clase B; y si no se logra completar los 4 medicamentos con las clases A y B, se deben agregar los de clase C (17).

Tabla 7. Clasificación de los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento largos para la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina.

Clase	Medicamentos	Abreviaturas
A. Medicamentos para ser priorizados	Levofloxacina/	Lfx / Mfx
	Moxifloxacina	Bdq
	Bedaquilina	Lzd
	Linezolid	
B. Medicamentos para adicionar	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina /	Cs/Trd
	Terizodona	
C. Medicamentos para complementar los esquemas y cuando no se pueden usar medicamentos de los grupos A y B	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem-	Lpm-
	cilastatin/meropenem	Cln/Mpm
	Amikacina	Am(S)
	(Estreptomina)	Eto/Pto
	Etionamida /	PAS
	Protionamida	
	Acido paraminosalicilico	

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT [Internet]. 2020 feb. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf) (17).

En estos nuevos esquemas terapéuticos hay que priorizar los medicamentos de administración oral y se debe tener en cuenta los fármacos usados previamente, perfil de

resistencia del lugar de procedencia, resultados de la prueba de sensibilidad a fármacos y comorbilidades. En la siguiente tabla se describen las dosis diarias indicadas de los medicamentos de segunda línea (**ver tabla 8**). El esquema largo para TB MDR/RR en adultos y mayores de 6 años: 6 meses Lfx-Lzd-Bdq-Cfz — 12 a 14 meses Lfx-Lzd-Cfz (17).

Tabla 8. Dosis diarias de medicamentos en los esquemas recomendados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina.

Medicamento	Grupo de peso		
	Menos de 30kg	De 30 a 50 kg	Mayor a 50 kg
levofloxacina	15 – 20 mg/kg	750 mg	1000 mg
Moxifloxacina	400mg	600 mg	800 mg
Bedaquilina *	400mg diarios por las primeras 2 semanas luego 200 mg tres veces por semana hasta las 22 semanas.		
Linezolid*	600 mg		
Clofazimina	50 mg	100 mg	100 mg
Cicloserina	500 mg	500 mg	750 mg
Etambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Delamanid*	100 mg		
Pirazinamida	1000mg	1400 mg	2000 mg
Isoniacida en altas dosis	300 mg	400 mg	600 mg
Etionamida	250 mg	500 mg	750 mg
Amikacina **	15 – 20 mg por kilogramo de peso (máximo 1g)		

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT [Internet]. 2020 feb. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf) (17).

5.4.5.2. Esquema corto para tuberculosis MDR/RR. Este esquema solo está indicado en los casos de TB MDR/RR que no hayan sido tratados anteriormente con fármacos de segunda línea y que se ha descartado la resistencia a fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea. El esquema corto para TB MDR/RR: 4 a 6 meses Am-Mfx-Eto-Cfz-Z-H-E — 5 meses Cfz-Z-E (17).

5.4.6. *Tuberculosis latente*. Las dosis recomendadas para la TB latente en `personas inmunocompetentes y con buena adherencia al tratamiento son las indicadas en la siguiente tabla (**ver tabla 9**). Hay que tener en cuenta que la terapia preventiva con isoniacida, no aumentara el riesgo de resistencia a isoniacida en el caso de que se haya detectado tuberculosis activa, por lo cual esto no debe constituir una barrera de acceso a la profilaxis (17).

Tabla 9. Dosis de medicamentos recomendados para los esquemas de tratamientos para la tuberculosis latente.

Esquema	Duración	Dosis por kg de peso	frecuencia	Dosis máxima
Isoniacida en monoterapia	6 meses	Niños*: 10mg (rango 7 – 15 mg) Adultos: 5 mg	Diaria (auto administrada con seguimiento mensual)	300mg
Isoniacida más Rifapentina* (12 dosis)	3 meses	Isoniacida: Edad 2 – 11 años: 25 mg+ Edad > 12 años: 15 mg Rifapentina: Según peso corporal: 10.0-14.0 kg=300mg      14.1- 25.0 kg=450mg      25.1- 32.0 kg =600mg      32.1-50.0 kg=750mg      >50kg= 900mg	Semanal (supervisada)	Isoniacida: 900mg Rifapentina: 900mg

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT [Internet]. 2020 feb. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf) (17).

## 6. Hipótesis

Según la literatura revisada encontramos que los factores de riesgo más importantes estarán en el ámbito farmacológico donde el uso previo de medicamentos antituberculosos, comorbilidades como el VIH que cada vez es más frecuente en parte por el subregistro en el diagnóstico por lo que la coexistencia de las dos entidades puede favorecer a mayores tasas de morbilidad y mortalidad, la condición de ingreso como recaída e historia de abandono de tratamiento y hábitos como la farmacodependencia, se encontraran asociados de una manera significativa en el desarrollo de la tuberculosis farmacorresistente en los pacientes del hospital universitario de Neiva.

## 7. Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADOR
EDAD	Años cumplidos del paciente registrado en la historia clínica	Años cumplidos	Razón	% según edad
GÉNERO	Característica genética que diferencia hombre-mujer según su biología	Femenino Masculino	Nominal	% según resultado
ESTRATO	Nivel socioeconómico de la persona indicado por planeación.	1,2,3,4,5,6	Ordinal	% según resultado
PROCEDENCIA/RESIDENCIA	Lugar de origen donde reside una persona	Ciudad Departamento/ Urbano – rural	Nominal	% según resultado
ACTIVIDAD LABORAL	la clase o tipo de trabajo desarrollado, con especificación del puesto de trabajo desempeñado.	Empleado desempleado	Nominal	% según resultado
FARMACODEPENDENCIA	Estado psíquico a veces toxico, resultante de la interacción entre un ser vivo	SI NO	Nominal	% según resultado

	y fármaco.			
TABAQUISMO	Adicción al tabaco provocada, principalmente, por uno de sus componentes activos, la nicotina.	SI NO	Nominal	%según resultado
ANTECEDENTE DE PRIVACION DE LA LIBERTAD.	Tiempo de su vida durante el cual una persona estuvo residiendo en una institución penitenciaria.	SI NO	Nominal	%según resultado
ANTECEDENTE TB	Paciente con antecedente de infección por tuberculosis evidenciado por historia clínica	SI NO	Nominal	%según resultado
COMORBILIDADES CRÓNICAS	Enfermedades de base que padece el paciente por historia clínica y se encuentran confirmada	Diabetes HTA Cáncer EPOC ERC Medicamentos inmunosupresores	Nominal	%según resultado
COINFECCIÓN VIH	se produce cuando una persona vive con VIH y además con TB latente	Positivo o Negativo o	No Nominal	% según resultado

CAVITACIONES PULMONARES	Formación de cavernas o cavidades que se detectan mediante la Rx de tórax.	SI NO	No minal	% según resultado
RESISTENCIA A ISONIAZIDA Y/O RIFAMPICINA	Resistencia reportada por PCR a alguno de los dos fármacos antituberculosos	SI NO	No minal	% según resultado
HISTORIA DE ABANDONO DE TRATAMIENTO	Rechazo a la terapia antituberculosa por parte del paciente.	SI NO	No minal	% según resultado
ANTECEDENTE DE FRACASO DE TRATAMIENTO	Paciente quien es iniciado en un régimen de tratamiento luego de haber tenido falla en un tratamiento previo para TB	SI NO	No minal	% según resultado
CATEGORÍA DE TRATAMIENTO PREVIO	Categoría de tratamiento antituberculoso con el cual el paciente fue previamente tratado.	Medicamentos de primera línea. Medica	No minal	% según resultado

		mentos de segunda línea.		
CASO NUEVO	paciente que nunca ha sido tratado por TB o que ha recibido medicamentos anti tuberculoso por menos de un mes	SI NO	No minal	% según resultado
RECAÍDA TB	Pacientes a quienes los resultados más recientes habían sido “curados o completado” y que posteriormente son diagnosticados con TB.	Mayor 6 meses Menor 6 meses	No minal 6 meses	% según resultado

## 8. Diseño Metodológico

### 8.1. Tipo de estudio

Es un estudio de casos y controles retrospectivo, ya que los datos necesarios para el estudio serán obtenidos de la historia clínica de cada uno de los pacientes con tuberculosis resistente en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, durante el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre de 2021 para determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

### 8.2. Área de estudio

El estudio se realizará en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, ubicado en la ciudad de Neiva, Colombia. Es un centro hospitalario público, presta servicios de salud de alta complejidad, ofrece el mejor servicio en salud del sur de este país y es una entidad pública de categoría especial, descentralizada del Departamento del Huila (32). Este presta un servicio especializado de neumología e infectología y está realizando la prueba molecular PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa), indicada en pacientes para los que existe sospecha clínica de tuberculosis (TB) y que no han recibido tratamiento antituberculoso, o bien que han recibido menos de tres días de tratamiento en los últimos seis meses (33), lo cual lo hace idóneo para tratar la tuberculosis.

### 8.3. Población

- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente y tuberculosis no resistente que han recibido tratamiento para esta enfermedad en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre de 2021.

### 8.4. Muestra

En este estudio se pretende utilizar un muestreo por criterio. Se estudiarán pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos.

**Casos:** Los casos serán pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis multidrogoresistente mediante la prueba PCR-RT y/o cultivo.

**Controles:** Los controles serán pacientes con tuberculosis no resistente, detectada mediante la prueba PCR-RT y/o cultivo.

### 8.5. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con reporte del laboratorio de PRC-RT y/o cultivo detectado para tuberculosis durante el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2021.

- Pacientes con reporte del laboratorio de PCR-RT y/o cultivo detectado para tuberculosis multidrogoresistente durante el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2021.
- Pacientes que estén registrados en la base de datos del hospital universitario Neiva.

#### 8.6. Criterios de exclusión

- Pacientes con tuberculosis no confirmada por PCR-RT y/o cultivo.

#### 8.7. Técnica de recolección de datos

- La técnica empleada en este proyecto de investigación es la revisión documental, en la cual se analizarán las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años que ingresaron en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila entre el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre de 2021, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, detectada mediante la prueba de laboratorio de PCR-RT y/o cultivo.

Posteriormente de la aprobación del comité ética se iniciará la revisión de las historias clínicas por parte del grupo investigador a través del software manejado por el hospital y se tomarán los datos requeridos para luego ser procesados mediante el programa SPSS Statistics

Versión 13.0

## 8.8. Instrumentos para recolección de la información

El instrumento que utilizaremos para la recolección de la información necesaria para el desarrollo del presente proyecto fue elaborado mediante un formato de cuestionario, teniendo en cuenta las variables cuantitativas y cualitativas consideradas necesarias para el cumplimiento de los objetivos del proyecto, se incluyeron en el instrumento variables sociodemográficas como: edad, género, estrato social y actividad laboral; antecedentes personales como: farmacodependencia, tabaquismo, antecedente de privación de la libertad; presentación clínica como: antecedentes de tuberculosis, comorbilidades crónicas, coinfección VIH, cavitaciones pulmonares; y variables relacionadas con la condición de ingreso como: antecedente de fracaso de tratamiento y categoría de tratamiento previo . Las preguntas diseñadas fueron en su mayoría abiertas (Anexo A).

## 8.9. Fuentes de información

- El estudio recurrirá a las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años que ingresaron en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila entre el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre de 2021, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, por ende, se trata de una fuente de información secundaria.

## 8.10. Codificación y tabulación

Los datos recogidos del instrumento utilizado serán codificados y tabulados en el programa Excel así:

<b>Características Sociodemográficas</b>	
Edad	1= 18-26 años 2= 27- 59 años 3= 60-100 años
Género	1 = Femenino 2 = Masculino
Procedencia	1= Rural / 2= Urbana
Estrato socioeconómico	1=1      4=4 2=2      5=5 3=3      6=6
<b>Antecedentes personales</b>	
Farmacodependencia	1= SI 2= NO
tabaquismo	1=SI 2=NO
Historia de prisión	1=SI 2=NO
<b>Presentación clínica</b>	

Antecedentes TB	1=SI 2=NO
Comorbilidades crónicas	1=DIABETES 2=HIPERTENSIÓN ARTERIAL 3=CÁNCER 4=EPOC 5=ERC 6=MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES
Coinfección VIH	1=NEGATIVA 2=POSITIVA
Cavitaciones pulmonares	1=SI 2=NO
Resistencia a isoniazida o rifampicina	1=SI 2=NO
<b>Condición de ingreso</b>	
Historia de abandono tratamiento	1=SI 2=NO
Antecedente de fracaso tratamiento	1=SI 2=NO
Categoría de tratamiento previo	1=MEDICAMENTOS DE 1 LINEA 2=MEDICAMENTOS DE 2 LINEA

Caso nuevo	1=SI 2=NO
Recaída	1= < 6 MESES 2= > 6 MESES

### 8.11. Plan de análisis de resultados

Mediante estadística de un estudio de casos y controles retrospectivo, se establecerá a través de la revisión de historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de tuberculosis y de TB-MDR. Este análisis y gestión de datos se hará mediante el software SPSS statistics Versión 13.0 (Gratuita). Se hará una estadística descriptiva para realizar un análisis bivariado de variables cualitativas y cuantitativas utilizando proporciones, promedio o mediana; para el análisis bivariado se utilizará chi-cuadrado y t de Student para encontrar las posibles diferencias entre los grupos,

### 8.12. Consideraciones éticas

8.12.1. *Alcance:* Este proyecto tiene como alcance brindar información sobre los factores de riesgo asociados a la incidencia de tuberculosis resistente a isoniacida y/o rifampicina en pacientes con tuberculosis pulmonar, mediante las características sociodemográficas, antecedentes personales, presentación clínica y condición de ingreso de los pacientes que hagan parte de este proyecto. La finalidad de este proyecto es realizar un artículo que pueda llegar a publicarse en una revista científica.

8.12.2. *Riesgo:* Con respecto al riesgo inherente a la investigación, según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, mediante el cual se clasifica el riesgo en investigación, el presente trabajo se identifica como una investigación sin riesgo, pues se hará una revisión documental retrospectiva de las historias clínicas. No se realiza ninguna intervención, que implique riesgo moral, psicológico, social, jurídico y financiero a las personas incluidas en el estudio.

8.12.3. *Costo – Beneficio:* El costo será autofinanciado por los investigadores, la participación es de carácter voluntario, sin remuneración alguna, no se solicitará apoyo económico al hospital, ni a los participantes del estudio. Los beneficios serían múltiples debido a que se fortalece los conocimientos en el área de investigación y se obtienen nuevos conocimientos para brindar un abordaje clínico más eficaz en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y evitar el desarrollo de tuberculosis farmacorresistente.

8.12.4. *Impacto:* La realización de este proyecto tiene un impacto positivo en diferentes aspectos ya que genera nuevos conocimientos para la comunidad académica y científica, con el objetivo de lograr un mejor abordaje clínico para la población con tuberculosis, y va a permitir que se caracterice a más profundidad la presentación de estos casos en la región huilense; asimismo permite la presentación de conferencias de salud en donde se mostrarán los resultados obtenidos con el fin de ampliar conocimientos sobre el tema, con el fin de mejorar el

control, seguimiento y vigilancia de la misma . Para los investigadores permite una profundización académica en el tema y la posibilidad de publicar en revistas indexadas como también permitir a los coinvestigadores obtener el título de médico general.

8.12.5. *Confidencialidad de la información:* Respecto a la confidencialidad de la información manejada, el investigador principal y los coinvestigadores firman un acuerdo de confidencialidad, donde se comprometen a proteger y a no difundir la información recopilada a partir de las historias clínicas de los pacientes que fueron incluidos en el estudio (**Anexo B**).

8.12.6. *Conflicto de interés:* No existe ningún tipo de conflicto de interés para el investigador principal ni para los coinvestigadores, en la realización y publicación del proyecto de investigación que lleva como nombre factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar resistente a isoniazida y rifampicina en el hospital universitario de Neiva.

## 9. Análisis de Resultados

La recolección de datos se hizo a partir de las historias clínicas de pacientes tratados durante el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre de 2021 en el Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, donde se registraron 36 casos confirmados de tuberculosis de tuberculosis pulmonar, detectada mediante la prueba de laboratorio de PRC-RT y/o cultivo. De los anteriores, 4 casos desarrollaron resistencia a fármacos antituberculosos, los cuales fueron confirmados mediante PRC-RT y/o cultivo en el laboratorio del hospital en Neiva. Se establecieron 32 controles de la cohorte, 8 por cada caso. La muestra final de nuestro estudio fue de 36 pacientes, siendo 4 los casos y 32 los controles.

En el análisis sobre los datos sociodemográficos se encontró, que las personas que tienen mas riesgo de desarrollar tuberculosis multidrogoresistente se encuentran en un rango de edad entre los (27-59) años tanto en los casos como en los controles; respecto al género tuvo una frecuencia mayor el género masculino 66,70% tanto en los casos como en los controles, con una relación 2:1 en relación al género femenino; en cuanto a localización del lugar de residencia, la zona urbana fue la más frecuente 69,40% respecto al área rural 30,60%; y finalmente se evidencio que el nivel de estrato socioeconómico que más riesgo tiene es el 1 con un 80,60% **(Tabla 16).**

**Tabla 16. Datos sociodemográficos**

<b>Datos demográficos</b>	<b>C asos</b>	<b>c ontroles</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>			
18 - 26 años	0	0	27,80%
27 - 59 años	3	6	52,80%
60 - 100 años	0	7	19,40%
<b>Genero</b>			
femenino	0	2	33,30%
masculino	4	0	66,70%
<b>Procedencia</b>			
rural	1	0	30,60%
urbana	3	2	69,40%
<b>Estrato socioeconómico</b>			
1	4	2	72,20%
2	0	0	27,80%



<b>Historia de prisión</b>			
No	3	2 8	86, 10%
Si	1	4	13, 90%
<b>Antecedente de tuberculosis</b>			
No	3	2 8	86, 10%
Si	1	4	13, 90%

Al analizar los datos de la presentación clínica de los pacientes, una característica fundamental relacionada al estado de salud de los pacientes es la presencia de comorbilidades, el 66,7% de los pacientes incluidos en este estudio tenían la presencia de alguna comorbilidad, siendo la hipertensión arterial y la diabetes + EPOC las más frecuentes en los casos; y la diabetes, diabetes + hipertensión, hipertensión arterial + EPOC, las más frecuentes en los controles. Según el análisis la coinfección con VIH es un factor relevante ya que está presente en 3 de los casos. Con respecto a las cavitaciones tiene un impacto relevante ya que el 75% de los pacientes reportó haber sido informados de este hallazgo en el examen radiológico, todos los casos 4 y 25 de los controles. En cuanto a la resistencia a isoniazida y rifampicina se encontraron 4 casos que reportaron la multidrogoresistencia la cual fue confirmada mediante PRC-RT y/o cultivo (**Tabla 18**).

**Tabla 18. Presentación clínica**

<b>Presentación clínica</b>	<b>casos</b>	<b>controles</b>	<b>%</b>
<b>Comorbilidades crónicas</b>			
Cáncer	0	0	2,8 0%
Diabetes	0	5	13, 90%
Diabetes, EPOC	2	2	11, 10%
Diabetes, Hipertensión arterial	0	5	13, 90%
Hipertensión arterial	2	3	13, 90%
Hipertensión arterial, EPOC	0	5	13, 90%
Ninguna	0	1 2	33, 30%
<b>Coinfección con VIH</b>			

Negativa	1	2	83,
		9	30%
Positiva	3	3	16,
			70%
<b>Cavitaciones pulmonares</b>			
No	0	9	25,
			00%
Si	4	2	75,
		3	00%
<b>Resistencia a isoniazida y rifampicina</b>			
No	0	3	88,
		2	90%
Si	4	0	11,
			10%

Ya habiendo considerado los aspectos sociodemográficos y la presentación clínica de los pacientes estudiados, es necesario analizar los aspectos relacionados al tratamiento farmacológico de la tuberculosis, como lo es la condición de ingreso; como primera instancia se determinó que el 25% de los pacientes había recibido tratamiento previo, por lo tanto, su condición de ingreso fue recaída mayor a 6 meses en 3 de los casos y menor a 6 meses en 4 de los controles; de los cuales 2 casos y 3 controles manifestaron haber abandonado la terapia antituberculosa; y 1 caso y 3 controles manifestaron haber tenido falla en un tratamiento previo para tuberculosis (**Tabla 19**).

Tabla 19. Condición de ingreso

Condición de ingreso	casos	controles	%
<b>Historia de abandono de tratamiento</b>			
No	2	9	86,10%
Si	2	3	13,90%
<b>Antecedente de fracaso del tratamiento</b>			
No	3	9	88,90%
Si	1	3	11,10%
<b>Tratamiento previo</b>			
medicamentos de 1 línea	3	6	25,00%
Ninguno	1	6	75,00%
<b>Presentación de ingreso</b>			

caso nuevo	1	2 6	75, 00%
recaída < 6 meses	0	4	11, 10%
recaída > 6 meses	3	2	13, 90%

## **6. DISCUSIÓN**

Durante el proceso de realización de este proyecto se encontraron unas limitantes como lo fue la identificación de algunos registros de las pruebas de sensibilidad, ya que se encontraron 2 pacientes que estaban dentro de los casos de farmacorresistencia, pero no se

contaba con las pruebas clínicas correspondientes para el análisis completo; así mismo, se contó con una muestra pequeña en el tiempo seleccionado del estudio.

En este estudio que se realizó en un periodo de tiempo que va desde el 1 de enero del 2021 y el 31 de diciembre del 2021, se registraron 4 pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente confirmado mediante la PCR-RT y/o cultivo.

En cuanto a los datos analizados en comparación con los estudios nacionales registrados respecto al tema, diversos estudios coinciden con factores de riesgo como el género masculino, la farmacodependencia, tabaquismo, coinfección por VIH, y comorbilidades como la diabetes (11). Al comparar estos datos con los resultados de nuestro estudio muestran ciertas similitudes, ya que el género masculino fue el que más frecuencia obtuvo tanto en los casos como en los controles; y respecto a los casos, el tabaquismo y la coinfección por VIH tuvieron mayor relevancia. Aunque los datos sobre la farmacodependencia y la diabetes, difirió ya que la farmacodependencia no tuvo un valor significativo tanto en los casos como en los controles, donde ninguno de los 4 casos multidrogoresistentes manifestaron ser farmacodependientes y la comorbilidad asociada más frecuente respecto a los casos fue la hipertensión arterial.

Teniendo en cuenta los antecedentes sociodemográficos de los estudios relacionados; a nivel nacional los estudios se asociaron a una mayor frecuencia en los pacientes con un rango de edad entre (30-50 años) (11). Así mismo, los datos internacionales registrados en Uganda, uno de los países con más tuberculosis en el mundo, mostraron que los pacientes entre (25-44 años) tenían un mayor riesgo de desarrollar la TB-MDR (8). Al comparar estos datos con nuestro estudio se encontró como principal factor de riesgo la edad entre (27-59 años) tanto en los casos como en los controles, teniendo un comportamiento intermedio a la hora de compararlo con la literatura mundial.

En relación a la presentación clínica, las cavitaciones pulmonares fueron una variable relevante ya en el 75% de la muestra se contaban con este hallazgo radiológico; estando presente en el total de los casos y en 23 de los controles; lo cual coincide con lo demostrado en la literatura nacional (14).

Respecto a las variables de la condición de ingreso, la recaída y tratamiento previo, son factores que se encontraron asociados con el desarrollo de TB-MDR, ya que nuestro estudio determinó que de los 4 casos de TB-MDR, 1 de ellos era un caso nuevo, y 3 correspondían a una recaída mayor a 6 meses; los cuales habían recibido tratamiento previo para tuberculosis con fármacos de primera línea; lo cual es coincidente con la literatura nacional donde la condición de ingreso más frecuente fue “recaída u abandono” y pacientes con tratamiento previo para tuberculosis (13). En cuanto a los hallazgos encontrados en la literatura internacional concuerdan con los resultados de nuestro estudio, respecto en que los pacientes que habían recibido un tratamiento previo tenían más probabilidad a desarrollar farmacorresistencia (10).

## 10. Conclusiones

En este estudio se determinó que las características sociodemográficas más frecuentes para el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente fueron, tanto en los casos como en los controles, la edad entre (27-59 años), el género masculino, localización del lugar de residencia más frecuente fue la zona urbana y el estrato socioeconómico nivel 1 el de mayor frecuencia.

Por otra parte, se logró identificar que el 66,7% de los pacientes incluidos en este estudio tenían la presencia de alguna comorbilidad, siendo la hipertensión arterial y la diabetes + EPOC las más frecuentes en los casos.

La investigación también permitió determinar como factor de riesgo el haber recibido tratamiento previo para tuberculosis, ya que en 3 de los 4 los casos, se determinó que habían recibido tratamiento para TB de primera línea; de los cuales 2 casos manifestaron haber abandonado la terapia antituberculosa; y 1 caso manifestó haber tenido falla en un tratamiento previo para tuberculosis.

Finalmente, se logró establecer que características dentro de la evolución de la tuberculosis como las cavitaciones pulmonares se asociaron a el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente, ya que se identificaron en el 75% de la muestra; dado que se presentó en la totalidad de los casos y en 23 de los controles.

## 11. Recomendaciones

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente en este estudio, se considera de gran importancia el fortalecer las estrategias de control y vigilancia de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis, para el manejo de su tratamiento y así evitar la diseminación indiscriminada de la misma entre la población.

Adicional a esto debe garantizarse un marco integrado de tratamiento y atención a la enfermedad, en el cual se asegure el tratamiento completo bajo observación directa y atención centrada en el paciente; en especial en los casos de vulnerabilidad como los residentes de zona rural, bajo nivel de escolaridad, farmacodependientes, habitantes de calle; ya que por sus hábitos se puede ver afectada la percepción de la enfermedad, restándole importancia a esta generando así fallas en la adherencia al tratamiento.

Se considera indispensable que el personal de salud esté capacitado, en especial los del primer nivel, ya que son los que principalmente reciben estos casos, por lo cual deben ser capaces de identificar y diagnosticar de manera oportuna. Además, es necesario generar conciencia tanto en los pacientes como en la población en general, informar sobre los riesgos de un inadecuado manejo y educar que con el cumplimiento estricto y un adecuado tratamiento los resultados serán beneficiosos.

## Referencias Bibliográficas

1. Gómez-Tangarife VJ, Gómez-Restrepo AJ, Robledo-Restrepo J, Hernández-Sarmiento JM. Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. *Rev Salud Pública (Bogotá)* [Internet]. 2018;20(4):491–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.V20n4.50575>
2. Torres MJ, Criado A, Palomares JC, Aznar J. Uso de PCR en tiempo real y fluorimetría para la detección rápida de mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina e isoniazida en *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2000;38(9):3194–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.38.9.3194-3199.2000>
3. Hospital Universitario de Neiva. COMUNICADO DE PRENSA [Internet]. Hospital Universitario de Neiva. 2020. Disponible en: <https://hospitalneiva.gov.co/comunicado-de-prensa-6/>
4. Tudó G, González J, Obama R, Rodríguez JM, Franco JR, Espasa M, et al. Estudio de resistencias a fármacos antituberculosos en cinco distritos de Guinea Ecuatorial: tasas, factores de riesgo, genotipado de mutaciones génicas y epidemiología molecular. *Int J Tuberc Enfermedad pulmonar*. 2004;8(1):15–22.
5. Rossato Silva D, Müller AM, Dalcin P de TR. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012;12(1):57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-57>

6. Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT, Taylor JP, Ashkar SH, Nitta AT, et al. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998;157(6 Pt 1):1881–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9712009>

7. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, Jarlsberg LG, Grinsdale J, Kawamura LM, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-mono-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;48(2):179–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/595689>

8. Micheni LN, Kassaza K, Kinyi H, Ntulume I, Bazira J. Rifampicin and isoniazid drug resistance among patients diagnosed with pulmonary tuberculosis in southwestern Uganda. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(10):e0259221. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0259221>

9. Wisnivesky JP, Kaplan J, Henschke C, McGinn TG, Crystal RG. Evaluation of clinical parameters to predict *Mycobacterium tuberculosis* in inpatients. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000;160(16):2471–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.16.2471>

10. Md. Rashadul Kabir Dr. Md. Ahsan Habib Dr. Mohammad Farhad Dr. Shamshad B. Quraishi Dr. Mohammad Tanvir Islam, editor. “Socio-demographic Status and Features of Patients with Tuberculous Lymphadenitis” [Internet]. Vol. e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861.19, Issue 11 Ser.12. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*; 2020. Disponible en: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol19-issue11/Series-12/B1911120812.pdf>.

11. 341.T.G-Andrés-Alonso-Rojas, -Jessica-Lohana-Zuleta-Motta,-Juan-Camilo-González-Perdomo-2011. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS

FÁRMACO-RESISTENTE EN EL DEPARTAMENTO DEL HUILA. (2011).  
<https://repositoriousco.co/bitstream/123456789/1193/1/TH%20M%200189.pdf>

12. Arenas, N. E., Coronado, S. M., García, A., Quintero, L. & Gómez-Marín, J. E. Clinical and socio-demographic characteristics of tuberculosis with antimicrobial resistance in Armenia, Quindío (Colombia). *Infectio* **16**, 148–153 (2012).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939212700048>

13. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TUBERCULOSIS RESISTENTE EN EL DEPARTAMENTO DEL HUILA EN EL PERIODO DE ENERO DE 2012 Y JUNIO 2015. (2016). <https://repositoriousco.co/bitstream/123456789/1276/1/TH%20M%200300.pdf>

14. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272018000100505](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100505).

15. Pérez, SF, López Pérez, MP, INS. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: TUBERCULOSIS-Colombia [Internet]. 2020 dic. Disponible en: [http://www.saludcapital.gov.co/Su\\_VSP/Transmisibles/MYCOBACTERIAS/Caja\\_Herramientas/PRO\\_Tuberculosis.pdf](http://www.saludcapital.gov.co/Su_VSP/Transmisibles/MYCOBACTERIAS/Caja_Herramientas/PRO_Tuberculosis.pdf)

16. Stosic M, Vukovic D, Babic D, Antonijevic G, Foley KL, Vujcic I, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study. *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18(1):1114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-6021-5>

17. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 227. Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT [Internet]. 2020 feb. Disponible en:

[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf)

18. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Who.int. [citado el 6 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

19. Tuberculosis [Internet]. Who.int. [citado el 6 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

20. LA TUBERCULOSIS Y LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO DEL MILENIO [Internet]. Stoptb.org. [citado el 6 de julio de 2022]. Disponible en: [https://stoptb.org/assets/documents/resources/factsheets/stopTB-factsheet\\_Spanish.pdf](https://stoptb.org/assets/documents/resources/factsheets/stopTB-factsheet_Spanish.pdf)

21. INS. Boletín Epidemiológico Semanal. Comportamiento de la vigilancia de Tuberculosis, Colombia (2020) [Internet]. Gov.co. [citado el 6 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_11.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_11.pdf)

22. Mitchell C. OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [cited 2022 Jul 7]. Available from: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=13134:target-33-end-communicable-diseases&Itemid=42308&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13134:target-33-end-communicable-diseases&Itemid=42308&lang=es).

23. CDCTB. Vacuna contra la tuberculosis (BCG) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/vaccines.htm>.

24. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente [Internet]. Gov.co. 2013 [cited 2022 Jul 7]. Available from:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-tb-farmacorresistente.pdf>

25. Universidad Surcolombiana. PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD [Internet]. Edu.co. 2016 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://www.usco.edu.co/archivosUsuarios/16/publicacion/facultad-salud/DOCTORADO-CIENCIAS-DE-LA-SALUD-2017A.pdf>

26. Urdahl KB, Shafiani S, Ernst JD. Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2011;4(3):288–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.10>

27. Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. *J Exp Med* [Internet]. 2008;205(1):105–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20071367>

28. Balasubramanian V, Pavelka MS Jr, Bardarov SS, Martin J, Weisbrod TR, McAdam RA, et al. Allelic exchange in *Mycobacterium tuberculosis* with long linear recombination substrates. *J Bacteriol* [Internet]. 1996;178(1):273–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jb.178.1.273-279.1996>

29. Ottenhoff THM, Kaufmann SHE. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog* [Internet]. 2012;8(5):e1002607. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002607>

30. Ghon, Anton. "The primary complex in human tuberculosis and its significance." *American Review of Tuberculosis* 7.5 (1923): 314-317.

31. Bishai WR. Rekindling old controversy on elusive lair of latent tuberculosis. Lancet [Internet]. 2000;356(9248):2113–4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03485-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03485-1)

32. Hospital Universitario de Neiva. Inicio Nuevo [Internet]. Hospital Universitario de Neiva. 2021 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://hospitalneiva.gov.co/>

33. Hospital Universitario de Neiva. COMUNICADO DE PRENSA [Internet]. Hospital Universitario de Neiva. 2020. Available from: <https://hospitalneiva.gov.co/comunicado-de-prensa-6/>

# ANEXOS

## Anexo A. Ficha de Datos

 	
<b>FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA.</b>	
<b>CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS</b>	
EDAD: _____(AÑOS)	GENERO: F: _____ M: _____
PROCEDENCIA	CIUDAD: _____DEPARTAMENTO: _____
LUGAR DE RESIDENCIA	ZONA RURAL: _____ ZONA URBANA: _____ ASENTAMIENTO: _____
ESTRATO SOCIOECONOMICO	1: __ 2: __ 3: __ 4: __ 5: __ 6: __
ACTIVIDAD	

LABORAL	EMPLEADO: ___ DESEMPLEADO: ___	
<b>ANTECEDENTES PERSONALES</b>		
ANTECEDENTE DE PRIVACION DE LA LIBERTAD:  SI: ___ NO: ___	TABAQUISMO:  SI: ___ NO: ___	
	FARMACODEPENDENCIA:  SI: ___ NO: ___	
<b>PRESENTACION CLINICA</b>		
COOMORBILID ADES CRONICAS:	DIABETES MELLITUS: SI: ___ NO: ___	
	EPOC: SI: ___ NO: ___	
	HIPERTENSION ARTERIAL: SI: ___ NO: ___	
	ENFERMEDAD RENAL CRONICA: SI: ___ NO: ___	
	CANCER: SI: ___ NO: ___	
	MEDICAMENTOS INMUNODUPRESORES: SI: ___  NO: ___	
COINFECCION VIH:  NEGATIVA: ___	CAVITACIONES  PULMONARES:	

POSITIVA: ____	SI: ____ NO: ____
ANTECEDENTE TUBERCULOSIS: SI: ____ NO: ____	RESISTENCIA ISONIAZIDA Y/O RIFAMPICINA: SI: ____ NO: ____
<b>CONDICIONES DE INGRESO</b>	
HISTORIA DE ABANDONO TRATAMIENTO: SI: ____ NO: ____	CATEGORIA DE TRATAMIENTO PREVIO: MEDICAMENTO DE 1
ANTECEDENTE DE FRACASO TRATAMIENTO: SI: ____ NO: ____	LINEA: ____ MEDICAMENTO DE 2 LINEA: ____
CASO NUEVO: SI: ____ NO: ____	RECAIDA: SI: ____ NO: ____

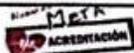
## Anexo B. acuerdo de confidencialidad

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G PÁGINA: 1 de 3

Yo, GIOVANI LASTRA GONZALEZ, identificado con cédula de ciudadanía número 79596795 expedida en la ciudad de Bogotá como investigador principal del proyecto FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA, que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hemando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

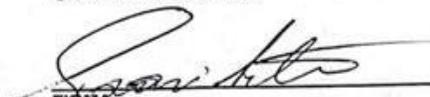
1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hemando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio del presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 29 días, del mes de agosto del año 2022.

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 2 de 3

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Giovani Lastra González

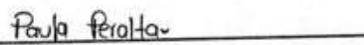


FIRMA  
C.C. 79596795  
Teléfono: 3142961466  
Email: giovanilastra@yahoo.com

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

NOMBRE COINVESTIGADOR 1

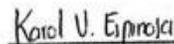
María Paula Peralta Mendieta



FIRMA  
C.C. 1083926408  
Teléfono: 3146856252  
Email: U20172161077@usco.edu.co

NOMBRE COINVESTIGADOR 3

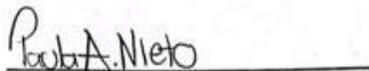
Karol Vivina Espinosa Moreno



FIRMA  
C.C. 1007194522  
Teléfono: 3203467317  
Email: karito-vivi@hotmail.com

NOMBRE COINVESTIGADOR 2

Paula Alejandra Nieto Dorado



FIRMA  
C.C. 1075307759  
Teléfono: 3142748640  
Email: U20161148346@usco.edu.co

**Soporte legal:** De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hermandad Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

Tabla 10. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES/ SEMESTRE	Semestre 7 2021/2					Semestre 8 2022/1					Semestre 9 2022/2				
	v	n	b	r	b	y	n	l	g	p	c	v	c	n	b
Definición del tema	■	■	■	■	■										
Diseño del anteproyecto	■	■	■	■	■										
Elaboración documento final						■	■	■	■	■					
Prueba piloto						■	■	■	■	■					
Aprobación por el comité de ética						■	■	■	■	■					
Recolección de datos											■	■	■	■	■
Análisis de datos											■	■	■	■	■



Tabla 12. Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

INVESTIGADOR/ EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION (Horas)	RECURSOS	TOTAL
Giovani lastra	Md. Internista neumólogo	Investigador principal/ Asesor	168	\$20.000/h	<b>\$3.360.000</b>
Dolly Castro	Enf. Esp en Epidemiología	Asesora	112	\$20.000/h	<b>\$2.240.000</b>
María Paula Peralta M.	Estudiante	Co - investigador	280	\$5.000/h	<b>\$1.400.000</b>
Paula Alejandra Nieto	Estudiante	Co - investigador	280	\$5.000/h	<b>\$1.400.000</b>
Karol Viviana Espinosa Moreno	Estudiante	Co - investigador	280	\$5.000/h	<b>\$1.400.000</b>
<b>TOTAL</b>					<b>\$9.800.000</b>

Tabla 13. Descripción de los equipos que se planea adquirir (en miles de \$)

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS
Computadores (2)	Se utilizará para la toma, tabulación y análisis de los datos recogidos	\$4.000.000
<b>TOTAL</b>		<b>\$4.000.000</b>

Tabla 14. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios (en miles de \$)

EQUIPO	VALOR
-	\$0
TOTAL	\$0

Tabla 15. Descripción de software que se planea adquirir (en miles de \$)

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS
Indigo	Búsqueda de historias clínicas	\$0
Excel	Recopilación de datos	\$0
SPSS Statistics Versión 13.0	Tabulación y análisis de datos	\$0
TOTAL		\$0

Tabla 16. Materiales, suministros (en miles de \$)

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
Papelería	Impresiones, lapiceros, CDs	\$120.000
TOTAL		\$120.000