FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS, CLINICAS, EPIDEMIOLOGICAS E INCIDENCIA DE RESISTENCIA ANTIBIOTICA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ DURANTE LOS AÑOS 2018 A 2021

Ardila Contreras, G[1]; *Álvarez Quintero, A*[1]; *Barroso Ariza, B*[1]; *Figueroa Melgarejo, J*[2]; Chía Argote, C[3].

RESUMEN

La tuberculosis pulmonar farmacorresistente, es el resultado de una presión selectiva sobre el Mycobacterium tuberculosis, que ha estado en acción durante los últimos 70 años. Una de las principales amenazas para el control total de esta patología es el desarrollo y la propagación de cepas multirresistentes, que son resistentes al menos a la isoniazida y la rifampicina, los dos antituberculosos más poderosos y usados globalmente. Medicamentos actualmente disponibles; esto suele ser el resultado de su mal uso y de la baja escasa de inversión en programas de control y seguimiento, especialmente en países en vías de desarrollo. El presente estudio, evalúa las tasas de resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea entre los casos de tuberculosis pulmonar (respiratoria) diagnosticados en el hospital universitario Erasmo Meoz entre los años 2018 y 2021 y los diferentes características sociodemográficas, clínicas y

Palabras Clave: Tuberculosis, Resistencia, Rifampicina, Isoniazida, Genexpert.

ABSTRACT

Drug-resistant pulmonary tuberculosis is the result of selective pressure on Mycobacterium tuberculosis, which has been in action for the last 70 years. One of the main threats to the total control of this pathology is the development and spread of multi-resistant strains, which are resistant to at least isoniazid and rifampicin, the two most powerful and globally used anti-TB drugs. Drugs currently available; this is usually the result of its misuse and low investment in control and monitoring programs, especially in developing countries. The present study evaluates the rates of resistance to first-line anti-tuberculosis drugs among cases of pulmonary (respiratory) tuberculosis diagnosed at the Erasmo Meoz University Hospital between 2018 and 2021 and the

Keywords: Tuberculosis, Resistance, Rifampicin, Isoniazid, Geneexpert.

1. TUBERCULOSIS PULMONAR

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmitida por el aire causada por Mycobacterium tuberculosis y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en los países en desarrollo (1, 2, 3).

Los pacientes con TB pulmonar activan pueden ser asintomáticos, tener tos seca leve o progresiva o presentar múltiples síntomas, que incluyen fiebre, fatiga, pérdida de peso, sudores nocturnos y tos que produce esputo sanguinolento. Si la TB se detecta temprano y se trata por completo, las personas con la enfermedad rápidamente se vuelven no infecciosas y finalmente se curan. Sin embargo, la tuberculosis multirresistente (MDR) y extensamente resistente a los fármacos, la tuberculosis asociada al VIH y los sistemas de salud débiles son desafíos importantes. La Organización Mundial de la Salud está haciendo un esfuerzo para reducir drásticamente la carga de la tuberculosis y reducir a la mitad las muertes y la prevalencia de la tuberculosis para 2015, a través de su Estrategia Alto a la Tuberculosis y apoyando el Plan mundial para detener la tuberculosis (4).

El diagnóstico oportuno de la tuberculosis es esencial para las medidas de control de salud pública en la comunidad, así como para garantizar la terapia adecuada para los pacientes infectados. Desafortunadamente, los bacilos acidorresistentes se encuentran en el esputo en un número limitado de pacientes con TB pulmonar activa, por tanto, el diagnóstico por imagen proporcionaría una terapia adecuada para los pacientes infectados antes del diagnóstico definitivo por parte de la bacteriología. El objetivo de este artículo es elaborar nuevos conceptos en el diagnóstico y tratamiento de la TB pulmonar en el siglo XXI, revisar los hallazgos de imagen característicos de diversas formas de TB pulmonar y evaluar el papel de la TC en el diagnóstico y manejo de la tuberculosis pulmonar (5)

2. EPIDEMIOLOGIA

Para el año 2019 un total de 1,4 millones de personas murieron de tuberculosis, dentro de las cuales 210 mil estaban también diagnosticadas con VIH, en general la tuberculosis es una de las 10 primeras causas de muerte a nivel mundial, siendo la principal por causa de único agente infeccioso. Además, los infectados durante este año en el mundo fueron 10 millones de personas, de los cuales 5,6 millones eran hombres, 3,2 millones fueron mujeres y solo 1,2 millones eran niños (4).

Respecto a la tuberculosis multirresistente, ésta es aún una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Solo en 2019 se diagnosticaron y notificaron a nivel mundial 206,030 personas con TBC multirresistente o únicamente resistente a la rifampicina, esto supone un aumento del 10% respecto al año anterior (4).

En Colombia la tasa de incidencia de tuberculosis en todas sus formas es de 20,88 por cada 100,000 mil habitantes, presentando una reducción del 6,81 en comparación al año 2019, donde se encontraba con una tasa aproximada del 27,69 por cada 100 mil habitantes, esto a razón de los efectos de la pandemia de COVID-19 por la baja captación de sintomáticos respiratorios en los prestadores de servicios de salud (6).

Se puede decir que en Colombia afecta distintivamente a los hombres en un 64,9 % frente a un 35,9% en mujeres, con una razón de 2:1, en cuanto a los casos y grupos de edad mayormente afectados están los hombres adultos con edades de 25 a 34 años en un 19%, adultos mayores de 65 años en un 18% y los menores de 15 años fueron afectados en un 2,2 %. (6).

Dentro de los departamentos que representan una mayor carga están Antioquia, Santiago de Cali, Bogotá D.C., Valle del cauca, Santander, Barranquilla, Norte de Santander y Risaralda (6).

Para 2020, un total de 268 casos de tuberculosis farmacorresistente fueron reportados (6).

3. FACTORES DE RIESGO.

Como sabemos, el Micobacteria Tuberculosis se transmite por vía aérea, a través de vacuolas liberadas al hablar, toser y estornudar. Alrededor de un 10% de las personas que están expuestas al microorganismo son contagiadas, por lo que se han identificado algunos factores de riesgo para la infección. Por otro lado, luego de que las personas son infectadas, solo algunas presentan la enfermedad, ya sea directamente luego del contagio o como reactivación posterior. Así se han identificado otros factores de riesgo, siendo estos de tipo individual más que ambiental. (7)

En la siguiente tabla se reúnen ambos grupos:

Tabla No. 1. Factores de riesgo relacionados con la adquisición y resistencia antibiótica de la infección tuberculosa

Factores de Riesgo	
a) De la exposición a la infección	b) De la infección a la enfermedad
• Contacto con persona con TBC activa.	• Inmigrante de país con alta incidencia de TBC.
• Vivir en pobreza y hacinamiento.	• Contagio menor a un año.
• Inmunosupresión.	• Lesiones fibróticas en ápices pulmonares.
• Niños y adultos mayores.	• Tener una co-morbilidad:
	o VIH.
	o Insuficiencia Renal.
	o Estar en tratamiento con inmunosupresores.
	o Diabetes Mellitus.

Los factores de riesgo de la tuberculosis influyen tanto en la posibilidad de exponerse al contagio, como en el desarrollo final de la enfermedad, puesto que una persona infectada no siempre enferma, sino más bien el conjunto de factores de riesgo son los que determinan las probabilidades de su evolución hacia un estado patológico. En adición, en países donde además de la pobreza y la inequidad; la estigmatización, exclusión y discriminación son males sociales, la situación se agudiza y vuelve a los pobres más vulnerables (8).

Los factores de riesgo relacionados han sido identificados desde diferentes enfoques, entre los cuales se incluyen el biológico, antropológico y socioeconómico. Desde el punto de vista biológico, se menciona la resistencia primaria a fármacos antifímicos de primera línea, la desnutrición y la presencia de enfermedades concomitantes que alteran el sistema inmunitario, tales como la diabetes mellitus y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Desde el enfoque antropológico, se alude a la percepción errónea de la enfermedad, la relación médico- paciente y el tratamiento antifímico inadecuados (9).

Finalmente, en cuanto al aspecto socioeconómico es importante mencionar que casi la totalidad de los casos de tuberculosis ocurre en países en desarrollo, por lo que siempre se ha considerado que el padecimiento afecta a los socialmente desfavorecidos. Las consecuencias de la recaída derivan de que el paciente en estas condiciones continúa siendo infectante, lo que representa un enorme problema de salud pública, ya que además de la gravedad con que evoluciona, en la comunidad se eleva el riesgo de infección por cepas farmacorresistentes (10).

3.1. Diabetes: la DM mal controlada puede dar lugar a múltiples complicaciones, incluida una mayor susceptibilidad a las infecciones. La diabetes provoca una mayor susceptibilidad a la tuberculosis a través de varios mecanismos, incluida la hiperglucemia y la insulinopenia celular, que tienen efectos indirectos sobre la función de los macrófagos y los linfocitos (11).

Los pacientes tuberculosos con DM tienen peor presentación clínica y más síntomas, especialmente pérdida de peso,

fiebre, disnea y sudores nocturnos.

Algunos estudios han demostrado que los pacientes con DM tienen más probabilidades de desarrollar tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), aunque todavía no hay explicación para esa asociación. De hecho, otros estudios no han demostrado un mayor riesgo de MDR-TB en pacientes con DM (11).

3.2. Tabaquismo: algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales han mostrado una asociación desfavorable entre las epidemias mundiales de tuberculosis y el tabaquismo, habiéndose asociado la exposición al humo del tabaco con la infección tuberculosa, la tuberculosis activa y la mortalidad relacionada con la tuberculosis (11).

Otro punto crucial en el control de la tuberculosis es el abandono del tratamiento. Fumar se ha asociado con el abandono del tratamiento de la tuberculosis, y se ha encontrado que esa asociación es independiente del consumo de alcohol o drogas ilícitas. Por lo tanto, el abandono del tratamiento de la tuberculosis podría estar relacionado con los aspectos psicosociales del tabaquismo, el predominio del sexo masculino y el nivel socioeconómico más bajo de las poblaciones afectadas, factores todos asociados con tasas más bajas de adherencia al tratamiento (11).

3.3. Drogas Ilícitas: Los datos epidemiológicos sugieren que la relación entre la tuberculosis y el consumo de drogas ilícitas es cada vez mayor, generando un problema de salud pública porque involucra aspectos políticos, humanos, sociales y económicos. La presencia de usuarios de drogas ilícitas infectados con tuberculosis en las familias y comunidades es un factor crucial para mantener la cadena de transmisión de la tuberculosis (11).

Las drogas duras como la cocaína pueden inyectarse por vía intravenosa o ingerirse por otras vías, como la inhalación. Sin embargo, el daño respiratorio causado por el consumo habitual de cocaína hace que los usuarios sean más vulnerables a la tuberculosis pulmonar. Eso podría atribuirse al hecho de que se ha demostrado que el consumo de cocaína impide la producción de macrófagos alveolares y citoquinas inmunorreguladoras, los cuales son de vital importancia para conferir resistencia contra la tuberculosis activa (11).

4. MANIFESTACIONES CLINICAS

En la tuberculosis pulmonar activa, incluso moderada o grave, los pacientes pueden no presentar síntomas, salvo “no sentirse bien”, junto con anorexia, cansancio y pérdida de peso, que aparecen gradualmente a lo largo de varias semanas, o pueden aparecer síntomas más específicos. La tos es muy frecuente. Al principio, la tos puede ser poco productiva con esputo amarillo o verde, en general al levantarse a la mañana, pero puede tornarse más productiva a medida que la enfermedad avanza. La hemoptisis sólo aparece en presencia de tuberculosis cavitaria (debido al daño granulomatoso de los vasos, o a veces a la proliferación de hongos en una cavidad) (12).

Con frecuencia, aunque no siempre, los pacientes presentan fiebre. La sudoración nocturna profusa es un síntoma clásico, pero no es frecuente ni específica de tuberculosis. El paciente puede presentar disnea debido a la lesión del parénquima pulmonar, el desarrollo de un neumotórax espontáneo o de tuberculosis pleural con derrame. Cuando el paciente muestra coinfección con VIH, la presentación clínica suele ser atípica debido al compromiso de la hipersensibilidad

retardada; los pacientes tienen más probabilidades de presentar síntomas de enfermedad extrapulmonar o generalizada. Durante la primera etapa es frecuente encontrar estertores focales, cuando las secreciones aumentan de volumen y se tornan más adherentes aparecen estertores roncos (13).

La radiografía de tórax es fundamentalmente para el diagnóstico. Radiológicamente suele presentarse como un infiltrado en lóbulos superiores, con frecuencia cavitado y a menudo con derrame pleural como única manifestación. En la mayoría de los casos aparecen sombras fibronodulares en la zona superior de los pulmones, que abarcan uno o ambos ápices. Conforme las lesiones avanzan, crecen y se tornan algodonosas o con bordes delicados, más adelante coalescen y se cavitan cuando la inflamación local intensa produce necrosis y descamación del tejido pulmonar (14).

5. DIAGNOSTICO Y DETERMINCACIÓN DE RESISTENCIA (GENEXPERT)

El ensayo Xpert MTB/RIF, es una plataforma de PCR en tiempo real automatizada, integrada y semi – cuantitativa, que utiliza la plataforma GeneXpert (Cepheid). Esta prueba identifica el Complejo Mycobacterium tuberculosis y detecta las mutaciones más frecuentes en el gen rpoβ asociadas a resistencia a rifampicina (RIF), directo de muestras de pacientes con síntomas de tuberculosis, en menos de dos horas. La plataforma consiste en un sistema cerrado de biología molecular que utiliza cartuchos desechables de un solo uso que son independientes para el procesamiento de la prueba. Con ello, se reduce al mínimo el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras y permite realizar un examen de biología molecular con bajos requerimientos de bioseguridad e infraestructura (15).

El cartucho del GeneXpert MTB/RIF funciona como un mini laboratorio de biología molecular, en cuyo interior se realizan todos los pasos para realizar la PCR en tiempo real: la liberación del ADN, la combinación con los reactivos, la amplificación y la detección a través de fluorescencia liberada por sondas específicas (15).

Entonces, cuando todas las sondas del cartucho reconocen a su diana en la secuencia de la RRDR significa que MTB está presente y no hay resistencia a rifampicina (no hay zonas del gen mutadas). En caso de que exista alguna mutación, algunas sondas no se unirán a su diana, pero otras sí lo harán, y esta situación significa que MTB está presente en la muestra y que tiene una resistencia genética a RIF. Finalmente, si ninguna de las sondas se une a su diana, significa que no se detectan bacterias del complejo MTB (15).

La elevada especificidad de las sondas por sus dianas permite que Xpert MTB/RIF detecte con una alta certeza la presencia de complejo MTB y la resistencia a RIF en una muestra clínica. Los valores de sensibilidad dependen de la muestra utilizada y de la cantidad de bacilos presentes. Respecto a la sensibilidad analítica, se ha informado que el límite de detección del cartucho Xpert MTB/RIF corresponde a 5 copias de genoma de M. tuberculosis, y a 131 UFC/mL en muestras de expectoración (15).

6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis se fundamenta en dos grandes bases bacteriológicas: La asociación de fármacos para evitar la selección de Mycobacterium Tuberculosis resistentes y la necesidad de tratamientos prolongados para matar a todos los bacilos en sus diferentes fases de crecimiento metabólico (15).

Se tienen en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos antituberculosos: Su capacidad bactericida, su capacidad esterilizante y su capacidad de prevenir la resistencia. Los medicamentos antituberculosos poseen estas propiedades en grados diferentes. Para asegurar al máximo la posibilidad de curación sin recaídas, todo tratamiento debería asociar al menos 4 fármacos no utilizados previamente. Al menos 2 de ellos deberían ser fármacos «esenciales», uno con buena actividad bactericida (capacidad de matar a los bacilos en replicación activa, que son los que provocan los síntomas y la muerte del paciente) y otro con buena capacidad esterilizante. La Isoniazida y la Rifampicina son los medicamentos bactericidas más potentes, activos contra todas las poblaciones de bacilos tuberculosos. El Etambutol y la tioacetazona son medicamentos bacteriostáticos que se asocian a medicamentos bactericidas más potentes para evitar la emergencia de bacilos resistentes (16).

De esta forma tenemos que para la tuberculosis activa sensible en adultos y niños se administra el siguiente esquema:

- 2 meses de una combinación de Isoniazida, Rifampicina. Pirazinamida y Etambutol por 56 dosis de lunes a sábado, seguido por 4 meses con Isoniazida y Rifampicina hasta completar 112 dosis de lunes a sábado (17).

Para ayudar en la selección de los 4 fármacos que deben formar parte del tratamiento de la TB, se ha aceptado clasificarlos en 5 grupos diferentes:

TABLA No.2. Grupos y/o líneas de antibióticos usados en el tratamiento de tuberculosis pulmonar

Grupo 1: Fármacos de primera línea de administración oral[a]
- Fármacos esenciales: isoniazida, rifampicina, pirazinamida
- Fármaco acompañante: etambutol
Grupo 2: Fluoroquinolonas[b]
- Altas dosis de levofloxaxino o moxifloxacino → todos son esenciales
Grupo 3: Inyectables[b,c]
- Estreptomicina, kanamicina, amikacina, capreomicina → todos son esenciales
Grupo 4: Otros fármacos de segunda línea menos eficaces[d]
- Etionamida/protionamida, cicloserina, PAS → todos son acompañantes
Grupo 5: Otros fármacos con menor experiencia clínica[d]
- Fármacos esenciales: linezolid, bedaquilina, delamanid
- Fármacos acompañantes: clofazimina, amoxicilina/clavulánico, meropenem o imipenem

[a] Utilizar todos los posibles.
[b] Utilizar solo uno de ellos, pues tienen la misma o similar diana genética. Contarlo como fármaco activo en los casos de TB-MFR; pero añadirlo, sin contarlo como fármaco activo en la TB extensamente farmacorresistente (TB-XFR).
[c] Evitar estreptomicina por su elevada tasa de resistencia asociada a isoniazida.
[d] Utilizar todos los posibles si son necesarios.
[e]Etionamida y protionamida son prácticamente el mismo fármaco.
PAS: ácido para-amino salicílico.

6.1. Tuberculosis inicial con sensibilidad a todos los fármacos antituberculosos

El régimen de tratamiento ideal para los casos nuevos de TB en los que se presume sensibilidad a todos los fármacos sería 2HRZE/4HR, teniendo en cuenta que: No hay unanimidad respecto a la duración de este tratamiento en los pacientes infectados por VIH, y algunos grupos y sociedades científicas recomiendan prolongar el tratamiento hasta completar 9 meses, con la finalidad de reducir la tasa de recaídas. No se debe cambiar a la fase de continuación (4HR) hasta que no se sepa que la baciloscopia ya es negativa o que se sepa que existe sensibilidad a Isoniazida (H) y Rifampicina (R). Es importante tener en cuenta que se debe prolongar el tratamiento por encima de los 6 meses en aquellos pacientes en los que la negativización de las baciloscopias y/o cultivos se demora por encima de los 2 meses. Como referencia, a estos

pacientes se prolongará el tratamiento con H+R hasta un mínimo de 4 meses después de que se negativicen los cultivos (18).

Para disminuir la posibilidad de errores y de posible selección de resistencias, estos fármacos deben administrarse siempre en dosis fijas combinadas y bajo tratamiento directamente observado en los pacientes que tienen factores de riesgo de mal cumplimiento terapéutico (19).

6.2. Tratamiento de la tuberculosis con resistencia a isoniazida (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a la rifampicina

Esta situación se da con relativa frecuencia. En estos casos se recomienda tratar con 9 HRZE (en este caso valorar altas dosis de H), realizando estudio de sensibilidad al resto de fármacos de primera línea. Un régimen con 2FQ- REZ/7FQ-RE también se podría valorar (realizando estudio de sensibilidad a la FQ), pero la FQ (Lfx/Mfx) solo se debe introducir en el régimen si se administra desde un inicio con el resto de los fármacos. No se debe añadir si el resultado de resistencia a la Isoniazida se recibe después de 3-4 semanas de tratamiento, por el posible riesgo de realizar una monoterapia encubierta (19).

Es importante tener en cuenta que si se decide el esquema 9 HRZE se dará altas dosis de Isoniazida y que la FQ (Levofloxacino [Lfx]/Moxifloxacino [Mfx]) solo se debe introducir en el régimen si se administra desde un inicio con el resto de los fármacos. No se debe añadir si el resultado de resistencia a la Isoniazida se recibe después de 3-4 semanas de tratamiento, por el posible riesgo de realizar una monoterapia encubierta. En este caso utilizar 9 HRZE. Una tercera posibilidad es 2RZE/10RE, que está de acuerdo con las recomendaciones vigentes de SEPAR y que se ha utilizado con éxito en los tratamientos estándar en los que se ha tenido que retirar H por intolerancia (19).

6.3. Tratamiento de la tuberculosis con resistencia a rifampicina (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a isoniazida

Como estos casos de resistencia aislada a R son muy poco frecuentes en la práctica clínica, y como la R es la que condiciona el pronóstico en los enfermos con TB- MDR, se debe enfocar estos enfermos como pacientes TB-MDR, y tratarlos como tal, por supuesto añadiendo al esquema H, porque si se confirma su sensibilidad va a ser una importante aportación al tratamiento (19).

6.4. Tratamiento de la tuberculosis multi- farmacorresistente, con sensibilidad a las fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea

Siguiendo con el razonamiento expuesto en esta normativa, el régimen ideal para estos enfermos llevará una FQ (Mfx, o altas dosis de Lfx), un inyectable de segunda línea (al menos hasta la negativización de los cultivos), y 2 fármacos a seleccionar del denominado grupo 4 en esta normativa. Además, se asociará Z por su posible actividad en este esquema si fuese sensible, y teniendo en cuenta que su test de sensibilidad no es fiable (19).

Es mucho más controvertido la duración total que debería tener este esquema de 4 fármacos nuevos más la Z. Los esquemas de 21 meses recomendados tradicionalmente no han conseguido tasas de éxito superiores al 55-70%, sobre todo por la elevada tasa de abandonos que tiene en clara relación con la extensa duración de este, y en parte por su mala tolerancia

y toxicidad. Por ello, esta normativa recomienda que se dé prioridad al esquema de 9-12 meses recomendado recientemente por la OMS, para todos los pacientes afectos de TB con resistencia a la R, o con TB-MDR que no hayan recibido previamente FQ ni FISL para el tratamiento de la TB, o que se demuestre que hay sensibilidad in vitro a estas 2 clases de antibióticos (19).

Este esquema consta de una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) con kanamicina, moxifloxacino a altas dosis, clofazimina, etionamida/protionamida, pirazinamida, etambutol y altas dosis de H. La fase de continuación será de 5 meses con moxifloxacino a altas dosis, clofazimina, etambutol y pirazinamida. Se debe realizar un control muy cercano de posibles efectos adversos, principalmente de la posible prolongación del espacio QTc en el electrocardiograma, sobre todo por las dosis elevadas de moxifloxacino que recomienda este esquema (19).

6.5. Tratamiento de los pacientes con tuberculosis multi-farmacorresistente y resistencia añadida a las fluoroquinolonas, a los fármacos inyectables de segunda línea, a ambos, o incluso a patrones más amplios de resistencia

Estas formas de TB ya son de muy difícil manejo, tanto clínico como programático (19, 20). Serán tratados por personal muy experto en el tema y en unidades que puedan garantizar una buena supervisión del tratamiento y el abordaje adecuado de sus reacciones adversas. Los posibles regímenes para dar a la gran mayoría de estos pacientes se exponen en la siguiente tabla (20)

Para el tratamiento de tuberculosis activa Multidrogoresistencia o Resistente a la Rifampicina:

- 6 meses con una combinación de Bedaquilina, Linezolid, Clofazimina, Levofloxacino, seguido por 14 meses de Linezolid, Clofazimina, Levofloxacino. Sin embargo, en pacientes menores de 6 años se cambia la Bedaquilina por Cicloserina (17).

7. TERMINOLOGIA SEGÚN RESPUESTA A TRATAMIENTO

Los casos de resistencia según la OMS se clasifican en categorías en función de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (PSD). Estas categorías son (21).

- Monorresistencia: resistencia a solo un medicamento anti-TB de primera línea (DPL) (21).

- Polirresistencia: resistencia a más de una anti-TB de primera línea (que no sea isoniazida y rifampicina a la vez) (21).

- La multidrogorresistencia (MDR): resistencia al menos a la isoniazida y la rifampicina (21).

- Extensamente resistente (XDR): resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), en casos con multidrorresistencia (21).

- Resistencia a la Rifampicina (RR): detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos anti- TB. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, ya sea monoresistencia o polirresistentes

(21)

Tabla No. 3. Esquemas Antibióticos utilizados en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistentes (MDR)

Esquemas básicos recomendados para los pacientes con TB-MDR

Casos con TB-MDR, pero sin resistencia a fármacos de segunda línea
Esquema acortado: 4[a] (Cm/Am + Mfx[b] + Pth/Eth + Cfz + E + Z + H[c])/5 (Mfx[b] + Cfz + E + Z)
Esquema convencional
Fase intensiva (Cm[d] + Mfx/Lfx + Z + 2 fármacos del grupo 4[e])/fase continuación (Mfx/Lfx + Z + 2 fármacos del grupo 4[e])
Casos con TB-MDR y resistencia añadida a las FQ, FISL, a ambos, o incluso patrones más amplios de resistencia de la TB-XDR
Consultar con expertos y diseñar un esquema que siga todas las recomendaciones efectuadas en esta normativa, buscando un mínimo de 4 fármacos nuevos, siguiendo la clasificación racional expuesta (grupos 1 a 5) y tratando de que el esquema lleve el máximo número de medicamentos bactericidas y esterilizantes

FC: fase continuación: Hasta completar 21 meses de tratamiento; FI: fase intensiva. Hasta la negativización de los cultivos, o hasta 6 meses si existen lesiones extensas. Mantener un mínimo de 4 meses si el paciente no expectora y no se pueden realizar exámenes de esputo de control.

Fuentes: Caminero et al.[6]; World Health Organization[8]; Caminero[55].

[a] Mínimo 4 meses o hasta la negativización de las baciloscopias.

[b] Altas dosis de Mfx (800 mg).

[c] Altas dosis de H (15-20 mg/kg peso).

[d] El inyectable puede pasar a darse 3 veces por semana (con un intervalo de 48 horas entre cada dosis) cuando se produce la negativización de las baciloscopias.

[e] Los 2 fármacos del grupo 4 se escogerán en función de disponibilidad y posibles efectos adversos.

8. METODOLOGÍA

1. METODOLOGÍA

Este estudio se realizó mediante una investigación retrospectiva, transversal, observacional y descriptiva, mediante la observación de 232 historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticados en el Hospital Erasmo Meoz de la ciudad de Cúcuta durante el periodo comprendido entre los años 2018 ~2022, teniendo en cuenta las características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, manejo médico y/o tratamiento de dichos pacientes, siendo estas características las variables del proyecto de estudio. De acuerdo con lo anterior mencionado las variables tomadas para el desarrollo del estudio fueron: edad, nacionalidad, género, factores de riesgo, resistencia o sensibilidad a antibióticos y aspectos clínicos de la población estudiada.

Dicha revisión de Historias se logró realizar gracias a la colaboración del Hospital Universitario Erasmo Meoz, el cual acepto y actuó positivamente frente a la solicitud escrita de acceso a la información clínica de los pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticados dentro del centro hospitalario durante los años 2018 a 2022.

Inmediatamente después del suministro de las historias clínicas por parte del ente hospitalario, dichas historias se sometieron a filtros de selección los cuales consistieron por la presencia de criterios de inclusión y exclusión con la meta de obtener la muestra objetivo de estudio. Los criterios de inclusión tenidos en cuenta, fueron: diagnóstico de tuberculosis pulmonar, pacientes diagnosticados durante el periodo 2018 a 2022, resultados de antibiograma y/o Genexpert en su historia clínica y por ultimo que los pacientes con diagnostico de tuberculosis pulmonar se les haya establecido al menos un esquema de tratamiento antibiótico antituberculoso dentro del centro hospitalario; Mientras los criterios de exclusión tenidos en cuenta fueron: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis diferente a la presentación pulmonar, pacientes sin reporte de Antibiograma y Genexpert, repetición de reportes de historias clínicas, pacientes con tuberculosis pulmonar que no haya recibido antibiótico antituberculoso dentro del ente hospitalario.

Mediante la aplicación de los criterios de Inclusión y Exclusión se logró reducir la población inicial la cual era de 294 historias clínicas a 249 historias clínicas, teniendo un total de 45 historias clínicas excluidas, debido a que 39 historias clínicas no contaban con reporte alguno de la realización de Genexpert y Antibiograma y 6 se encontraban duplicadas. Una vez alcanzada la muestra de estudio (249 H.C) se realizo una observación minuciosa de las Historias Clínicas realizando una búsqueda en cada una de ellas las diferentes variables anteriormente mencionadas.

9. RESULTADOS

RESULTADOS

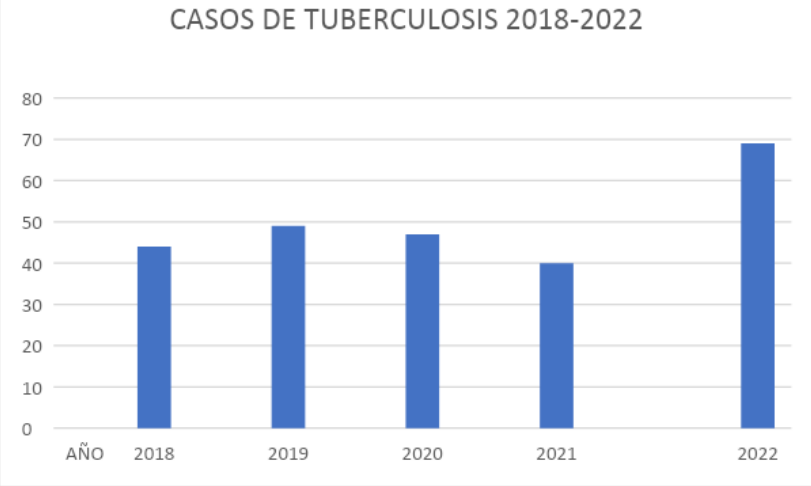


Fig.1. Casos de tuberculosis con Genexpert y antibiograma del 2018 a 2022

Entre los años 2018 a 2022 el promedio de pacientes con tuberculosis pulmonar a los que se les realizo Genexpert y/o antibiograma fue de 45 pacientes por año. Donde encontramos que el año 2021 se reportaron 40 casos, siendo el año con menor número de pacientes. Encontramos también que el año 2022 fue donde más reporte de paciente con tuberculosis hubo para un total de 69 pacientes, seguido por el año 2019 donde hubo 49 casos de pacientes. El año 2019 y 2020 se presentaron 49 y 47 casos, respectivamente de tuberculosis pulmonar con reporte de Genexpert y antibiograma.

Fig.2. de casos sensibles y resistente al tratamiento convencional en pacientes diagnosticados con tuberculosis entre los años 2018 a 2022

El año con mayor número de casos de resistencia reportados fue el 2018, con 7 casos, siendo todos estos monoresistentes a la Rifampicina (RR); seguido del año 2021 con 5 casos, 4 monoresistentes a la rifampicina y 1 con resistencia Dual a la Rifampicina e Isoniazida (MDR), mientras el año con menor números de casos resistentes reportados fue el 2020 con tan solo 2 casos de monoresistencia a la rifampicina (RR), por último el año 2019 reporto 4 casos de resistencia, 3 monoresistentes a la rifampicina (RR) y 1 Monorresistente a la Isoniazida.

Tabla No. 5. Número de casos de sensibilidad y resistencia especifica en pacientes con tuberculosis pulmonar y esquemas antibióticos usados como tratamiento.

RESULTADO DE GENEXPERT ANTIBIOGRAMA – TRATAMIENTO		
RESULTADO	**#**	**TRATAMIENTO**
SENSIBLE A LA RIFAMPICINA	215	RHZE
RESISTENTE A LA RIFAMPICINA	20	MOXIFLOXACINO ETIONAMIDE CLOFAZIMINA ISONIAZIDA PIRAZINAMIDA ETAMBUTOL
		KANAMICINA CICLOSERINA LEVOFLOXACINA ETIONAMIDA PIRAZINAMIDA
		ISONIZIDA PIRAZINAMIDA ETAMBUTOL LEVOFLOXACINO
RESISTENTE A ISONIAZIDA	1	RIFAMPICINA, LINEZOLID, CAPREOMICINA, ETAMBUTOL, PIRAZINAMIDA
RESISTENCIA A LA RIFAMPICINA + ISONIAZIDA	1	MOXIFLOXACINO, LINEZOLID, CAPREOMICINA, CLAVULANATO, ETAMBUTOL, PIRAZINAMIDA MEROPENEM
RESISTENCIA INDETERMINADA	4	RHZE
	215	

En los Pacientes monoresistentes a la Rifampicina (RR) se utilizaron los siguientes 3 esquemas de antibióticos.

- **Esquema No. 1.**

  9 de los 20 casos con monoresistencia a la Rifampicina (RR) recibieron como manejo antituberculoso un esquema tratamiento que consistió en la combinación de 5 antibióticos: Kanamicina, Cicloserina, Levofloxacina, Etionamida y Pirazinamida; siendo los 3 primeros antibióticos de segunda línea y los 2 últimos de primera línea para el tratamiento para la tuberculosis pulmonar.

- **Esquema No.2**

Esquema de tratamiento constituido por 6 antibióticos: Moxifloxacino, Etionamide, Clofazimina, Isoniazida, Pirazinamida y etambutol; siendo los 3 primeros antibióticos de segunda línea y los 3 últimos de primera línea para el tratamiento para la tuberculosis pulmonar.

- **Esquema No.3**

  Esquema de 4 antibióticos: Levofloxacina, Isoniazida, Etionamida y Pirazinamida, siendo el primer antibiótico el único de segunda línea y los demás pertenecientes a los de primera línea.

El único caso reportado como monorresistente a la Isoniazida fue tratado con un esquema de tratamiento de 5 antibióticos: Linezolid, Capreomicina, Etambutol, Rifampicina y Pirazinamida; siendo el primer y segundo antibiótico, de 3ra y 2da línea respectivamente, y los 2 últimos antibióticos de 1ra línea. Por último, El único caso de tuberculosis multirresistente (MDR) recibió manejo con un esquema que consistió en la combinación de 7 antibióticos en los cuales se encuentran 3 antibióticos de 3ra línea (Linezolid, Clavulanato, Meropenem), 2da línea (Moxifloxacino, Capreomicina) y de 1ra línea (Pirazinamida y Etambutol). Finalmente los casos con resistencia indeterminada pero con decteccion molecular del bacilo por Genexpert recibieron el manejo clásico con RHZE

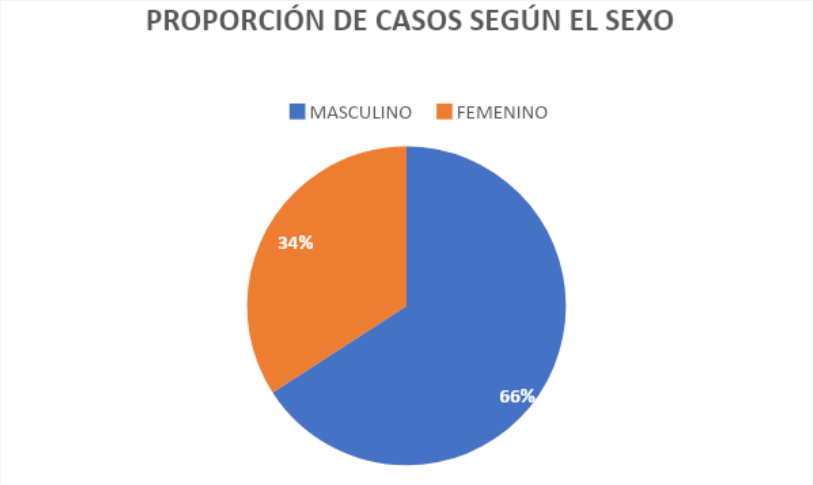


Fig. 3. Proporción de casos con antibiograma y Genexpert según el sexo

De los 249 casos de la muestra de estudio de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar con Genexpert y/o antibiograma, 164 casos que corresponden al 66% de la muestra era población masculina y 85 casos que corresponden al 34% de la muestra era población femenina.

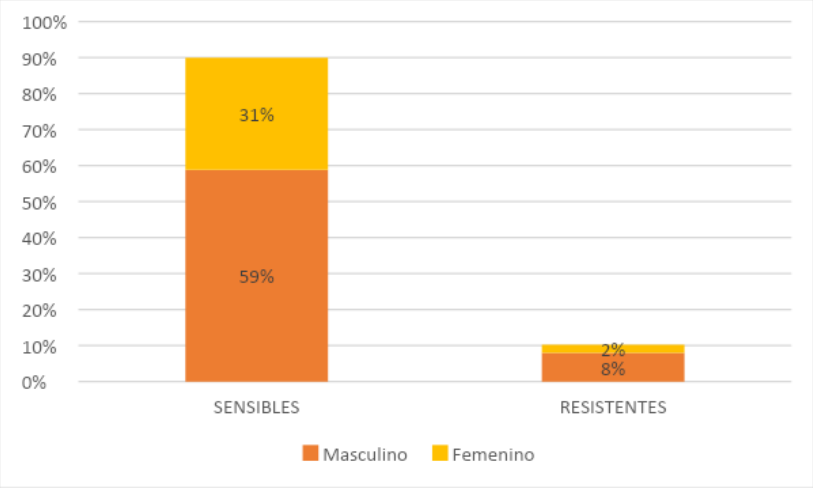


Fig.4. Proporción de casos sensibles y resistencia al tratamiento convencional según el sexo (RHZE)

Del 66% de la muestra correspondiente a la población masculina, un 59% fueron sensibles al esquema de primera línea de tratamiento tuberculoso y solamente el 8% es resistente a dicho esquema, en

cuanto al 34% correspondiente a la población femenina el 31% fueron sensible al esquema de tratamiento de primera línea y el 2% restante es resistente a dicho esquema.

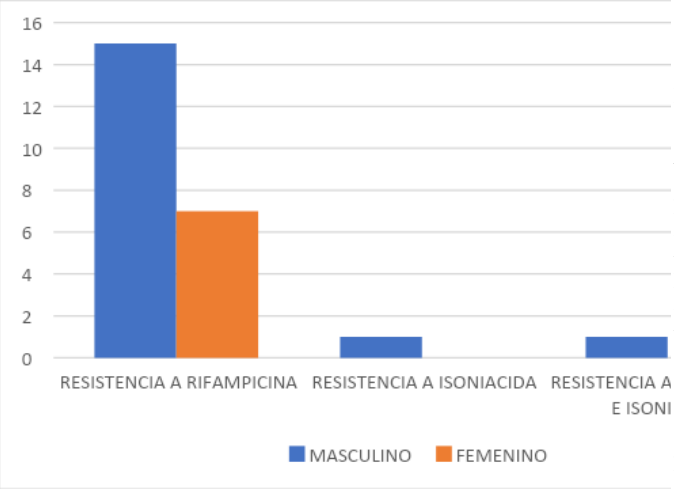


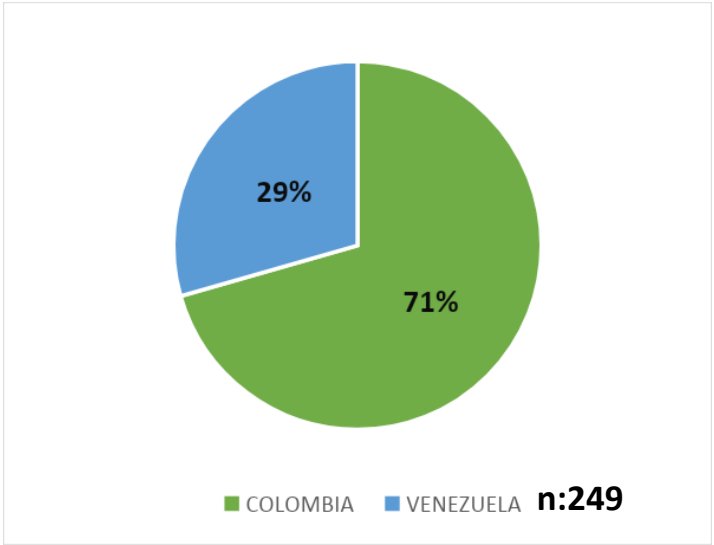
Fig.5. Casos sensibles y resistentes al tratamiento convencional (RHZE)

Entre los casos de resistencia, 15 casos correspondiente a la población masculina son monorresistentes a la rifampicina (RR), 1 caso fue monorresistente a la Isoniazida y 1 caso fue resistente a Rifampicina e Isoniazida (MDR). Los únicos 7 casos de resistencia registrados en la población femenina fueron monorresistentes a la Rifampicina (RR).

Fig.6. Proporción de casos de tuberculosis con Genexpert y antibiograma según la nacionalidad

El 71% de los casos de tuberculosis pulmonar de la muestra de estudio, fueron de nacionalidad colombiana, siendo el 65% de estos sensibles al tratamiento antituberculoso de primera línea y el 6% resistentes. Entre los casos de resistencia en la población colombiana 11 casos fueron monoresistentes a la Rifampicina (RR) y solo 1 caso presento resistencia dual a la Rifampicina e Isoniazida (MDR). La población venezolana constituyo el 29% restante de la muestra total, en dicha población el 25% fue sensible y solo el 4% fue resistente al tratamiento de primera línea, donde 9 casos registraron monoresistencia a la rifampicina y 1 solo caso presento resistencia a la isoniazida (Ver Figura 7 y 8).

Fig.7. Proporción de casos de tuberculosis con Genexpert y antibiograma según la nacionalidad



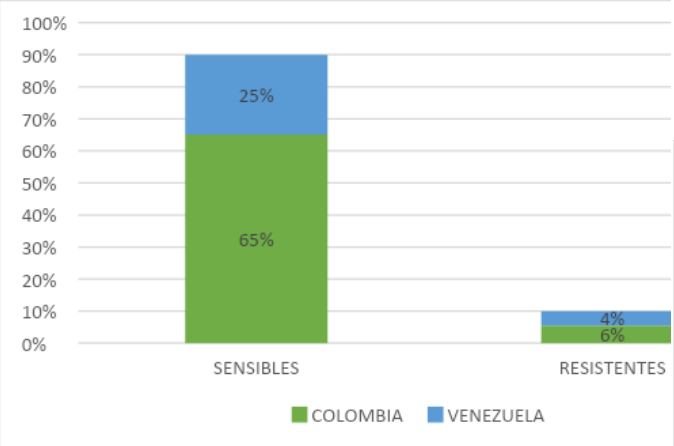


Fig. 8. No. de casos sensibles y resistentes según la nacionalidad

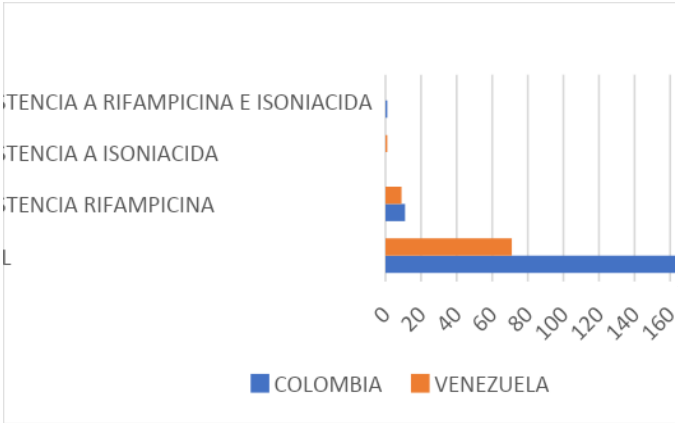


TABLA No.6. Total, de casos y casos de resistencia según el rango de edad y sus respectivas medidas descriptivas

RANGO DE EDAD	TOTAL, DE CASOS	CASOS DE RESISTENCIA
0- 20 años	53	2
20-40 años	82	8
40-60 años	69	10
60-80 años	39	2
80-100 años	10	
MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL		
Media	39.11	41.11
Mediana	36.76	
Moda	32.73	

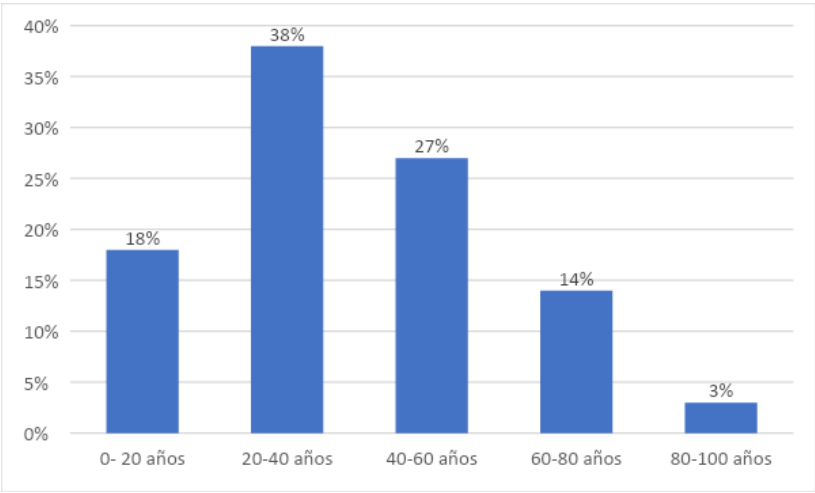


Fig.9. proporción de casos de tuberculosis según el Rango de edad.

De la muestra estudiada un 18% de los casos correspondían a pacientes con 20 años o menos, un 38% tenían una edad entre 20 a 40 años siendo este rango de edades en donde se presentó la mayor cantidad de pacientes con tuberculosis pulmonar, seguida del grupo de edad de 40 a 60 años en donde se presentaron 48 casos es decir un 27%. El rango de edad que presento menor número de casos fue el de 80 a 100 años en donde solo hubo 10 casos, es decir el 3% de la muestra total.

También se encontró para este estudio que el promedio de edad de presentación de la enfermedad fue de 39.11 años, la edad en la que más se presento fue 3.73 y finalmente el valor central para conjunto de las edades de los 249 pacientes fue de 32.73

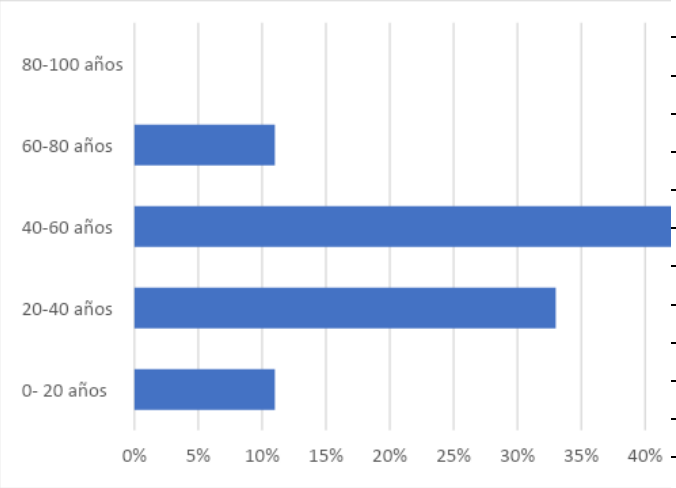


Fig.10. Proporción de casos de resistencia según el Rango de edad.

La resistencia antibiótica por rango de edad, mostro que el rango de edad con mayor número de casos de resistencia fue el grupo de 40 a 60 años los cuales representan el 44,4 % con 10 casos, seguido del rango de 20 a 40 años quienes con 8 casos representan el 33,33%. Los grupos de 0 a 20 años y 60 a 80 tuvieron la misma cantidad de casos resistentes, cada una con 2 pacientes y un 11,11% del total. finalmente, el grupo de 80 a 100 años no presento ningún caso de resistencia. De igual forma se pudo determinar que la edad media de resistencia antibiótica en la población de estudio es de 41.11 años y que la edad que se asocia a mayor resistencia antibiótica es 45 años.

Tabla No.7. Factores de riesgo presentes en la población perteneciente a la muestra de estudio.

FACTORES DE RIESGO	No. CASOS
Obesidad	2
Enfermedad bullosa	2
Cáncer de pulmón	4
Asma	4
Enfermedad renal crónica	5
Contacto estrecho	7
Tuberculosis anterior sin tratamiento	8
VIH	10
Comunidad indígena	11
Situación de calle	13
Enfermedades infecciosas	18
Hipertensión	20
EPOC	27
consumo de drogas	28
Tuberculosis anterior tratada	28
Diabetes	31
Tabaquismo	32
Hacinamiento	34
Pobreza	57
No descritos	66
Desnutrición	87

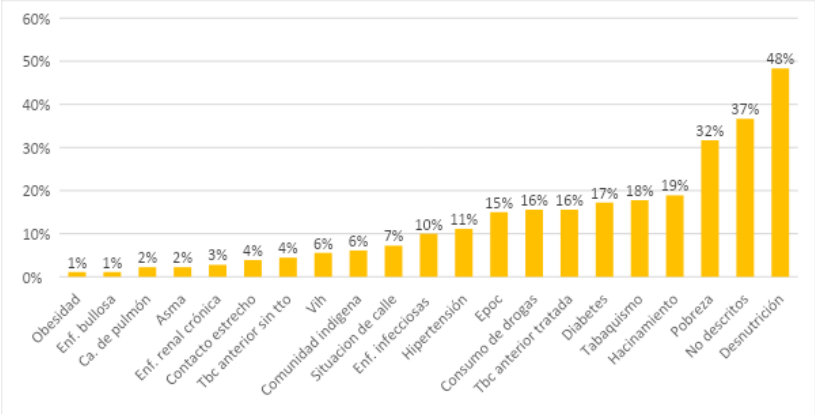


Fig.11. Proporción de factores de riesgo presentes en la población de estudio

Al evaluar los factores de riesgo en la población de la muestra de estudio, se pudo determinar que la Desnutrición fue el factor de riesgo más prevalente en nuestros pacientes con un 48%, seguido de un 32% de pacientes que se encontraron en situación de pobreza y un 19% en hacinamiento.

Otros factores de riesgo relevantes fueron Tabaquismo con un 18%, Diabetes con 17%, TBC anterior tratada y consumo de Drogas con un 16%.

Llama la atención que, de los 249 pacientes, 37% de ellos no reportaron algún tipo de factor de riesgo

Tabla No.8. Factores de riesgo presentes en la población resistente al esquema de tratamiento convencional

FACTORES DE RIESGO	NÚMERO DE CASOS
EPOC	1
Hipertensión	1
Situación de calle	2
TBC anterior sin tratamiento	2
Consumo de drogas	3
Enfermedades infecciosas	3
Hacinamiento	4
Tabaquismo	4
Diabetes	6
Pobreza	9
TBC anterior tratada	9
Desnutrición	14

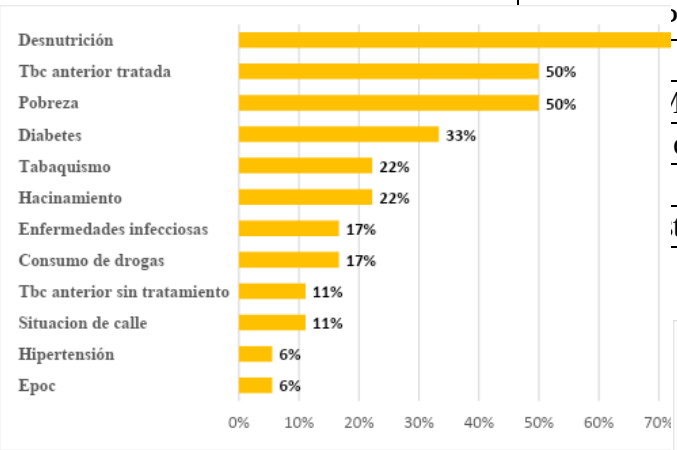


Fig.12. Proporción de factores de riesgo presentes en pacientes resistentes al esquema de tratamiento convencional

En los pacientes con resistencia al esquema de tratamiento observo que el factor de riesgo que estuvo presente en la mayor parte de la muestra de casos con resistencia fue Desnutrición con un 78%, seguido de un 50% de los casos que refirieron presentar anteriormente Tuberculosis y no haber sido tratada, y estar en situación de pobreza. Otros factores de riesgo que tuvieron relevancia en nuestra muestra fue la Diabetes (33%), el Tabaquismo (22%) y el Hacinamiento (22%).

Tabla No.9. Síntomas y Signos por los cuales consultaron los pacientes en la unidad de urgencias del Hospital Universitario Erasmo Meoz

MOTIVO DE CONSULTA	TOTAL
Cefalea	8
Hiporexia	10
Diarrea	15
Escalofríos	20
Sudoración nocturna	25
Vómitos	29
Hemoptisis	37
Tos sin expectoración	43
Dolor torácico	51
Nauseas	52
Pérdida de peso	92
Disnea	94
Malestar general	114
con expectoración	117
Fiebre	128
tenia y adinamia	132

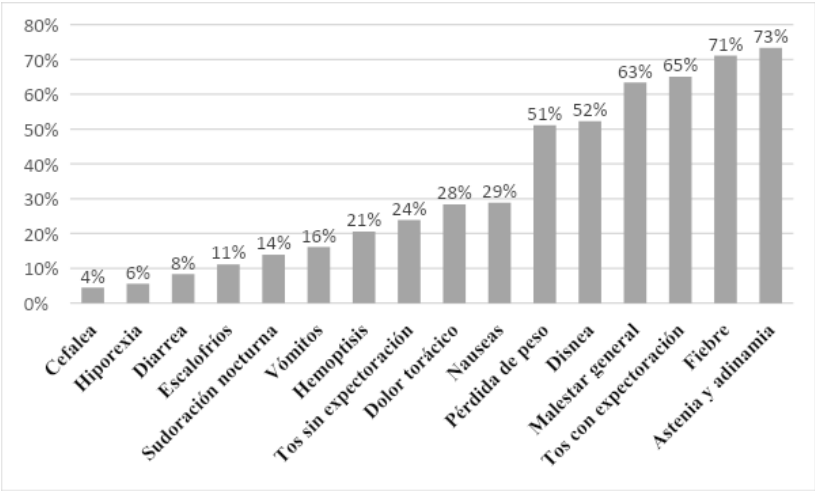


Fig.13. Proporción de signos y síntomas clínicos que motivaron a consultar a los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

De los 249 pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar que hicieron parte de la muestra de estudio, se pudo evaluar los signos y síntomas que motivaron a los pacientes a acudir a un Centro de Salud, logrando mostrar que el 71% de los pacientes consultaron por presentar picos febriles o alzas térmicas, seguido de tos con expectoración y malestar general en el 65% y 63% de los casos respectivamente.

Otros síntomas relevantes fueron Disnea y Pérdida de peso en el 52% de los casos.

Tabla No.10. Casos de mortalidad y supervivencia en los pacientes diagnosticados con tuberculosis

SITUACIÓN ACTUAL	NÚMERO TOTAL
Muertes por otras causas	3
Muertes por tuberculosis	17
Vivo	229

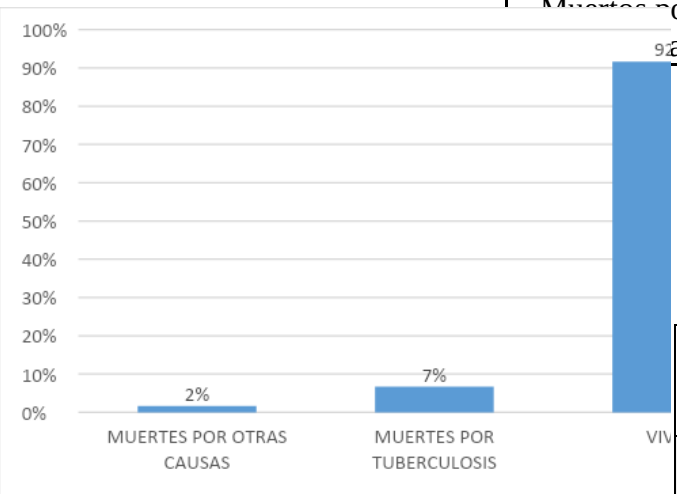


Fig.14. Proporción de mortalidad y supervivencia en los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar

De los pacientes que hicieron parte del estudio se encontró que el 92,% se encontraban con vida posterior al tratamiento. El porcentaje de muerte por tuberculosis pulmonar se calculó en 1,67% lo que en números de pacientes equivale a 17 de los 249 analizados, y los muertos por causas externas a la tuberculosis mientras cumplían estancia hospitalaria fueron 3 pacientes, es decir el 6,67%. Cabe destacar que ningún paciente con tuberculosis resistente murió, sin embargo, la muestra de resistencia era de 24 pacientes, lo que no permitió un cálculo adecuado de la tasa de mortalidad para estas variables.

Tabla No.11. Casos de mortalidad y supervivencia en los pacientes que presentaron resistencia antibiótica

SITUACIÓN ACTUAL	#RESISTENCIA A LA RIFAMPICINA	# RESISTENCIA A ISONIAZIDA	# RESISTENCIA A RIPAMPICINA E ISONIAZIDA
Vivos	**22**	**1**	**1**
Muertos por tuberculosis	**0**	**0**	**0**
Muertos por otras	**0**	**0**	**0**

Tabla No.12. Incidencia acumulada y tasas de incidencia anuales de casos de resistencia presentes en la población de la muestra.

Incidencia acumulada para 2018	**0.159**	**Tasa de incidencia para 2018**	**1 en tu**
Incidencia acumulada para 2019	0.081	**Tasa de incidencia para 2019**	8. en tu
Incidencia acumulada para 2020	0.042	**Tasa de incidencia para 2020**	4 en tu

Incidencia acumulada para 2021	0.125	**Tasa de incidencia para 2021**	12,5 x 100 enfermos de tuberculosis
Incidencia acumulada para 2022	0.057	**Tasa de incidencia para 2022**	5,7 X 100 enfermos de tuberculosis

Durante el análisis se pudo establecer, que la incidencia acumulada de resistencia fue más alta durante los años 2018 y 2021, lo cuales corresponden a 15.9% y 12,5% respectivamente. A estos años le sigue el 2019 con 8,18%. El año con menor incidencia fue 2020, el cual presento 4.24%. respecto al 2022 se encuentra en la cuarta posición respecto a los otros años estudiados

Tabla No.13. Incidencia acumulada y tasa de incidencia de casos de resistencia presentes en la población de la muestra entre el periodo de tiempo 2018 a 2022

Incidencia acumulada en 4 años (2018-2022)	0.1	**Tasa de incidencia en 4 años (2018 – 2022)**	10 x 100 enfermos de tuberculosis

Para los 5 años estudiados, la incidencia acumulada fue del 0.1, es decir que la tasa de incidencia para este periodo de tiempo fue de 10 casos por cada 100 enfermos de tuberculosis en 4 años.

10. DISCUSIÓN

Mycobacterium Tuberculosis es una bacteria aerobia estricta patógena responsable de la mayor cantidad de casos de tuberculosis en el mundo. Es un patógeno intracelular obligado y desencadena respuesta de la inmunidad celular. Se divide lentamente, cada 18-20 h, en comparación a los 20 min de la mayoría de las bacterias[14].

Mycobacterium tuberculosis es el agente causal de la tuberculosis, una de las enfermedades infecto-contagiosas más letales y antiguas que afecta al ser humano y que posee una amplia distribución en el mundo, provocando cada año la muerte de alrededor de 2 millones de personas. Se estima que en la actualidad un tercio de la población mundial está infectada con el bacilo de tuberculosis, constituyendo un reservorio a partir del cual se producirán futuros casos[15]. Desafortunadamente aún no se conoce con claridad cuáles son los principales factores de virulencia de M. tuberculosis involucrados en el desarrollo de la patogenicidad de este microorganismo. Esto se debe a que M. tuberculosis no tiene los factores de virulencia clásicos que poseen otras bacterias patógenas. Por esta razón muchas investigaciones han estado encaminadas a tratar de encontrar una definición precisa de la virulencia de M. tuberculosis mediante la búsqueda de factores que sean importantes para la progresión de la enfermedad[15]. En el estudio realizado se encontró que de los 293 casos totales de la población diagnosticada con Tuberculosis Pulmonar durante el periodo comprendido entre el año 2018 a 2022, solo 249 (80%) de estos contaban con la realización y/o reporte de resultados de Genexpert y Antibiograma y el 22% restante casos no contaban con la realización o reportes de dichos exámenes diagnósticos específicos. Esto es un dato muy importante porque nos demuestra que a pesar de encontrarnos en una ciudad fronteriza, con una incidencia grande de pacientes con tuberculosis en especial por la gran cantidad migrantes que vienen del país vecino, existe un sesgo importante en cuanto a saber si la población que consulta y es diagnosticada con Tuberculosis Pulmonar se le realizan los exámenes pertinentes para poder identificar si existe algún tipo de resistencia a los esquemas antibióticos de base que se utilizan para tratar dicha enfermedad. Realizar y reportar los resultados del Genexpert o el Antibiograma es esencial para poder conocer qué tipo de esquema antibiótico será el indicado para los pacientes que son Diagnosticados con Tuberculosis Pulmonar para evitar complicaciones futuras y también para poder conocer cómo se comporta la enfermedad en nuestro territorio.

El esquema terapéutico en Colombia para pacientes con Tuberculosis Pulmonar fármaco-susceptible, se basa en el tratamiento acortado directamente supervisado el cual incluye dos fases: Una fase inicial de dos (2) meses con los medicamentos de primera línea: Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida, seguida de una fase de tratamiento continuo de 4 meses con Isoniazida y Rifampicina. Este esquema puede alcanzar tasas de curación superiores al 90%. Sin embargo, la convergencia de múltiples factores como esquemas de tratamiento inapropiados, falta de supervisión en la administración de los antibióticos, dificultad de acceso a los servicios de salud y al tratamiento, se asocian con irregularidades en la toma de los medicamentos, abandonos de tratamiento y fracasos terapéuticos. La interrupción del tratamiento puede resultar en la supresión parcial del crecimiento bacteriano, generando condiciones favorables para la aparición y diseminación de casos de TB multifármaco-resistentes (TB-MDR), la cual es definida como aquella que presenta resistencia a Isoniazida y Rifampicina[61].

En Colombia en el 2014, se notificaron 12.415 casos de Tuberculosis Pulmonar donde la incidencia fue de 26 casos por 100.000 habitantes. La última encuesta nacional de Tuberculosis Pulmonar multi fármaco resistente realizada en el año 2005 reportó una incidencia de 2.38% para casos nuevos y 31.44% para casos previamente tratados. Entre los grupos más afectados están los coinfectados con VIH y los privados de la libertad en donde la incidencia llega al 5.6%.[61] En este estudio se encontró que uno de los factores de riesgo más prevalente en los pacientes con resistencia antibiótica fue la Desnutrición (78%), seguida de una TBC anterior tratada (50%), pero también se encontró un 22% que representaba los casos de pacientes que se encontraban en situación de hacinamiento y un 17% de pacientes que presentaban algún tipo de enfermedad infecciosa, incluida el VIH.

La realización de Genexpert y/o antibiograma a 249 de los 294 casos de tuberculosis pulmonar diagnosticados durante los años 2018 a 2022, pudo determinar la resistencia especifica a la Rifampicina y la Isoniazida, los cuales son antibióticos que hacen parte del esquema de tratamiento convencional o de primera línea. En el estudio se encontró que, de los 249 casos, 22 casos fueron resistentes a la Rifampicina, 1 caso fue resistente a la Isoniazida y 1 caso resistente a la Isoniazida-Rifampicina para un total de 294 casos con resistencia antibiótica al esquema de primera línea utilizado para tratar la infección por Tuberculosis Pulmonar. De acuerdo con los hallazgos o resultados obtenidos a partir de la realización de esta prueba molecular se logró categorizar a los pacientes como resistentes o sensibles al tratamiento de primera línea y ayudo a establecer el tratamiento adecuado para aquellos casos de tuberculosis RR o MDR.

El tratamiento de la Tuberculosis multifármaco-resistente se basa en los llamados medicamentos de seguida línea: fluoroquinolonas, aminoglucósidos, etionamida, D-cicloserina y ácido p-amino salicílico. En el caso de los pacientes que hicieron parte de la muestra y que el Genexpert y/o antibiograma reportaron algún tipo de resistencia, fueron tratados con medicamentos que también son considerados de segunda línea para este tipo de infecciones. Se encontró que, en los 21 casos resistentes a la rifampicina, el 56% fueron tratados con kanamicina-cicloserina-levofloxacina-etionamida-pirazinamida, el 25% con moxifloxacino-etionamide-clofazimina-isoniazida-pirazinamida-etambutol y 19% con isoniazida-pirazinamida-etambutol-levofloxacino. En el caso de resistencia a la isoniazida se utilizó rifampicina-linezolid-capreomicina-etambutol-pirazinamida y en el caso de resistencia la rifampicina + isoniazida se utilizó moxifloxacino-linezolid-capreomicina-etambutol-pirazinamida-meropenem.

A pesar de que la ciudad de Cúcuta es un importante corredor vial de la población migrante venezolana y teniendo en cuenta las características sociales en los cuales viven gran parte de dicha población como el bajo nivel socioeconómico, malnutrición, hacinamiento, consumo de sustancias psicoactivas y acceso deficiente a salud, se encontró que dichas la

población con mayor número de casos de tuberculosis y de resistencia antibiótica fue la población Colombiana con un 71% en total de casos que hicieron parte de la muestra de estudio y un 6% de casos resistentes, frente a un 29% y 4% de la población venezolana respectivamente. Teniendo en cuenta que todos estos puntos anteriormente mencionados son clasificados por diversos estudios como factores de riesgo para contraer la infección, se buscaron en todos los pacientes que hicieron parte de la muestra los factores que pudieran estar relacionados con mayor riesgo de contraer la infección por tuberculosis encontrándose que, 48.3% de la población se encontraba en desnutrición, 31.67% en situación de pobreza, 188% en condiciones de hacinamiento ya sea por encontrarse en un centro carcelario o por convivir con muchas personas en una misma vivienda; 17.78% tabaquismo y 15.56% consumo de cualquier tipo de droga, entre otros.

Esto cobra gran importancia al recordar que los factores de riesgo en la tuberculosis van a influir tanto en la posibilidad de exponerse al contagio, como en el desarrollo final de la enfermedad, debido a que una persona infectada no siempre está enferma, sino más bien el conjunto de factores de riesgo son los que determinan las probabilidades de su evolución hacia un estado patológico.[27]

Por último, en Colombia del total de casos de Tuberculosis Pulmonar en el 2020, se reportó según el sexo un total de 8.277% casos en hombres, equivalente al 64.9% y 4.305% casos en mujeres con un 35.1%. En el estudio que contó con 249 casos, se encontró que el 66% correspondía a la población masculina frente a un 34% de la población femenina de casos estudiados.

11. CONCLUSIONES

ELa tuberculosis pulmonar es una enfermedad infecciosa altamente contagiosa, la cual los últimos años ha vuelto a resurgir como una enfermedad de preocupación médica. Esto se debe al aumento exponencial de la resistencia de la bacteria a los diferentes antibióticos usados para el tratamiento de la enfermedad, específicamente a los principales antibióticos antituberculosos (Rifampicina e Isoniazida), lo que conlleva a un aumento en la incidencia de casos, especialmente en países en vías de desarrollo y así mismo aumento considerable en la morbimortalidad de los pacientes infectados.

Es importante que todo centro de salud de referencia realice pruebas de identificación de resistencia antibiótica a todos los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar, con el fin de brindar un abordaje medico oportuno con el objetivo disminuir la trasmisión persona-persona y la morbimortalidad asociada a la resistencia en este tipo de infección.

La realización de pruebas que detectan resistencia antibiótica para la bacteria causante de tuberculosis como lo son el Genexpert y el antibiograma, permiten categorizar al paciente como resistentes o sensibles a los antibióticos que hacen parte del esquema de primera línea de tratamiento. Esto permite al personal medico tomar las medidas correctas en cuanto a la selección de antibióticos pertenecientes a esquemas de otras líneas de tratamiento para manejar y erradicar la infección. De igual forma la identificación de la resistencia especifica antibiótica brinda información importante para realizar un reporte epidemiológico que ayudara a conocer la situación de las cepas de bacterias resistentes circulantes.

Esto nos lleva a pensar que todas las medidas de control que se han implementado para la Tuberculosis deben fortalecerse para así poder minimizar la aparición de la farmacorresistencia, esto mediante el diagnóstico rápido, la realización de pruebas oportunas que nos lleven a la identificación

rápida de la farmacorresistencia, medidas que conlleven a una buena adherencia al tratamiento por parte de los pacientes y el mantenimiento de este por medio de una vigilancia integral.

Se deben realizar más estudios sobre todos los esquemas de tratamiento con los que se disponen en los centros de salud para el manejo de la tuberculosis, esto incluyendo, tratamiento de primera como de segunda, tercera y cuarta línea, con el fin de poder establecer unos manejos estructurados frente al tratamiento que se le brindará a pacientes sin farmacorresistencia y pacientes que presenten algún tipo de resistencia a los medicamentos de primera línea, para así poder brindarles un tratamiento más eficaz y lograr que los pacientes puedan recuperarse de manera oportuna y sin mayores complicaciones. No solo se debe dejar al criterio del médico, es necesario crear todo un plan de trabajo frente a este tipo de casos, en el que los principales beneficiarios serán los pacientes con este diagnóstico.

En el estudio se encontró que, aunque somos un país fronterizo con gran movilización de migrantes que no poseen unas condiciones de vida y vivienda dignas, la mayor parte de los pacientes diagnosticados con Tuberculosis Pulmonar resistentes o no en el Hospital Universitario Erasmo Meoz eran Colombianos.
Se demostró en el estudio que las características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas representan un importante factor de riesgo en la adquisición y presentación de la infección y posterior resistencia de este
Teniendo en cuenta las características presentes en la mayoría de los pacientes que hicieron parte del estudio con tuberculosis pulmonar resistente o no resistentes al tratamiento antibiótico, se evidenció que los factores de riesgo más prevalentes fueron desnutrición, pobreza, tabaquismo, diabetes, hacinamiento, entre otras.

Se evidenció que, aunque la proporción de casos de tuberculosis farmacorresistente parecía disminuir cada año desde el 2018 en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, la incidencia acumulada hasta el 2022 mostró que 10 de cada 100 pacientes con Tuberculosis Pulmonar, tienen enfermedad farmacorresistente en el momento del diagnóstico.

12. REFERENCIAS

1. Cegielski JP, Chin DP, Espinal MA, et al. The global tuberculosis situation: progress and problems in the 20th century, prospects for the 21st century. Infect Dis Clin North Am 2002; 16:1–58 2.

2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003; 163:1009–1021 3.

3. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. Lancet Infect Dis 2003; 3:578–590.

4. World Health Organization: WHO. Tuberculosis [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2019. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis

5. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary Tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management. American Journal of Roentgenology. 2008 Sep;191(3):834–44

6. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Colombia destaca reducción de la tuberculosis [Internet]. Minsalud.gov.co. 2019 [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-destaca-reduccion-de-la-tuberculosis-.aspx

7. Clínicas, C., & De las infecciones por micobacterias, F. de R. y. P. de S. (s/f). Experiencia Clínica. Conicyt.cl.

8. Díaz Hernández, O., Torres Sánchez, E., Fernández Alfonso, J., & Gómez Murcia, P. (2011). Factores de riesgo asociados a la tuberculosis pulmonar. Municipio Guacara. Estado Carabobo. Venezuela. Enero 2004 mayo 2007. Revista médica electrónica, 33(1), 23–29.

9. Moreno-Martínez R, Rodríguez-Ábrego G, Martínez-Montañez OG. medigraphic Artemisa. Medigraphic.com (2007). Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2007/im074e.pdf

10. Farías-Curtidor LE, Mejía-Bernal CP, Osorio-Carmona GI, Pérez-Peña LJ, Preciado-Aponte C. Risk Factors for the Development of multidrug-resistant tuberculosis in Colombia 2008 A 2011. Rev Salud Pública (Bogota). 2016;18(6):845–57.

11. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. J Bras Pneumol [Internet]. 2018;44(2):145–52. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443

12. De la Paz Bermúdez T, Verdasquera Corcho D, Millán Marcelo JC, Portela Ramírez D, Jiménez Pérez NA. Manifestaciones clínico radiológicas en pacientes con coinfección tuberculosis pulmonar y VIH/sida. Rev cuba med gen integral. 2017;33(3):310–20.

13. Valdés, M. A. S., Capote, L. A., & Ordóñez, Á. D. (2015). Tuberculosis pulmonar. Presentación de caso. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 14(6), 806-813.

14. Tania de la PB, Denis VC, Juan Carlos MM, Juan Carlos MM, Daniel PR, Daniel PR, et al. Manifestaciones clínico radiológicas en pacientes con coinfección tuberculosis pulmonar y vih/sida. IPK. 2004 – 2010. En: 8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba. 2014.

15. Boldú J, Cebollero P, Abu J, Prado A de. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. An Sist Sanit Navar. 2007;30:99–115.

16. Treatment of Tuberculosis [Internet]. Available from:http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf

17. ABECÉ Tuberculosis ¿Qué es la tuberculosis? [Internet]. [cited 2021 Nov 24]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/abece- tuberculosis-msps.pdf

18. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Revista Clínica Española. 2016 Mar;216(2):76–84.

19. Caminero JA, Cayla JA, García-García J-M, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos.

Arch Bronconeumol. 2017;53(9):501–9

20. Gómez-Tangarife, Verónica J., et al. "Resistencia a Medicamentos en Mycobacterium tuberculosis: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos." Revista de Salud Pública 20; 2018: 491-497.

21. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - Revisión 2013 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2014 [citado el 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/definitions/es/