

SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE EN EL
DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA, SEGÚN PRUEBAS DE SENSIBILIDAD
REALIZADAS POR EL LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA EN
LOS AÑOS 2006 2007.

Acevedo Montoya, Carlos Andrés
Hincapié Botero, Beatriz Eugenia
Vanegas Salazar, Catalina María
Villa Giraldo, Sandra Cristina

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA
ESPECIALIZACIÓN GERENCIA DE LA SALUD PÚBLICA
MEDELLIN
2008

SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE EN EL
DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA, SEGÚN PRUEBAS DE SENSIBILIDAD
REALIZADAS POR EL LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA EN
LOS AÑOS 2006 2007.

Acevedo Montoya, Carlos Andrés
Hincapié Botero, Beatriz Eugenia
Vanegas Salazar, Catalina María
Villa Giraldo, Sandra Cristina

Trabajo de grado para optar el título de
Especialista en Gerencia de la Salud Pública.

Asesor
Mario Alberto Zapata V.
Docente Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA
ESPECIALIZACIÓN GERENCIA DE LA SALUD PÚBLICA
MEDELLIN
2008

Nota de aceptación

Presidente

Jurado 1

Jurado 2

Jurado 3

Medellín, Noviembre 18 de 2008.

TABLA DE CONTENIDO

Pag.

LISTA DE TABLAS	6
1. GLOSARIO	7
2. ABSTRACT	8
3. INTRODUCCIÓN.....	10
4. MARCO CONCEPTUAL	12
4.1. ¿QUÉ ES LA TUBERCULOSIS? ANTECEDENTES HISTÓRICOS.	12
4.2. GENERALIDADES	14
4.3. ETIOPATOGENIA	15
4.4. HISTORIA NATURAL DE LA TUBERCULOSIS.....	20
4.5. EPIDEMIOLOGÍA.....	23
4.6. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA.....	26
4.7. DIAGNOSTICO.....	28
4.8. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.....	37
4.9. QUIMIOPROFILAXIS.....	52
4.10. VACUNA BCG	52
4.11. TUBERCULOSIS RESISTENTE	53
5. METODOLOGÍA	64
5.1. DEFINICIÓN DEL MÉTODO	64
5.2. TIPO DE ESTUDIO	65
6. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	66
6.1. POBLACIÓN	66
6.2. MUESTRA	66
6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	66
6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	66
7. VARIABLES.....	67
8. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	68
8.1. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	68
8.2. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	68
8.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	68
9. RESULTADOS.....	71
9.1. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD REALIZADAS EN EL LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA ANTIOQUIA 2006 -2007.....	71
9.2. NÚMERO DE CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA EN LOS AÑOS 2006 Y 2007	72
9.3. CASOS DE TB -MDR EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA, EN LOS AÑOS 2006 Y 2007.	73
9.4. PORCENTAJE DE RESISTENCIA, SEGÚN CASOS NUEVOS DIAGNOSTICADOS EN LOS AÑOS 2006 Y 2007. 74	74

9.5.	TIPO DE PACIENTE SEGÚN CRITERIO PARA PRUEBAS DE SENSIBILIDAD EN EL LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA 2006 – 2007	75
9.6.	TIPO DE MUESTRA PROCESADA PARA EL MONTAJE DE LOS CULTIVOS DE SOLICITUD DE PRUEBAS DE SENSIBILIDAD EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA AÑOS 2006 Y 2007	77
10.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	79
10.1.	ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	79
10.2.	EL PROBLEMA DE LA FARMACO-RESISTENCIA	79
10.3.	QUÉ SE DEBE HACER?	82
10.4.	RESPUESTA NACIONAL.....	83
10.5.	DEBILIDADES	84
11.	AGRADECIMIENTO	85
12.	BIBLIOGRAFÍA	86

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1. Indicaciones de la American Thoracic Society</i>	28
<i>Tabla 2. Presentaciones recomendadas por la OMS, drogas de dosis fijas</i>	47
<i>Tabla 3. Esquema básico usando dosis individuales</i>	48
<i>Tabla 4. Esquema básico usando dosis fija combinada</i>	49
<i>Tabla 5. Esquema de Retratamientos</i>	51
<i>Tabla 6. Reporte de casos de TB multidrogorresistente en Colombia</i>	63
<i>Tabla 7. Número de casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en el departamento de Antioquia en los años 2006 y 2007</i>	72
<i>Tabla 8. Casos de TB -MDR en el Departamento de Antioquia, en los años 2006 y 2007.</i>	73
<i>Tabla 9. Distribución por sexo y edad de los pacientes MDR del departamento de Antioquia en los años 2006 y 2007.</i>	73
<i>Tabla 10. Porcentaje de resistencia, según casos nuevos diagnosticados en los años 2006 y 2007.</i>	74
<i>Tabla 11. Tipo de paciente según criterio para pruebas de sensibilidad en el Laboratorio Departamental de Salud Pública en el departamento de Antioquia 2006 – 2007.</i>	75
<i>Tabla 12 Tipo de muestra procesada para el montaje de los cultivos de solicitud de pruebas de sensibilidad en el departamento de Antioquia años 2006 y 2007</i>	77

1. GLOSARIO

ADA: adenosina deaminasa, enzima que participa en el catabolismo de las purinas, su actividad fisiológica fundamental está relacionada con la proliferación y diferenciación linfocítica; por esta razón, su actividad se encuentra elevada en procesos inmunes mediados por células, en líquidos estériles.

BCG: vacuna del bacilo Calmete-Guarin, vacuna utilizada mundialmente para prevenir tuberculosis meníngea y formas graves de tuberculosis en la población infantil.

DOTS/TAES: tratamiento acortado estrictamente supervisado, estrategia propuesta por la OMS para la administración del tratamiento antituberculoso

LDH: deshidrogenasa láctica, es una enzima que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, pero es mayor su presencia en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, en el cerebro y en los pulmones. Se utiliza para evaluar la presencia de lesiones en los tejidos.

PAS: ácido paraaminosalicílico, Derivado aminado del ácido salicílico dotado, in vitro e in vivo, de propiedades bacteriostáticas sobre el *M. tuberculosis*.

TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente, es aquella tuberculosis resistente a fármacos de primera línea, Rifampicina e Isoniazida.

TB-XMDR: tuberculosis extremadamente resistente, es aquella tuberculosis resistente a los fármacos de primera línea, como también los de segunda línea.

Ziel-Neelsen: coloración especial para el diagnóstico de la tuberculosis, y micobacteriosis.

2. ABSTRACT (RESUMEN)

Abstract

At the present time the tuberculosis, although preventive and treatment methods for the treatment of the same one exist, continues representing a serious problem of public health in Antioquia and Colombia, still more when the tuberculosis becomes resistant to all type of treatment or drug. The services of health are forced to guarantee integral the individual attention to the population with this disease, have partly, the responsibility to promote the health and to prevent the disease and its consequences, by means of educative activities, opportune diagnosis, adapted treatment, more important rehabilitation and even the evaluation and pursuit through monitoring epidemiologist of the effectiveness and evolution of the implemented medical procedures in the treated population.

The present study makes comparative that allows to observe the behavior of the tuberculosis the treatment scheme, and to used medicines, allowing an approach to the future of the resistant tuberculosis and the Multidrug-resistant as a contribution to the monitoring epidemiologist of this disease in Antioquia. For this study the results of the registries were analyzed that the Laboratory of Public Health of the Direction of Health of Antioquia, of year 2006 and 2007. As result were that the resistant tuberculosis represents a percentage of 0.98% in year 2006 and 2,4%. for year 2007, considering the diagnosed new cases in these years according to data provided by the Sectional of Health of Antioquia.

Keywords: resistant tuberculosis, multidrug-resistant, scheme of treatment, Medicines, test of sensitivity.

Resumen

En la actualidad la tuberculosis, a pesar de que existen métodos preventivos y curativos para el tratamiento de la misma, continúa representando un problema grave de salud pública en Antioquia y Colombia, más aun cuando la tuberculosis se convierte resistente a todo tipo de tratamiento ó fármaco. Los servicios de salud están obligados a garantizar la atención individual integral a la población con dicha enfermedad, tienen en parte, la responsabilidad de promocionar la salud y prevenir la enfermedad y sus consecuencias, mediante actividades educativas, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado, rehabilitación y más importante aun la evaluación y seguimiento a través de vigilancia epidemiológica de la efectividad y evolución de los procedimientos médicos implementados en la población tratada.

El presente estudio realiza un comparativo que permite observar el comportamiento de la tuberculosis al esquema de tratamiento, y a los medicamentos utilizados, permitiendo un acercamiento al panorama de la tuberculosis resistente y la multidrogoresistencia como un aporte a la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad en Antioquia.

Para este estudio se analizaron los resultados de los registros que lleva el Laboratorio de Salud Pública de la Seccional de Salud de Antioquia, del año 2006 y 2007. Como resultado se encontró que la tuberculosis resistente representa un porcentaje de 0,98 % en el año 2006 y el 2,4%.para el año 2007, teniendo en cuenta los casos nuevos diagnosticados en estos años según datos suministrados por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia.

Palabras clave: Tuberculosis resistente, Multidrogoresistencia, Esquema de tratamiento, Medicamentos, pruebas de sensibilidad.

3. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la tuberculosis, a pesar de que existen métodos preventivos y curativos para el tratamiento de la misma, representa un problema grave de salud pública en Colombia, más aun cuando la tuberculosis se convierte resistente a todo tipo de tratamiento ó fármaco.

Las personas quienes se encargan de garantizar la atención individual integral a la población con dicha enfermedad, tienen en parte la responsabilidad de promocionar y prevenir la salud, mediante la realización de actividades educativas, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado y la rehabilitación. Garantizando con esto una atención integral en aras de bajar la diseminación del bacilo, y minimizar el impacto social que aún genera la enfermedad en muchas comunidades.

Cuando los pacientes presentan tuberculosis resistente sería importante indagar cuales son las causas y los motivos por los cuales se presenta la resistencia. ¿Es la no-adherencia al tratamiento?, pero también se observa cuando hay una prescripción inadecuada de medicamentos, cuando no hay un suministro regular de los fármacos y muchas veces por falta de una orientación adecuada y precisa, por parte del equipo de Salud al paciente sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento. Por lo tanto, cada nuevo caso de resistencia, debe ser considerado como una falla del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (1).

En nuestro medio no se tiene reglamentado un seguimiento de casos y no se tiene claro la ruta a seguir ante la presencia de estos pacientes TB-MDR. Por tal motivo se debe considerar una ruta de atención especial ante la sospecha de casos, ya que difícilmente se curan, particularmente si padecen VIH/ SIDA o desnutrición. Además, su tratamiento es más tóxico y caro (Cerca de USD \$16.000) que el tratamiento de pacientes enfermos con organismos susceptibles.

Estos tratamientos (Amikacina, Ciprofloxacina, Etionamida, Pirazinamida, Cicloserina, Ethambutol, Acido paraminosalicilico – PAS) son suministrados por las EPS para la población afiliada y por las DTS para los vinculados y se recobran al FOSYGA. No obstante, en muchos casos se imponen barreras de acceso que se resuelven a través de la tutela, y mientras esto sucede el paciente se deteriora, y si se trata de un paciente bacilífero se corre el riesgo de infección y propagación de estas cepas resistentes.

Por tal motivo es importante que las entidades territoriales de salud, cuantifiquen estos pacientes y se realice un seguimiento estricto. Que se evalúen los pacientes diagnosticados con TB al momento del ingreso y egreso del programa; pero, que sea una evaluación multidisciplinaria para mitigar el riesgo de la no adherencia al tratamiento, y asegurando curación con baciloscopia de esputo negativa al terminar el tratamiento (casos pulmonares bacilíferos), y llevar los registros diarios al día y reales. Y sobre todo generar conciencia en el personal de salud, y demás involucrados en el tratamiento y rehabilitación de estos pacientes; que la tuberculosis tiene cura, y que en sus manos está que esto sea posible.

4. MARCO CONCEPTUAL

4.1. ¿Qué es la tuberculosis? Antecedentes históricos.

A principios del siglo XIX los trabajos de los médicos franceses Gaspard Laurent Bayle y René Laënc establecieron las formas y estadios de la tuberculosis como enfermedad; ambos fallecieron por su causa. El microbiólogo alemán Robert Koch descubrió, en 1882, el agente causal, el bacilo de la tuberculosis (también conocido como bacilo de Koch). En 1890, desarrolló la prueba de la tuberculina para el diagnóstico de la enfermedad. En 1924, los bacteriólogos franceses Albert Léon Calmette y Alphonse F.M. Guérin desarrollaron una vacuna denominada BCG (vacuna del bacilo de Calmette-Guérin)

El primer agente quimioterapéutico específico para la tuberculosis fue la estreptomina, descubierta por el microbiólogo norteamericano Selman Abraham Waksman en 1944. Este descubrimiento fue seguido en 1948 por el del PAS (ácido paraaminosalicílico) y más tarde por la isoniazida y otros fármacos que revolucionaron el tratamiento de la tuberculosis. Un número importante de personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida desarrollan tuberculosis y han aparecido algunos bacilos resistentes al tratamiento farmacológico.

Aunque una tercera parte de la población mundial es portadora de bacilos tuberculosos, la enfermedad se desarrolla en un porcentaje pequeño de personas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, si el control de la enfermedad no mejora, entre el 2002 y el 2020, alrededor de 1.000 millones de personas en el mundo se infectarán, 150 millones contraerán la enfermedad y 36 millones morirán como consecuencia de la tuberculosis. Anualmente esta enfermedad es responsable de la muerte de 2 millones de personas (incluidas las

personas infectadas con el VIH); las regiones más afectadas son el África subsahariana, el sureste de Asia y la Europa del Este.

De todas las enfermedades infecciosas, probablemente la tuberculosis ha sido la causante de mayor morbilidad y mortalidad en la historia de la humanidad. Las condiciones inherentes a esta enfermedad, como su cronicidad, su relación con las clases sociales más desprotegidas y su mal pronóstico en la mayoría de los casos confirieron, históricamente, a esta entidad una situación de angustia muy enraizada en la conciencia colectiva que se mitigó con el descubrimiento y la aplicación terapéutica de los fármacos antifímicos.

En las dos últimas décadas y simultáneamente a la irrupción de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la epidemia de la tuberculosis, que se creía en vías de extinción en los países desarrollados con el actual arsenal terapéutico, ha experimentado un dramático revés. Así mismo, ha habido otros factores, como la desprotección social de algunos grupos marginales, la deficiente inspección de los programas terapéuticos y el elevado índice de incumplimiento en el tratamiento, que han contribuido a un aumento en las tasas de infección tuberculosa. También, hemos asistido a numerosos brotes en instituciones cerradas y a la aparición de resistencias a los tratamientos habituales. Todo ello ha suscitado una preocupación extrema en la vigilancia de la enfermedad.

En el ámbito mundial, la tuberculosis constituye un grave problema de salud pública, existiendo grandes diferencias entre los países industrializados y los subdesarrollados en cuanto al control de la enfermedad. En los albores de los años 90, se estimaba que un tercio de la población mundial estaba infectada por el bacilo de la tuberculosis, que anualmente se presentarían un total de 8 millones de casos nuevos y que un total de 3 millones fallecerían a causa de la enfermedad. Actualmente, las previsiones siguen siendo pesimistas ya que auguran unos 10 millones de nuevos casos para el año 2005. En este sentido, los objetivos generales que hay que perseguir para el control de la tuberculosis consisten en

disminuir la morbilidad y la mortalidad, reducir la transmisión de la enfermedad y prevenir el desarrollo de resistencias. Para ello, los principios que deben regir el diseño de los programas de prevención y control de la tuberculosis tienen que incluir la integración en los servicios de salud, adecuarse a las necesidades de la población y facilitar el acceso a los servicios médicos.

De igual modo, en otros aspectos de la tuberculosis, se ha producido el desarrollo de métodos de diagnóstico más rápido con los medios de cultivo líquidos como el sistema BACTEC y sobre todo las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la PCR y la LCR que tienen la capacidad de ofrecer diagnósticos específicos en el día, aunque algunas limitaciones. En este campo del diagnóstico microbiológico, las técnicas de tipificación molecular, como las de restricción-hibridación (RFLP), constituyen un gran avance. Estas nos permiten la identificación de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y resultan útiles tanto para confirmar los brotes de tuberculosis de reciente transmisión, como para la toma de decisiones clínicas (tal es el caso de la detección de contaminaciones) (1)

4.2. Generalidades

La tuberculosis (TB) es una infección bacteriana crónica de distribución mundial. Es producida por cuatro microorganismos de la familia de las micobacterias, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*, fenotípica y genéticamente similares, aunque solo *M. tuberculosis* tiene importancia epidemiológica, ya que los otros raramente producen enfermedad en el humano.

Por definición, la TB pulmonar es la afección del tracto respiratorio por *M. tuberculosis*, la principal y más común forma de la afección y para efectos epidemiológicos, la única capaz de contagiar a otras personas. *M. tuberculosis*, descubierto por Robert Koch en 1882 (2) y también llamado por ello el bacilo de Koch, es un bacilo delgado, inmóvil, de cuatro micras de longitud media, aerobio obligado, que se tiñe de rojo por la tinción de Ziel-Neelsen. Debido a la coraza

lipídica de su pared, lo hace resistente a la decoloración con ácido y alcohol, de ahí el nombre de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) (3). Su transmisión es directa, de persona a persona. Por su lento crecimiento, con un tiempo de generación de 20 a 24 horas, requiere varias semanas antes de que sus colonias sean visibles en medios artificiales y llegue a producir síntomas. No produce toxinas, lo que le permite permanecer por largo tiempo dentro de las células. Debido a su aerobiosis, presenta diferente capacidad de crecimiento según la tensión del oxígeno del órgano que lo alberga. Además, posee numerosos antígenos capaces de producir respuestas inmunológicas diferentes en el huésped.

4.3. Etiopatogenia

La TB es una enfermedad altamente infecciosa. Su ruta de entrada dentro del organismo es a través del tracto respiratorio, vía inhalatoria, ya que hoy en día la ingestión y la inoculación no tienen importancia epidemiológica. En algunos lugares, en los que aún no se pasteuriza la leche de vaca, *M. bovis* puede penetrar por vía orodigestiva, a través del tejido linfático de la faringe o de la mucosa intestinal.

Las partículas infecciosas de los enfermos con TB pulmonar son liberadas al toser, hablar, cantar, reír y estornudar. (4) Al ser expulsadas las gotas infecciosas, sufren un proceso de evaporación y algunas quedan constituidas solamente por un núcleo pequeñísimo con bacilos viables, que pueden permanecer suspendidas en el aire por períodos prolongados de tiempo, como fue demostrado por los estudios de Welles. (5) partículas mayores de 10 micras no son infecciosas porque rápidamente caen al suelo, o si son inhaladas chocan contra las paredes de las vías aéreas superiores, llevadas a la orofaringe y luego deglutidas o expectoradas.

Las gólicas de 1 a 5 micras de diámetro, en suspensión y con bacilos tuberculosos viables, pueden alcanzar el alvéolo y debido a la distribución del aire dentro de los pulmones, los campos medios e inferiores son usualmente el sitio de implantación inicial del bacilo. (4,6) Por tanto, la transmisión de la infección tuberculosa requiere de una combinación de factores entre los que están:

- Bacilos viables en el esputo del enfermo.
- Aerosolización del esputo cuando el paciente tose.
- Concentración suficiente de bacilos suspendidos en el aire.
- Huésped susceptible.
- Tiempo suficiente del huésped respirando aire contaminado.

Si las condiciones anteriores se conjugan, la TB pulmonar es altamente contagiosa, como fue demostrado por los notables estudios de Riley y otros autores. (7,8)

Una vez en el espacio alveolar, el bacilo tuberculoso es ingerido por el macrófago alveolar, y la mayoría son prontamente destruidos. Sin embargo, cuando un bacilo tuberculoso muy virulento es ingerido por un macrófago alveolar, el bacilo puede multiplicarse en forma intracelular y eventualmente matar el fagocito. Cuando el macrófago actúa eficazmente para destruir los bacilos, lo hace a través de su activación, tanto de los macrófagos alveolares como de los sanguíneos, como resultado de la estimulación por linfoquinas.

Estas son sustancias activas biológicamente que son producidas y liberadas Por los linfocitos T y comprenden, entre otros, los llamados factores quimiotácticos inhibitorios de migración y las linfotoxinas. (9)

Debe recordarse que la activación de los macrófagos no solo participa activamente en el control de la infección, sino que también produce la secreción de sustancias dañinas, como el llamado factor de necrosis tumoral (TNF). Este producto es secretado por macrófagos activados que, además de contribuir –en unión con el interferón-gamma– a la destrucción de *M. tuberculosis* (10) también es responsable de muchas de las manifestaciones sistémicas de la TB. Fiebre, pérdida de peso y necrosis tisular, son atribuidas a efectos del TNF (10).

El macrófago, habiendo ingerido exitosamente el bacilo, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Esos macrófagos activados adquieren una tremenda capacidad para fagocitar y matar los bacilos tuberculosos, a través de la producción de sustancias derivadas del oxígeno como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno.(12,13) La efectividad de este paso en el sistema inmune, es el determinante primario que asegura si la infección progresa o no a enfermedad.(14) La TB permanece como el ejemplo clásico de una enfermedad que es controlada casi totalmente por el proceso inmune mediado por células, mostrando al macrófago como la célula causal y al linfocito T como la célula inmunorrespondedora. Este tipo de inmunidad también es llamado resistencia celular adquirida. Esta inmunidad mediada por células es esencialmente un fenómeno local, producido por los macrófagos activados por linfocitos T y sus linfoquinas en el sitio de la infección, y está íntimamente unida al fenómeno de hipersensibilidad retardada de tipo celular.

A través de la reacción inmune se forman granulomas y en ellos los bacilos tienden a localizarse en su porción central, la cual a menudo es necrótica (*caseum*). Linfocitos T del tipo CD4 y monocitos reclutados de la sangre rodean la

lesión. Macrófagos tisulares derivados de los monolitos posteriormente se transforman en células epitelioides y se fusionan para formar células gigantes mononucleadas. (15) Ese granuloma dentro de los pulmones y drenando a los ganglios linfáticos, es el llamado complejo primario o Complejo de Ghon.

La reacción inmunológica que origina la formación del tubérculo hace posible la destrucción de bacilos que no lo fueron por los macrófagos alveolares y, de forma similar, a menudo detiene la progresión de reinfección exógena desde el comienzo. También detiene la progresión de muchas lesiones pequeñas que, tras diseminación hematógena, se pueden localizar en los pulmones, meninges, bazo, hígado y riñones, controlando, por tanto, la reactivación endógena.

La hipersensibilidad retardada (DTH) es una reacción inmunológica del huésped a la infección, pero no participa en la detención o destrucción del germen infeccioso, aunque sí es responsable de la positividad de la prueba cutánea a la tuberculina (16). También la DTH es responsable de algunos efectos deletéreos de la TB como son la caseosis y la cavitación. La licuefacción del tejido pulmonar parece ser debida a enzimas hidrolíticas de los macrófagos (17). Durante ese proceso de licuefacción el bacilo se multiplica extracelularmente por primera vez, alcanzando un altísimo número. Más adelante, el *caseum* es expulsado a través de la vía aérea, resultando en la formación de cavernas en los pulmones y en la aerosolización de los bacilos. (18)

Por tanto, mientras se considera que la DTH tiene procesos en detrimento del huésped, la inmunidad mediada por células ejerce acciones benéficas. El balance entre la DTH y la inmunidad mediada por células es diferente entre individuos y está genéticamente determinado. (18) Este balance es un determinante importante de cómo un individuo responderá a una infección activa por *M. tuberculosis*.

Antes de que se desarrolle la acción celular inmune, de 4 a 6 semanas después de su implantación en el alvéolo, los bacilos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar a la corriente sanguínea (19) y sembrar, entre otros sitios, los ápices de los pulmones, lo que explica que la localización característica de la TB de reactivación en el adulto ocurra en la mayoría de los casos en los segmentos apicales o posteriores de los lóbulos superiores pulmonares (20). También, a partir de la infección inicial, por medio de la siembra hematogena precoz, esos bacilos puedan llegar a cualquier órgano y producir otros focos de infección tuberculosa. Entre 15 y 20% de los pacientes con TB activa tienen formas extrapulmonares de la enfermedad, (21) y los sitios más comunes son aquellas áreas bien vascularizadas como los riñones, meninges, médula ósea y huesos largos pero, en general, ningún órgano de la economía es inmune a la siembra tuberculosa. La respuesta del huésped a la infección en esos sitios extrapulmonares es similar a la que ocurre en la reactivación pulmonar.

En resumen, el primer encuentro con el bacilo tuberculoso es el hecho más importante en la historia natural de la enfermedad en un individuo. Una vez que los bacilos han hecho su entrada a los pulmones, ellos tienen cuatro destinos potenciales:

- a) la respuesta inicial del huésped puede ser 100% efectiva y matar todos los bacilos, de tal manera que la persona no podría tener nunca TB en el futuro.
- b) los organismos pueden comenzar a multiplicarse y, por falta de una respuesta inmune adecuada, crecer en seguida de la infección, causando la enfermedad clínica conocida como TB primaria progresiva.
- c) los bacilos pueden quedar en estado latente dentro de los macrófagos y nunca causar enfermedad, de tal manera que la persona queda con una infección latente de por vida, y solo manifestarse por una prueba cutánea positiva a la PPD.

- d) que esos organismos latentes en estado durmiente puedan, pasado algún tiempo, comenzar a crecer dando como resultado una enfermedad clínica conocida como TB de reactivación.(22,23)

Se ha calculado que solo una minoría de las personas que son infectadas con el bacilo de Koch son capaces de progresar a enfermedad clínica. Se puede decir, en términos generales, que 90% de las personas tendrán controlados los bacilos en estado latente para toda la vida, por medio de sus defensas inmunes; 5% presentará TB primaria progresiva y otro 5% tendrá la enfermedad en estados tardíos de la vida, lo que se denomina TB de reactivación. Por tanto, la importancia de la respuesta inmunológica del huésped es de suma trascendencia.

La inmunología genética ha identificado diferentes cepas de *M. tuberculosis*, (24) y con ello se ha documentado la ocurrencia de diferentes episodios de TB en el mismo paciente, sugiriendo que ha sido reinfectado con cepas diferentes a la primera infección (25). La implicación de esos hallazgos indica que, aunque la primera infección tuberculosa proporciona resistencia considerable contra nuevas infecciones exógenas, esa protección no es completa en ciertas circunstancias excepcionales.

4.4. Historia natural de la tuberculosis

A menos que la historia natural de una enfermedad durante el curso de la vida sea conocida, es imposible determinar con seguridad la efectividad o inefectividad de cualquier medida terapéutica o preventiva. Por tanto, en un programa diseñado para erradicar una enfermedad, es esencial conocer el curso que ella sigue en personas sin tratamiento específico. Las anteriores palabras forman parte de una de las más fascinantes descripciones de la TB, escrita por Myers (26) hace 40 años.

A semejanza de la sífilis, la TB comienza con una lesión primaria que cursa y desaparece rápidamente sin causar mayor deterioro orgánico, pero al no desarrollarse una respuesta inmunitaria adecuada, ambas entidades dan paso a las formas crónicas que usualmente no se presentan hasta años o décadas después de la infección. Lo anterior significa que el período de incubación de la TB es indefinido y, por tanto, hace muy compleja su historia natural.

Desde los primeros estudios sobre la TB se puso en evidencia que solo una minoría, 2 a 4% de los niños que la contraían morían por su causa. La respuesta fue hallada al mirar la enfermedad como un proceso de dos etapas. La primera es la adquisición de la infección y, la segunda, el desarrollo de la enfermedad. Dos fases tan completamente distintas que parecerían ser causadas por dos gérmenes diferentes.

La TB se diferencia de otras enfermedades infecciosas en que además de tener un período de incubación indefinido, la inmunidad que se desarrolla después de pasada la primoinfección generalmente no es suficiente para librar a la persona del organismo invasor. Como resultado, una desconocida pero significativa proporción de reactores tuberculínicos están en riesgo de reactivación por el resto de sus vidas, y uno de los retos actuales de la enfermedad, es que no existe ningún método para identificar con certeza los infectados que desarrollarán la enfermedad.

La historia natural de la enfermedad ha mostrado, también, que los factores de riesgo para desarrollar la infección son muy diferentes de los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. Un alto riesgo anual de infección (RAI) tuberculosa en una población, podría producir una insignificante probabilidad de que progrese a enfermedad y al contrario, podría suceder que a partir de un bajo RAI, la mayoría de personas infectadas desarrollaran la enfermedad.

Chapman y Dyerly (27) mostraron, en un notable esfuerzo investigativo, que los factores correlacionados con el riesgo de infectarse, como son principalmente el grado de contagiosidad y el estrecho y prolongado contacto con el caso fuente, son esencialmente extrínsecos al huésped. Por el contrario, una vez que la infección ha ocurrido, la probabilidad de desarrollar la enfermedad varía ampliamente, oscilando desde 1.800 por 100.000 habitantes por año, como sucedía en poblaciones de Alaska (28), hasta una mínima cifra de 28 por 100.000 habitantes por año en Dinamarca (29, 30).

A pesar de que aún son desconocidas las verdaderas causas para esas amplias variaciones de la enfermedad tuberculosa entre poblaciones, se conocen múltiples factores de riesgo propios del huésped y como tal son de carácter intrínsecos. Entre ellos, estudios como el de Ferebee (31) evidenciaron que el tiempo transcurrido después de la infección es uno de los factores bien establecidos, al demostrar que durante los dos primeros años en que el caso fuente fue diagnosticado, uno de cada 100 contactos tuberculínicos positivos desarrollaron enfermedad tuberculosa, y que diez años más tarde esa tasa había caído a 72 por cada 100.000 habitantes por año.

También Comstock *et al.* (32), en un seguimiento a largo plazo de infectados tuberculosos, en Puerto Rico, demostraron que hay un pico de incidencia de enfermedad tuberculosa durante la infancia, otro pico en la pubertad y otro en la edad adulta. Otros estudios (33, 34), han demostrado que variables epidemiológicas como edad, sexo y raza, unidos con desnutrición, alteraciones hormonales (diabetes), silicosis, alcoholismo, neoplasias sanguíneas (35), gastrectomizados (36), inmunosupresión de cualquier causa, especialmente el SIDA (37), ingestión de esteroides y otros medicamentos inmunosupresores (38), están altamente relacionadas con el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa. Como puede observarse, todos ellos son factores de riesgo de carácter intrínsecos del huésped, en contraste con los riesgos infectarse que son extrínsecos a él.

Entre los factores de protección para evitar la infección tuberculosa, la principal medida es cortar la cadena de transmisión de enfermos a sanos, mediante la búsqueda y tratamiento de los casos enfermos infectantes (quimioterapia). En relación con la enfermedad tuberculosa, la vacunación con BCG protege a los niños de las formas diseminadas graves, a pesar que su efecto protector en los adultos es mínimo. El tratamiento de la infección tuberculosa latente, como detallaremos más adelante, puede prevenir la enfermedad tuberculosa en algunas de las variables epidemiológicas intrínsecas mencionadas antes, sobre todo en los coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

También es evidente que aun antes que apareciera el primer medicamento efectivo contra la TB, la estreptomina en 1944, la tuberculosis había disminuido notoriamente en los países industrializados solo por la mejora en las condiciones de vida de su población. Por tanto, mientras persista la pobreza y la violencia en amplias zonas del mundo, con su cortejo de desplazamiento, hacinamiento y desnutrición, la tuberculosis encontrará caldo de cultivo favorable para incrementar y perpetuar tanto la infección como la enfermedad tuberculosa.

El futuro, como en muchas otras patologías, está ligado al descubrimiento por la inmunogenética de los mecanismos celulares intrínsecos (genes) que protegen a unas personas tanto de la infección como de la enfermedad tuberculosa, a pesar de estar expuestas a los mismos riesgos de las que se infectan y enferman.

4.5. Epidemiología

Más de 120 años después del descubrimiento del bacilo tuberculoso por Koch, la enfermedad sigue planteando un problema importante de salud a escala mundial, pese a ser una entidad contra la cual es posible luchar en forma efectiva y, en último término, erradicar.

Casi un tercio de la población mundial, es decir, 1900 millones de personas están actualmente infectadas con el bacilo tuberculoso (1, 39). Esto equivale a que alrededor de la mitad de los individuos de más de 15 años de edad están infectados en algunos países en desarrollo. En esos países, la situación epidemiológica tuberculosa empeora año tras año. En ellos, como en el nuestro, hay alta prevalencia, tanto de la infección como de la enfermedad activa. En esas zonas, se ha calculado que cada año se presentan 4 a 5 millones de casos tuberculosos infecciosos, que sumados a igual número de casos negativos a la baciloscopia, arrojan un total de 10 millones de personas que anualmente desarrollan la enfermedad y, por lo menos, 3 millones fallecen por causa de ella (40,41). El riesgo de desarrollar la enfermedad en algunas áreas empobrecidas del mundo es de 2 a 5%, es decir, unas 50 veces mayor que en los países desarrollados.

Como resultado, la tuberculosis (TB) es hoy la principal causa de mortalidad infecciosa en el mundo. Ella mata más adultos cada año que cualquier otra enfermedad infecciosa, más que el SIDA, la diarrea, la malaria y otras enfermedades tropicales combinadas.

En la actual década, se calcula que 300 millones de persona se infectarán de TB y que aparecerán 90 millones de casos nuevos, de los cuales 81% aparecerá en Asia y África, 17% en Latinoamérica y solo 2% en los países industrializados.

Las muertes por TB corresponden al 25% de la mortalidad evitable en los países en vías de desarrollo, y 75% de los casos de TB, en estos países, ocurre en la población económicamente productiva (42).

En un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud (43), se estima que si la tendencia continúa, 10.2 millones de nuevos casos se esperan para 2005, y África tendrá más casos que cualquier otra región en el mundo.

También, el objetivo de detectar 70% de los nuevos casos, bajo la estrategia de tratamiento directamente supervisado (DOT) no será alcanzado hasta 2013. Raviglione, en un informe al 4º Congreso mundial de tuberculosis (44), concluyó que a pesar de la implementación del DOT en 148 países, incluyendo los 22 responsables del 80% de los casos en el mundo, la detección en ellos permanece baja, debido a cubrimiento incompleto y deficiente notificación.

En Colombia, es difícil medir el riesgo de infección entre otros factores por la amplia cobertura de vacunación con BCG. El informe del Ministerio de Protección Social del año 2004 (45) evidenció un total de 11.322 casos, para una incidencia de 24.6 por 100.000 habitantes, con 7.680 casos con baciloscopia positiva, 965 baciloscopia negativa y un total de 1.669 tuberculosis extrapulmonar, con 10.529 (93%) mayores de 15 años y 793 (7%) menores de esa edad, pero se está de acuerdo en que esas cifras no reflejan la realidad, dada la baja cobertura, búsqueda y detección de casos.

Por todo lo anterior, es evidente el grave problema de la TB en el mundo y en nuestro país, y ello está relacionado con tres aspectos fundamentales para manejar la situación tuberculosa:

- Incapacidad para identificar los enfermos (búsqueda y diagnóstico).
- Incapacidad para incluirlos bajo tratamiento, una vez identificados (registro, información y notificación).
- Incapacidad para mantenerlos bajo tratamiento, una vez incluidos (no adherencia)

4.6. Diagnóstico de la infección tuberculosa

4.6.1. Tuberculina

El único método conocido y aceptado para el diagnóstico de la infección tuberculosa es la prueba de la tuberculina (PT), y está basada en el hecho que la infección produce hipersensibilidad retardada, e indica que el sistema T linfocito/macrófago de una persona es capaz de reconocer y ser atraído por el antígeno. Ese reconocimiento (inmunidad mediada por células) es el resultado de la exposición previa del huésped al antígeno, usualmente a través de anteriores infecciones. En consecuencia, en el caso de la prueba cutánea con la tuberculina, una respuesta positiva indica infección previa con el bacilo. Sin embargo, esa positividad podría indicar también infección con micobacterias no tuberculosas o previa vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (46).

El material desarrollado por Koch y llamado tuberculina vieja (OT), fue luego remplazado por uno más seguro y específico, el derivado proteico purificado (PPD). Más adelante, un lote de ese material, fue designado PPD-S y adoptado como referencia internacional, el cual trae 5 unidades (UT) por 0.1 ml. En Colombia, y en la mayor parte del mundo, se usa la tuberculina RT23, con una potencia superior a la PPD-S y trae 2 UT por 0.1 ml, equivalente a las 5 UT de la PPD-S.

Después de ocurrida la infección primaria, los linfocitos T derivados de la médula ósea circulan por la sangre por largos períodos de tiempo (meses a años); una posterior estimulación con antígenos similares (la tuberculina) produce una reacción local mediada por esas células, y esa reacción cutánea inflamatoria permite su apreciación por una induración eritematosa visible y palpable, acompañada algunas veces de manifestaciones sistémicas como fiebre y adenitis

regional. Esa respuesta a la aplicación de tuberculina comienza entre las 4 a 6 horas, alcanza su cénit a las 48 a 72 horas y puede persistir por varios días.

4.6.1.1. Indicaciones de la prueba tuberculínica

La prueba con la tuberculina está indicada cuando de su resultado derive una intervención terapéutica o no, que esencialmente son la prevención de la infección en los no infectados (BCG), la prevención de la enfermedad en los ya infectados (tratamiento de la infección latente), y en el diagnóstico de los ya enfermos (tratamiento de la TB activa). Por tanto, en todos los casos mencionados en la Tabla 1 está indicada la aplicación del PPD, además de los convertidores recientes de la tuberculina, y en los sospechosos de TB activa por clínica o radiografía del tórax.

Deben tenerse en cuenta algunos hechos derivados de estudios epidemiológicos y clínicos, como son los falsos negativos, ya sea asociados con la misma tuberculina (pérdida de poder por mal almacenamiento, contaminación), con el método de administración (inyección subcutánea), con su lectura (falta de experiencia del lector, sesgo y error de registro), a estados mórbidos de la persona estudiada (enfermedades virales, vacunación reciente, desnutrición, consumo de inmunosupresores, alteración del estado inmune en ancianos, leucémicos, sarcoidosis, superinfección tuberculosa y SIDA) (41, 42).

En relación con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, algunos opinan que solo debe considerarse prevención con una PPD significativa ≥ 5 mm y otros, invocando la alta prevalencia de enfermedad TB en esos pacientes, consideran que un tratamiento preventivo está indicado, sea cual sea el resultado de la PPD (48).

No hay ningún método que permita distinguir una reacción tuberculínica producida por una previa vacunación por BCG de aquellas causadas por infección TB. Sin embargo, en adultos en estudio de posible TB, una reacción a una reciente tuberculina de ≥ 10 mm, debe ser considerada y evaluada como una infección TB reciente y no por causa de vacunación BCG en la infancia (53).

Tabla 1. **Indicaciones de la American Thoracic Society**

Enduración		
> 5 mm³	> 10 mm³	> 15 mm³
<ul style="list-style-type: none"> • Infectados de VIH. • Contactos recientes de tuberculosos infectantes. • Personas con radiografía del tórax sospechosa de TB antigua. • Inmunosuprimidos e ingesta crónica de esteroides. 	<ul style="list-style-type: none"> • Provenientes de alta prevalencia sin otros factores de riesgo. • Trabajadores de la salud. • Población carcelaria, drogadictos, silicóticos, gastrectomizados, diabéticos, insuficiencia renal, leucemias, linfomas, Ca. cabeza y cuello, desnutridos. • Infantes y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo. 	<p>Sin factores de riesgo</p>

4.7. Diagnóstico

Cualquier médico general debe valorar a una persona con sospecha de tuberculosis y, en caso de confirmación diagnóstica, diligenciará la tarjeta individual y prescribirá el tratamiento. El resto del personal de la salud debe orientar a la consulta médica todos los casos que se consideren sospechosos (para ello debe conocer los criterios mínimos). Un apropiado diagnóstico de la

enfermedad tuberculosa debe incluir una completa historia clínica, un exhaustivo examen físico, una prueba cutánea a la tuberculina, una radiografía del tórax y un apropiado examen bacteriológico o histológico.

La tuberculosis es una enfermedad diseminada proteiforme que remeda muchas otras condiciones en cualquier parte del cuerpo. Hasta que la afección está suficientemente avanzada, los síntomas y signos son mínimos o son atribuidos a otras causas. Por lo anterior, para evaluar en su validez diagnóstica las diferentes manifestaciones y pruebas paraclínicas que inclinen las probabilidades de tener o no la enfermedad, debemos recordar algunos principios de epidemiología clínica (46).

Aquel síntoma, signo, imagen radiológica, examen de laboratorio, etc., que se aproxime más a la verdadera patología, se llama patrón de oro o *gold standard*.

Es necesario establecer la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de cualquier manifestación o prueba aplicada al diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, tal como se hizo para la tuberculina.

Sensibilidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente enfermos, y cuando ella es altamente sensible, $\geq 90\%$, un resultado negativo descarta prácticamente la patología bajo sospecha, incrementando su valor predictivo negativo (VPN). En resumen, un test muy sensible es muy útil al clínico cuando el resultado del test es negativo.

Especificidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente no enfermos, y cuando ella es altamente específica, $\geq 90\%$, un resultado positivo prácticamente confirma la enfermedad bajo sospecha, incrementando su valor predictivo positivo (VPP). En resumen, un test muy específico es muy útil al clínico cuando el resultado del test es positivo.

En conclusión, el VPP de una prueba es la probabilidad de presentar la enfermedad cuando el examen es positivo, y el VPN es la probabilidad de no padecerla, cuando el examen es negativo.

Recordar que la sensibilidad está en función de la especificidad y viceversa; a mayor sensibilidad menor especificidad. No existe prueba diagnóstica que al mismo tiempo tenga 100% en estos dos indicadores.

Cualquiera sea su localización, la TB con frecuencia presenta manifestaciones sistémicas independiente del órgano comprometido. La fiebre es baja al comienzo pero más alta a medida que la enfermedad progresa, casi siempre vespertina con defervescencia durante el sueño y, por tanto, acompañada de sudores nocturnos y su frecuencia varía del 37 a 80% (47).

Además, hay malestar general, astenia, anorexia y pérdida de peso. Otras manifestaciones pueden incluir anemia, leucocitosis y de manera ocasional, hiponatremia producida por una sustancia parecida a la hormona antidiurética (48).

Si coexisten estados patológicos que aumenten el riesgo de enfermedad tuberculosa como VIH, diabetes, alteraciones hematológicas, silicosis, cáncer, terapia inmunosupresora crónica, especialmente esteroidea, la importancia de la historia clínica y el examen físico adquieren relevancia.

El diagnóstico de la tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar es eminentemente bacteriológico. La demostración bacteriológica del bacilo tuberculoso es criterio suficiente para confirmar el diagnóstico.

4.7.1. Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar

El diagnóstico de la localización pulmonar de la TB es de importancia capital, no solo por ser la forma más frecuente de la enfermedad, 80 a 85%, sino porque además de comprometer la vida de un paciente individual, por su alto poder de contagio representa un problema de salud pública, siendo imperativo cortar la cadena de transmisión con un diagnóstico y tratamiento precoz.

Además de las manifestaciones sistémicas ya comentadas, poco sensibles y nada específicas, la manifestación pulmonar más frecuente es la tos, seca al comienzo y luego con expectoración mucopurulenta, algunas veces teñida de sangre y en raras ocasiones franca expulsión de sangre o hemoptisis. La tos, aunque poca específica para el diagnóstico, tiene suma importancia si se aplica el concepto del *sintomático respiratorio*, que se define como: cualquier persona con tos por más de quince días y a quien hay que hacer la búsqueda del bacilo tuberculoso en tres muestras de esputo; sin duda, su hallazgo en cualquier paciente que consulte por éste o cualquier motivo, es el hecho más importante para detectar prontamente la tuberculosis pulmonar. La disnea es infrecuente, a no ser cuando está asociada a una forma aguda de insuficiencia respiratoria (SDRA). El examen físico pulmonar, con ocasionales signos auscultatorios inespecíficos, no aporta mayor ayuda al diagnóstico.

El estudio bacteriológico es el pilar fundamental del diagnóstico de la enfermedad, y el cultivo es el patrón de oro o *gold standard*.

El laboratorio en el diagnóstico de la TB, abarca no solo el aislamiento de los bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) a través de la baciloscopia, la identificación con certeza de *M. tuberculosis* a través del cultivo, sino que puede, además, determinar la susceptibilidad de ese germen a los medicamentos antituberculosos a través de las pruebas de sensibilidad.

Cualquiera que sean los especímenes enviados al laboratorio para estudio (esputos, lavados broncoalveolares, líquidos de cavidades, orina, biopsias, etc.), deben ser conservados dentro de los más estrictos niveles de seguridad y esterilidad recomendados internacionalmente (49). Como ya se comentó, para el sintomático respiratorio deben coleccionarse por lo menos tres muestras de esputo:

la primera el primer día de asistencia al laboratorio, la segunda al llevar la muestra al día siguiente y, en ese mismo momento, recoger la tercera muestra, con cultivo de la segunda muestra en todos los casos desde que sea posible. A las personas en áreas de difícil acceso se debe recoger las tres muestras el mismo día. Si el paciente tiene dificultad en producir esputos, se puede hacer inducción con inhalaciones de solución salina hipertónica (49). En niños que no puedan producir esputo, la aspiración gástrica matutina a través del lavado gástrico está bien documentada (50). En enfermos seleccionados, con imposibilidad de expectorar, es necesario practicar lavado broncoalvelar (BAL) por medio de la broncoscopia, procedimiento que además serviría para tomar muestras de biopsias bronquiales y parenquimatosas (51).

Todas las muestras que sean tomadas mediante estos procedimientos invasivos deberán de ser cultivadas en los medios recomendados.

4.7.1.1. Baciloscopia

La baciloscopia debe ser el primer método a emplear dado su sencillez, rapidez y bajo costo para detectar una micobacteria y, además, al ofrecer una estimación cuantitativa del grado de contagiosidad del paciente, aporta un valioso elemento clínico y epidemiológico. En lo posible, no se debe iniciar un tratamiento sin una comprobación bacteriológica. Dos procedimientos son los más usados para la

tinción de un extendido para la baciloscopia, el Ziehl-Neelsen con carbofucsina (ZN) y el Auramina-Rodamina. Más usado el ZN que, además de mostrar los BAAR como pequeños bastoncillos curvos teñidos de rojo sobre un fondo azul, informa también su grado de infecciosidad por el sistema de cruces recomendado por la OMS, así (52):

- (-) Ausencia de BAAR en 100 campos observados
- (+) Menos de un BAAR por campo, en 100 campos observados
- (++) 1-10 BAAR por campo, en 50 campos observados
- (+++) + 10 BAAR por campo, en 20 campos observados

La sensibilidad de la baciloscopia en términos estrictos es baja (50 a 60%), señalando que un resultado negativo no descarta la enfermedad (falsos negativos), pero ello está en relación con diferentes factores que oscilan desde la calidad de la muestra, pericia del tecnólogo, la prevalencia de la TB en la zona donde se practique y el tipo morfológico de la afectación pulmonar, ya que si existen cavernas la sensibilidad alcanza 80%, con infiltrados alveolares 50 a 60% y con nódulos o masas es menos de 50% (48).

Se ha demostrado que debe haber 5.000 a 10.000 BAAR por milímetro de espécimen para dar una baciloscopia positiva (53), en contraste, solo es necesario 10 a 100 organismos para dar un cultivo positivo (54). A pesar de ello, una baciloscopia positiva, debido a su alto poder infeccioso debe ser informada inmediatamente y el paciente colocado en aislamiento (55).

Dado que los otros BAAR (micobacterias atípicas y la nocardia) son infrecuentes en nuestro medio, y a una alta prevalencia de TB entre nosotros, *una baciloscopia positiva 99% corresponde a M. tuberculosis*, y autoriza a cualquier miembro del equipo de salud a iniciar un tratamiento contra la tuberculosis.

4.7.1.2. *Cultivo de Micobacterias*

El cultivo al identificar con certeza *M. tuberculosis*, se convierte en el gold standard del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa y, como ya se anotó, sirve para los estudios de sensibilidad. Además, es herramienta valiosa para detectar agrupación de pacientes con la misma cepa de bacilo (cluster), y en la contaminación cruzada en laboratorios. Entre nosotros, el medio de cultivo más usado es el Ogawa Kudoh; en otros países es el Lowenstein – Jensen basado en medios sólidos, pero ambos tardan de 3 a 6 semanas en detectar crecimiento bacteriano. Otros medios más rápidos, de 1 a 3 semanas, como el radiométrico BACTEC, por su elevado costo en equipo, reactivos y mantenimiento, están fuera de uso rutinario (56).

El cultivo tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 98%, por tanto, un resultado positivo asegura el diagnóstico de TB, con un alto VPP. Además, su negativización después de un tratamiento asegura la curación.

Sin embargo, es necesario recordar que el cultivo tiene sus desventajas pues, además del lento crecimiento, necesita medios más sofisticados que la baciloscopia y es más costoso. Por tanto, la indicación del cultivo dependerá del nivel de endemia de la zona y de los recursos e infraestructura sanitaria, es decir, a mayor endemia y menores recursos económicos y sanitarios, menor necesidad del cultivo (56).

Idealmente, la baciloscopia y el cultivo son procedimientos complementarios, pero el cultivo es perentorio practicarlo en dos situaciones: a) en pacientes con alta sospecha clínico-radiológica y con baciloscopias negativas, b) para investigar

sensibilidad del bacilo a los medicamentos antituberculosos, en pacientes que no presentan mejoría, con persistencia de extendidos positivos a pesar de una quimioterapia aceptable.

4.7.1.3. Radiología

La radiografía del tórax es muy sensible (>90%) en mostrar anomalías variables en el parénquima pulmonar, desde opacidades alveolares hasta nódulos y atelectasias con pérdida de volumen pulmonar, generalmente localizadas hacia la parte superior y posterior de los pulmones. A medida que la enfermedad progresa, aparecen otras alteraciones radiológicas. La expulsión de material caseoso a través de un bronquio deja una cavidad dentro de los pulmones, la caverna tuberculosa. Con la siembra hematogena se presentan micronódulos diseminados en ambos pulmones. Es necesario resaltar que ninguna de las imágenes mencionadas anteriormente son específicas de TB (50%), y enfermedades como las micosis, carcinoma broncogénico, sarcoidosis, neumonías bacterianas, etc., pueden presentar signos radiológicos semejantes. Por lo anterior, debido a su alta sensibilidad, una RX del tórax normal descarta prácticamente una TB pulmonar (alto VPN).

4.7.2. Diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar.

Cuatro circunstancias diferencian la localización extrapulmonar, de la tuberculosis pulmonar:

- Su etiopatogenia y epidemiología es diferente a la forma pulmonar.
- Es mucho menos frecuente que la forma pulmonar.
- Es más difícil diagnosticarla que la forma pulmonar.
- No tiene contagiosidad como la forma pulmonar.

Los órganos extrapulmonares se infectan inmediatamente después de la primoinfección, cuando los bacilos al pasar a los ganglios linfáticos y a la corriente sanguínea pueden localizarse en la parte superior de los pulmones, pleura, meninges, diáfisis de huesos largos y ganglios, pero, en general, ningún órgano es indemne a esta siembra precoz. Luego, muchos años después, esos bacilos contenidos por las defensas intrínsecas del huésped, por razones no completamente aclaradas, presentan un proceso de reactivación en uno o en varios de esos órganos.

Las formas extrapulmonares son menos frecuentes que la tuberculosis pulmonar. Representan entre 15 y 20% de todas las formas de TB, y en los pacientes VIH positivos parece que su frecuencia es mayor que en los inmunocompetentes (57).

Al ser menos común y afectar órganos de difícil acceso es menos conocida por los médicos generales, y por contener menos bacilos su diagnóstico es mucho más difícil. En estos casos, los métodos de diagnóstico en relación a la sensibilidad y especificidad, serán diferentes en su aplicación y en su validez.

Al estar localizada la TB extrapulmonar en órganos no comunicados con la vía aérea y, por tanto, imposible de aerosolizar bacilos, no conlleva el peligro de contagio a otras personas y, a pesar de producir graves cuadros clínicos al huésped, no representan un problema de salud pública.

En el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se debe resaltar que se requerirá de la toma de muestras de secreciones, líquidos corporales o biopsia de los tejidos, por lo cual se recomienda practicar siempre los estudios histopatológicos y los cultivos de las biopsias tomadas para asegurar un diagnóstico correcto.

4.8. Tratamiento de la tuberculosis

Después de los estudios llevados a cabo en Madras en 1956, sobre la seguridad de los tratamientos antituberculosos ambulatorios, quedaron atrás los conceptos arcaicos sobre el manejo de la TB, que servían solamente para prolongar la incapacidad física y mental del paciente y para aumentar los costos del tratamiento. Hoy en día el tratamiento de la TB se resume en una sola palabra: quimioterapia. En la actualidad, se dispone de un variado número de medicamentos, entre ellos, los más potentes y conocidos internacionalmente por sus siglas: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), estreptomina (S) y Ethambutol (E).

El poder de la quimioterapia es tal que, asumiendo que los bacilos sean sensibles a los medicamentos, su administración correcta por un tiempo prudencial, curará 100% de las veces todos los casos de tuberculosis. Por tanto, a todo nuevo caso de TB se le puede garantizar la curación total, y los programas de salud locales son los responsables últimos del éxito, al asegurar un apropiado servicio de diagnóstico y tratamiento.

Antes de entrar en los aspectos específicos del tratamiento de la TB, debemos conocer y definir el glosario en relación con el tema.

Caso nuevo: paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o solo lo recibió por menos de cuatro semanas.

Cura: caso con baciloscopia inicial positiva que terminó el tratamiento y tuvo baciloscopias de esputo negativas en por lo menos dos ocasiones, una de ellas al concluir el tratamiento. El tratamiento concluye al cumplir el número de dosis establecidas.

Recaída: paciente previamente tratado para tuberculosis quien ha sido declarado curado o con tratamiento completo y es diagnosticado como tuberculosis bacteriológicamente positivo (baciloscopia o cultivo).

Fracaso: se considera fracaso a todo paciente con baciloscopia de esputo positiva al quinto mes o más durante el tratamiento. Se debe sospechar el fracaso cuando la baciloscopia sigue siendo positiva al cuarto mes, caso en el cual se solicitará baciloscopia al quinto mes; si ésta es positiva se deberá realizar cultivo y pruebas de sensibilidad de la muestra que no logra negativizar su cultivo de esputo, al completar correctamente todas las dosis del esquema de tratamiento ordenado.

Abandono: todo paciente que complete treinta o más días sin ingerir los medicamentos, en cualquier esquema de tratamiento, y en cualquier fase del mismo, aun cuando la unidad de salud no haya perdido contacto con el paciente.

Transferido: paciente diagnosticado, y por motivos diferentes fue remitido a otra institución, cuyo resultado final del tratamiento no se conoce.

Fallecido: paciente que falleció por cualquier causa durante el tratamiento.

Caso crónico: paciente que sigue presentando o vuelve a presentar baciloscopia positiva, tras haber terminado un esquema de retratamiento supervisado.

Contacto: toda persona que comparta el mismo hábitat con un paciente tuberculoso y, por tanto, amerita descartarle infección o enfermedad tuberculosa.

4.8.1. Principios fármaco-biológicos del tratamiento

Todas las formas de TB se pueden curar, si se conocen y respetan cuatro condiciones esenciales que deben tener los tratamientos: ser asociados, prolongados, supervisados y facilitados.

La moderna quimioterapia comenzó con el descubrimiento de la estreptomicina por Waksman en 1944, y al comenzar a usarla se evidenciaron dos sorprendentes observaciones: primero, los pacientes presentaron una rápida y dramática mejoría de sus síntomas, de las lesiones radiológicas y negativización de las baciloscopias y cultivos. Segundo, después de esa mejoría, siguió una recaída de un gran porcentaje causada por bacilos resistentes (84).

Muy pronto, evidencias experimentales demostraron que en toda población tuberculosa, hay una pequeña proporción de organismos que por mutaciones al azar presenta una resistencia natural a los fármacos, que está en función del número inicial de la población bacilar, el tipo de medicamento administrado y la concentración de éste. Al administrar un solo medicamento se seleccionan las cepas mutantes naturales resistentes para ese fármaco, que no volverá a ser útil para el paciente, ya que la resistencia en tuberculosis, por ser cromosómica, es definitiva e irreversible.

El número aproximado de bacilos resistentes naturales a un solo medicamento se ha considerado así: 1 en 10⁶ para la H; 1 en 10⁸ para la R; 1 en 10⁶ para la S; 1 en 10⁵ para la E y 1 en 10² para la Z (48). Por tanto, la posibilidad de que un organismo sea resistente natural a dos de las principales fármacos dados simultáneamente estaría en el orden de $10^6 \times 10^8 = 1$ en 10¹⁴, y a tres medicamentos estaría en $10^6 \times 10^8 \times 10^6 = 1$ en 10²⁰, y así sucesivamente para cuatro medicamentos, lo que sería imposible para una población bacilar. Esas observaciones concluyeron en el concepto fundamental que, para todo paciente con TB activa el tratamiento medicamentoso debe ser asociado, y también que nunca se debe añadir un solo medicamento a un esquema que ha fracasado.

Se ha teorizado, basados en lo que se conoce de la biología del bacilo tuberculoso, que existen tres subpoblaciones del mismo dentro del huésped, con

variaciones en la velocidad de sus multiplicaciones, y que son interferidas en formas diferentes por los distintos fármacos (85): a) las de crecimiento continuo, localizadas en las paredes de las cavernas, en contacto con el medio ambiente, que son las causales de las baciloscopias positivas y transmiten la enfermedad, las cuales son destruidas (actividad bactericida) muy rápidamente por la H, y en menor velocidad por la R y S, disminuyendo en forma veloz la infecciosidad, b) una población en medio ácido al interior de los macrófagos, los bacilos persistentes, causantes de las recaídas y sobre los cuales actúa eficazmente la Z, (actividad esterilizante) y c) población pequeña, incluida en el caseum sólido a pH neutro con crecimiento esporádico y, por tanto, la R administrada durante todo el tratamiento, cubriendo esos crecimientos casuales, la elimina. Por último, hay una población sin actividad metabólica, durmiente totalmente, y al parecer solo las defensas propias del huésped pueden controlarla (86).

Como se observa, es necesario un tiempo suficiente de administración de diferentes fármacos para poder destruir todas esas poblaciones bacilares. Hubo un tiempo en que era necesario mantener tratamientos con Isoniazida, estreptomicina y ácido paraminosalicílico (PAS) hasta por 24 meses; posteriormente, con el advenimiento de la Rifampicina y la pirazinamida esas terapias se acortaron hasta 18, 12 y 9 meses y, en la actualidad hasta seis meses con los esquemas modernos, y esto se ha considerado “tratamiento acortado”. Sin embargo, ningún esquema de tratamiento para TB es adecuado si tiene tasas de recaídas mayores de 4%, y eso es lo máximo que hemos conseguido con la terapia de seis meses que, sin duda, sigue siendo un tratamiento prolongado.

Numerosos estudios han resaltado que menos de la mitad de los pacientes en un tratamiento médico mostraron adherencia a la prescripción, cualquiera que sea la enfermedad para la cual fueron prescritos. Para la TB la adherencia podría ser aún más baja. En un seguimiento de trescientos consecutivos pacientes dados de alta

del New York City hospital, con diagnóstico de TB activa, solamente 11% se adhirieron al tratamiento prescrito para autoadministración (87).

Las consecuencias de abandono al tratamiento de la TB son varias. Primero, el paciente tendrá poca oportunidad de curar. Segundo, el paciente permanecerá infeccioso y podrá transmitir la enfermedad a otras personas vulnerables, y tercero, lo más importante, llevará al desarrollo de TB multirresistente.

Desdichadamente es difícil predecir con certeza cuáles pacientes no serán adherentes con la terapia (88). Desde los tempranos días de la quimioterapia se reconoció esa dificultad, y eso está relacionado con dos razones: primero, los efectos colaterales indeseables de los medicamentos son comunes, y segundo, como ya se comentó, los pacientes bajo tratamiento experimentan una rápida mejoría de sus síntomas y, por tanto, desconocen la importancia de continuar tomando la medicación. Entonces, fue evidente la necesidad para pacientes con TB, sobre todo pulmonar infectante, instituir medidas que aseguraran la terminación del tratamiento, bajo la consideración que cortar la cadena de transmisión de la tuberculosis es un imperativo de la salud pública y, en consecuencia, los tratamientos deben ser supervisados.

La estrategia, promulgada por la OMS y conocida universalmente como DOT (*Directly Observed Therapy*) tratamiento directamente supervisado, se ha extendido y es obligatoria en la mayor parte del mundo y, esencialmente consiste en que los pacientes deben recibir los medicamentos antituberculosos, en cualquier sitio (centros de salud, lugar de trabajo y aun en casa) bajo la observación de una persona que asegure su ingesta. Cada DOT debe ser diseñado de tal manera que se ajuste al lugar de aplicación y a la situación y necesidad individual de cada paciente, y no a un diseño rígido que lo obligue a acudir todos los días al centro de salud, algunas veces lejano. Por eso, y siendo flexible en ciertas circunstancias, un familiar, un conviviente, un vecino

debidamente capacitado por el programa, pueden ser los encargados del DOT, y también de recoger semanalmente los medicamentos y responder ante el programa.

4.8.2. Fármacos antituberculosos

El armamentario medicamentoso para tratar la TB es amplio, con fármacos de primera línea que son los más potentes y de menor toxicidad, y los de segunda línea, menos bactericidas y con mayores efectos secundarios. Los primeros son:

Isoniacida (H), es el fármaco antituberculoso por excelencia. Actúa en todas las formas de la enfermedad y es el más eficaz contra los bacilos en multiplicación activa. Se absorbe por vía oral y alcanza altas concentraciones en las cavernas, caseum pulmonar y también en el líquido cefalorraquídeo. Su eficaz acción bactericida radica en bloquear la síntesis del ácido micólico, constituyente primario de la membrana del bacilo. Su dosis calculada es de 5 mg/kg para adulto y de 10 a 15 mg/kg para niños, con una dosis diaria suficiente de 300 mg. Sus efectos adversos oscilan desde la polineuritis por interacción con la vitamina B6, principalmente en ancianos, diabéticos y alcohólicos, y que se debe prevenir asociando 50 a 100 mg diarios de piridoxina al tratamiento de la TB, hasta la hepatitis, menos frecuente pero más peligrosa, con aumento de las transaminasas y que en casos excepcionales obliga a suspender la medicación en forma transitoria, la mayoría de la veces.

Rifampicina (R), agente bactericida. Su notable acción se manifiesta por la rapidez con que actúa sobre los bacilos, y ello explica su eficacia contra los bacilos persistentes de crecimiento esporádico y, también, contra los bacilos en multiplicación activa, pero en menor capacidad que la H. Al inactivar polimerasa

ARN, inhibe la síntesis de ADN micobacteriano. La dosis recomendada por vía oral es de 10 mg/kg para adulto, con dosis total de 600 mg diarios. Su manifestación tóxica más frecuente es la hepatitis, principalmente por colangitis e ictericia precoz con aumento de la bilirrubina, y también con aumento de transaminasas. Otros cuadros clínicos con púrpuras trombocitopénicas y un síndrome tipo viral (flu like syndrome) son menos frecuentes. También su acción se altera cuando se administra simultáneamente con ciertos antirretrovirales en pacientes con VIH.

Pirazinamida (Z), bactericida. Por actuar eficazmente en medio ácido, ejerce acción esterilizante sobre los bacilos intracelulares. Interfiere con el metabolismo de la nicotinamida y se transforma en el hígado en una sustancia activa, el ácido pirazinoico. Se emplea en dosis de 30 mg/kg con una dosis diaria en adulto de 1500 mg. Produce ocasional hepatitis en la dosis recomendada, y artralgias por aumento del ácido úrico.

Streptomycin (S), primer bactericida empleado contra la TB en la década del 40. Por ser de aplicación inyectable y con más frecuente resistencia primaria, ha disminuido su uso en condiciones operativas. Como aminoglucósido interfiere con la síntesis proteica y se elimina por el riñón. Su dosis es de 1 gm diario por vía intramuscular, que generalmente puede disminuirse a la mitad en pacientes ancianos y debilitados. Su principal toxicidad está a nivel del nervio acústico con sordera o vértigos, y también sobre el riñón cuando hay enfermedad renal previa.

Ethambutol (E), a pesar de ser un fármaco esencialmente bacteriostático, conserva su aplicación en el tratamiento de la TB, por ayudar a disminuir la resistencia a los medicamentos bactericidas. Actúa inhibiendo componentes de la pared micobacteriana, y su dosis por vía oral oscila de 15 a 20 mg/kg diarios. Su efecto adverso más temido es la neuritis óptica retrobulbar, con disminución de la

agudeza visual hasta la pérdida total de la visión, por lo que no debe emplearse en niños.

Los medicamentos considerados de segunda línea, menos eficaces y más tóxicos son:

Etionamida (ETH), empleada cuando se sospecha resistencia a los de primera línea. Actúa también inhibiendo el ácido micólico. A pesar de su buena acción, sus notorios y frecuentes efectos tóxicos digestivos, con náuseas, vómitos, e igualmente la hepatitis y alteraciones síquicas limitan su empleo. Por vía oral a dosis de 750 mg diarios es la prescripción usual.

Kanamicina (km), amikacina, capreomicina, como la estreptomina son aminoglucósidos, pero sin resistencia cruzada con ésta. Por tanto, sus efectos tóxicos sobre el nervio acústico son similares. Su dosis necesaria parenteral no debe sobrepasar en gramo diario.

Tioacetazona (TBI), bacteriostático oral. Por su escasa efectividad y su alta toxicidad es excepcionalmente empleado. Con manifestaciones de severas dermatitis hasta el Stevens-Johnson, además de anemia hemolítica y trombocitopenia, hacen peligrosa su administración. Se presenta unida a la Isoniazida en tabletas que traen 300 mg de H y 150 de TBI.

Cicloserina (SC), antibiótico bacteriostático oral, con dosis entre 500 a 750 mg diarios, de escasa efectividad, que se usó décadas atrás combinada con la Isoniazida y la estreptomina, pero fue prácticamente abandonada por su alta toxicidad para el sistema nervioso central, con estados sicóticos, intentos de suicidio, convulsiones, delirios y estados depresivos.

Ácido paraminosalicílico (PAS), bacteriostático oral, fue empleado en los albores del tratamiento de la TB asociado con la estreptomina. Por su alta dosis necesaria, 10 mg en tabletas de 500 mg diarios, presentaba molestos efectos secundarios digestivos, con vómitos, diarreas y dolor abdominal.

Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina), actúan inhibiendo el DNA-girasa. Se emplean cuando se enfrenta multirresistencia a los fármacos de primer orden. Últimamente, se ha implementado el uso de nuevas quinolonas, como la levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina, al parecer, con mayor efecto sobre el bacilo. Su dosis oscila entre 500 a 1.000 mg. Sus efectos indeseables son náuseas, cefaleas, temblor y dermatitis.

En la combinación de dosis fijas, como rifaniazida, Rimactazid (H+R), cada tableta trae 150 mg de H y 300 de R a dosis de dos cápsulas diarias; la triple combinación Rifater (H+R+Z), en cada preparación lleva 50, 120 y 300 mg, respectivamente, y a dosis de 4 a 5 tabletas diarias.

Lamentablemente, después de la aparición de la Rifampicina, no ha surgido ningún nuevo fármaco 100% efectivo contra la tuberculosis, y la mayoría que mencionaremos a continuación se encuentran en etapa de investigación o en uso limitado.

Derivados de las rifamicinas: entre ellos la rifabutina y la rifapentina con campo de acción similar a la rifampicina, pero con resistencia cruzada entre ellas, lo que limita su utilización cuando hay resistencia a la rifampicina.

La rifabutina es un fármaco útil en pacientes VIH para reemplazar a la rifampicina, ya que tiene mínima inducción enzimática en el hígado y algunos estudios han demostrado acción para el manejo de las micobacterias ambientales.

La rifapentina, por su acción más prolongada, es un fármaco ideal para manejo intermitente, a pesar que por sus efectos secundarios falta definirle un marco de acción en el tratamiento de la TB.

Derivados de las fluoroquinolonas: los más conocidos son la ofloxacina y ciprofloxacina por su uso en casos de multirresistencia. Los más recientes, levofloxacina y moxifloxacina necesitan estudios controlados para evaluar su real acción, dado su alto costo.

Derivados de macrólidos: la claritromicina y la azitromicina son macrólidos que in vitro muestran actividad contra las micobacterias. Su acción ha sido más estudiada frente a las micobacterias no tuberculosas.

Derivados de nitroimidazoles: fármacos similares al metronidazol que han demostrado acción bactericida contra M. tuberculosis, pero aún en fase de ensayo. Experimentos con visión futurista se están llevado a cabo en la terapia antimicrobiana, en el ámbito de inmunoterapia, de anticuerpos monoclonales, nuevas vacunas y depósito de fármacos en liposomas, que facilitarían la administración de medicamentos y la adhesión al tratamiento.

Combinación de tabletas dosis fijas: es de considerar en los pacientes a tratar que se tiene también tabletas combinadas con dosis fijas de los principales medicamentos antituberculosos y que ofrecen algunas ventajas como son la disminución en los errores de prescripción con adecuado ajuste de las dosis, un menor número de tabletas lo cual asegura una mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente y, si no se logra tener un tratamiento supervisado el paciente no podrá tener selectividad en la suspensión de un medicamento. Sin embargo, se deberá cuidar no tener una sobre o subdosificación del paciente adicionándose los riesgos de toxicidad o aparición de resistencias a los medicamentos.

Tabla 2. Presentaciones recomendadas por la OMS, drogas de dosis fijas

Medicamento	Presentación	Contenido
Isoniacida + Rifampicina	Tableta	75 mg + 150 mg 150 mg +300 mg
	Paquete Gránulos*	30mg + 60 mg
Isoniazida + Ethambutol	Tableta	150 mg + 400 mg
	Tableta	100 mg + 50 mg
Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida	Tableta	75 mg + 150 mg + 400 mg
	Paquete Gránulos*	30 mg + 60 mg + 150 mg
Isoniazida + Rifampicina+ Ethambutol +Pirazinamida	Tableta	75 mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg

*Uso en pediatría

4.8.3. Esquemas de tratamiento recomendados

Definidas y conocidas ampliamente las bases fármaco biológicas del tratamiento para la TB, empezaron a difundirse múltiples esquemas, y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) publicó, en 1988, una lista de ellos para el tratamiento de la TB, con un menú de 16 asociaciones diferentes para la elección de cualquier país (99).

Cuando la prevalencia local de resistencia inicial a la Isoniacida es > 4%, se recomienda administrar un esquema de 4 fármacos en la primera fase del tratamiento; dado que en nuestro país esa resistencia es del 9,5% (100), Colombia dispone del mejor tratamiento actualmente existente (101), por la eficacia de la asociación de medicamentos que emplea (cuatro bactericidas), de la duración mínima necesaria (seis meses), de la supervisión requerida (DOT) y la facilitación de su uso (dos fases, una de ellas intermitente y la H+R a dosis fija), con evidencia científica que asegura la curación en 99% de los casos y evita la recaída en 97% de ellos (102, 103, 104). Además de ser gratuitos, tanto los métodos diagnósticos como el tratamiento.

Tabla 3. Esquema básico usando dosis individuales

Fase	Duración	Nº dosis	Medicamento	Dosis
Primera	8 semanas Lunes a Sábado	48	Estreptomina (S)	1 Amp. x 1 gr. IM*
			Pirazinamida (Z)	3 Tab. x 500 mg.
			Asociación (R + H)	2 Cáps. x
			Rifampicina +	300 mg. de R
			Isoniazida	150 mg. de H
Segunda	18 semanas Dos veces por semana	36	Isoniazida (H)	5 Tab. x 100 mg.
			Asociación (R + H)	2 Cáps. x
			Rifampicina +	300 mg. de R
			Isoniazida	150 mg. de H

* Si hay contraindicación para la estreptomina usar Ethambutol 1200 mg (3 tabletas).

* En > 45 años y < 50 kg la estreptomina a dosis de media ampolla (500 mg)

En caso de que el paciente pese menos de 50 kg, debe ajustarse la dosis de acuerdo con su peso así:

- Rifampicina: 10 mg/kg/día.
- Isoniacida: 5 mg/kg/día en la primera fase y 15 mg/kg/día en la segunda fase.

- Pirazinamida: 25 mg/kg/día

En aquellos casos que haya contraindicación para el uso de la Estreptomicina, debe usarse el Ethambutol a dosis de 20 mg/kg/día (3 tab. x 400mg).

Tabla 4. Esquema básico usando dosis fija combinada

Fase	Duración	N° Dosis	Tipo Medicamento	Presentación tableta de Dosis fija	Peso en kilos	Dosis	Total Tabletas
1	Lunes a sábado 8 semanas	48	H-Isoniazida*	75 mg	40 – 49 kilos 50 kilos y mas	3	144
			R-Rifampicina*	150 mg		Tabletas	
			P-Pirazinamida*	400 mg		4	192
			E- Ethambutol*	275 mg		Tabletas	
2	Dos veces por semana 18 semanas	36	Isoniazida	100 mg	Más de 50 kilos	5	180
			Asociación RH – Rifampicina + Isoniazida.	R - 300 mg + I - 150 mg		2	72
						capsulas	

* Tableta de dosis fija combinada HRPE.

El paciente tiene que asistir al tratamiento durante la primera etapa todos los días, excepto los domingos, durante 8 semanas, el número mínimo de dosis es de 48. Durante la segunda fase el paciente debe acudir dos veces por semana, durante 18 semanas, para un total mínimo de 36 dosis. El tratamiento debe ser completo. Si por cualquier circunstancia se ha dejado de tomar algunas dosis, éstas deben reponerse al final de la fase correspondiente hasta alcanzar las 48 dosis en la primera fase y las 36 en la segunda.

4.8.4. Retratamientos

En términos generales, si hay necesidad de volver a instaurar un tratamiento a un paciente que ya ha sido tratado, esto se considera un retratamiento. Usualmente, eso está relacionado con fallas de organización en algún eslabón del equipo de salud, responsable del control de la TB y corresponde a:

Recaída: como ya fue definido, suele ocurrir entre uno y dos años después de haber finalizado exitosamente un tratamiento previo. Generalmente es por bacilos persistentes o durmientes que no fueron completamente erradicados en la primera terapia, pero que permanecen sensibles a los fármacos esenciales, como ha sido demostrado en estudios (105, 106); por tanto, el mismo esquema prescrito en el primer tratamiento puede usarse en la recaída. Se recomienda en todos los casos hacer cultivos para tipificación y pruebas de resistencia a los fármacos antituberculosos.

Reinfección: si la recidiva de la TB se produce después de varios años del primer tratamiento exitoso, puede ser debido a una nueva infección por una cepa de *M. tuberculosis* diferente a la primera (104), es decir, una reinfección exógena, en la práctica de difícil comprobación, y el manejo es igual al recomendado para la recaída.

Abandono: la interrupción del tratamiento conlleva la posibilidad de fracaso, dependiendo de la etapa y la duración del abandono. Es de mayor riesgo la interrupción en la primera fase, cuando es más urgente destruir la población bacilar en multiplicación activa. Debido a que no existen pautas científicamente probadas, puede tenerse en cuenta el protocolo del New York City Bureau of Tuberculosis Control Clinical Policies de 1999, que recomienda:

- a) Si el abandono ocurrió durante la primera fase del tratamiento, por más de dos semanas, el tratamiento debe reiniciarse.
- b) Si la interrupción fue de menos de catorce días, el tratamiento debe continuarse y el número de dosis de la primera fase debe completarse.
- c) Si el abandono fue en la segunda fase, después de haber recibido más de 80% de la dosis programada, debe continuarse el tratamiento.
- d) Si el paciente ha recibido menos de 80% de la dosis y la interrupción fue de tres meses o más, el tratamiento debe reiniciarse.
- e) Al retornar después de la interrupción, debe solicitarse cultivo y pruebas de sensibilidad. Si el cultivo es positivo, el esquema puede ser reiniciado, si es negativo se pueden adicionar cuatro meses más de terapia.
- f) Siempre usar DOT después de un abandono y, si ya se empleaba, adicionar medidas complementarias para asegurar la adherencia.

Fracaso: implica necesariamente resistencia a uno o dos medicamentos, en un paciente que no consigue negativizar sus cultivos a pesar de una terapia adecuada, y generalmente hay sensibilidad a la H o R, o a una de ellas, y mientras se reciben los datos sobre sensibilidad, se debe instaurar un esquema de retratamiento. El Ministerio de Salud de Colombia recomienda el siguiente esquema (106):

Tabla 5. Esquema de Retratamientos

Fase	Duración	Dosis	Medicamentos
I	3 meses (diaria)	72	H-R-Z-E-S-ETH
II	9 meses (diaria)	216	H-R-E-ETH

Si se comprueba resistencia a la Isoniazida, suspenderla.

Si hay resistencia a la estreptomicina, suspenderla y usar Amikacín o Kanamicina.

Si no hay Etionamida, o intolerancia a ella, usar una quinolona.

4.9. Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis consiste en administrar Isoniazida durante seis (6) meses en dosis de 10 miligramos por kilo de peso/día, a contactos menores de 5 años con reacción tuberculínica de 10 ó mas milímetros, no vacunados y a quienes se les haya descartado previamente la enfermedad tuberculosa activa. Además, a aquellos adultos que se encuentran inmunodeprimidos o inmunosuprimidos y tengan tuberculina positiva, a dosis de 300 mg/kg/día de isoniazida por 6-9 meses.

4.10. Vacuna BCG

Los franceses Albert Calmette y Camille Guérin, a partir de una cepa atenuada de bacilo bovino, produjeron en 1929 la primera y única vacuna contra la tuberculosis, y a pesar de su amplio uso, con más de tres billones de personas vacunadas, pocas medidas preventivas han producido tanta controversia como la BCG.

Cuando se amplió su aplicación, cada técnica de producción de la vacuna llevó a una heterogeneidad de cepas usadas para vacunación y distribuidas por varios laboratorios en el mundo, por lo que fue necesario por parte de la OMS, coordinar su estandarización y estabilizar cultivos mediante liofilización.

Actualmente existen para uso cuatro variedades de cepas: la danesa, la francesa, la japonesa y la producida por laboratorios Glaxo, distribuidas mundialmente por la UNICEF.

La eficacia de la vacuna permanece incierta, a pesar de los numerosos estudios dirigidos a evaluarla, y su protección contra la tuberculosis en varios ensayos prospectivos ha oscilado de 80% en unas áreas a 0% en otras; las razones ofrecidas para esas amplias variaciones incluyen problemas metodológicos de los

estudios, diferentes potencias en las cepas empleadas y la variable prevalencia de micobacterias no tuberculosas en las diversas regiones del mundo, que al predominar en zonas tropicales, confieren cierto grado de inmunización frente al contacto con bacilos tuberculosos virulentos, lo que tiende a disminuir el efecto protector de la BCG en esas poblaciones. Por ejemplo, en la investigación llevada a cabo en Chingleput, India, patrocinada por la OMS en 1968, con el máximo rigor metodológico y que involucró a más de 250.000 individuos mayores de un mes de edad, la BCG falló en demostrar cualquier efecto protector contra la tuberculosis, en un seguimiento de más de 15 años (107).

4.11. Tuberculosis resistente

Definición

Hace referencia a una tuberculosis, usualmente pulmonar, que presenta bacilos resistentes a uno o más fármacos antituberculosos, y cuando esa resistencia es para la Isoniazida y la Rifampicina, las más eficaces, se habla de multirresistencia.

Recordar que la resistencia primaria es aquella observada en pacientes que nunca han recibido tratamiento para la TB, pero como existe la duda de ingesta anterior, se prefiere llamarla resistencia inicial. La resistencia secundaria o adquirida, es la resultante de previos tratamientos fallidos por una u otra razón. Generalmente la multirresistencia es consecuencia de una resistencia adquirida, y excepcionalmente se observa en nuevos casos (resistencia inicial). Cuando la resistencia es a fármacos de segunda línea, de los cuales están incluidos 2 o mas inyectables se habla de Tuberculosis extremadamente resistente.

El esquema de manejo de una multirresistencia es una mezcla de fármacos de 1ª y 2ª línea, y especialmente de los datos recolectados al paciente sobre tratamientos anteriores, de la experiencia del especialista médico sobre el tema y de las pruebas de sensibilidad a los fármacos. Reconociendo la gravedad que significa para un paciente tuberculoso, no recibir los grandes beneficios de la isoniazida y la Rifampicina, aún así, el arsenal medicamentoso con efecto sobre el bacilo es amplio para intentar una cura.

La aparición de resistencias por parte del *Mycobacterium tuberculosis* a los agentes antituberculosos no constituye un evento excepcional, ya que se trata de un hecho conocido desde poco después de la aparición de los primeros antifímicos. En la literatura se habían descrito varios casos con escasa trascendencia, pues los afectados eran pequeños grupos de pacientes, corrientemente acontecidos en entornos familiares. No obstante, el surgimiento de brotes en instituciones cerradas junto con la aparición de resistencias a los tratamientos habituales ha suscitado una preocupación extrema. Por ello, se han creado una serie de objetivos que engloban por una parte, conocer el número de cepas resistentes que circulan en una población determinada, es decir saber su estado epidemiológico, con el fin de evaluar la pauta de tratamiento empírico inicial y, por otra, orientar el tratamiento de un paciente tuberculoso concreto y también definir los grupos de riesgo para la resistencia.

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* es producida por mutaciones cromosómicas aleatorias. Usualmente, los sitios de resistencia para fármacos individuales no están entrelazados por lo que la probabilidad de que se presenten espontáneamente cepas mutantes con resistencia a más de un fármaco es baja. Por tal motivo, los bacilos resistentes a un producto determinado pueden ser eliminados si se emplean 2 o más fármacos, pues es factible que al menos sea susceptible a uno de ellos. Además, se sabe que la incidencia de mutantes dentro de una población bacilar varía para los diferentes fármacos.

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* puede ser primaria o secundaria también llamada adquirida. La primaria se define como aquella en la que se presentan cepas aisladas en pacientes que nunca antes han recibido tratamiento antituberculoso. La secundaria es la consecutiva a una quimioterapia incorrecta provocada por la utilización de un esquema terapéutico inicial erróneo, una indicación inadecuada de tratamiento de infección tuberculosa (quimioprofilaxis) al no descartar enfermedad activa, o un incumplimiento del tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado una nueva terminología ante la dificultad de identificar cuando una resistencia es adquirida, y utiliza el término de "casos iniciales" para referirse a pacientes que nunca recibieron fármacos antituberculosos o que los tomaron previamente en un tiempo menor de un mes, y aplica el término de "casos previamente tratados" a los que se les administró la terapia al menos un mes. Ambos tipos de resistencia están incrementándose en los países industrializados.

Un problema especial, por su gravedad y letalidad, lo constituye la aparición y extensión de tuberculosis originada por bacilos multirresistentes, aunque haya o no resistencia otros fármaco. A principios de la última década, los CDC investigaron brotes epidémicos de TB-MDR en ocho hospitales y un centro penitenciario. En este trabajo, se recogieron un total de 297 casos que se caracterizaron por una alta prevalencia de infección por VIH, una elevada tasa de mortalidad (70-90%) y una rápida progresión, con intervalo medio desde el diagnóstico de la TB hasta el fallecimiento de 4 a 16 semanas. La mayoría de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* eran resistentes a isoniazida y Rifampicina e incluso, se identificaron casos en que lo eran a siete fármacos, incluyendo los cinco agentes de primera línea. En cuanto a la transmisión de la TB-MDR, esta se había constatado entre pacientes, de pacientes a personal hospitalario o funcionarios de prisión, y de pacientes a familiares.

Cabe recalcar que en los pacientes infectados por el VIH con TB-MDR la combinación de la inmunodeficiencia y la pérdida de los agentes tuberculostáticos

más eficaces (Isoniazida y Rifampicina) condiciona que el tratamiento sea difícil - sobre todo si se ve complicado con un diagnóstico tardío- y prolongado con largos períodos de ineficacia y alta mortalidad. Habitualmente, estos pacientes presentan formas clínicas que no suelen diferir de las mostradas en los sensibles al tratamiento presentadas, es decir coexisten manifestaciones pulmonares y extrapulmonares. Si bien los pacientes infectados por el VIH con TB-MDR cursan con un elevado grado de inmunodeficiencia y recuento de subpoblaciones linfocitarias CD4 muy bajas que evolucionan con escasa respuesta al tratamiento y con una elevada mortalidad.

Las guías de manejo para pacientes con tuberculosis causada por cepas resistentes a medicamentos, se basan en los siguientes puntos:

- Nunca añadir un solo medicamento a un esquema que ha fracasado.
- Añadir por lo menos, tres nuevos fármacos que el paciente nunca haya recibido. Incluir un aminoglucósido inyectable, una quinolona y una oral tipo Etionamida. Si antes no recibió pirazinamida o Ethambutol, incluirlas.
- No limitar el régimen a solo tres medicamentos, si otros que no se han usado y que probablemente son activos contra el germen, se encuentran disponibles. En pacientes con multirresistencia en quienes se encontró resistencia a agentes de primera línea en adición a Isoniacida y Rifampicina, esquemas que emplean cuatro a seis medicamentos se asocian a mejores resultados.
- Los pacientes deben recibir de forma hospitalaria o domiciliaria el TAES. Las implicaciones de la falla en el tratamiento y resistencia adquirida futura son tales que en estos casos se le debe dar alta prioridad al TAES.
- La terapia intermitente no se debe usar para tratar tuberculosis causada por gérmenes multirresistentes, excepto quizás para los agentes inyectables después de un período inicial de terapia diaria que oscila entre dos y tres meses.

- El uso de medicamentos en los cuales se ha demostrado resistencia in vitro no se debe realizar porque no hay eficacia de los mismos, asumiendo que las pruebas son confiables y además de forma usual hay medicamentos alternos disponibles. Como sea la significancia clínica de la baja efectividad del uso de Isoniacida en el marco de una baja resistencia a este fármaco, no es clara. Se debe anotar que el uso de Isoniacida se ha asociado con mayor sobrevida en pacientes con multirresistencia con *M. Tuberculosis* que fue susceptible a altas concentraciones de Isoniacida.
- La resistencia a Rifampicina se asocia en casi todos los casos a resistencia cruzada con Rifabutina y Rifapentina. Raros casos de resistencia a Rifampicina, conservan susceptibilidad a Rifabutina; esto se asocia a una mutación poco común en la polimerasa RNA del bacilo. Como sea, aunque in vitro se observe susceptibilidad a Rifabutina, este agente no debe usarse en casos de resistencia a Rifampicina. La resistencia cruzada entre Rifampicina y Rifapentina es casi universal.
- No hay resistencia cruzada entre Estreptomina y otros agentes inyectables como Amikacina, Kanamicina y Capreomicina, aunque la resistencia a todos puede ocurrir de forma individual. Como sea la resistencia cruzada entre Amikacina y Kanamicina es universal. El uso simultáneo de dos agentes inyectables no se usa debido a la ausencia de eficacia probada y al potencial aumento de la toxicidad.
- La determinación de resistencia a Pirazinamida es técnicamente problemática y no se hace en muchos laboratorios. La resistencia a Pirazinamida no es común en ausencia de resistencia a otros medicamentos de primera línea. Si se observa monorresistencia a Pirazinamida se debe considerar que el agente etiológico es *M. Bovis* y no *M. Tuberculosis*, porque el *M. Bovis* es genótipicamente resistente a Pirazinamida.

El esquema de manejo de una multirresistencia es una mezcla de fármacos de primera y segunda línea, y especialmente de los datos recolectados en el paciente sobre tratamientos anteriores, de la experiencia del especialista médico sobre el tema y de las pruebas de sensibilidad a los fármacos. Reconociendo la gravedad que significa para un paciente tuberculoso, no recibir los grandes beneficios de la isoniazida y la rifampicina, aun así, el arsenal medicamentoso con efecto sobre el bacilo es amplio para intentar una cura.

La mayoría de las veces es necesario iniciar un retratamiento para multirresistencia sin conocer los resultados de las pruebas de sensibilidad, en consecuencia, para iniciar empíricamente un esquema, se deben seguir como reglas de oro descritas anteriormente, Por no existir estudios controlados, esas y las siguientes recomendaciones provienen de expertos

Dosis de los fármacos para multirresistencia

- Aminoglucósidos: 15 mg/kg/diario
- Etionamida: 5 a 10 mg/kg/diario
- Pirazinamida: 20 a 30 mg/kg/diario
- Quinolonas: 7 a 15 mg/kg/diario
- Ethambutol: 15 a 20 mg/kg/diario
- Cicloserina: 5 a 10 mg/kg/diario
- PAS: 10 a 12 mg/diario

Otros principios para el manejo de multirresistencia

- Manejo siempre por expertos en tuberculosis.
- Historia completa de los medicamentos anteriormente recibidos, número, fechas, resultado bacteriológico y si hubo test de sensibilidad
- Siempre tener pruebas de sensibilidad

- Manejo inicial hospitalario en lo posible, para observar reacciones a los fármacos y motivar a los pacientes.
- Certeza de contar siempre con los medicamentos de 1ª y 2ª línea para asegurar la exitosa terminación del tratamiento.
- Asegurar un estricto DOT y no usar tratamientos intermitentes.
- Se recomienda prolongar el tratamiento doce a dieciocho meses después de negativización de los cultivos

Esquema recomendado si hay resistencia a la H y R:

- Fase inicial de tres meses: amikacín + ciprofloxacina + etionamida, Ethambutol y pirazinamida.
- Segunda fase de dieciocho meses: Ethambutol, ciprofloxacina y etionamida.
- Considerar la cirugía para cavidades pulmonares localizadas, con razonable reserva funcional pulmonar y, en lo posible, negativización bacteriológica.
- Recordar que el rifabutín no puede usarse por resistencia cruzada con rifampicina.
- Que cepas resistentes a la estreptomicina, son sensibles a la amikacina.
- Que entre las quinolonas hay completa resistencia cruzada.

4.11.1. Magnitud de la Tuberculosis Resistente.

La mayoría de la TB resistente resulta como consecuencia de tratamientos inadecuados o de poco compromiso con la terapia antituberculosa, y algunas veces emerge a partir de reinfección exógena de pacientes con inmunosupresión profunda inducida por el VIH que ya están recibiendo tratamiento para una enfermedad sensible a la terapia . Los bacilos resistentes se transmiten de igual

manera y con igual potencial de patogenicidad que los microorganismos sensibles, aunque se ha reportado que los pacientes VIH positivos poseen más bacilos en el esputo que los VIH negativos, aunque otros estudios contradicen estos hallazgos. En los brotes institucionales de TB multirresistente, la tasa de conversión de pruebas cutáneas (PPD) entre Resistencia primaria a los medicamentos anti tuberculosos en pacientes VIH positivos y VIH negativos contactos de los pacientes se estimó entre 18% y 50%, que es similar a aquella de los contactos de personas con TB sensible, y la cual varía entre manos de 10% hasta 60%.

En Colombia no existen muchos estudios que documenten la resistencia y multirresistencia primarias de *M. tuberculosis* en pacientes coinfectados con el VIH, pues usualmente no se realizan pruebas de sensibilidad a los aislamientos de TB primaria y dicho estudio se reserva para casos seleccionados, tales como recurrencias, embarazadas, TB extrapulmonar y fracasos terapéuticos. En un estudio realizado en Medellín en 1982, Cifuentes y Ceballos informan una resistencia primaria de 31.8% en la población general. Estrada y cols. informan en un estudio de 177 pacientes con TB pulmonar VIH negativos, la aparición de resistencia secundaria en 57.6% de los casos y de ellos, multiresistencia en 80.4%. La combinación isoniazida, rifampicina, estreptomina presentó 43.9% de resistencia, y la combinación isoniazida, rifampicina, estreptomina y Ethambutol, 26.8%. A isoniazida y rifampicina se presentó resistencia en 11% de los casos (109).

4.11.2. *Aspectos terapéuticos de la resistencia farmacológica de Mycobacterium tuberculosis*

En los últimos años el arsenal terapéutico de la tuberculosis se ha ampliado. A los ya conocidos agente tuberculostáticos, como los de primera y segunda línea clásicos, se han sumado otros grupos farmacológicos, como las fluorquinolonas (FQ), algunos aminoglucósidos (AMG), aunque no tengan la indicación aprobada

para el tratamiento de tuberculosis. Habitualmente, el tratamiento en los casos de TB-MR puede ser muy difícil, principalmente si la situación se ve complicada por la existencia de inmunosupresión severa. En estos pacientes la pauta terapéutica a seguir y su duración variará dependiendo del patrón de resistencia y de la conversión bacteriológica. Ante tales situaciones, los pacientes deberán ser sometidos a un tratamiento directamente observado y un seguimiento en unidades especializadas dedicadas a tal fin.

No se han realizado estudios controlados para establecer los regímenes óptimos para tratar pacientes con distintos patrones de resistencia y las recomendaciones están basadas en opiniones de expertos. En general, y desde el punto de vista terapéutico, en los casos de fracaso, abandono o de recidiva, tras el empleo de un régimen estándar, es muy probable que aparezca una resistencia adquirida a la Isoniazida y a la rifampicina. En espera de los resultados de las pruebas de sensibilidad, no es adecuado prescribir ambos fármacos. El tratamiento elegido consistirá en una combinación de medicamentos básicos como estreptomina, pirazinamida y Ethambutol, asociados a medicamentos de segunda línea. En relación al control adecuado de la TB-MR, se requiere aplicar el tratamiento oportuno en la mayor brevedad posible y asegurar que el paciente tome correcta y completamente los fármacos prescritos bajo estricta observación directa (TDO). (110).

Como pauta universal, los esquemas de tratamiento son múltiples y se sustentan en la sensibilidad y riesgo de toxicidad. Como norma general, siempre que exista una resistencia a la rifampicina, los tratamientos serán de una duración mínima de 18 meses. En caso de TB-MDR no deben utilizarse los derivados de la rifampicina como la rifabutina -existe un alto porcentaje de resistencia cruzada- y hay que tener en cuenta que la clofazimina es poco activa contra el *Mycobacterium tuberculosis*. La OMS, American Thoracic Society (ATS) y Centres for Disease Control and Prevention (CDC) proponen para los casos previamente tratados o sospecha de multirresistencia primaria, mientras no se dispongan de los

resultados de las pruebas de sensibilidad, un régimen empírico a ser posible con al menos 5 medicamentos de los cuales 3 deben ser nuevos no manejados hasta entonces y de éstos 2 bactericidas. Éstos pueden ser una fluorquinolona como levofloxacina, un fármaco inyectable como estreptomina (si era susceptible inicialmente y no se utilizó previamente), kanamicina, amikacina o capreomicina y un fármaco oral como etionamida, cicloserina (también medicamento extranjero) o ácido paraaminosalicílico (disponible como fórmula magistral). Tras la conversión bacteriológica (comúnmente a los 3 o 4 meses), si no se tienen de los resultados de la prueba inicial de sensibilidad, se procederá a una fase de continuación de 18-24 meses administrando al menos los 2 medicamentos mejor tolerados y de ordinario más activos: etionamida (protionamida) y fluorquinolona. Ante situaciones especiales como casos de resistencia a 4 fármacos, se puede considerar el tratamiento quirúrgico.(111)

En cuanto a la quimioprofilaxis de contactos con resistencia a Isoniazida y susceptibilidad a la Rifampicina, la ATS aconseja el empleo de Rifampicina y pirazinamida durante un período de 2 meses, en caso de intolerancia a ésta última se establece el uso de Rifampicina durante 4 meses. En el caso de contacto con TB-MDR, se recomienda la asociación de dos fármacos como pirazinamida y Ethambutol o de pirazinamida y quinolona (levofloxacina u ofloxacina) siempre y cuando se haya descartado resistencia a los mismos del contacto y dependiendo su duración del estado inmunológico del paciente. Así, en contactos inmunocompetentes se puede realizar un seguimiento sin tratamiento y controles periódicos durante 2 años o tratar durante 6 meses, mientras que se establece un período de tratamiento de 12 meses en contactos inmunocomprometidos.

En resumen, podemos concluir que la TB-MDR representa un problema de salud global. Ante la mínima sospecha clínica disponemos de medios de diagnóstico rápido y de alternativas terapéuticas eficaces. Por último, pero no por ello menos importante, cabe recalcar que estos paciente precisan de un control estrecho evolutivo en unidades especializadas. (112).

Tabla 6. Reporte de casos de TB multidrogorresistente en Colombia

MDR datos de los	Año	Porcentaje
estudios nacionales	2000	1,47
hechos en Colombia	2005	2,38

En este estudio del 2005 se observó que los departamentos que más cepas reportaron TB-MDR fueron Antioquia, Atlántico, Bogotá y Valle del Cauca (Buenaventura). Por ello en 2008 se están financiando estudios en estos cuatro sitios que permitan tener una información más detallada de la extensión del problema con cepas MDR.

Adicionalmente en el INS ha venido realizando identificación por técnicas de biología molecular de los aislamientos que han recibido, lo cual permite identificar las cepas que están circulando en el país y así determinar patrones de infección y susceptibilidad. En esto también han venido trabajando grupos de investigación como la Universidad Nacional de Colombia, Universidad de Antioquia y algunos grupos en el Valle del Cauca.

5. METODOLOGÍA

5.1. Definición del Método

En vista del resurgimiento a nivel mundial de la tuberculosis (TB) y el incremento de la TB pulmonar (TB) resistente a los dos medicamentos principales de primera línea, isoniazida y rifampicina, TB multirresistente (TB-MDR), se consideró necesario llevar a cabo este estudio, no aleatorio, con el fin de conocer cuáles son los porcentajes de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en el departamento de Antioquia.

Se partió de una estrategia descriptiva a partir de los pacientes evaluados con pruebas de sensibilidad realizadas en el Laboratorio departamental de salud pública los cuales hayan salido resistente a estos medicamentos, se incluyó la realización de comparaciones entre los casos de tuberculosis nuevos reportados en el departamento de Antioquia, y los resistentes reportados por el Laboratorio departamental de salud Pública, teniendo en cuenta las variables escogidas para este estudio.

Así mismo, la búsqueda se complementaría con un manual en artículos de revisión recuperados de revisiones sistemáticas, narrativas y los consensos de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia y el Laboratorio Departamental de Salud Pública para minimizar los sesgos de publicación, (Boletín Informativo de Antioquia, marzo 2006) se averiguó con autoridades académicas la búsqueda de información no publicada. Se realizó un análisis cuantitativo de la información ponderado por la calidad metodológica, de la fuente primaria, como del soporte bibliográfico de revisiones y consensos para la elaboración las conclusiones.

5.2. Tipo de estudio

Estudio descriptivo a partir de los pacientes evaluados con pruebas de sensibilidad a medicamentos anti-Tuberculosos, realizadas por el Laboratorio Departamental de Salud Pública, de los años 2006 y 2007, que hayan salido resistentes tanto a Rifampicina como isoniazida.

6. POBLACIÓN Y MUESTRA

6.1. Población

Pacientes evaluados con pruebas de sensibilidad en el laboratorio Departamental de Salud Pública de la ciudad de Medellín en los años 2006 y 2007.

6.2. Muestra

Constituida por 17 pacientes en el 2006 y 39 en el 2007, evaluados por cultivo y pruebas de sensibilidad en el Laboratorio Departamental de Salud Pública, quienes salieron resistentes a Rifampicina + Isoniazida.

6.3. Criterios de inclusión

Personas de ambos sexos, de todas las edades, del departamento de Antioquia, evaluadas con cultivo y pruebas de sensibilidad del Laboratorio Departamental de Salud Pública, que hayan salido multidrogoresistentes (resistentes a dos o más medicamentos del esquema de tratamiento incluido Rifampicina +isoniazida).

6.4. Criterios de exclusión

Personas evaluadas con cultivo y pruebas de sensibilidad del laboratorio, las cuales salieron resistentes a menos de 2 medicamentos, que hayan sido evaluadas en laboratorios diferentes al laboratorio departamental de salud pública de la ciudad de Medellín.

7. VARIABLES

1. Sexo
2. Edad
3. Tipo de paciente evaluado con pruebas de sensibilidad.

- paciente HIV (+).
- paciente 4to mes de tratamiento bk+
- antecedente histórico.
- trabajador de la salud
- extrapulmonar
- contacto MDR
- abandono.

4. Tipo de muestra cultivada.

- Biopsia
- Esputo
- Ganglio
- Jugo Gástrico
- LCR.
- Lavado
- Bronquial
- Otros Líquidos Estériles
- Orina
- Secreciones

5. Medicamentos evaluados

- Estreptomina
- Rifampicina
- Isoniazida
- Ethambutol.

8. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

8.1. Procedimientos para la recolección de información

La información se obtuvo de la base de datos de registro diario de laboratorio de micobacteriología 2006 – 2007, del Laboratorio Departamental de Salud Pública de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Estos datos se obtienen tras solicitud escrita, respaldada por el programa de salud pública de la facultad de medicina de la Universidad CES, dirigida a la Dirección de salud pública de la Seccional de Salud de Antioquia, quien da su aprobación y autoriza a la Líder del programa de Tuberculosis, y ésta a su vez a la Bacterióloga de Micobacteriología del Laboratorio Departamental, a entregar la base de datos en medio magnético.

8.2. Procesamiento de la información

De las bases de datos de registro diario de laboratorio de procesos de micobacteriología, se sustraen los registros de personas seleccionadas como multidrogoresistentes (MDR), para realizar el análisis descriptivo entre los años 2006 y 2007. Se tabula y se cruzan las variables a través de Excel, debido a una muestra tan pequeña no se hace necesario la utilización de programas avanzados de análisis de variables, y los resultados se describen mediante frecuencias relativas (porcentajes) y frecuencias absolutas (número de casos).

8.3. Consideraciones éticas

El presente trabajo se llevó a cabo bajo parámetros legales y normativos pertinentes con la normatividad y los códigos éticos que delimitan la investigación científica que involucra seres humanos. Entre ellos están: El código de Nüremberg (Tribunal Internacional de Nüremberg) 1.946 y la Resolución N°

008430 de 1993, Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud para Colombia.

El estudio se realizó con información suministrada por el laboratorio de Salud Pública de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia, obtenida con los permisos y autorizaciones correspondientes y bajo criterios de resguardo de la información confidencial de las personas involucradas. Este trabajo no representó en ningún momento riesgo físico o moral alguno para los sujetos involucrados ya que no se tuvo contacto directo y se respetó su identidad.

De lo anterior y en concordancia con los requerimientos para la investigación se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos de la resolución N° 008430 de 1993:

ARTICULO 4. La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

- a) Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos.
- b) Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.
- c) A la prevención y control de los problemas de salud.
- d) Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud.
- e) Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud.
- f) A la producción de insumos para la salud.

De este artículo se resaltan los apartados B y C como aspectos relevantes objeto del estudio.

ARTICULO 8. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo, sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTICULO 10. El grupo de investigadores o el investigador principal deberán identificar el tipo o tipos de riesgo a que estarán expuestos los sujetos de investigación.

ARTICULO 16. El Consentimiento Informado, del sujeto pasivo de la investigación, para que sea válido, deberá cumplir con los siguientes requisitos:

a. Será elaborado por el investigador principal, con la información señalada en el artículo 15 de ésta resolución

.

PARÁGRAFO PRIMERO. En el caso de investigaciones con riesgo mínimo, el Comité de Ética en Investigación de la institución investigadora, por razones justificadas, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito y *tratándose de investigaciones sin riesgo*, podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo.

Las condiciones de realización del estudio fueron consultadas con la Dirección de Salud Pública de la Seccional de Salud de Antioquia, donde se determinó la entrega de la base de datos con los resultados de las pruebas de laboratorio más no de los registros o identificación alguna de las personas involucradas. El uso de las bases de datos del laboratorio para fines del presente estudio fue autorizado por escrito por el Director de Salud Pública.

9. RESULTADOS

9.1. Pruebas de sensibilidad realizadas en el laboratorio departamental de salud pública Antioquia 2006 -2007

La Dirección Seccional de Salud de Antioquia, en el Plan de Atención Básica Departamental priorizó en el Programa Control de Tuberculosis la vigilancia epidemiológica de la multidrogorresistencia (MDR), para evaluar la circulación de las cepas resistentes, poder identificar la situación de la MDR en el departamento y plantear medidas de intervención. Para esta vigilancia se tiene subsidiado para toda la población del departamento independiente del régimen de afiliación, las pruebas de sensibilidad a los medicamentos anti TB a través del Laboratorio Departamental de Salud Pública el cual está inscrito en el programa de control de calidad con el Instituto Nacional de Salud para estas pruebas.

El Departamento de Antioquia cuenta con un total de 380 laboratorios clínicos públicos y privados, los cuales hacen parte de la red de laboratorios quienes participan directamente en este programa con el envío de los cultivos para la identificación de las cepas y realización de la prueba de sensibilidad.

9.2. Número de casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en el departamento de Antioquia en los años 2006 y 2007

Tabla 7. Número de casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en el departamento de Antioquia en los años 2006 y 2007

	2006		2007		Total
	N°	%	N°	%	
Pulmonares	1354	78%	1362	84%	2716
Extrapulmonares	377	22%	256	16%	633
Total	1731	100%	1618	100%	3349

Fuentes Laboratorio Departamental de Salud Pública.

En el año 2006 se reportaron un total de 1.731 casos nuevos de tuberculosis y 1362 casos para el año 2007 con una incidencia de 30 por 100.000h y 31 por 100.000h; respectivamente, colocando al departamento entre las regiones de alta incidencia del país, según reportes de la Organización Mundial de la Salud. Del total de casos 1.354 corresponden a tuberculosis Respiratoria, equivalentes al 78% de los casos para el 2006 y 84% para el 2007; con una incidencia de 24 por 100.000h y 23,3 por 100.000h, respectivamente. La tuberculosis respiratoria sigue siendo uno de los problemas de salud pública más significativos en el departamento, ya que se mantiene la circulación del bacilo incrementando el riesgo de infección en la población. Y se observa un incremento de 6 puntos en el año 2007, incrementando el riesgo de circulación o diagnósticos más oportunos, siempre y cuando se demuestran los índices de captación por encima del 80%, según lo establecido por la guía nacional de atención. Es importante conocer el comportamiento de la tuberculosis y su incidencia en el departamento, para comparar el porcentaje de MDR presentes en el departamento de Antioquia. Y así observar su impacto negativo dentro de la estrategia manejada en el programa departamental de TB.

9.3. Casos de TB -MDR en el Departamento de Antioquia, en los años 2006 y 2007.

Tabla 8. Casos de TB -MDR en el Departamento de Antioquia, en los años 2006 y 2007.

	2006		2007		Total
	N°	%	N°	%	
Hombres	7	41%	22	56%	29
Mujeres	10	59%	17	44%	27
Total	17	100%	39	100%	56

Fuentes Laboratorio Departamental de Salud Pública.

Tabla 9. Distribución por sexo y edad de los pacientes MDR del departamento de Antioquia en los años 2006 y 2007.

Grupos de	2006				2007			
	M		F		M		F	
Edad	N	%	N	%	N	%	N	%
0-15	-	-	-	-	1	3%	-	-
16-30	2	12%	1	6%	8	21%	6	15%
31-45	2	12%	4	24%	7	18%	4	10%
46-60	3	18%	5	29%	6	15%	4	10%
61-75	-	-	-	-	-	-	3	8%
76 Y MAS	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	7	41%	10	59%	22	56%	17	44%

Fuentes Laboratorio Departamental de Salud Pública.

De acuerdo a la información tanto del 2006 y 2007, la distribución por género, fue mayor en el masculino en el año 2006, y menor para el año 2007 con un comportamiento similar en todos los grupos de edad. Encontrando el mayor

número de pacientes entre los 35 a 60 años, esto relacionado con el comportamiento normal de la enfermedad en el Departamento. Teniendo en cuenta lo encontrado en el año 2007 la enfermedad sigue siendo mayor en el género masculina, manteniendo la tendencia global de incidencia de casos. En el año 2007 se observa un aumento del 100% de casos nuevos reportados como MDR y esto podría explicarse de diversas manera, y una de ellas podría ser el aumento de casos por bajos índices de captación oportuna y tratamientos incompletos, o tal vez a una mejor conciencia en el envío de muestras para el estudio de pruebas de sensibilidad a los pacientes que lo requieran según los protocolos de atención. De aquí podría partir nuevos estudios de investigación para lograr aproximarse a esta situación.

9.4. Porcentaje de resistencia, según casos nuevos diagnosticados en los años 2006 y 2007.

Tabla 10. Porcentaje de resistencia, según casos nuevos diagnosticados en los años 2006 y 2007.

	Casos TB nuevos	Casos TB-MDR	% Resistencia
2006	1731	17	0,98%
2007	1618	39	2,41%
Total	3349	56	1,67%

Fuentes Laboratorio Departamental de Salud Pública.

Se observa incremento del 130% para el año 2007 con respecto al año 2006, lo que representa 22 pacientes más, se tiene en cuenta para el análisis le número de instituciones capacitadas para realizar este seguimiento, como la conciencia que se genera ante la sospecha de resistencia de estos casos. Puesto que el tratamiento tiene una duración de 6 meses, y generalmente las probables resistencias se evalúan cuando a los 6 meses no se observa ninguna mejoría, ni negativización de la baciloscopia, y otros al 4 mes de seguimiento al tratamiento.

Por tal motivo muchos de estos pacientes probablemente ingresaron al programa en años anteriores de su evaluación por pruebas de sensibilidad.

La resistencia es baja teniendo en cuenta los límites establecidos por la OMS, ya que los valores de alarma de resistencia deben de estar por encima del 3%, pero no se debe descuidar las estrategias de seguimiento y de análisis de estos casos; puesto que, se correría con el riesgo de superar este límite.

9.5. Tipo de paciente según criterio para pruebas de sensibilidad en el Laboratorio Departamental de Salud Pública en el departamento de Antioquia 2006 – 2007.

Tabla 11. Tipo de paciente según criterio para pruebas de sensibilidad en el Laboratorio Departamental de Salud Pública en el departamento de Antioquia 2006 – 2007.

Parámetros	4° mes tratamiento bk(+)				Antecedente de TB previo			
	2006		2007		2006		2007	
Años								
sexo	M	F	M	F	M	F	F	M
n° casos	2	2	9	5	5	4	6	8
% Resistencia	12%	12%	23%	13%	29%	24%	15%	21%

Extrapulmonares		Contacto MDR				Sin dato					
2006		2007		2006		2007		2006		2007	
M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
-	-	1	2	-	1	2	1	3	-	2	3
-	-	3%	5%	-	6%	5%	3%	18%	-	5%	8%

Fuentes Laboratorio Departamental de Salud Pública.

En relación al tipo de paciente se tienen los criterios de ingreso de acuerdo a los parámetros establecidos en el programa y relacionados en el formulario de Solicitud de pruebas de sensibilidad a los medicamentos Antituberculosos.

Los parámetros son los siguientes:

1. Paciente con HIV ó SIDA a quien se le haya diagnosticado una Tuberculosis
2. Paciente que al cuarto mes de tratamiento continúa con baciloscopia positiva
3. Paciente con antecedente histórico y de tratamiento para Tuberculosis que desarrolle un nuevo episodio.
4. Todo trabajador de la salud a quien se le diagnostique una Tuberculosis
5. Todo paciente con diagnóstico de una Tuberculosis extrapulmonar
6. Contacto de paciente con resistencia o multi-resistencia demostrada.
7. Abandono de tratamiento

En la información procesada podemos apreciar que el paciente con antecedente histórico de tuberculosis es a quien mas se le solicitan el estudio de resistencia, con el 54% y 36% para el 2006 y 2007 respectivamente. Cumpliendo con los parámetros establecidos en los protocolos de atención.

Es importante resaltar que en este grupo de pacientes (antecedente histórico), se presenta el mayor porcentaje de resistencia, hay un porcentaje de estos que posiblemente tuvieron dificultad en el tratamiento lo que los llevó a un reingreso en el programa. Y esto podría ser alarma para la implementación de estrategias de seguimiento adecuado a la estrategia DOTS-TAES, puesto que si se cuenta con un tratamiento adecuado que alcanza niveles óptimos de curación si es administrado correctamente, no es justificable que el mayor número de pacientes

MDR se presentan en aquellos que recibieron tratamientos previos con medicamentos de primera línea, falta claridad y de aquí parten mas interrogantes que podría dar cabida a mas propuestas investigativas, que porcentaje de pacientes que recaen son MDR?.

Otro grupo donde se observa mayor resistencia se encuentran en los pacientes que al cuarto mes de tratamiento continúan con Bk+, y los pacientes contactos de enfermos con MDR. Con porcentajes de 24% para el 2006 y 36% para el 2007. Por esto es tan importante continuar evaluando los pacientes con los controles bacteriológicos que garanticen la evaluación de la respuesta al tratamiento con estos fármacos. Y tener siempre presentes que tampoco se ha logrado diferenciar cuál de estos pacientes tiene una resistencia primaria o si de verdad fue una resistencia secundaria aun mal esquema de tratamiento.

9.6. Tipo de muestra procesada para el montaje de los cultivos de solicitud de pruebas de sensibilidad en el departamento de Antioquia años 2006 y 2007

Tabla 12 Tipo de muestra procesada para el montaje de los cultivos de solicitud de pruebas de sensibilidad en el departamento de Antioquia años 2006 y 2007

Muestra	2006		2007	
	total	%	total	%
Biopsia	-	-	1	3%
Espuito	17	100%	34	87%
Ganglio	-	-	1	3%
Jugo gástrico	-	-	-	0%
LC.R	-	-	1	3%
Lavado bronquial	-	-	1	3%
Líquidos estériles	-	-	-	0%
orinas	-	-	1	3%
TOTAL	17	100%	39	100%

Fuentes Laboratorio Departamental de Salud Pública.

Como era de esperarse el comportamiento de las muestras enviadas para su análisis corresponde a un 100% en el 2006 y 87% para el 2007, a lo que esputos se refiere, siendo la muestra más utilizada para la evaluación de resistencia.

10. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

10.1. Análisis de la información

Se compararon los datos de multidrogoresistencia a la tuberculosis del año 2006 con los del año 2007, estableciendo relaciones y diferencias en cuanto a los resultados obtenidos y las variables de estudio. Igualmente, se contrastaron los resultados obtenidos con los informes y análisis previos realizados por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia, y con los referentes teóricos.

La resistencia a los medicamentos fue analizada de acuerdo a los medicamentos utilizados en el esquema de tratamiento de la guía de tuberculosis del Ministerio de la Protección Social. (109)

El total de pacientes evaluados en el departamento durante estos años corresponden según los criterios la mayoría de ellos a pacientes con algún antecedente de tuberculosis. Los casos TB- MDR se presentaron en el año 2006 un total de 17 pacientes, y 39 para el año 2007. Se puede observar que el año 2007 fue el porcentaje mas alto, con un 2,5% con respecto a los casos nuevos diagnosticados, cabe anotar que este fue el año de mayor Captación por la participación de Antioquia en el estudio nacional. (112,114)

10.2. El problema de la fármaco-resistencia

La pobreza ha sido el aliado histórico de la tuberculosis (TB) y, por consiguiente, desde una perspectiva económica, las empresas privadas han considerado que la investigación de la TB nunca sería un proyecto rentable. Este razonamiento podría aplicarse a todos los campos de la enfermedad, aunque quizá el más afectado haya sido el desarrollo de fármacos nuevos con actividad frente a *Mycobacterium*

tuberculosis. Como resultado de lo anterior, una de las limitaciones actuales más importante del tratamiento de la TB es la disponibilidad limitada de fármacos. De hecho, sólo hay dos agentes, isoniazida (H) y rifampicina (R), muy eficaces contra este microorganismo, lo que dificulta en gran medida la curación de los pacientes tuberculosis con resistencia a H y R. A estos casos se les aplica el término específico de TB resistente a múltiples fármacos (MDR) (TB-MDR). El tratamiento de los pacientes con TB-MDR es extremadamente complicado, siendo muy escasos los estudios y las publicaciones que respaldan alguna de las diversas estrategias terapéuticas, consideradas tema de controversia recurrente.

M. tuberculosis es una bacteria fisiológicamente resistente a la mayoría de los antibióticos ya que no pueden penetrar la estructura lipídica de su pared celular. Las moléculas activas contra *M. Tuberculosis* se dividen en fármacos de primera y segunda elección según la mayor o menor eficacia. (109)

La resistencia a los fármacos antituberculosos se produce como consecuencia de mutaciones espontáneas en el interior de su genoma (no se han descrito plásmidos codificantes de resistencia como en otras bacterias) independientemente de la exposición a la terapia y suelen codificar resistencia a un solo fármaco (no existe resistencia cruzada).

Los bacilos resistentes generados durante el proceso replicativo de *M. Tuberculosis* conviven con una población de bacilos sensibles que se eliminan mediante la terapia, dando como resultado la selección de cepas resistentes. Por este motivo el tratamiento de la infección tuberculosa (como la infección de VIH) se basa en la asociación de un determinado número de fármacos con mecanismos de acción diferentes para evitar la aparición de resistencias. Como podemos apreciar no se tienen a la fecha infecciones concomitantes con HIV y pacientes TB-MDR, esto según los datos de ingreso de solicitud de pruebas de sensibilidad del laboratorio departamental, aunque no queda claro la realidad de este

panorama, ya que no se obtiene información precisa al momento de recepción de estas muestras al laboratorio departamental, y aún no se ha diseñado un protocolo de seguimiento a estos casos. (114).

Se considera que existe resistencia a múltiples fármacos cuando un paciente tiene un cultivo con cepas resistentes a Isoniazida y rifampicina, con o sin resistencia a otros agentes. La MDR es producto de un mal tratamiento de los casos que por primera vez reciben tratamiento para la tuberculosis. Son pacientes que usualmente no tienen adherencia al tratamiento de seis meses y han recibido, en algunos casos, varios tratamientos interrumpidos. (112)

De todos los casos reportados a nivel mundial, el 5,3% son MDR. China, India y la Federación Rusa son los países que más casos aportan.

En algunos casos hay cepas que tampoco responden a los fármacos de segunda línea lo cual ha generado un fenómeno llamado extrema multi-drogo-resistencia (XDR). Estos casos XDR han sido informados principalmente en países Africanos usualmente en coinfección TB-VIH/Sida. Del total de casos MDR reportados a nivel mundial el 7% son XDR. 45 países reportan casos XDR. En lo que Antioquia respecta no se tiene claro cuantos pacientes TB-XDR se tiene en el departamento, puesto que no se cuenta con una estandarización de pruebas de sensibilidad a medicamentos de segunda línea, por parte del Instituto nacional de salud, y un protocolo de manejo para estos casos. (109)

La prevalencia de TB-MDR en Colombia es muy baja, en comparación con el resto del mundo y los países de la Región. Los estudios realizados muestran una prevalencia entre 2.3 y 3%, que corresponde a cerca de 300 casos, comparado con los 11.000 casos nuevos de TB que se registran al año. No obstante, es un problema creciente que requiere vigilancia Centinela.

En Antioquia se presentó una prevalencia del 0,98% para el 2006 y el 2,4% para el 2007, duplicando la incidencia en este último año, pero, es recomendable analizar esta información con prudencia, puesto que según averiguaciones con las personas encargadas de esta información se muestra que el año 2007 se ejecutó de manera más responsable el programa departamental de TB y se logró realizar seguimiento más estricto a los pacientes diagnosticadas en este año. Pero si se tiene presente que se ha logrado avanzar en materia de conciencia la evaluación por cultivo y pruebas de sensibilidad, se puede estimar que el porcentaje de resistencia si puede encontrarse entre el 2,4 y 3,0%.

Vale anotar que los casos disminuyeron para el año 2007, pero en si aumentaron los casos evaluados por cultivo y pruebas de sensibilidad en el laboratorio Departamental, por tal motivo es necesario realizar un seguimiento de estos pacientes.

10.3. Qué se debe hacer?

Al igual que en los pacientes con TB fármaco-sensible, la prevención de nuevos casos de TB-MDR depende del éxito en interrumpir la transmisión de cepas infectocontagiosas, fuente de infección en la comunidad. Tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto técnico, médico y social, pues los fármacos de segunda línea tienen menor eficacia, logrando únicamente una tasa de curación de 50 a 60%, y los pacientes frecuentemente abandonan el tratamiento por su larga duración y la mayor gravedad de los eventos adversos que producen las drogas de segunda línea. Adicionalmente se debe hacer búsqueda de contactos, tamizaje de sintomáticos respiratorios, tratamiento profilaxis de niños conforme a la norma técnica del programa. (109)

10.4. Respuesta nacional

En Colombia a finales del 2006 se aprobó el Plan Colombia Libre de tuberculosis 2006-2015, el cual fue adoptado oficialmente por el Decreto 3039 en el marco del Plan Nacional de Salud Pública. En este plan una de las principales líneas es el fortalecimiento de la vigilancia de casos TB-MDR y la normalización del tratamiento.

En este marco actualmente se están desarrollando las siguientes acciones:

1. Ajuste de la guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar de la resolución 412. Esta nueva guía incorporará los esquemas de manejo de casos MDR
2. Estudio MDR en sitios que han reportado históricamente casos como Antioquia, Atlántico, Bogotá y Valle del Cauca. Se ejecutará en el segundo semestre de 2008.
3. Estudio MDR en pueblos indígenas de Guajira, Nariño y Amazonas. A ejecutar en segundo semestre 2008 con el apoyo de OPS/OMS y CIDA.
4. Estructuración del protocolo especial de manejo de MDR. A estructurarse en segundo semestre 2008 en marco convenio OPS y MPS para salud pública.
5. Ajuste del protocolo de vigilancia de la TB incorporando MDR. Ya se hizo desde 2007.
6. Identificación por biología molecular de las cepas de TB circulantes en Colombia. Lo viene haciendo el INS desde 2006.
7. Alistamiento para el estudio nacional MDR a realizarse en 2009. Este diseño se iniciará en segundo semestre 2008.(113.)

10.5. Debilidades

La mayor debilidad está en que en el país no se está haciendo cultivo a todo paciente negativo, antes tratado, y en los casos de recaída y abandono. Esto es vital para captar las cepas y su patrón de susceptibilidad.

De igual forma es necesario que el Laboratorio Departamental fortalezca la Red de laboratorios y que se estandaricen pruebas de susceptibilidad incluyan medicamentos de segunda línea y nuevas técnicas diagnósticas.

Es necesario evaluar la conveniencia de que el Ministerio adquiera y distribuya los medicamentos de segunda línea que pueden costar cerca de USD \$ 5'000.000 al año. Esta medida permitiría tener mejor control de todos los pacientes con cepas MDR. Ya que es un costo que se tendría que asumir directamente por las EPS, y cobrárselo al Fosyga, y evitar las trabas que se pone en al momento del acceso a los medicamentos de segunda línea.

No se tiene definido un esquema claro de tratamiento, o una guía que sirva de carta de navegación frente al que hacer con los casos MDR y no sólo desde el punto terapéutico, si no en la atención integral que se requiere al momento de tratar este tipo de pacientes.

11. AGRADECIMIENTO

Nuestros más sinceros agradecimientos a las personas involucradas en este trabajo, ya que gracias a su colaboración se hizo posible la realización de este trabajo. En primer lugar a la Dr. Hilda Álvarez, Bacterióloga, encargada de la sección de Micobacterias del laboratorio Departamental de Salud Pública, quién la persona que facilitó la información y acompañó el proceso de recolección de información. También la Dr. Margarita Rosa Giraldo, Epidemióloga de la Dirección Seccional de salud de Antioquia, Líder del programa Departamental de Tuberculosis, y al Dr. Albeiro Valencia, Subdirector de salud Pública, quienes autorizaron y facilitaron la recolección de la información.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Estrada S, Posada P, Pulgarín S, Ospina S, Gil M. Estudio de resistencia secundaria a las drogas antituberculosas. Informe de algunos hallazgos epidemiológicos, clínicos y radiológicos en estos pacientes. *Acta Med Colomb* 1995; 20: 43-47.
2. Koch R. *Die actiologie der Tuberculose*. Traducción. *Bol Unión Int. Tuberc* . 1981; 56-953.
3. Wayne LG. *Microbiology of the tubercle bacilli*. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125 (Suppl):31-41.
4. Loudon RG, Spohn SK. *Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis* . *Am Rev Respir Dis*1969; 99: 109-111.
5. Welles WF. *Airborne contagion and air hygiene*. Cambridge: Harvard University Press. 1995:42-45.
6. Loudon RG, Roberts RM. *Droplet expulsion from the respiratory tract*. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 435-442.
7. Riley RL, Mills CC, Grady E *et al*. *Infectiousness of air from a tuberculosis ward*. *Am Rev Respir Dis*1962; 84: 511-525.
8. Houk VN, Baker JH, Sorensen K. *The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment*. *Arch Environ Health* 1968; 16: 26-35.
9. Cohen S, Pick E, Oppenheim J. Eds, *Biology of the Lymphocytes*. New York. Academic Press, 19: 1-626.
10. Flesch IE, Kaufmann SH. *Activation of tuberculostatic macrophage activities by Interferon-gamma, Interleukin 4 and Tumor Necrosis Factor*. *Infect Immun* 1990; 58: 2675-2677.
11. Dannerberg AM. *Pathogenesis of tuberculosis*. In: Fisman AP, ed. *Pulmonary Diseases*, New York : McGraw-Hill Co. 1980: 1264-1281.
12. Mackaness GB. *The immunology of antituberculous immunity*. *Am Rev Respir Dis*. 1968;97: 337-344.

13. Canetti G. *The tubercle bacillus in the pulmonary lesion of man*. New York. Springer, 1995.
14. Sifford M, Bates JH. *Host determinants of susceptibility to M. Tuberculosis*. Semin
15. Dannenberg AM, Sugimoto M. *Liquefaction of caseous foci in tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1976; 113: 257-259.
16. Yamamura Y. *The pathogenesis of tuberculous cavities*. Advances Tuberculosis Research. 1958; 9:13-37.
17. Stead WW, Bates JH. *Evidence of a "silent" bacillemia in primary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1971; 74: 559-561.
18. Rosman MD, Mayock RL. *Pulmonary tuberculosis*. In Schlossberg D. (ed) Tuberculosis. New York, Springer-Verlag, 1988: 61-70.
19. Bloom BR, Murray CJR. *Tuberculosis. A reemergent killer*. Science 1992; 257: 1055-1064.
20. Schluger C, Rom WN. *The host immune response to tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 679-691.
21. Stead WW. *Pathogenesis of the first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man*. Am Rev Respir Dis 1967; 95: 729-745.
22. Shoemaker SA, Fisher JH, Jones WD et al. *Restriction fragment analysis of chromosomal DNA defines different strains of M. Tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 210-213.
23. Raleigh JW, Wichelhausen RH, Rado TA et al. *Evidence for infection by two distinct strains of M. tuberculosis in pulmonary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1975; 112: 497-503.
24. Myers JA. *The natural history of tuberculosis in the human body*. JAMA. 1965; 194: 184-190.
25. Chapman JS, Dyerly M. *Social and others factors in intrafamilial transmission of Tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1964; 90: 48-60.
26. Gryzbowski S, Styblo K, Dorken E. *Tuberculosis in Eskimos*. Tubercle 1976; 57:S1-S58.

27. Comstock GW. *Frost revisited: The modern epidemiology of tuberculosis*. Am J Epidemiol 1975; 101: 363-382.
28. Horowitz O, Wilbek E, Erikson P. *A longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low prevalence area*. Bull WHO 1969; 41: 95-113.
29. Ferebee SH. *Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review*. Adv Tuberc Res 1969; 17: 28-106.
30. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. *The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence*. Am J Epidemiol 1974; 99: 131-138.
31. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA *et al*. *Height, Weight, tuberculosis infection and tuberculosis disease*.
32. Reichman KB, Felton CH, Edsall JR. *Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease*. Arch Intern Med 1979; 39: 337-339.
33. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. *Tuberculosis complicating neoplastic disease*. Cancer 1974; 33: 850-858.
34. DiBenedetto A, Diamond P, Essig HC. *Tuberculosis following subtotal gastrectomy*. Surg Gynecol Obstet 1974; 134: 586-588.
35. Chaisson R, Schechter G, *Thever C et al*. *Tuberculosis in patients with AIDS. A population based study*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 570-574.
36. Millar JW , Horne NW. *Tuberculosis in immunosupressed patients*. Lancet 1979; 1:1176-1178.
37. Comstock GW , Cauthen GM, in: *A Comprehensive International Approach*, Reichman LB, Hersfiels ES. (ed) Dekker, 1993.
38. Styblo K. *Epidemiology of tuberculosis*. The Hague.VEB. Gustav Fischer Verlag Jina, 1984: 82-100.
39. *World Health Organization:Tuberculosis Control*. Technical Report Series 671, 1982.
40. *TB.WHO report on the tuberculosis epidemic*. 1996.
41. *WHO report. Global Tuberculosis Control* . 2000.

42. Raviglione MC. *The TB epidemic from 1992 to 2002*. Tuberculosis 2003; 83: 4-14.
43. Ministerio de la Protección Social. Colombia. *Programas de patologías infecciosas*. 2004.
44. American Thoracic Society. Center Disease Control. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med (Suppl.) 2000; 161: S221-S243.
45. American Thoracic Society. *The tuberculin skin test*. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 356-363.
46. Caminero JA. *Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas*. UICTER. 2003.
47. Rose DN. *Interpretation of the tuberculin skin test* J Gen Intern Med 1995; 10: 635-642.
48. Center for Disease Control. 1994, *Core Curriculum on Tuberculosis: What the clinician should know*, 3rd ed. US Department of Health and Human Services.
49. American Thoracic Society. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395.
50. Pesanti EL. *The negative tuberculin test, HIV and anergy panels*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1699-1709.
51. Center for Disease Control and Prevention. 1996, *the role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States*. MMWR 45: RR-4
52. Echeverry J, Ardila E,. *Pruebas diagnósticas y procesos diagnósticos*. En: Ardila E, Sánchez R, Echeverry J. *Estrategias de investigación en medicina clínica* (2001). Bogotá. Ed. El Manual Moderno: 135-168.
53. Kiblaw SS, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J. *Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1981; 123: 20-24.
54. Chung DK, Hubbard WW. *Hyponatremia in untreated active pulmonary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 592-597.

55. Shinnick T, Good R. *Diagnostic mycobacteriology laboratory practices*. Clin Infect Dis 1995; 21: 291-299.
56. Pomputius W, Rost J, Dennehy PG et al. Standardization of gastric aspirate technique improve yield in the diagnosis of tuberculosis in children. Pediatric Infect Dis J 1997; 16:222-226.
57. DE Gracia J, Curull V, Vidal R, et al. *Diagnosis value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis*. Chest 1988; 93: 329-332.
58. Farga V. *Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar*. En: Farga V, ed. Tuberculosis. Santiago de Chile: Edit. Mediterraneo, 1992: 103-117.
59. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD et al. *Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patient with pulmonary tuberculosis*. Antimicrob. Agents Chemother 1977; 4: 94-104.
60. Yeager HJ, Lacy J, Smith L et al. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. Am Rev Respir Dis 1967; 95 998-1004.
61. Laboratory Directors and Center for Disease Control. *Mycobacterium Tuberculosis: Assessing Your Laboratory*. US. Government Printing Office, Washington, DC.1995.
62. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, et al. *Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smearnegative specimen*. J Clin Microbiol 1983; 18: 384-388.
63. Enarson DA, Rieder HL, Arnadotiir T. et al. *Manejo de la tuberculosis, Guía para los países con escasos recursos económicos*. 5ª ed. París: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias , 2000.
64. Burman WJ, Jones BE. *Clinical and radiographic features of VIH-related tuberculosis*. Semin Respir Infect 2003; 18: 263-271.
65. Johnson TM, McCannW , *Tuberculous bronchopleural fistula*. Am Rev Respir Dis 1973; 107: 30- 41.

66. Ocaña J, Martínez-Vasquez JM, Segura RM *et al.* Adenosine Deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1983; 84: 51-53.
67. Stead WW, Eichenholtz A, Strauss HK. Operative pathologic findings in 24 patients with syndrome of idiopathic pleuresy with effusion presumably tuberculous. *Am J Respir Dis* 1955; 71: 473-502.
68. Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP. *et al.* Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1993; 103: 1433-1437.
69. Kent DC. Tuberculous lymphadenitis: no a localized disease process. *Am J Med Sci.* 1967; 254: 866-874.
70. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine.* 1974; 53: 377-390.
71. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, *et al.* Genitourinary tuberculosis; clinical features in a general hospital. *Am J Med* 1977; 63: 410-420.
72. Gutman L. Extrapulmonary tuberculosis. *Semin. Pediatr. Infect. Dis* 1993; 4: 250-260.
73. Martini M, Ouahes M. Bone and joint tuberculosis: a review of a 652 cases. *Orthopedic* 1988; 11: 861-866.
74. Jain R, Sawhney S, Berry M. Computed tomography of vertebral tuberculosis: patterns of bone destruction. *Clin Radiol* 1993; 47: 196-199.
75. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, *et al.* Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-672.
76. Brooks JB, Daneshvar MI, Haberberger RL. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by frequency-pulsed electron capture gas-liquid chromatography detection of carboxylic acids in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 989-997.

77. Chin DP, Yajko DM, Hadley WK *et al.* *Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting M. Tuberculosis in respiratory specimens.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1872-1877.
78. Palma R, Lizarazo J, Vergara I. *et al.* *La infección tuberculosa del Sistema Nervioso Central. Estudio de 86 casos en el hospital San Juan de Dios.* Bogotá. Acta Med Colombia 1988; 13: 106-122.
79. Bahemuka M, Murungi JH. *Tuberculosis of the nervous system: study of 39 cases in Riyad, Saudi Arabia.* J neurol Sci 1989; 90: 67-76.
80. Selvapadrian S, Rajshekar V, Chandy MJ, *et al.* *Predictive value of computed tomography –based diagnosis of intracranial tuberculoma.* Neurosurgery 1994; 35: 845-850.
81. Konsuoglu SS, Ozcan C, Ozmenoglu M, *et al.* *Intracranial Tuberculoma: Clinical and computerized tomography findings.* Israel J Med Sci 1994; 30: 153-157.
82. Singh MM, Bhargava AM, Jain KP. *Tuberculous peritonitis: an evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures.* N Engl J Me.
83. Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, *et al.* *Simptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over five year period.* Gut 1990; 31: 1130-1132.
84. Fitzgerald JM, Menzies RI, Elwood RK. *Abdominal tuberculosis: a critical review.* Dig Dis 1991; 9: 269-281.
85. Marshall JB. *Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum.* Am J Gastroenterol 1993; 88: 989-999.
86. Shukla HS, Gupta SC, Singh G, *et al.* *Tubercular fistula in ano.* Br J Surg 1988; 75: 38-39.
87. Chandraratna PA. *Echocardiography and doppler ultrasound in the evaluation of pericardial disease.* Circulation 1991; 84 (Suppl 3): 1103-1110.
88. Munt PW. *Miliary tuberculosis in the chemotherapy era with a clinical review in 69 american adults.* Medicine 1971; 51: 139-155.

89. Sahn SA, Jevin DE. *The diagnosis of miliary tuberculosis by transbrochial lung biopsy.* Br Med J 1975; 2: 667-668.
90. Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED. *et al. Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope.* Thorax 1986; 41: 681-684.
91. McGuinness G, Naidich DP, Jagirdar J. *et al. High resolution CT findings in military lung disease.* J Comp Assist Tomogr 1992; 16: 384-390.
92. McDermott W, Muschenhem C, Hadley SF. *et al. Streptomycin in the treatment of tuberculosis in human. I. Meningitis and generalized hematogenous tuberculosis.* Ann Intern Med 1947; 27: 769-822.
93. Jindani A. *The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis.* Am Rev Respir Dis 1980; 121: 939-943.
94. Mitchison DA. *Mecanismos de acción de los medicamentos en la quimioterapia en la tuberculosis.* Bol Unión Int Tuberc 1985; 60: 36-39.
95. Brudney K, Dobkin J. *Resurgent tuberculosis in New York City: HIV, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs.* Am Rev Respir Dis 1991; 144: 745-749.
96. Sumartojo E. *When tuberculosis treatment fails: a social behavioral account of patient adherence.* Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1311-1320.
97. Chaulk CP, Kazandjian VA. *Directly observed therapy for treatment completion of tuberculosis: census statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel.* JAMA 1998; 279: 943-948.
98. Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, *et al Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis.* JAMA 1995; 274: 945
99. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, *et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis.* N Engl J Med 1994; 330: 1179-1184.
100. Bull World Health Organ. TB Chemotherapy Centre. Madras. *A concurrent comparison of intermitten (twice weekly) isoniazid plus streptomycin and daily*

- isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis*. 1964; 31: 247-252.
101. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Coruña España, Tuberculosis Resistente a Fármacos. *Anales de Medicina Interna*.
 102. Caminero JA, Pabón JM, Rodríguez de Castro F. *et al Evaluation of a directly observed six month fully intermitten treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance*. *Thorax* 1996; 51: 1130-1133.
 103. Fox W , Mitchison DA. *State of the Art. Short-course chemotherapy for tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 325-330.
 104. Mitchison DA, Dickinson JM. *Mecanismos bactericidas en la quimioterapia de corta duración*. *Bol Unión Int Tuberc* 1978; 53: 263-269.
 105. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin and pirazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707-712.
 106. Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. *Fixed-dosis combination of antituberculous medications to prevent drug resistance*. *Ann Intern Med* 1995; 122: 951-954.
 107. Recomendaciones del Comité de Tratamiento de la UICTER: *Regímenes de quimioterapia antituberculosa*. *Bol Unión Int Tuberc* 1998; 63 (2): 64-68.
 108. León CE, Villar LA, Guerrero MI. *Tendencia de la resistencia y multirresistencia del M. Tuberculosis a las drogas antituberculosas en Colombia*. Informe. Instituto Nacional de Salud. Bogotá. 2000.
 109. *Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar*. Ministerio Salud. Colombia. 2000.
 110. Estrada S, Alvarez H, Resistencia Bacteriana a la Quimioterapia Anti-TB. *Revista panamericana de Infectología*.
 111. Center for Disease Control and Prevention. *Reported tuberculosis in the United States 2001*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. 2002. www.cdc.gov/nchstp/th.

112. BENAVIDES, Hervey M. Principios y Manejo de la tuberculosis resistente a multiples medicamentos. Revista de Neumología, Hospital militar Central. Cauca Valle.
113. Ministerio de la Protección Social, *Situación de MDR en Colombia*, 2007.
114. Giraldo M, Álvarez H, Baena V. BAI (Boletín informativo para la acción), Día mundial de la tuberculosis 2007. De la acción local ala eliminación global. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Marzo de 2007.