

**APLICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS EN EL MANEJO DE TB FR EN EL CAUCA
Y LOS MUNICIPIOS DE CARTAGENA Y BUENAVENTURA – 2013 A 2021**



Universidad
del Cauca

AUTORES

JUAN PABLO VALENCIA QUIVANO

GIOVANNI JIMÉNEZ CASTRO

RESIDENTES DE MEDICINA INTERNA

DIRECTORA DE PROYECTO

MAGISTER REGINA VICTORIA PLAZA MD.

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

POPAYÁN, CAUCA

2022

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

TABLA DE CONTENIDO

Lista de tablas.....	5
Lista de figuras.....	6
Lista de Anexos.....	7
Glosario.....	8
Resumen.....	11
1. Introducción.....	13
2. Planteamiento del problema.....	15
3. Justificación.....	20
4. Marco teórico.....	21
4.1 Definición de TB y TB resistente.....	21
4.2 Clasificación de resistencia.....	22
4.3 Epidemiología.....	26
4.4 Diagnóstico de TB resistente.....	29
4.4.1 Pruebas genotípicas.....	29
4.4.2 Pruebas Fenotípicas.....	33
4.5 Tratamiento.....	35
4.6 Resumen de buenas prácticas en el manejo de TB resistente.....	43
5 Objetivos Generales y Específicos.....	47
6 Hipótesis.....	48
7 Pregunta de investigación.....	49
8 Metodología.....	50

8.1	Criterios de inclusión	51
8.2	Criterios de Exclusión.....	51
8.3	Operacionalización de variables.....	52
9	Aspectos éticos y legales.....	83
10	Resultados.....	87
11	Discusión.....	101
12	Conclusiones.....	105
13	Impactos esperados.....	106
14	Referencias Bibliográficas.....	108

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Medicamentos utilizados para tratamiento de tuberculosis.....	38
Tabla 2. Esquema de TB resistente a la isoniacida y sensibilidad confirmada a la rifampicina (mono H).....	39
Tabla 3. Buenas Prácticas en el Manejo de TB MDR. Jose A. Caminero, MD (ALOSA TB ACADEMY).....	43
Tabla 4. Operacionalización de Variables.....	52
Tabla 5. Características sociodemográficas.....	88
Tabla 6. Descripción de variables.....	90
Tabla 7. Perfiles de resistencia.....	94
Tabla 8. Comorbilidades y coinfección TB/VIH.....	96
Tabla 9. Características asociadas con egreso No exitoso.....	98
Tabla 10. Relación con egreso No exitoso.....	99
Tabla 11. Significancia estadística.....	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de incidencia de TB por entidad territorial 2019.....	17
Figura 2. Casos de TB Colombia 2020.....	17
Figura 3. Total, de casos de TB por entidad territorial 2019.....	18
Figura 4. Proporción de la población por localización.....	87
Figura 5. Distribución de la población según su etnia; proporción por etnia.....	88
Figura 6. Porcentaje de método utilizado como diagnóstico.....	93
Figura 7. Porcentaje de población con coinfección TB/VIH.....	95
Figura 8. Porcentajes según condición de egreso.....	98

TABLA DE ANEXOS

Anexo 1. Carta de participación Buenaventura.....	111
Anexo 2. Carta de participación Cauca.....	112
Anexo 3. Carta de participación Cartagena.....	113

GLOSARIO

Bdq: Bedaquilina

Cfz: Clofazimina

CS. Cicloserina

Dlm: Delamanid

E: Etambutol

Eto/Pto: Etionamida/protionamida

FQs: Fluoroquinolonas

H: Isoniacida

INS: Instituto nacional de salud

Lzd: Linezolid

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PAS. Acido para-amino salicílico

PSF: Prueba de Sensibilidad a Fármacos

R: Rifampicina

S: Streptomycin

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIVIGILA: Sistema de vigilancia en salud pública

TB: Tuberculosis

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Z: Pirazinamida

Investigadores Principales

José Antonio Caminero Luna Médico Neumólogo, consultor OPS/OMS. Director

Actividades Científicas ALOSA TB Academy

Regina Victoria Plaza Rivera – Dirección Grupo de Investigación en TB Universidad del
Cauca - ALOSA TB Academy

Investigadores

Institución

Juan Pablo Valencia Q Residente de tercer año

Medicina Interna - Universidad del Cauca

Giovanni Jiménez C Residente de tercer año

Medicina Interna - Universidad del Cauca

Lucelly López

Gerente en sistemas de información en salud,
Especialista en estadística, PhD en Gestión de la
tecnología y la innovación. Universidad Pontificia
Bolivariana

Coinvestigadores

Oscar Cruz

Coordinador Programa Nacional de Control de TB
Ministerio de Salud y Protección Social

Kelly Tello

Coordinadora TB Cauca

Beatriz Guelvez

Gestor en Salud Pública encargada de TB FR Cauca

Santiago Fadul

Coordinador programa de control TB Cartagena

Catherine Torres M

Coordinadora programa de control TB Buenaventura

RESUMEN

La tuberculosis TB continúa siendo una amenaza en la salud pública mundial, siendo un agravante la pandemia por COVID 19, registrándose una caída en la notificación de los casos del 18%, pasando de 7.1 millones de nuevos casos en 2019 a 5.8 millones en 2020, marcándose un retroceso en la detección de casos, que fueron estimados en 10 millones para 2020. Con un aumento de mortalidad en VIH negativos que se estima pasará de 1.2 millones en 2019 a 1.3 millones en 2020.

En cuanto a TB MDR/RR, la detección en casos nuevos se ha sostenido en un estimado de 3 a 4% y en 21% en previamente tratados¹. Con esfuerzos económicos cercanos a los USD 6800 millones, la TB requiere de una importante destinación del presupuesto en salud.

Colombia hace parte de los países de bajos y medianos recursos que participan en la estrategia propuesta por la Organización Mundial de la Salud OMS para poner fin a esta epidemia a 2030. Para dicho propósito, se requiere la implementación de las nuevas estrategias de diagnóstico, manejo y seguimiento; siendo el socio económico uno de los principales factores en contra, además de la falta de adherencia a lineamientos programáticos y operativos, en un contexto donde el VIH/SIDA/COVID19 y otras comorbilidades, además de la farmacoresistencia agravan la situación. En Colombia la cohorte de TB resistente en 2019 y 2020 fue de 715 casos en total, con 7 de ellos identificados como pre XDR. Acorde a los últimos datos disponibles, en 2018 el éxito terapéutico alcanzó el 51% para MDR y 14% para XDR. Algunos departamentos han presentado mayor incremento de casos, siendo Amazonas, Risaralda, Meta, Barranquilla

y Buenaventura las áreas geográficas con mayor incidencia y Antioquia, Valle, Bogotá y Santander son las áreas con mayor presentación de casos.

El presente es un estudio de cohorte, retrospectivo que tiene como objetivo valorar la aplicación de las buenas prácticas clínicas en el manejo de TB FR en el Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena. Para ello se utilizarán las bases de datos del programa, SIVIGILA, laboratorio, historia clínica se hará un análisis de las variables proyectadas y de la adherencia a los principales lineamientos para el manejo clínico y operativo de la TB FR vigentes a esa fecha.

Se espera que las buenas prácticas hayan tenido un impacto positivo en el control de la TB FR y se determinara cual ha sido la relación de la no adherencia a los lineamientos, con la condición de egreso de los casos y los posibles efectos a nivel programático y clínico.

PALABRAS CLAVE:

Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis, Resistencia, Rifampicina, Isoniazida, fluoroquinolonas, Tuberculosis resistente a rifampicina TB RR, Tuberculosis Multidrogoresistente TB MDR, Tuberculosis extremadamente resistente TB XDR.

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública mundial a pesar de ser prevenible y curable²; el panorama global se ha visto agravado en los últimos años como consecuencia de la pandemia por COVID 19². Además, que continúa suponiendo una gran carga de comorbilidad para los pacientes co-infectados por el virus del VIH. En la actualidad, nos enfrentamos a grandes retos, que consisten principalmente en el pobre acceso a los servicios de salud de algunas regiones, esquemas prolongados, falta de supervisión y desarrollo de fármaco resistencia.

La tuberculosis fármaco resistente representa actualmente un desafío para el control de la enfermedad³. Uno de los mayores problemas en la actualidad, está representado por la progresión de resistencia a todos los grupos farmacológicos en las diferentes categorías de tratamiento.

El desarrollo de tuberculosis extensamente drogo resistente (XDR) se ha convertido en un desafío en los países en vía de desarrollo⁴. Presentando cada día una incidencia más elevada¹ y tasas de éxito terapéutico que aún están lejos de lo esperado. Es por esto que las entidades gubernamentales han dirigido esfuerzos para fortalecer los programas de tuberculosis y dar una mejor respuesta a los casos de fármacos resistencia.

Organizaciones como la ALOSA TB ACDEMY dedicadas al estudio y promulgación del conocimiento en tuberculosis, han planteado algunas recomendaciones sobre el manejo programático de la tuberculosis fármaco resistente consolidadas en unas “buenas prácticas” las cuales fueron diseñadas para facilitar el éxito terapéutico.

El objetivo de este de este estudio fue describir y evaluar de qué forma las buenas prácticas en el manejo de la tuberculosis podrían influir en el desarrollo y manejo de la fármaco-resistencia a nivel regional.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TB, enfermedad producida por *Mycobacterium tuberculosis*⁵ es prevenible, tratable y curable; no obstante, se estima un aproximado de 1.3 millones de muertes entre personas VIH negativo para el año 2020 y 214.000 adicionales entre pacientes HIV positivo. Los grandes retos en el manejo están dados principalmente por la quimioterapia prolongada, los efectos adversos, el acceso a centros de salud para la supervisión estricta, la farmacorresistencia. Todos estos factores, que no favorecen la adherencia al tratamiento, dificultan, entre otros, su control.

Naciones Unidas se ha propuesto a través de los objetivos de desarrollo sostenible poner fin a la epidemia de TB para el año 2030⁶ y para ello resulta de vital importancia que los actores del sistema de salud en particular el personal asistencial, así como dirigentes de instituciones de la red de atención y demás personas involucradas, sigan las pautas de manejo clínico, programático y operativo dirigidas a combatir de forma eficiente la TB y la TB FR y a lograr el éxito terapéutico de al menos el 90% de los casos⁶.

La TB FR representa actualmente un desafío mundial para el control de la enfermedad⁷. Uno de los mayores retos está representado por la progresión de la farmacorresistencia a los medicamentos en todas las categorías de manejo, situación que expone a los afectados a resultados adversos, reportados por algunos autores entre 69 y 96% para tratamiento de segunda línea⁸. La TB XDR resulta un reto particularmente en países en vía de desarrollo¹. Algunos países con alta carga de resistencia, como Perú, promueven estrategias de optimización y control en su territorio. Así mismo, los demás países con

carga teóricamente baja de resistencia como Colombia donde se reportó para el 2020 una incidencia de 2.2 casos por cada 100.000 habitantes¹ con tasas de éxito terapéutico de TB FR del 40 al 50% entre 2010 y 2018, promueve acciones de diagnóstico temprano de resistencia para conocer su perfil real; y dirige esfuerzos para fortalecer los programas de TB FR, con el fin de dar una mejor respuesta a los casos farmacorresistentes diagnosticados, sin dejar de priorizar los aspectos básicos de control de TB sensible para evitar llegar a casos MDR (multidrogoresistente), RR (Rifampicina-Resistente), XDR (Extremadamente drogoresistente).

En Colombia, la TB ha tenido un comportamiento variable año tras año, siendo Amazonas, Risaralda, Meta, Barranquilla y Buenaventura las áreas geográficas con mayor incidencia y Antioquia, Valle, Bogotá y Santander las áreas con mayor presentación de casos (ver **Figura 1 y 2**).

Sólo en la ciudad de Medellín (Antioquia), se presentaron 63 casos de TB resistente a fármacos de primera línea en 2018. El 28.6% de los afectados fueron resistentes a rifampicina e isoniazida (MDR) y dado que los pacientes resistentes a rifampicina sin reporte de la prueba de resistencia a isoniazida se consideran TB MDR, esta cifra aumenta al 50.8%.

Un seguimiento de los casos de TB XDR en el periodo de 2006 a 2016 reporta que, en los departamentos de Antioquia, Valle del Cauca y Atlántico, se concentraron 46 (90 %) de los casos de todo el país.

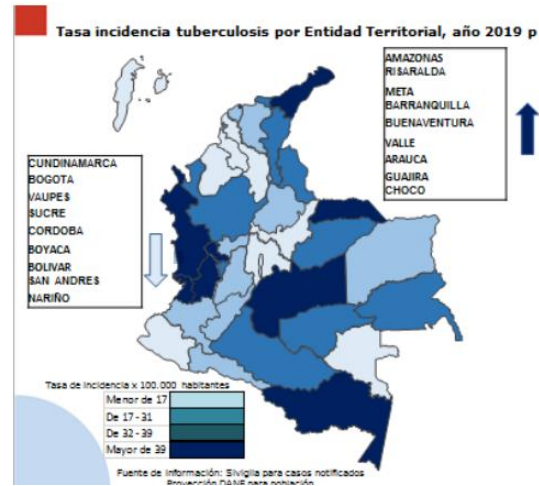


Figura 1. Tasa de incidencia de TB por entidad territorial 2019 adaptado de SIVIGILA, 2019. INS, 2019

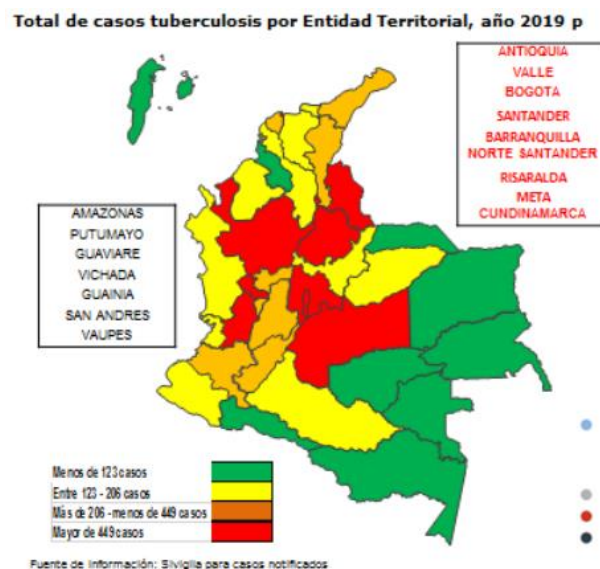


Figura 2. Casos de TB Colombia 2020. INS, 2019

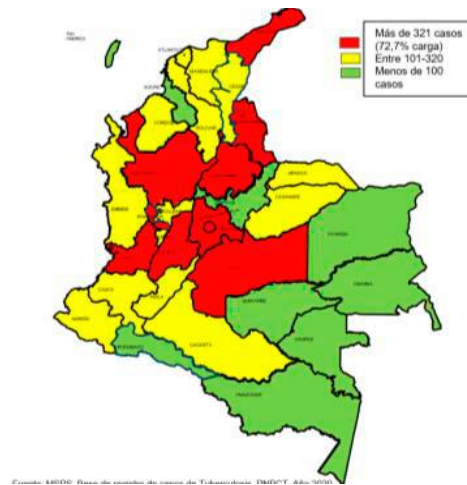


Figura 3. Total, de casos de TB por entidad territorial 2019 adaptado de SIVIGILA,
2019. INS, 2019

El presente estudio incluye todos los casos de TB FR del Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena 2013 a 2021, de forma que permita determinar la adherencia a buenas prácticas de manejo para TB FR, detectar los puntos a fortalecer en cuanto a la aplicación de estos lineamientos en los programas donde se realizará el estudio, determinar cómo se relacionan estas prácticas con la condición de egreso o la amplificación de la resistencia. Una vez establecidas estas premisas, la finalidad es proyectar acciones que permitan mejorar la respuesta ante la TB FR en las poblaciones estudiadas y ante todo permitan prevenir su aparición desde el programa regular. Iniciaremos con este estudio piloto en algunas regiones, con la proyección de extenderlo para beneficio de todo el país.

El presente estudio busca analizar todos los casos con TB FR registrados en el Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena entre 2013 a 2021, sus características sociodemográficas y clínicas, la historia y cumplimiento de los lineamientos de manejo clínico y operativo antes mencionados, a través de lo cual se podrán identificar y documentar los puntos críticos y prioridades de manejo a implementar, con el propósito de acercarnos a la meta de control de *Mycobacterium tuberculosis*.

3. JUSTIFICACIÓN

En 2006 la OMS propone su estrategia *Alto a la tuberculosis* donde plantea reducir sustancialmente la carga mundial de TB para el 2015 y eliminar la TB como problema de salud pública para 2050. Para el año 2015 se lanza la estrategia “fin de la tuberculosis” con hitos y metas que también buscan eliminar la TB como problema de salud pública. Hoy casi 5 años después de su lanzamiento, observamos con mucha preocupación que si bien ha sido una estrategia adoptada y puesta en marcha por muchos países, su impacto en la carga de la enfermedad no es evidente; este escenario se ve marcadamente ensombrecido por problemas graves como el subregistro, limitación de acceso a las pruebas de sensibilidad y falta de continuidad y seguimiento a pacientes en tratamiento, principalmente en áreas de bajos recursos donde la incidencia estimada es superior.

En el último reporte global de TB del 2021 observamos una disminución de la incidencia notificada, particularmente afectada por el advenimiento de la pandemia por COVID 19; se ha destacado la expansión de la farmacorresistencia como un problema que gradualmente se viene configurando como una seria amenaza para el control de la enfermedad¹. Es por esta razón que se requieren estudios epidemiológicos locales para caracterizar las particularidades de la TB FR y fomentar buenas prácticas del personal de salud que podrían impactar positivamente el control de dicha resistencia, así, seguir prácticas de manejo apropiadas en TB sensible y resistente evitará la extensión de la farmacorresistencia.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Definición

La tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible, provocada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Es una de las 15 primeras causas de mortalidad en el mundo y la principal debida a un solo agente infeccioso, después de la Covid 19. ⁹

Generalmente afecta a los pulmones (tuberculosis pulmonar), pero también puede afectar a otros órganos (tuberculosis extrapulmonar). Siendo una enfermedad curable, existen desafíos como la farmacorresistencia y su manejo.

Resistencia en pacientes nuevos: Resistencia en pacientes que nunca habían sido sometidos a tratamiento antituberculoso o que estuvieron en tratamiento inferior a un mes.

Resistencia en antes tratados: Identificación de resistencia en pacientes que han recibido tratamiento antituberculoso por más de un mes. Generalmente se incluyen fallos de tratamiento, recaídas o pacientes que retoman el tratamiento después de una pérdida del seguimiento. (estos pacientes pueden haber desarrollado resistencia durante el tratamiento, tener una infección resistente primaria o infectarse de terceros portadores de bacilos resistentes).

4.2 Clasificación de casos según tipo de resistencia

- TB Monorresistente: Resistencia a un anti-TB de primera línea solamente.
- TB poli-drogo resistente: Resistencia a más de un anti-TB de primera línea diferente a isoniacida y rifampicina juntas.
- TB multidrogo resistente (MDR-TB): Resistencia a isoniacida y rifampicina juntas.
- TB resistente a rifampicina (RR-TB): Resistencia a rifampicina usando métodos geno o fenotípicos con o sin resistencia a otros fármacos anti-TB
- TB pre extensamente resistente (pre-XDR): Resistencia RR/MDR, asociada a resistencia a cualquier fluoroquinolona.
- TB extensamente resistente (XDR): Resistencia RR/MDR, asociada a resistencia a cualquier fluoroquinolona y a bedaquilina, linezolid, o ambos.

Desafíos para el control de TB: Objetivos del milenio

La meta 3.3 de los Objetivos de desarrollo sostenible describe: *“Para 2030, poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales*

desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles”. Para dicho fin se han implementado estrategias a nivel mundial con una financiación cercana a los US\$ 6800 millones en 2019, representando un incremento respecto a los US\$ 6400 millones en 2018 y US\$ 3500 millones en 2006, y aun así, siguen siendo insuficientes esfuerzos por la alta complejidad operativa.

Tuberculosis resistente

En 2020 a nivel mundial se detectaron y notificaron en total 132.222 casos de TB-MDR/TB-RR. de las cuales 71% contaba con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y con un estimado de pruebas de resistencia a 61% de los casos diagnosticados, en contraste con 500.000 casos nuevos de TB MR/RR estimados en 2018. 3,4% de los nuevos casos de TB y el 18% de casos previamente tratados tenían TB multirresistente o resistente a la rifampicina TB-MR/TB-RR

Pese al esfuerzo mundial y los avances tangibles, las personas inscritas en los programas de TB corresponden solamente a 1/3 del aproximado medio millón de personas que adquirieron TB-MR/TB-RR. Como propuesta para subsanar esa brecha, OMS plantea en su informe de 2019 como factores determinantes: 1) incremento en la detección de casos de TB, 2) aumento de la proporción de los casos de TB confirmados bacteriológicamente, 3) ampliación de la cobertura de pruebas de detección de

farmacorresistencia entre casos confirmados bacteriológicamente y 4) expansión de la cobertura de tratamiento de las personas diagnosticadas de TB-MR/TB-RR.

En Colombia se ha registrado un incremento paulatino de los casos, que pasaron de 217 en 2013 a 428 en 2018, con una consecuente caída en el reporte en el marco de la pandemia en 2020 a 321, encontrándose aún limitaciones en el uso de las pruebas de sensibilidad a fármacos de primera y segunda línea tanto en casos nuevos como en antes tratados, habiéndose reportado en el informe de programa una proporción de acceso de 21 y 37% respectivamente. Respecto al reporte de casos en antes tratados, esta entre el 12 y el 29% y en los casos nuevos de 0.1 a 2.9%, tal como lo estima OMS.¹⁰

Las entidades territoriales que en 2020 concentraron el 80% de casos con TB FR fueron Antioquia, Bogotá, Santiago de Cali, Risaralda, Barranquilla, Atlántico, Santander, Valle y Meta.¹⁰

Un seguimiento de los casos de TB resistente en el periodo de 2019 a 2020 reporta que, en las entidades territoriales: Antioquia, Bogotá DC, Santiago de Cali, Risaralda, Barranquilla, Atlántico, Santander, Valle y Meta se acumularon el 80.6% de los casos¹¹.

Si bien se ha identificado la aparición de cepas resistentes a la mayoría de los medicamentos activos para TB, y esto refuerza su estatus de amenaza para la salud pública mundial, el primer mensaje que debe enviarse a quienes están a cargo del

manejo de personas con TB FR es que...” *Con un buen manejo clínico y operativo de casos, todas las formas de TB Drogoresistente (TB DR) tienen el potencial de ser curadas, incluyendo aquellos casos con un patrón muy extenso de resistencia*”.¹²

Siendo una epidemia cuyo enfoque idóneo genera controversia, organizaciones internacionales como la OMS, La UNIÓN, o ALOSA TB ACADEMY, han generado unos lineamientos para el manejo clínico y operativo de la TB FR, como estándares para el manejo de casos desde el punto de vista operativo de los programas nacionales, así como desde el punto de vista individualizado y clínico, siendo una bitácora que sienta bases precisas, para el mejor desenlace en la afectación de personas con TB FR.

Contando además con lineamientos programáticos y operativos de manejo de TB FR en el país, con esquemas estandarizados, así como individualizados y la orientación técnica desde el Ministerio de Salud y Protección Social, que ha promovido como ente de apoyo para el manejo de los casos los CERCET Comités de Evaluación de Casos Especiales de TB, se continua percibiendo un clima de manejo basado en criterios personalizados y con baja a moderada adherencia a las recomendaciones operativas, por lo que se plantea este estudio que nos dé una valoración más cercana en este aspecto y genere la evidencia que permita mejorar puntos débiles y reforzar los positivos existentes.

4.3 EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2020 se diagnosticaron en Colombia 12582 casos de TB en todas las formas, con una tasa de incidencia de 22 casos por 100.000 habitantes. Las entidades territoriales con mayor carga de enfermedad fueron Antioquia, Cali, Bogotá, Santander y Meta. De los casos reportados 13.1% presentaba coinfección con VIH y 172 casos corresponden a TB MDR/RR

Se estima que un tercio de la población mundial se encuentra infectada por M. tuberculosis. La presentación estimada de la enfermedad a nivel global en 2020 fue de 9.9 millones de personas, cifra que ha sido más o menos constante durante la última media década.

En Colombia, la TB ha presentado una incidencia casi invariable en los últimos 3 años, con una baja documentación de tasas de resistencia y ausencia de registro de datos de éxito terapéutico e índices de curación.

Para 2021, el mayor registro de casos de TB resistente fue en su presentación pulmonar, con una cifra de 88.4%¹¹ El resto de los casos estaban distribuidos entre las presentaciones restantes.

Más recientemente, para 2021 se han producido variaciones en los datos epidemiológicos, mucho de lo cual atribuible a la pandemia por SARS CoV 2 con posibles sesgos en materia de reportes y desenlaces, fenómeno visto a nivel mundial por múltiples factores asociados a la pandemia y cuyos efectos en el control de TB implican un “retroceso” respecto a los avances logrados en la última década.

Cauca

En 2020 se reportaron para el Cauca 141 casos de TB, contrastando con los 280 del año previo, significando una variación del 38% en el registro, relacionado con efectos de la pandemia por SARS CoV 2 por múltiples causas. Se documentaron 6.8% de casos con coinfección VIH/TB, de estos 17% con desnutrición. De los casos con coinfección hubo éxito en el tratamiento en 26% con fracaso no reportado, pérdida del seguimiento en 39% y con 21% de desenlace fatal.

Entre 2019 y 2021 se reportaron 11 casos de TB en todas las formas de resistencia¹¹.

Valle del Cauca y Santiago de Cali

De los 14.060 casos de tuberculosis reportados en 2021, 1093 corresponden a la ciudad de Cali lo que representó una incidencia de 45.1/100.000 habitantes; una de las más altas entre las entidades territoriales ese año. Buenaventura exhibe un descenso sustancial de su incidencia de 39.2 en 2017 a 18 en 2022 lo que deja en evidencia el subregistro gradual de los últimos años.

En 2021 el total de casos de coinfección VIH/TB para los entes territoriales del Valle del Cauca y Santiago de Cali fue de 199 ubicándose entre uno de los más altos a nivel nacional. Un aproximado de 61% de estos últimos se reportaron como éxito en el

tratamiento con una preocupante cifra de 18% de pérdida en el seguimiento, TB resistente 23% y mortalidad del 17.6%¹³.

Buenaventura

Para Buenaventura se reportaron a 2020 116 casos de TB diagnosticada con una tasa aproximada de 35/100.000 habitantes. De estos, 5.2% tenían comorbilidad VIH/TB y de este último grupo 6% cursaban además con desnutrición, por otra parte, 50% alcanzaron éxito en el tratamiento, 12.5% fueron clasificados como fracaso y se documentó una pérdida del seguimiento en 12.5% de los casos, con 25% de fallecidos.

Bolívar y Cartagena

En 2020 se reportó para el caso del departamento de Bolívar 124 casos, y sólo para Cartagena en 2021 correspondió a un total de 202 casos de TB, (representando una tasa de 19.8 por 100.000 habitantes); 17% tenían coinfección VIH/TB y de estos últimos 16.4% desnutrición, 47% tuvieron éxito en el tratamiento, 16.7% pérdida en el seguimiento y 35.4% fallecieron.

4.4 DIAGNÓSTICO DE TB RESISTENTE

Es importante tener en cuenta que la TB resistente puede desarrollarse en cualquier tipo de casos, bien sea nuevos, fallas o recaídas e igualmente en cualquier presentación tanto pulmonar como extrapulmonar. La detección oportuna de la TB-FR dependerá de la realización eficiente de diferentes métodos de laboratorio enumerados a continuación.

4.4.1 Pruebas Moleculares – Genotípicas

Xpert® MTB/RIF: es una prueba diagnóstica automatizada, de amplificación genética, altamente sensible para la detección de *M. tuberculosis* y que, a la vez, es capaz de detectar la presencia de resistencia a rifampicina mediante amplificación de ácidos nucleicos; estos resultados son obtenidos directamente de muestras de esputo en 2 horas o menos. También está recomendado para el diagnóstico de TB extra pulmonar con mayor rendimiento en algunos tipos de muestra como líquido cefalorraquídeo o ganglios linfáticos. Dentro de sus limitaciones se encuentra su inaplicabilidad como test de seguimiento ya que continúa detectando el material genético incluso de bacterias muertas en pacientes curados. El Xpert provee los siguientes resultados:

1. *Mycobacterium tuberculosis* MTB no detectado
2. MTB detectado con:

- a. Resistencia a rifampicina detectada
- b. Resistencia a rifampicina no detectada
- c. Indeterminado
- d. Sin resultado
- e. Error
- f. Resultado inválido

Xpert® MTB/RIF Ultra: Brinda mayor sensibilidad con menor especificidad con respecto a Xpert en la detección de *M. tuberculosis* en muestras con baja carga bacilar, particularmente en pacientes con baciloscopia negativa, tales como pacientes con co-infección VIH y muestras extrapulmonares de pacientes pediátricos.

Ensayos de sonda lineal (LPA *Line probe Assays*)

Son pruebas moleculares que utilizan tiras reactivas de nitrocelulosa (tecnología DNA Strip), que contienen regiones moleculares parciales o sondas de los genes de resistencia en estudio. Se realiza, extrayendo el ADN de las muestras, para luego realizar una amplificación por PCR múltiple de punto final, seguido de una hibridación reversa del ADN amplificado a las sondas de ADN específico, unido a las tiras de nitrocelulosa, y por último se realiza la evaluación de las tiras para determinar la identificación de especie y si se detectan genes que confieren resistencia. Es utilizado para detectar

mutaciones genéticas que caracterizan las cepas resistentes de *M.tuberculosis* a isoniacida y rifampicina¹⁴.

Genotype®MDR/TB PLUS (v 1.0 y 2.0): Esta prueba utiliza tiras reactivas que contienen regiones moleculares parciales de los genes *rpoB*, *katG* e *inhA* fijadas sobre ellas, detectando así mutaciones de resistencia a la rifampicina (*rpoB*) y las principales mutaciones presentes en la resistencia a isoniacida (*katG* e *inhA*).

Genoscholar TB-NTM+MDR: es un LPA que detecta resistencia a rifampicina e isoniacida identificando no solo al Complejo *M. tuberculosis* sino también a otras micobacterias como *M. avium*, *M. Intracellulare* y *M. Kansasii*

Estas pruebas diagnósticas se recomiendan como exámenes de inicio para detectar resistencia a rifampicina e isoniacida para muestras BK positivas o en cultivos aislados de *M. tuberculosis*, pudiéndose utilizar cualquiera de los tres LPA comerciales.

Genotype MTBDR SL: Detecta las mutaciones más frecuentemente asociadas a resistencia a fluoroquinolonas FQ y aminoglucósidos AMG, las resistencias que determinan la presencia de TB-XDR. La sensibilidad global para detectar la TB-XDR es cercana al 80% y se puede realizar desde muestra directa y cultivo positivos.

BD Max

Considerando que sólo hasta un 60% de los casos de TB activa son detectados, con algunos pacientes falleciendo antes del diagnóstico; se han hecho necesarios nuevas

tecnologías diagnósticas. Recientemente, se han descrito la precisión de test como BD MAX; con sensibilidades cercanas a 93% y especificidad de 97% en pacientes con TB confirmada en cultivos de esputo negativo.

La sensibilidad y la especificidad de BD MAX para la resistencia a Rifampicina en comparación con la DST (drug susceptibility testing) fenotípica fueron del 90 % y del 95 % respectivamente

En comparación con Xpert TB la sensibilidad para detección y resistencia fue similar¹⁵.

Fluorotype

Otro test desarrollado recientemente es FluoroType MTBDR; un test diagnóstico capaz de detectar resistencia a Isoniazida y Rifampicina mediante PCR, demostrando sensibilidad del 71% y especificidad del 99% en muestras de cultivo positivo. Resultando en una nueva herramienta con un potencial uso en los casos de alta sospecha de resistencia, sólo o en combinación con estudios con mayor sensibilidad¹⁶.

Abbott RealTime MTB

Por otra parte, laboratorios como Abbott han desarrollado pruebas que permiten utilizar plataformas conocidas y disponibles. Es el caso de m2000, un sistema automatizado que permite detección de TB resistente a Rifampicina e Isoniazida en muestras residuales de otros estudios de ADN o como estudio primario. Su rendimiento en metaanálisis

recientes para TB multiresistente ha sido documentado en sensibilidad del 79-100% y especificidad de 84 a 99%, con una aproximado de 96% y 97% respectivamente.

Cuando se compara con Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra se obtiene un menor poder de detección con -10% de sensibilidad y -8.6%, pero similar para detección de resistencia, no obstante se deben considerar factores limitantes de los estudios como la disponibilidad de muestras frescas o congeladas, lo cual pudiese influir en los resultados. No obstante, Abbott RealTime MTB se perfila como una herramienta a considerar como estudio complementario cuando se procesan muestras para otros test¹⁷.

4.4.2 Pruebas Fenotípicas

Cultivo en medio sólido: Es el standard de oro para el diagnóstico de *M. tuberculosis*. El medio más adecuado es el de Lowenstein Jensen. Posee mayor sensibilidad con respecto al cultivo en medio líquido además de ser más económico y disminuye el riesgo de infección para el personal de laboratorio. Dentro de sus múltiples ventajas, se encuentran la detección de resistencia a antimicrobianos de primera y segunda línea y permite el crecimiento bacilar aun con inóculos pequeños. Su principal desventaja es el lento crecimiento bacilar requiriendo periodos hasta de 2 meses antes que un cultivo sea declarado negativo.

Cultivo en medio líquido: Es un método automatizado basado en la detección del consumo de oxígeno por parte del bacilo. El sistema MGIT consiste en tubos

suplementados con soluciones que contienen concentraciones críticas de agentes antituberculosos que son leídos diariamente por un indicador de emisión que capta las concentraciones de oxígeno en la parte baja del tubo. Se dice que una cepa es resistente si la lectura de la cepa es positiva dentro de los 2 días después que el tubo control se torna positivo. Los resultados generalmente son obtenidos en 3 a 14 días. Mediante esta técnica es posible incrementar el diagnóstico de tuberculosis del 15 al 20% del total de los casos y del 20 a 30% de los casos de tuberculosis pulmonar.

Criterio clínico: Corresponde al conjunto de síntomas y signos que dependen de los órganos afectados según la forma pulmonar o extrapulmonar o el estado de inmunocompetencia del individuo. El criterio clínico puede estar soportado en los siguientes aspectos:

Radiografía de tórax: Es un método muy sensible para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes inmunocompetentes. También es muy válida en niños y pacientes con coinfección VIH en los que usualmente la baciloscopia es negativa. En lo posible debería ser usado en combinación con el Xpert.

Estudio histopatológico: Consiste en la detección de granulomas con necrosis caseificante y zieel-niehlsen positivo en la biopsia de cualquier tejido. Excepto en adenitis post vacunal con BCG

Test de ADA (adenosin deaminasa): Es útil para el diagnóstico de tuberculosis en las serosas como pleura, meninges, pericárdico y líquido ascítico. Los valores de referencia en Colombia son:

- Líquido pleural mayor a 32u/l a 37 °C compatible con TB pleural
- Líquido cefalorraquídeo mayor a 5u/l a 37°C compatible con TB meníngea
- Líquido ascítico
- Líquido pericárdico

4.5 Tratamiento

Recientemente el tratamiento de la TB ha ganado más atención a nivel mundial debido a la emergencia de resistencia antimicrobiana. Cerca del 20% de las cepas han desarrollado resistencia al menos a un medicamento. En 2019 hubo aproximadamente 465,000 casos incidentales de resistencia a Rifampicina de los cuales 78% eran MDR TB.

El desarrollo creciente de MDR-TB ha precisado un fuerte cambio en el tratamiento. Por décadas consistió en regímenes de combinaciones empíricas y estandarizadas; sin embargo, regímenes precisos enfocados en esquemas de susceptibilidad detallados resultan en mejores desenlaces. Se espera que la estandarización de estas terapias mejore el acceso al tratamiento y disminuyan la amplificación de la resistencia.

La duración de los tratamientos continúa siendo un desafío, con esquemas muy prolongados y regímenes complejos como el reportado por Van et al en 2010 en

Bangladesh que consistió en un esquema de siete medicamentos por un lapso de nueve meses resultando en una tasa de éxito del 87.9%. En 2020 Conradie et al. publicó los desenlaces del Nix TB; investigaron un régimen de tres medicamentos orales incluyendo bedaquilina, pretonmanid y linezolid por 26 semanas en pacientes con TB-XDR, obteniendo un desenlace favorable en el 90% de los pacientes.

No obstante, la frecuencia con que los fármacos disponibles resultan poco eficaces o tóxicos hace preciso buscar nuevos candidatos. Un candidato ideal sería aquel que permita acortar la duración del tratamiento, con una larga vida media que permitiera la dosificación intermitente, sin interacción con el citocromo P450 u otras interacciones para permitir su uso con rifampicina o el tratamiento antirretroviral, con baja toxicidad, que fuese eficaz y bien tolerado en adultos y en niños y que fuese efectivo contra la MDR-TB y XDR-TB.¹⁸

Aún no existen candidatos que hayan satisfecho todas estas condiciones, aunque existen algunos fármacos que, cumpliendo algunas de ellas, permiten su uso para el tratamiento de la MDRTB y XDR-TB. Entre ellos están:

- Linezolid se ha utilizado con frecuencia, debido a su excelente actividad in vitro frente a *M. tuberculosis* 600 miligramos^{19,20,21} Como problema, presenta la alta incidencia de efectos tóxicos en tratamientos prolongados (más de 2-4 semanas). Los principales a considerar son la mielotoxicidad (anemia y trombopenia), la neuropatía periférica, la neuropatía óptica y la acidosis láctica^{18,21} Sin embargo, estos efectos adversos se pueden manejar aceptablemente reduciendo las dosis.

- Bedaquilina (TMC207) es una diarilquinolina que inhibe la ATP sintetasa de *M. tuberculosis*^{18,22}. Es sustrato del citocromo 3A4, con lo que la rifampicina puede disminuir su área bajo la curva en un 48% y su concentración máxima en un 57%. Tiene una vida media larga (24 horas) y una dosis única puede conseguir niveles por encima de la CMI (0,06 mg/L) durante varios días. En ratones, la actividad bactericida del compuesto solo fue similar a la lograda por la combinación de rifampicina, isoniazida y pirazinamida a las 4 y 8 semanas de administración. Se han llevado a cabo los ensayos clínicos en fase I y II en pacientes con MDR-TB. En el ensayo clínico en fase II, bedaquilina se comparó a placebo añadido a un régimen de base en el tratamiento de pacientes con MDR-TB con tinción de esputo positiva. El estudio, realizado en dos fases, mostró que el tiempo a conversión de esputo fue mucho más corto con bedaquilina que con placebo²³. Actualmente se encuentra en la fase de acceso expandido y de uso compasivo para el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB y se ha utilizado ya en muchos países del mundo. Se han publicado los resultados de un análisis del uso compasivo de bedaquilina para el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB en Francia. A los 6 meses del tratamiento, la conversión del esputo se logró en 28 de 29 pacientes con tuberculosis pulmonar tratados, con un tiempo medio de conversión de 85 días²⁴.
- Delamanid es un nitroimidazol, con un mecanismo de acción novedoso y complejo, al inhibir la síntesis de la pared celular e inhibir la respiración celular. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de pacientes con MDR-TB con esputo positivo, se

demostró que el fármaco, a las dos dosis empleadas (100 mg/12 h y 200 mg/12 h), añadido a pautas estándar lograba una mayor conversión del esputo que los pacientes que recibieron placebo, además de conseguir la conversión de modo más rápido²⁵.

La OMS según sus nuevas recomendaciones agrupa los medicamentos utilizados para el tratamiento de la TB RR/MDR según la prioridad de ser adicionados a los esquemas

Tabla 1. Medicamentos utilizados para tratamiento de tuberculosis. Fuente propia.

<u>Clase</u>	<u>Medicamentos</u>	<u>Abreviaturas</u>
A. Medicamentos para ser priorizados	Levofloxacin / Moxifloxacin Bedaquilina Linezolid	Lfx / Mfx Bdq Lzd
B. Medicamentos para adicionar	Clofazimina Cicloserina/Terizodona	Cfz Cs/Trd
C. Medicamentos para completar los esquemas y cuando no se pueden usar medicamentos de los grupos A y B	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem- cilastatin/Meropenem	E Dlm Z Ipm-Cln/Mpm Am (/S)

	Amikacina (/Estreptomicina) Etionamida/Protionamida Ácido Paraminosalicílico	Eto/Pto PAS
--	---	--------------------

Se sugiere priorizar medicamentos orales para los nuevos esquemas

Tener en cuenta los medicamentos que fueron utilizados previamente en el paciente, el perfil de resistencia, la credibilidad de los test de sensibilidad a los diferentes fármacos, el lugar de procedencia de los resultados de las playas de sensibilidad y comorbilidades.

Esquemas de tratamiento para el territorio nacional según los lineamientos técnicos y operativos

Tabla 2. Esquema de TB resistente a la isoniacida y sensibilidad confirmada a la rifampicina (mono H). Fuente propia.

Patrón de resistencia	Durante el 1er mes de la fase intensiva	Durante el 2do mes de la fase intensiva	Durante la fase de continuación	Observaciones
H				

H Y Z	RHZE +	Continuar	Si al tercer mes	Se recomienda
	Levofloxacin	RHZE hasta	se identifica la	utilizar la
H Y E	por 6 meses a	completar 6-9	resistencia a	fluoroquinolona
	partir del inicio de	meses de	isoniacida se	únicamente si se
	esta	tratamiento	deberá reiniciar	conoce la
	fluoroquinolona.	dependiendo	RHZE por 6 a 9	resistencia a
		de la evolución	meses	isoniacida, antes de
		clínica y	efectuando	iniciar el
		bacteriológica	evolución clínica	tratamiento, o si
			y bacteriológica	lleva menos de un
				mes con los
				medicamentos de
				primera línea
				(RHZE).

La prolongación del tratamiento más allá de los 6 meses puede considerarse para personas con enfermedad cavitaria o en personas sin conversión de la baciloscopia o el cultivo.

El Ministerio de Salud y Protección Social recomienda regímenes de tratamiento 100% orales. Siendo los orales acortados los de prioridad en el mundo.

Colombia establece el siguiente esquema terapéutico largo para la TB MDR/RR para adultos, que debe utilizarse en casos muy seleccionados y dar prioridad al oral acortado.

Esquema largo para TB MDR/RR

- 6 meses Lfx-Lzd-Bdq-Cfz — 12 a 14 meses Lfx-Lzd-Cfz

Esquema corto para TB MDR/RR

- 4-6 meses Am-Mfx altas dosis-Eto-Cfz-Z-H altas dosis- E — 5 meses Mfx altas dosis-Cfz-Z-E

Esquema estandarizado para TB resistente a cualquier fluoroquinolona

- 6 meses Lzd-Bdq-Cfz-Cs — 12 meses Lzd-Cfz-Cs

Sin embargo, en la actualidad, desde ALOSA TB Academy, hay observaciones para estos dos esquemas. Para el esquema corto aquí descrito, ya no se recomienda en ninguna condición, sobre todo porque lleva el inyectable. Puede ser el mismo, pero cambiando Am por Bdq. Pero mejor recomendar 6 Bdq-Lfx-Lzd-Cfz/3 Lfx-Lzd-Cfz, o aún mejor 6 Bdq-Lfx-Lzd-Cfz.

Y para el esquema estandarizado resistente a cualquier fluoroquinolona, También se podría recomendar uno mucho más acortado con los mismos fármacos, o sea, 6 Bdq-Lzd-Cfz-Cs/3 Lzd-Cfz-Cs.

Conversión (a negativo): la conversión negativa del cultivo se considera cuando dos cultivos consecutivos, tomados al menos con intervalo de 30 días, se encuentran negativos. En tal caso, la fecha de recolección de la muestra del primer cultivo negativo se usa como la fecha de conversión.

Reversión (a positivo): se considera que el cultivo revierte a positivo cuando, después de una conversión inicial, se encuentran dos cultivos consecutivos positivos, tomados al menos con intervalo de 30 días. Para el propósito de definir el fracaso al tratamiento, la reversión se considera sólo cuando se produce en la fase de continuación.

Recomendaciones de Manejo en Colombia

- Todo caso de TB RR se tratará como un caso de TB MDR sin importar si es resistente o no a isoniacida
- Tener en cuenta la reagrupación de medicamentos de la OMS para el diseño de regímenes de tratamiento
- Preferir esquemas estandarizados, orales acortados, de acuerdo con la evidencia en eficacia y seguridad
- Realizar análisis individual en los casos que se requiera como por ejemplo en XDR-TB
- Procurar realizar el seguimiento por profesional de la medicina o especializado en neumología o infectología y presentarlos en comité de evaluación regional de casos especiales (CERCET)

- Realizar evaluación clínica y microbiológica mensual con baciloscopia y cultivo en medio líquido hasta la conversión bacteriológica y continuar cada 2 meses hasta finalizar el tratamiento.
- Solicitar las pruebas a medicamentos de segunda línea cuando se detecta MDR-TB o RR TB
- Mutaciones únicamente en el gen *inhA* hace que la cepa sea sensible a altas dosis de isoniacida por lo que se puede valorar el adicionarlo al esquema
- Mutaciones en el gen *inhA* y *katG* indican resistencia total a isoniacida y etionamida/protionamida; y en este caso no sería efectivo administrar altas dosis de H.
- Tener en cuenta que los macrólidos no se incluyen dentro de los medicamentos para el tratamiento de la MDR-TB y, por lo tanto, no se deben utilizar
- Los fármacos inyectables de segunda línea sólo se deben utilizar en casos muy seleccionados, con patrones avanzados de resistencia. Esto es por su elevada toxicidad

4.6 resumen de buenas prácticas en el manejo de tb rr/mdr/xdr

Tabla 3. Buenas Prácticas en el Manejo de TB MDR. Jose A. Caminero, MD (ALOSA TB ACADEMY). Adaptado con autorización del autor.

PASOS	CONSIDERACIONES
-------	-----------------

1. Diagnóstico	- A todo paciente con sospecha de TB se le debe realizar una prueba molecular rápida y muy sensible que detecte, al menos, resistencia a rifampicina (GeneXpert u otra). - Si TB-RR/MDR → Realizar una prueba molecular rápida que detecte resistencia a las Fluoroquinolonas (FQs), para apoyar en la decisión del régimen ideal de TB-RR/MDR - Tener en cuenta • Historia de fármacos: un mes de monoterapia, o el añadir un solo fármaco a un régimen de tratamiento que no está siendo eficaz, es un indicador importante de posible resistencia a este fármaco, o de su posible menor eficacia. A cualquier fármaco incluido en un régimen que fracasa hay que sospecharle resistencia, aunque no se detecte resistencia en el resultado de la Prueba de Sensibilidad a Fármacos (PSF) • PSF convencionales y moleculares: Muy fiable para R, H, FQs, Bdq, Lzd, Cfz y amikacina. Menos fiable para S, E y Z; muy poco fiable para Eto/Pto, Cs y PAS. • Realizar test de VIH. Si es positivo iniciar cotrimoxazol y Terapia anti-retroviral
2. Número de medicamentos	• Al menos 3-4 medicamentos efectivos: nunca usados en el pasado o con sensibilidad demostrada por PSF, teniendo en cuenta <u>fiabilidad</u> de PSF comentada en Punto 1 y posibles resistencias cruzadas

	• Al menos 2 fármacos con alta capacidad bactericida (evitan la muerte y curan al paciente) y al menos 2 con capacidad esterilizante (evitan las recaídas y acortan el tratamiento). Lo ideal es utilizar fármacos que tengan a la vez actividad bactericida y esterilizante.
3. Selección de Regímenes de Tratamiento	• TB sin Resistencia a R, o no sospechada: <u>2 HRZ (E) / 4 HR</u>. Añadir E en los dos primeros meses si no se puede descartar resistencia a H en el primer mes de tratamiento. • TB con Mono-Poli Resistencia a H, pero no a R: <u>6-9 HRZE</u>. Si la resistencia a H se detecta antes del final del primer mes de tratamiento, añadir Lfx a todo el tratamiento, o sea, 6 Lfx-HRZE. • TB-RR/MDR, con Sensibilidad FQs: - 4-6 Bdq-hLfx-Cfz-Pto(Eto)-Z-E-hH / 5 hLfx-Cfz-Z-E. - 6-9 Lfx-Bdq-Lzd. En Investigación Operacional. - 2-4 Lzd-Bdq-hLfx -Cfz / 4-5 Bdq-hLfx -Cfz. En Investigación Operacional • TB pre-XDR (TB RR/MDR con resistencia adicional a FQs): - 6 Bdq-Lzd-Cfz-Cs / 12 Lzd-Cfz-Cs - 6 Pretomanid-Bdq-LZD. En Investigación Operacional • TB XDR y más que TB-XDR: Tratamientos Individualizados siguiendo clasificación actual de Fármacos de OMS, pero usando el Grupo C en orden de eficacia. Utilizar 5 fármacos con la combinación Dlm+Carbapenems como base.

	• Todos los pacientes con TB-RR/MDR/XDR deberían ser manejados en unidades de referencia por personal experto, o aconsejados en la distancia por estos profesionales.
5. Cirugía	Valorar siempre en las complicaciones de la TB. Preferible lobectomía o segmentectomía. Para la TB-RR/MDR/XDR, considerar sólo si se cumplen estas 3 condiciones • 1. Menos de 3-4 fármacos efectivos; 2. Lesiones localizadas; 3. Reserva respiratoria suficiente tras la resección • Valorar sobre todo en TB-XDR y pre-TB-XDR

FQs: Fluoroquinolonas; PSF: Prueba de Sensibilidad a Fármacos; H: Isoniacida; R:

Rifampicina, Z: Pirazinamida; E: Etambutol, S: Streptomycin; Eto/Pto:

Etionamida/protionamida; CS. Cycloserine; PAS. Acido para-amino salicilico; Lzd:

Linezolid; Bdq: Bedaquiline; Dlm: Delamanid; Cfz: Clofazimine

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la aplicación de buenas prácticas en el manejo de TB FR en el Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena su relación con la condición de egreso, durante los años 2013 a 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.** Describir las características sociodemográficas, de laboratorio y clínicas de los casos con TB FR en los sitios del estudio.
- 2.** Describir el uso de las buenas prácticas de manejo clínico y programático utilizados para la TB FR
- 3.** Encontrar la relación del uso de las buenas prácticas con la condición de egreso del programa de TB FR

6. HIPÓTESIS

El uso o no de las buenas prácticas de manejo clínico y programático se relaciona con el desenlace éxito terapéutico o con un desenlace adverso en el egreso según sea el caso.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la aplicación de las buenas prácticas en el manejo de la tuberculosis resistente con respecto a las condiciones de egreso exitosas en la población de casos de TB resistente en el Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena durante los años 2013 a 2021?

8. METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Estudio de cohorte, retrospectivo, evaluación de una intervención aplicando el diseño de evaluación con base en resultados. En el que se evaluará como desenlace la condición de egreso del programa

Población y muestra:

Universo: Pacientes diagnosticados con TB FR entre el año 2013 y 2021 en las entidades territoriales de Colombia participantes en el estudio.

Lugar del estudio

El estudio se realizará en la ciudad de Popayán, con información del Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena en Colombia. Utilizando registros de personas que han ingresado a los programas de control con diagnóstico de TB FR.

Población del estudio

La población del estudio está integrada por personas con diagnóstico confirmado de TB FR de todas las edades, inscritos en el programa de control de TB en el departamento del Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2021.

8.1 Criterios de inclusión:

- Todos los casos con diagnóstico de TB FR en todas sus formas, de todas las edades, pertenecientes a cualquiera de los regímenes de atención del Sistema de Salud que ingresaron al Programa de Control de TB de los departamentos y/ o ciudades incluidos en el estudio, de 1 de enero de 2013 y 31 de diciembre de 2021.

8.2 Criterios de exclusión:

- Personas que, habiendo ingresado al programa con diagnóstico de TB, son retirados del mismo por haberse descartado la enfermedad.
- Se excluirán los casos TB FR que tengan información incompleta respecto a la confirmación por laboratorio de la farmacorresistencia a TB.
- Se excluirán los casos que ingresaron al Programa de Control de TB FR y egresaron posteriormente por cambio de diagnóstico.

Técnicas de recolección de información

Se utilizarán como fuente de información los datos provistos por el programa regular de TB, de los sitios que hacen parte del estudio y se complementarán con la información del SIVIGILA acorde a los datos obtenidos a partir de las fichas de notificación obligatoria

del Instituto Nacional de Salud en el lapso indicado y la historia clínica cuando así se requiera.

Número estimado de participantes

- Número aproximado de casos: Por conveniencia, serán todos los casos TB FR registrados durante el periodo del estudio.

8.3 Operacionalización de variables

Tabla 4. Operacionalización de Variables.

VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERATIVA (INDICADOR)	ESCALA DE MEDICION	FUENTE
Edad	Cuantitativa - Continua	Años cumplidos al inicio del tratamiento.	Años	Registro consolidado de pacientes
Pertenencia étnica	Cualitativa - Nominal	Pertenencia étnica referida por el individuo	- Negro/mulato/afro colombiano - Indígena - Palanquero - Raizal	Registro consolidado de pacientes o

			- Rom (gitano)	Historia clínica
Sexo	Cualitativa - Nominal	Característica genotípica de la persona	- Masculino - Femenino -Indeterminado	Registro consolidad o de pacientes
Grupo poblacional	Cualitativa - Nominal	Grupo con características sociales especiales definida por el ente correspondient e	- Desplazado - Persona con discapacidad - Migrante - Privado de la Libertad - Gestante - Habitante de calle - Población a cargo del ICBF - Madres comunitarias - Desmovilizados - Población de centros psiquiátricos	Registro consolidad o de pacientes o Historia clínica

			- Víctima del conflicto armado - Trabajador de la salud - Grupos étnicos	
Municipio	Cualitativa – Nominal	Municipio de procedencia	- Todos los municipios del Cauca	Registro consolidado de pacientes
Régimen de afiliación.	Cualitativa - Nominal	Tipo de régimen de seguridad social	- Subsidiado - Contributivo - Especial - Excepción - No asegurado	Registro consolidado de pacientes
Administra dora de Salud o EAPB	Cualitativa - Nominal	Nombre de la administradora de salud a la cual pertenece	- Todas las Administradoras en el Cauca	Registro consolidado de pacientes
Historia de Tabaquism o	Cualitativa – Nominal	Antecedente de tabaquismo.	- Si -No	Historia clínica

Historia de Alcoholismo	Cualitativa - Nominal	Antecedente de alcoholismo	- Si - No	Historia clínica
Historia de Farmacodependencia	Cualitativa - Nominal	Antecedente de farmacodependencia	- Si - No	Historia clínica

Diagnóstico

VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA (INDICADOR)	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Prueba molecular rápida como prueba de diagnóstico (Gen Xpert, etc)	Cualitativa - Nominal	Uso de la prueba molecular rápida (Xpert TB)	- Si - No	Base de datos e historia clínica

		para diagnóstico inicial.		
Resultado de la prueba molecular rápida inicial respecto a M tuberculosis (GenXpert, etc)	Cualitativa - Nominal	Resultado de la prueba molecular diagnóstica inicial.	M tuberculosis -Detectada -No detectada -Detectado bajo -Indeterminada -	Laboratorio y/o historia clínica
Resultado de la prueba molecular rápida inicial respecto a resistencia a rifampicina (GenXpert, etc)	Cualitativa - Nominal	Resultado de la prueba molecular diagnóstica inicial.	Resistencia a R (mutación RpoB) -Detectada -No detectada	Laboratorio y/o historia clínica
Se realizó Prueba molecular rápida que detecte resistente a la fluoroquinolona previa al inicio de tratamiento de TB	Cualitativa - Nominal	Se realizó la prueba molecular rápida que detecta resistencia a la	Si No	Laboratorio y/o historia clínica

MDR RR (LIPA, Genotype SL u otra prueba que detecte resistencia de segunda línea)		fluoroquinolona antes de iniciar tratamiento para TB MDR/RR		
Baciloscopia inicial	Cualitativa - Nominal	Resultado de la baciloscopia diagnóstica inicial.	- Positiva - Negativa - Sin baciloscopia	Tarjeta Individual de Tratamiento. Registro consolidado de pacientes
Cultivo inicial BACTEC MGIT	Cualitativa - Nominal	Resultado del cultivo diagnóstico	- Positivo - Negativo - No solicitado	Historia clínica Tarjeta individual de tratamiento
PSF por cultivo inicial	Cualitativa - Nominal	Resultado de la PSF	Fármaco al que se demostró resistencia por PSF por cultivo Se realizó psf a quienes tengan bactec o mgit	Historia clínica Tarjeta individual de tratamiento

				Libro de laboratorio
Fecha de diagnóstico de TB FR por primera vez	Cualitati va - Ordinal	Fecha en la que se hace diagnóstico de TB FR inicial	- Fechas comprendidas entre 01/01/2013 y 31/12/2021	Historia clínica
Fecha de ingreso a tratamiento de TB FR por primera vez	Cualitati va - Ordinal	Fecha en la que se inicia el tratamiento para TB	- Fechas comprendidas entre 01/01/2014 y 31/12/2020	Base de datos e historia clínica
Tipo de tuberculosis	Cualitati va - Nominal	Tipo de tuberculosis registrada en la Historia clínica	- Pulmonar - Extrapulmonar - Ambas	Registro consolidado de pacientes
Localización de la TB Extrapulmonar	Cualitati va - Nominal	Localización anatómica de la infección por	- Meníngea - Peritoneal - Ganglionar - Renal - Intestinal	Registro consolidado de pacientes – base de datos

		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	- Osteoarticular - Genitourinaria - Pericárdica - Cutánea - Pleural - Otro	
Condición de ingreso	Nominal	Clasificación clínica al momento del ingreso	- Nuevo - Reingreso - Reingreso tras pérdida en el seguimiento - Reingreso tras recaída - Otros previamente tratados - Remitido	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Antes tratado con medicamentos de 1 línea	Cualitativa - Nominal	Historia de tratamiento con medicamentos de 1 línea	- Si - No	Registro consolidado de pacientes – base de datos

Antes tratado con medicamentos de 2 línea	Cualitativa - Nominal	Historia de tratamiento con medicamentos de 2 línea	- Si - No	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Fecha del resultado de la PSF	Cualitativa - Ordinal	Fecha en la que se registra en la historia clínica el resultado de la prueba de sensibilidad	- Fechas comprendidas entre 01/01/2014 y 31/12/2020	Historia clínica y base de datos.
Metodología diagnóstica	Cualitativa - Nominal	Método empleado para el DX de TB FR	- PCR en tiempo real - Lipa - Bactec MGIT (cultivo en medio líquido) - Cultivo medio sólido - Nitrato reductasa - Proporciones en Agar	Registro consolidado de pacientes – base de datos – reportes laboratorio

Tipo de resistencia inicial	Cualitativa - Nominal	Carácter de la resistencia definida por cultivo o prueba molecular	- Mono R - MDR - RR - Pre-XDR - XDR - Mono H - Otra mono - Poli resistencia - Poli que incluye isoniacida - Poli que incluye rifampicina - No confirmado - Sin dato	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Multidrogoresistencia o resistencia a rifampicina	Cualitativa -- Nominal	Presencia de resistencia a rifampicina e isoniacida juntas o solo a rifampicina	- Si - No	Historia clínica Tarjeta individual de tratamiento

Reclasificación de la resistencia durante el tratamiento	Cualitativa - Nominal	Resistencia re clasificada durante el tratamiento	- Mono R - MDR - Pre-XDR - XDR - Mono H - Otro mono/poli resistencia - Poli que incluye isoniacida - Poli que incluye rifampicina - No confirmado - Sin dato	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Perfil de resistencia	Cualitativa - Nominal		- Rifampicina - Isoniacida - Rifampicina/Isoniacida - RH + quinolona - RHZE quinolona - RH + FQs + Lzd - RH + FQs + Bdq	Registro consolidado de pacientes – base de datos

Se realizo la prueba VIH	Cualitativa Dicotomica	Se hizo o no la prueba para VIH	-Si -No	Historia clínica Tarjeta individual de tratamiento
Resultado Prueba de VIH	Cualitativa - Nominal	Resultado del examen de VIH	- Positivo - Negativo - - No solicitado	Registro consolidado de pacientes
Coinfección con VIH	Cualitativa - Nominal	Estado de coinfección con VIH	- Si - No - Sin dato	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Recibe TARV	Cualitativa - Nominal	TARV al momento del diagnóstico en paciente con coinfección con VIH	- Si - No - No aplica	Registro consolidado de pacientes – base de datos

Recibe trimetoprim	Cualitati va - Nominal	Manejo con trimetroprim en paciente con confección por VIH	- Si - No - No aplica	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Condición de egreso de la TB FR	Cualitati va - Nominal	Condición clínica al final del seguimiento	- Curado - Tratamiento terminado - Fracaso - Perdida del seguimiento - Fallecido durante el tratamiento - No evaluado - No inicio - En tratamiento	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Fecha de conversión	Cualitati va - Ordinal	Fecha de conversión	-	Registro consolidado de pacientes - base de datos

Fecha de reversión	Cualitativa - Ordinal	Fecha de reversión	-	Registro consolidado de pacientes - base de datos
Coomorbilidad	Cualitativa - Nominal	Comorbilidades concomitantes descritas por el paciente	- Todas las comorbilidades descritas	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Tiempo entre el diagnóstico de TB sensible de primera vez a diagnóstico confirmado de TB FR farmacoresistente primera vez	Cuantitativa - Discreta	Días desde fecha de diagnóstico de TB sensible hasta el diagnóstico de TB resistente	- Número de días 0 a 9999	Registro consolidado de pacientes – base de datos

Tiempo desde el diagnóstico confirmado de TB resistente a Tiempo de inicio del tratamiento para TB FR	Cuantitativa - Discreta	Días desde fecha de diagnóstico de TB farmacoresistente hasta el inicio de tratamiento para TB FR	- Número de días 0-9999	Registro consolidado de pacientes – base de datos
---	-------------------------	---	-------------------------	---

Medicamentos

Historia de un mes de monoterapia	Cualitativa - Nominal	Historia de haber recibido un medicamento en monoterapia sea real o encubierta, historia de haber añadido un solo medicamento a un régimen de tratamiento ineficaz (cuando fallando un esquema por ejemplo	- Si - No	Historia clínica
-----------------------------------	-----------------------	--	--------------	------------------

		se adiciona solo una quinolona)		
Historia de añadir un fármaco a un régimen ineficaz	Cualitativa - Nominal	-Historia de haber añadido un solo fármaco a un régimen de tratamiento que no está siendo eficaz SI/O	- Si - No	Historia clínica
-Se añadió una fluoroquinolona a RHZE luego del primer mes de iniciado el tratamiento con RHZE	Cualitativa - Nominal	Historia de adición de quinolona luego del primer mes de iniciado el tratamiento con RHZE	-Si -No	Historia clínica
En caso de respuesta positiva				
Cual fluoroquinolona	Cualitativa - Nominal	Quinolona adicionada al esquema de tetraconjugado o en monodosis	- Levofloxa cina - Moxifloxa cina - Gatifloxaci na	Historia clínica

- Recibió la fluoroquinolona en altas dosis	Cualitativa - Nominal	Recibió la fluoroquinolona en altas dosis	Si No	Historia clínica
---	--------------------------	---	----------	---------------------

Número de medicamentos

VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA (INDICADOR)	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Uso de 4 medicamentos efectivos para esquema de TB sensible	Cualitativa - Nominal	Uso de 4 medicamentos efectivos nunca utilizados en el pasado para TB sensible	- Si - No	Historia clínica
Uso de 4 medicamentos efectivos para esquema de TB MDR/RR	Cualitativa - Nominal	Uso de 4 medicamentos efectivos para esquema inicial de TB MDR/RR nunca utilizados en el pasado	- SI - No	Historia clínica

Uso al menos dos medicamentos con alta capacidad bactericida en esquema inicial para TB FR	Cualitativa - Nominal	Para el esquema inicial seleccionado en TB MDR/RR, se escogieron en todo caso, dos medicamentos con capacidad bactericida	- SI - No	Historia clínica
Uso al menos dos medicamentos con alta capacidad esterilizante en esquema inicial para TB FR	Cualitativa - Nominal	Para el esquema inicial seleccionado en TB MDR/RR, se escogieron en todo caso, dos medicamentos con alta capacidad esterilizante	- SI - No -	Historia clínica
Uso de medicamentos en el pasado en el esquema para TB FR inicial	Cualitativa - Nominal	Incluyó entre los 4 efectivos, uno o más medicamentos utilizados en el pasado sin estudiar su sensibilidad y los contó dentro de los 4 efectivos	- SI - No	Historia clínica

Que medicamento utilizado en el pasado incluyo en el régimen inicial para TB FR	Cualitativa - Nominal	Describa el medicamento utilizado en el pasado sin estudiar su sensibilidad, lo incluyo dentro de los cuatro efectivos y lo conto.	Nombre del medicamento utilizado en el pasado que incluyo en el nuevo esquema para TB FR	Historia clínica
Uso de esquema RR, MDR	Cualitativa - Nominal	Incluyó en el esquema RR o MDR, dentro de los 4 medicamentos efectivos, medicamentos de categoría uno, que se demostraron sensibles y los contó dentro de los 4 efectivos.	-Si -No ¿Cuál? Isoniacida Rifampicina Ethambutol Pirazinamida	Historia clínica.

			Isoniacida en altas dosis	
Resistencia Cruzada	Cualitativa - Nominal	¿Incluyó dentro de los 4 medicamentos efectivos, uno o más, sin tener en cuenta resistencia cruzada?	- Si - No Cual? Etionamida	Historia Clínica

Selección de medicamentos

VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA (INDICADOR)	ESCALA DE MEDICION	FUENTE
Introducción racional según tabla de medicamentos actual para esa fecha	Cualitativa - Nominal	Uso de fármacos acorde a parámetros establecidos como buenas prácticas ajustado a la fecha de diagnóstico y manejo.	- Si - No	Historia clínica
Medicamento de primera línea, sin	Cualitativa - Nominal	Al instaurar el esquema para TB MDR/RR, si se	- Si - No	Historia clínica

contar entre los cuatro efectivos		agregó un medicamento de primera línea, se cumplió el no contarlos entre los cuatro efectivos.		
Resistencia a isoniacida /uso de Levofloxacina	Cualitativa - Nominal	En resistencia a isoniacida se adicionó levofloxacina sola a la categoría 1, pasado un mes del inicio del tratamiento	- Si - No	Historia Clínica
Resistencia a isoniacida /uso de Levofloxacina	Cualitativa - Nominal	En resistencia a isoniacida se adicionó levofloxacina sola, antes de un mes del inicio el tratamiento para tuberculosis.	- Si - No	Historia Clínica
Resistencia a Rifampicina / Uso de Fluoroquinolonas	Cualitativa - Nominal	En resistencia a rifampicina se adiciono una	- Si - No	

		fluoroquinolona únicamente	Cual?	
Se administraron Altas dosis de fluoroquinolonas en los esquemas para TB MDR/RR	Cualitativa - Nominal	Se administraron altas dosis de levofloxacin (> 750 mg/día) o moxifloxacin cuando se utilizaron en los esquemas convencionales de segunda línea?	- Si - No	Historia clínica

Duración del tratamiento

VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA (INDICADOR)	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Duración de la fase intensiva del primer	Cuantitativa - Discreta	Duración de la fase intensiva	Meses	Registro consolidado de pacientes

esquema para TB RR/MDR				
Duración de la fase de continuación del primer esquema para TB MDR/RR tras conversión	Cualitativa - Nominal	Duración de la fase de continuación tras la conversión. del BK y/o cultivo	Meses	Registro consolidado de pacientes
Fase de continuación mínimo 20 meses	Cualitativa - Nominal	Fase de continuación al menos hasta completar 20 meses de tratamiento total	- Si - No	Registro consolidado de pacientes.
Manejo quirúrgico TB RR/MRD	Cualitativa - Nominal	Se hizo manejo quirúrgico complementario de la TB FR	- Si - No	Registro consolidado de pacientes.

Selección de regímenes de tratamiento

VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERATIVA (INDICADOR)	ESCALA DE MEDICION	FUENTE
Esquema gestionado	Cualitativa - Nominal	Esquema de tratamiento instaurado al momento del diagnóstico inicial de TB FR	Esquema de tratamiento definido por el clínico al momento del diagnostico de TB FR	Registro consolidado de pacientes – base de datos
Utilizó el esquema estandarizado para el país para TB MDR/RR	Cualitativa - Nominal	Recibió el esquema estandarizado para el país para TB MDR/RR (Fase intensiva: Km-Lfx-Cs-Eto-Z Fase de continuación: Lfx-Cs-Eto-Z)	- Si - No	Registro consolidado de pacientes.

Utilizó un esquema individualizado	Cualitativa - Nominal	Recibió un esquema individualizado	- Si - No	Registro consolidado de pacientes o historia clínica
Cual esquema utilizó ante la resistencia a isoniazida	Cualitativa - Nominal	Describa el esquema individualizado que recibió ante el diagnóstico de TB resistente a isoniazida	-	Registro consolidado de pacientes o historia clínica
Cual esquema individualizado para MDR/RR utilizó	Cualitativa - Nominal	Describa el esquema individualizado que recibió el caso ante el diagnóstico de primera vez de TB MDR/RR	-Esquemas individualizados posibles para TB MDR/RR	Registro consolidado de pacientes o historia clínica
Tipo de supervisión terapéutica	Cualitativa - Nominal	Modalidad de supervisión del tratamiento en	-Domiciliario -En centro de salud	Tarjeta Individual de Tratamiento.

		más del 80% del tratamiento	- Autoadministrado	Historia Clínica
Número de esquemas recibidos durante su vida.	Cuantitativa – Discreta	Número de esquemas recibidos en total.	- Número de esquemas recibidos de 0 a 10.	Tarjetas de control, historia clínica

** Definición operacional de fecha de diagnóstico: Fecha del reporte de un examen confirmatorio de tuberculosis (baciloscopia o cultivo) o del día en que el médico dictamina la presencia de tuberculosis en el paciente, con cualquiera de los criterios diagnósticos existentes.

Variables dependientes

VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA (INDICADOR)	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Tratamiento terminado	Cualitativa - Nominal	Culminación de manejo acorde a protocolos	- Si No	Registro consolidado de pacientes.

		establecidos. (Por completar)		
Curación del tratamiento	Cualitativa - Nominal	Culminación de manejo acorde a protocolos establecidos.	- Si - No	Registro consolidado de pacientes.
Éxito terapéutico	Cualitativa - Nominal	Éxito terapéutico	- Si - No	Registro consolidado de pacientes.
Fracaso terapéutico	Cualitativa - Nominal	Fracaso terapéutico	- Si - No	Registro consolidado de pacientes.
Amplificó resistencia a levofloxacin	Cualitativa - Nominal	Amplificó resistencia a levofloxacin	- Si - No	Registro consolidado de pacientes.
Amplifico la resistencia a moxifloxacin	Cualitativa - Nominal	Amplifico la resistencia a moxifloxacin	- Si - No	Registro consolidado de pacientes
Amplifico la resistencia a la quinolona	Cualitativa - Nominal	Amplifico la resistencia a la quinolona	- Si No	Registro consolidado de pacientes

Se convirtió en TB pre XDR confirmado por PSF	Cualitativa - Nominal	Se convirtió en TB pre XDR (resistencia confirmada a la fluoroquinolona)	- Si - No	Registro consolidado de pacientes
Se convirtió en TB XDR confirmado por PSF	Cualitativa - Nominal	Se convirtió en TB XDR	- Si - No	Registro consolidado de pacientes
Recaída	Cualitativa - Nominal	Recaída	- Si - No	Registro consolidado de pacientes
Fallecido	Cualitativa - Nominal	Fallecido	- Si - No	Registro consolidado de pacientes
Transferido	Cualitativa - Nominal	Transferido	- Si - No	Registro consolidado de pacientes
¿Si fue transferido se conoce la	Cualitativa - Nominal	¿Si fue transferido se conoce la	- Si - No	Registro consolidado de pacientes

condición de egreso?		condición de egreso?		
Resultado de Tratamiento de la TB FR	Cualitativa - Nominal	Condición al egreso del Programa	- Curación - Tratamiento terminado - Fracaso - Perdida del seguimiento - Transferido - - Muerte	Registro consolidado de pacientes de TB FR.
Tipo de farmacoresistencia al final (si condición de egreso del último tratamiento es fracaso)	Cualitativa - Nominal	Que farmacoresistencia desarrolla el caso	-TB Mono H -TB Mono Z -TB Mono E -TB poli resistente (resistencia a dos o más que no son H y R juntos). -TB MDR/TB RR -TB XDR -No se ha estudiado	Registro consolidado de pacientes de TB FR, Resultados de pruebas bacteriológicas o moleculares.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Para responder al objetivo 1 y 2 se resumirán las variables utilizando frecuencias y porcentajes y calcularemos la media y la desviación estándar (DE) para los datos distribuidos normalmente y las medianas con rangos intercuartílicos (IQR) para los datos distribuidos de forma no normal.

Para establecer la relación de los diferentes indicadores de buenas prácticas con el egreso del programa se utilizarán pruebas t para datos no apareados en el caso de variables cuantitativas con distribuciones normales o pruebas U de Mann Whitney si no hay normalidad, en la comparación del egreso con variables categóricas se compararán mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Para estimar el efecto de las buenas prácticas sobre el egreso del programa se utilizará un modelo lineal generalizado de distribución binomial con enlace logarítmico, ajustado los errores por el efecto de ciudad o departamento, se estimarán Riesgos Relativos con intervalos de confianza del 95%, así mismo se usarán algunas variables de persona para ajustar la relación de las buenas prácticas con el egreso.

Para todas las variables, los valores de p bilaterales $\leq 0,05$ se considerarán estadísticamente significativos.

La gestión de la base de datos se realizará en Microsoft Office 360 y se procesarán mediante el software “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) Versión 27.0

PRODUCTOS

Identificar puntos de potencial mejora en el abordaje de pacientes tratados por TB FR, en el marco de las buenas prácticas de tratamiento.

Artículo para publicación con el análisis de la aplicación de buenas prácticas en el manejo de TB FR en Antioquia, Medellín, Cauca, Santander, Buenaventura, Bogotá DC, Cali, Cartagena, Cúcuta, Atlántico, Barranquilla y Amazonas y su relación con la condición de egreso, durante los años 2014 a 2020.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este es un estudio sin riesgo, pues se desarrollará a partir de fuentes secundarios y no se tendrá contacto directo con los pacientes, para el desarrollo de este estudio se salvaguardarán los principios de la declaración de Helsinki

Beneficencia

No Maleficencia

Justicia

Respeto

Sobre el Principio de No Maleficencia:

Dentro de este principio se garantiza a las personas que ingresen al estudio:

La confidencialidad: Este estudio se desarrolla en el marco del programa de control de TB en el Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena, la confidencialidad y custodia de los datos, será garantizada como siempre en todo programa de control, con acceso únicamente a la base de datos de registro de los casos por el personal de salud autorizado para tal fin, se garantiza la protección de la información y de los sujetos del estudio, con la designación de una sola persona para consolidar, sistematizar y analizar la información. Persona de la secretaria Departamental de Salud, que codificara la base de datos para poder iniciar el manejo y análisis pertinentes.

En el manejo de la confidencialidad el investigador se compromete

No divulgar ninguna información confidencial a cualquier persona, excepto:

- a. Con el consentimiento previo y escrito del director del grupo.
- b. En cumplimiento de una decisión judicial en firme, orden administrativa, requerimiento o una decisión judicial que tenga jurisdicción con respecto al asunto de la investigación.
- c. Consultara con el grupo sobre la solicitud mandato judicial u otro.

El investigador sin el consentimiento previo y escrito del grupo no utilizara, ni explotará, ni empleara en una forma diferente al desarrollo de su trabajo, la información confidencial. No usara información confidencial en cualquier forma que pueda perjudicar al grupo. Lo mismo respecto con quienes colaboraran con el trabajo.

Fundamento legal en Colombia para la práctica de investigaciones epidemiológicas:

- Ley estatutaria de salud, Ley 1751 de 2015.
- PAIS. Política de Atención Integral en Salud, “un sistema de salud al servicio de la gente”.
- Caracterización de población: metodología de análisis de riesgos, características y circunstancias individuales y colectivas para definir prioridades de intervención. Artículo 12 Resolución 1536/15.
- Ley 1438/11
- Ley 1751/15
- Ley 1753/2015 – PAIS, MAIS

- Decreto 3047/13 y Resolución 2635/14.
- ASIS: Análisis Situación Integral de Salud
- Manual metodológico de implementación RIAS
- Resolución 003202 de 25 de julio/16
- Resolución 429/16 art 5
- RIPSS, Redes Integrales de Prestación de Servicios de Salud.
- Resolución 1441 de 2016
- Plan Decenal de Salud Pública 2012- 2021 MSP

Sobre el principio de Beneficencia

Es un estudio sobre datos planos, de un histórico de base de datos, por o que el beneficio será, una vez analizados los datos, para los nuevos casos que ingresen al programa, en los cuales se podrá realizar acciones para mejorar su atención con respecto a tuberculosis y diabetes, basados en los resultados analizados en este estudio.

Fundamento legal de la investigación.

Esta investigación se rige y regula en cumplimiento de la declaración de Helsinky, el decálogo de la declaración de Luremberg, el tratado de Belmonth y la ley nacional sobre investigación biomédica 08430 de 1993, el código civil colombiano y las sentencias de la corte suprema de justicia. Cuenta con la autorización escrita de las entidades encargadas

del programa de TB en las locaciones objeto de estudio. (Ver anexo “Cartas de aceptación”).

10. RESULTADOS

Un total de 309 casos fueron incluidos, de los cuales el 67% eran hombres y 33% mujeres, con una mediana de edad de 40 años como se muestra en la tabla 4. En relación a la proporción según el lugar de origen, se obtuvo una representación mayoritaria de Buenaventura con un 77% seguido de Cauca 12% y finalmente Cartagena en un 12%.

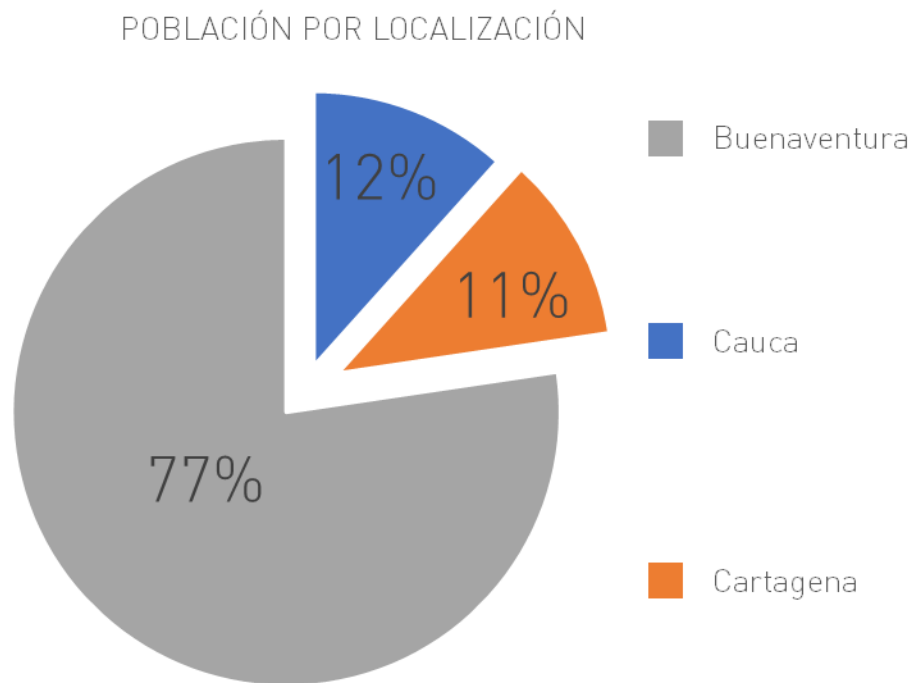


Figura 4. Proporción de la población por localización

Se encontró una representación de grupos étnicos dada principalmente por Negros/Mulatos/Afrocolombianos en un 64.7%, 3.5% de población indígena y 0.6% raizales como se ilustra en la figura 4.

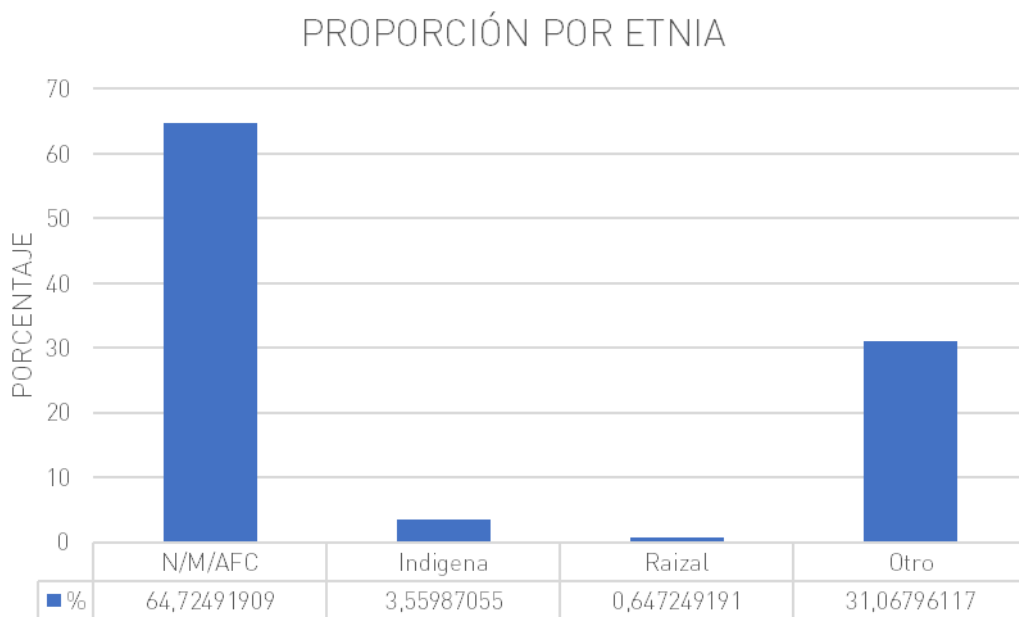


Figura 5. Distribución de la población según su etnia; proporción por etnia.

Respecto al régimen de afiliación, el 68.6% del total de casos pertenecían a régimen subsidiado, 24.9% contributivo, 2.5% especial y 3.55% no asegurados, 0.3% excepción.

Tabla 5. Características sociodemográficas.

Características		Cartagena		Cauca		Buenaventura	
		N	%	N	%	N	%
Sexo	Masculino	25	73,5	24	66,7	148	61,9
	Femenino	9	26,5	12	33,3	91	38,1
Edad	Me(P25-P75)	39	(29-51)	41	(28-55)	40	(26-53)

Pertenencia Étnica	Negro mulato	4	11,8	4	11,1	192	80,3
	afrocolombiano						
	Indígena	0	0,0	6	16,7	5	2,1
	Raizal	0	0,0	0	0,0	2	0,8
	Otro	30	88,2	26	72,2	40	16,7
Grupo poblacional	Desplazado	0	0,0	0	0,0	3	1,3
	Persona con discapacidad	0	0,0	0	0,0	1	0,4
	Migrante	0	0,0	1	2,8	0	0,0
	Privado de la Libertad	0	0,0	4	11,1	5	2,1
	Habitante de calle	0	0,0	3	8,3	4	1,7
	Víctima del conflicto armado	0	0,0	0	0,0	1	0,4
	Trabajador de la salud	0	0,0	0	0,0	1	0,4
	Grupos étnicos	0	0,0	24	66,7	184	77,0
	Sin dato	34	100,0	4	11,1	40	16,7
Régimen de Afiliación	Subsidiado	24	70,6	21	58,3	167	69,9
	Contributivo	6	17,6	8	22,2	63	26,4
	Especial	3	8,8	4	11,1	1	0,4

	Excepción	0	0,0	1	2,8	0	0,0
	No asegurado	1	2,9	2	5,6	8	3,3

La localización más frecuente de tuberculosis fue pulmonar (tabla 6), correspondiendo 100% para el territorio de Cartagena, 88% para el Cauca y 94.6% para Buenaventura. En los territorios donde se encontraron casos de tuberculosis extrapulmonar los compromisos más frecuentes fueron osteo-articular (50%), renal (25%) y ganglionar (25%) para el territorio del Cauca y osteo-articular (33.3%) ganglionar (33.3%) y miliar (22.2%) en el territorio de Buenaventura.

Tabla 6. Descripción de variables.

Variable		Lugar					
		Cartagena		Cauca		Buenaventura	
		N	%	N	%	N	%
Tipo de tuberculosis	Pulmonar	34	100,0	32	88,9	226	94,6
	Extrapulmonar	0	0,0	4	11,1	9	3,8
	Sin dato	0	0,0	0	0,0	4	1,7
Localización TB extrapulmonar	Miliar	0	0,0	0	0,0	2	22,2
	Meníngea	0	0,0	0	0,0	1	11,1
	Ganglionar	0	0,0	1	25,0	3	33,3
	Renal	0	0,0	1	25,0	0	0,0
	Osteoarticular	0	0,0	2	50,0	3	33,3

Método Dx	PCR en tiempo real	15	44,1	18	50,0	87	36,4
	Lipa Genotype	0	0,0	6	16,7	96	40,2
	Bactec MGIT	17	50,0	10	27,8	25	10,5
	Proporciones en Agar	0	0,0	0	0,0	4	1,7
	Sin dato	2	5,9	2	5,6	27	11,3
Antes tratado con 1ra linea	Si	0	0,0	1	2,8	20	8,4
	No	0	0,0	10	27,8	0	0,0
	Desconocido	34	100,0	25	69,4	219	91,6
Antes tratado con 2a línea	Sí	0	0,0	2	5,6	29	12,1
	No	34	100,0	31	86,1	201	84,1
	Desconocido	0	0,0	3	8,3	9	3,8
Tipo de PSF	PCR en tiempo real	14	41,2	18	50,0	88	36,8
	Lipa Genotype	0	0,0	6	16,7	128	53,6
	Bactec MGIT	18	52,9	10	27,8	2	0,8
	Otra	0	0,0	0	0,0	12	5,0
	Sin dato	2	5,9	2	5,6	9	3,8
Prueba molecular rápida como diagnóstico	Sí	15	44,1	24	66,7	183	76,6
	No	17	50,0	3	8,3	29	12,1
	Sin dato	2	5,9	9	25,0	27	11,3

Baciloscopia inicial	si	0	0,0	3	8,3	229	95,8
	no	0	0,0	1	2,8	0	0,0
	Sin dato	34	100,0	32	88,9	10	4,2
Cultivo inicial	si	0	0,0	2	5,6	0	0,0
	no	0	0,0	2	5,6	0	0,0
	Desconocido	0	0,0	0	0,0	1	0,4
	Sin dato	34	100,0	32	88,9	238	99,6
Tipo de Resistencia inicial	RR MDR	23	67,6	17	47,2	135	56,5
	Mono H	11	32,4	12	33,3	84	35,1
	Poli resistencia	0	0,0	4	11,1	0	0,0
	Pre-XDR	0	0,0	0	0,0	4	1,7
	XDR	0	0,0	0	0,0	11	4,6
	Otra mono	0	0,0	2	5,6	0	0,0
	Poli que incluye isoniacida	0	0,0	0	0,0	2	0,8
	No confirmado	0	0,0	0	0,0	3	1,3
	Sin dato	0	0,0	1	2,8	0	0,0
Perfil de resistencia	RR MDR	20	58,8	16	44,4	130	54,4
	Mono H	10	29,4	13	36,1	85	35,6
	Poli resistencia	1	2,9	5	13,9	0	0,0
	Pre-XDR	1	2,9	0	0,0	7	2,9
	XDR	0	0,0	1	2,8	10	4,2

	Otra mono	0	0,0	0	0,0	1	0,4
	No confirmado	0	0,0	0	0,0	3	1,3
	Sin dato	2	5,9	1	2,8	3	1,3

Durante el tiempo el estudio se encontró 44.1% de diagnóstico por prueba molecular en el grupo de Cartagena, 66.7% en el Cauca y 76.6% en Buenaventura y de forma global, un 72% de diagnósticos se hicieron mediante pruebas moleculares rápidas como se muestra en la figura 7. La principal prueba de sensibilidad a fármacos empleada para determinación de fármaco-resistencia, fue cultivo en medio líquido en el Cauca (52.9%), PCR en tiempo real en Cartagena (50%) y Genotype en Buenaventura (53.6%).

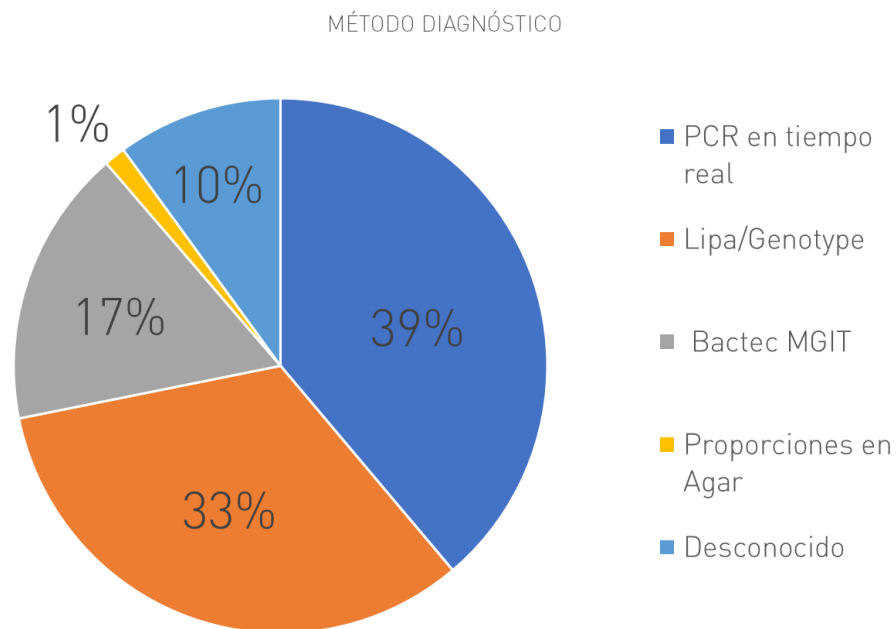


Figura 6. Porcentaje de método utilizado como diagnóstico.

En todos los territorios los tipos de resistencia inicial principalmente registrados fueron MDR y mono H, Encontrando 67.6% y 32.4% respectivamente en el territorio del Cauca, 47.2% y 33,3% en Cartagena, 56.5% y 35,1% en Buenaventura (ver tabla 6).

Después de la reclasificación con las pruebas de sensibilidad a fármacos se conservó la misma distribución de resistencias. El porcentaje de pre XDR fue de 2.9% en Cartagena, 2.9% en Buenaventura y ningún caso en el Cauca.

El porcentaje de TB XDR fue 2.8% en el territorio del Cauca, 4.2% en Buenaventura y ningún caso en Cartagena.

Tabla 7. Perfiles de resistencia

Método Diagnóstico		Perfil de resistencia								Total
		RR MDR	Mon o H	Poli resisten cia	Pre - XD R	XD R	Otra mon o	No confirma do	Sin dato	
Método Dx	PCR en tiempo real	102	6	1	6	3	1	1	0	120
	Lipa Genotype	28	69	1	0	3	0	0	1	102

	Bactec	18	28	3	1	2	0	0	0	52
	MGIT									
	Proporcio nes en Agar	4	0	0	0	0	0	0	0	4
	Sin dato	14	5	1	1	3	0	2	5	31
Total		166	108	6	8	11	1	3	6	309

La Coinfección con VIH fue de 8.8% en el grupo de Cartagena, 11.1% en el grupo del Cauca y 8.8 por ciento en el grupo de Buenaventura; de los cuales, 100% recibió TARV en el grupo de Cartagena, 75% en el grupo del Cauca y 76% en el grupo de Buenaventura.

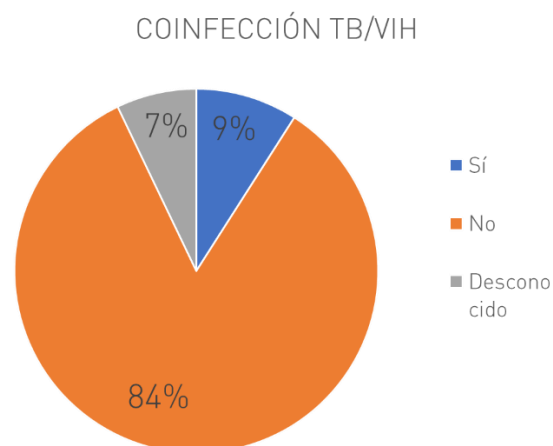


Figura 7. Coinfección TB/VIH.

La comorbilidad más frecuente fue diabetes en todos los grupos de estudio, que correspondió al 23.5% en Cartagena, 16.7% en el Cauca y 11.7% en Buenaventura.

Tabla 8. Comorbilidades y coinfección TB/VIH

COMORBILIDAD		Lugar					
		Cartagena		Cauca		Buenaventura	
		N	%	N	%	N	%
Coinfección TB/VIH	si	3	8,8	4	11,1	21	8,8
	no	25	73,5	29	80,6	205	85,8
	Desconocido	6	17,6	3	8,3	13	5,4
	no	0	0,0	2	5,6	7	2,9
	Desconocido	6	17,6	3	8,3	16	6,7
	No aplica	25	73,5	29	80,6	206	86,2
COMORBILIDAD #1	HTA	0	0,0	0	0,0	4	1,7
	Diabetes	8	23,5	6	16,7	28	11,7
	Desnutrición	1	2,9	0	0,0	13	5,4
	VIH	3	8,8	3	8,3	14	5,9
	Farmacodependencia	0	0,0	2	5,6	10	4,2
	Desconocido	22	64,7	9	25,0	19	7,9
	Ninguna	0	0,0	15	41,7	132	55,2
	Alcoholismo	0	0,0	0	0,0	3	1,3
	Tabaquismo	0	0,0	0	0,0	2	0,8
	EPOC	0	0,0	0	0,0	3	1,3
	Cáncer	0	0,0	1	2,8	0	0,0
	otras	0	0,0	0	0,0	8	3,3

	drepanocitosis	0	0,0	0	0,0	1	0,4
	Epilepsia	0	0,0	0	0,0	1	0,4
	Hioptiroidismo	0	0,0	0	0,0	1	0,4
COMORBILIDAD #2	HTA	0	0,0	0	0,0	2	22,2
	Diabetes	0	0,0	0	0,0	1	11,1
	Desnutrición	0	0,0	0	0,0	1	11,1
	VIH	0	0,0	1	100,0	2	22,2
	Farmacodependencia	0	0,0	0	0,0	2	22,2
	EPOC	0	0,0	0	0,0	1	11,1
COMORBILIDAD #3	Alcoholismo	0	0,0	0	0,0	2	100,0

Respecto a la relación estadística entre las denominadas buenas prácticas y condición de egreso se creó una variable dicotómica denominada **egreso exitoso**, la cual se constituyó por los casos curados + los casos con tratamiento terminado (N=105) y **egreso no exitoso** (N=91), compuesta por las muertes y pérdidas de seguimiento. (Ver figura 8).

Encontramos que el egreso exitoso de los casos expuestos previamente a segunda línea era menor (N=3, 18.8%) respecto a casos sin exposición previa a segunda línea (N= 97, 56.7%) con una $p=0.004$; como se muestra detalladamente en la tabla 10. Por otra parte, la realización o no de pruebas moleculares no tuvo significancia estadística. Las conductas quirúrgicas no fueron evaluables dado que no se realizó o no se consignó en las bases de datos ninguna en nuestra cohorte.

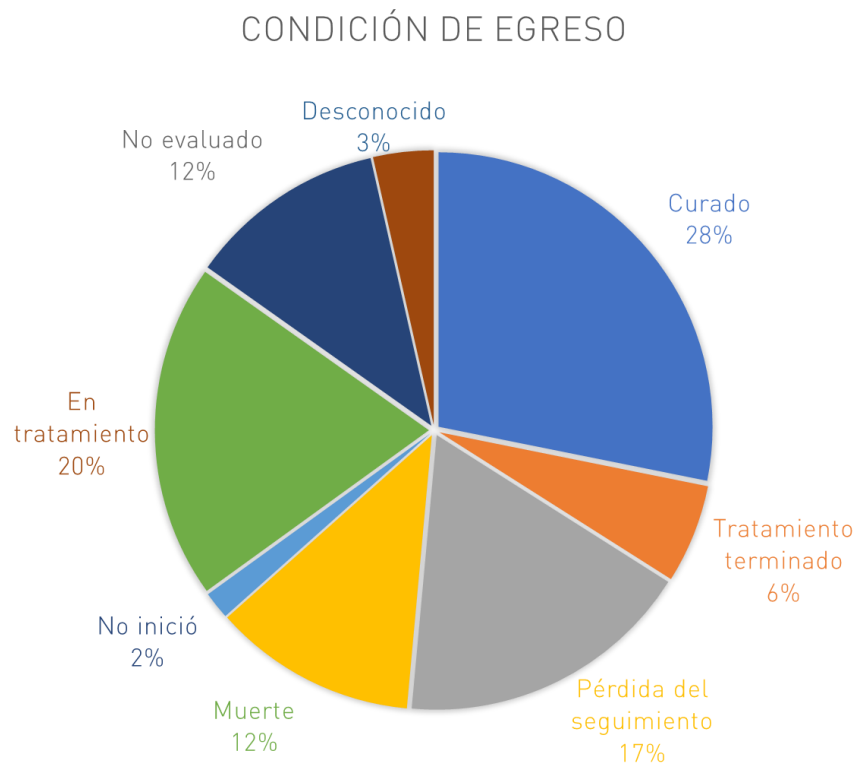


Figura 8. Porcentajes según condición de egreso.

Tabla 9. Características asociadas con egreso No exitoso

Egreso No Exitoso						
Características		Exitoso		No exitoso		Valor P
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	65	49,6	66	50,4	0.115
	Femenino	40	61,5	25	38,5	
Tipo de tuberculosis	Pulmonar	99	53,2	87	46,8	0.8
	Extrapulmonar	5	55,6	4	44,4	
	si	3	18,8	13	81,3	0.04

Antes tratado con 2a línea	no	97	56,7	74	43,3	
DxMolecular	Otro	23	56,1	18	43,9	0.7
	Molecular	73	53,3	64	46,7	
RR	Otro	51	60,0	34	40,0	0.150
	RR	52	49,5	53	50,5	
MonoH	Oto	60	48,8	63	51,2	0.47
	Mono H	41	64,1	23	35,9	
XDR	Otro	98	53,8	84	46,2	0.6
	XDR	5	62,5	3	37,5	
Coinfección TB/VIH	si	12	54,5	10	45,5	0.97
	no	89	54,9	73	45,1	
Condición de Ingreso	Nuevo	75	57,7	55	42,3	0.49
	Reingreso	2	40,0	3	60,0	
	Reingreso tras pérdida en el seguimiento	6	37,5	10	62,5	
	Reingreso tras recaída	4	36,4	7	63,6	
	Reingreso tras fracaso	12	57,1	9	42,9	

	Otros previamente tratados	3	60,0	2	40,0	
--	----------------------------------	---	------	---	------	--

11. DISCUSIÓN

La tuberculosis en todas sus formas de presentación continúa siendo un problema que abarca múltiples ámbitos socioeconómicos y en salud, siendo la TB resistente un particular desafío. Nuestros datos muestran el rostro de esta enfermedad, siendo victimaria de las poblaciones vulnerables y afectando la población en edad laboral (mediana de 40 años) tal como lo describen Knut Loñnnroth y cols²⁶ sobre los determinantes sociales como factores de riesgo para el desarrollo y transmisión de la tuberculosis.

Está descrito el impacto de la etnicidad en el diagnóstico de la tuberculosis como en el estudio de Beth Gilmour y cols²⁷. Aunque los hallazgos de nuestro trabajo, tal como se muestra en la figura 4, muestran una importante frecuencia de afectación de grupos étnicos, esto podría corresponder a un sesgo de selección (ver figura 5) ya que la muestra analizada no es representativa de la población general y los datos analizados fueron recolectados de poblaciones con una representación elevada de etnicidad, particularmente población afrocolombiana.

Los datos de nuestro estudio son consistentes con la descripción de Jose Francisco Garcia-Rodriguez y cols²⁸ al encontrar la presentación pulmonar como la más frecuente y variaciones epidemiológicas en las presentaciones extra pulmonares que probablemente se correlacionan con la presencia de otros factores de riesgo no evaluados en este trabajo.

Aún existen limitaciones para el diagnóstico temprano de la enfermedad. A pesar de las recomendaciones de la OMS, el uso de pruebas rápidas moleculares como diagnóstico inicial en 2021 solamente fue del 38% de los 6.4 millones de personas diagnosticadas²⁹. En nuestro estudio las pruebas moleculares fueron utilizadas como diagnóstico en un 72% (Ver figura 7) lo que nos sitúa en un buen panorama con respecto a la aplicación de estos elementos diagnósticos, y motiva a continuar en el esfuerzo de lograr la meta de realizar al menos una prueba molecular rápida sensible con identificación de resistencia a Rifampicina a todo caso sospechoso de TB, situación que en nuestra cohorte se presentó en un 80.2% (utilizadas como diagnóstico + utilizadas como método de identificación de resistencia).

Como se consigna en el reporte global para la tuberculosis de la OMS en el 2022, la tasa de éxito en global es del 86%²⁹. Sin embargo, cuando se analiza en detalle las bases de datos regionales y se estudian estos datos de forma individualizada el panorama parece más desesperanzador, lo cual puede estar en relación a datos extremos de distribución con locaciones dentro de las metas establecidas y otras muy apartadas de ellas, como encontramos en nuestra cohorte.

Hallamos relación estadísticamente significativa entre la exposición previa a fármacos de segunda línea y condiciones de egreso no exitosas (ver tabla 10), lo cual guarda relación con las buenas prácticas en el manejo de la tuberculosis, particularmente la elección de un adecuado régimen de tratamiento¹⁹ y consecuentemente denota la necesidad de la adherencia a recomendaciones establecidas por los expertos referentes internacionales.

La cifra global de pacientes previamente tratados oscila entre 12 y 29%³⁰. En nuestro estudio encontramos cifras mucho menores que las reportadas por la OMS que podrían

corresponder a un subregistro relacionado con la cantidad de casos sin dato (89% para exposición previa a primera línea y 4% a segunda línea), lo que evidencia un área de incertidumbre respecto al potencial efecto del manejo previo con primera línea en tb resistente.

La OMS estableció una meta de éxito terapéutico del 90% para 2030¹, que contrasta de forma muy llamativa con nuestro hallazgo de éxito del 33,4% (ver figura 8); exponiendo una realidad en la que imperan esfuerzos adicionales en materia de desarrollo programático e implementación de mejoras en el programa nacional de manejo de tuberculosis.

Nuestro estudio no encontró relación entre la coinfección TB/VIH y egresos no exitosos (ver tabla 10) probablemente relacionados con el subregistro previamente descrito.

En síntesis, logramos encontrar una relación entre el incumplimiento de uno de los parámetros que componen las recomendaciones de “buenas prácticas” en el manejo de la TB resistente como es la ***adecuada elección del esquema terapéutico acorde al perfil de resistencia*** (manifiesto en la exposición previa a fármacos de segunda línea) y desenlaces no favorables, dado que el egreso exitoso de los casos expuestos previamente a segunda línea fue menor (N=3, 18.8%) respecto a casos sin exposición previa a segunda línea (N= 97, 56.7%) con una $p=0.004$; Haciendo manifiesta la necesidad de adherir estrictamente los programas a las denominadas buenas prácticas en manejo de TB para disminuir los casos de resistencia encontrados.

Una de las grandes limitantes encontradas en nuestro estudio fue el manejo de las bases de datos oficiales que limitó en gran medida la obtención de datos, reduciendo considerablemente el número de casos analizables por ausencia de registros completos.

Finalmente, resulta vital articular los esfuerzos en materia de manejo programático de tuberculosis a fin de generar un impacto que permita acercarnos a los objetivos establecidos Internacionalmente. Como parte de este esfuerzo, proveemos mediante el presente estudio de datos que permiten objetivar puntos de mejora en los programas nacionales.

12. CONCLUSIONES

1. La TB resistente en nuestra cohorte afecta población en edad laboral (Media 40 años).
2. El test diagnóstico más utilizado fueron las pruebas rápidas moleculares (72%).
3. Hay avances en buenas prácticas: 80,6% de casos con pruebas rápidas moleculares.
4. El manejo previo con segunda línea se asocia a condiciones de egreso NO exitosas.
5. Se requieren mejoras sustanciales en términos de Gestión de datos.
6. Pese al subregistro, estamos muy por debajo de la meta internacional de egreso exitoso (33,4% vs 90%).

13. IMPACTOS ESPERADOS

Producir evidencia respecto al manejo de TB resistente en el Cauca y los municipios de Buenaventura y Cartagena que permitan adoptar medidas de mejora tanto a nivel asistencial como operativo y programático en estas regiones y que deriven en estrategias destinadas a mejor control y tratamiento de TB FR en el país.

MECANISMOS DE DIVULGACIÓN Y LOS RESULTADOS DEL PROYECTO

Los resultados y esta recopilación y análisis situacional preliminar se publicarán en el boletín de la secretaria Departamental de Salud del Cauca y en una revista de salud de circulación nacional indexada, acorde con los contenidos del estudio.

PROPIEDAD INTELECTUAL

La propiedad intelectual de este proyecto pertenece al grupo de investigación de tuberculosis de la Universidad del Cauca, a los programas de control de TB de los departamentos y/o ciudades participantes y a los otros coautores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Programme GT. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2021 [citado el 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- ² Programme GT. Global tuberculosis report 2022 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [citado el 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
- ³ 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 [Internet]. 2017;53(9):501–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006>
- ⁴ World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. WHO South-East Asia regional progress towards the 2023 UN High-Level Meeting targets and 2025 milestones towards ending TB: challenges and opportunities. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2022.
- ⁵ Dilia Fontalvo Rivera DGC. Genes del Mycobacterium tuberculosis involucrados en la patogenicidad y resistencia a antibióticos durante la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de santander. el 11 de julio de 2014;28(1):39–51.
- ⁶ Global Plan to end TB [Internet]. Stoptb.org. [citado el 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.stoptb.org/advocate-to-endtbglobal-plan-to-end-tb>
- ⁷ Gamez MJ. Objetivos y metas de desarrollo sostenible [Internet]. Desarrollo Sostenible. 2015 [citado el 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
- ⁸ Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. Indian J Tuberc [Internet]. 2019;66(4):520–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.11.005>.
- ⁹ World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020.
- ¹⁰ Gov.co. [citado el 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/comportamiento-tuberculosis-2020.pdf>
- ¹¹ Theunion.org. [citado el 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/Lineamientos-Manejo-clinico-TB-MDR.pdf>
- ¹² Gov.co. [citado el 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2022_Boletín_epidemiologico_semana_11.pdf
- ¹³ Arias M F, Herrera M T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev chil enferm respir [Internet]. 2016;32(4):254–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482016000400007>
- ¹⁴ Shah M, Paradis S, Betz J, Beylis N, Bharadwaj R, Caceres T, et al. Multicenter study of the accuracy of the BD MAX multidrug-resistant tuberculosis assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex and mutations associated with resistance to

rifampin and isoniazid. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(5):1161–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz932>

¹⁵ Svensson E, Folkvardsen DB, Rasmussen EM, Lillebaek T. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in pulmonary and extrapulmonary samples with the FluoroType MTBDR assay. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(10):1514.e1-1514.e4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.020>

¹⁶ Howlett P, Nabeta P, Tukvadze N, Schumacher SG, Denkinge CM. Retrospective diagnostic accuracy study of Abbott RealTime MTB against Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and susceptibility to rifampin and isoniazid treatment. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2021;9(1):e0013221. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/Spectrum.00132-21>

¹⁷ Some of which are already available through expanded-access programs [Internet]. Seq.es. [citado el 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/29/sup1/8gomez.pdf>

¹⁸ Sacks LV, Behrman RE. Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective. *Tuberculosis (Edinb)* [Internet]. 2008;88 Suppl 1:S93-100. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-9792\(08\)70040-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-9792(08)70040-4)

¹⁹ Tato M, de la Pedrosa EG-G, Cantón R, Gómez-García I, Fortún J, Martín-Davila P, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2006;28(1):75–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.02.011>

²⁰ Ignatius EH, Dooley KE. New drugs for the treatment of tuberculosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2019;40(4):811–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2019.08.001>

²¹ Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;360(23):2397–405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808427>.

²² Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate use

of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis* [Internet].

2015;60(2):188–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu786>

²³ Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet].

2012;366(23):2151–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112433>.

²⁴ Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med* [Internet].

2009;68(12):2240–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041>.

²⁵ Gilmour B, Xu Z, Bai L, Alene KA, Clements ACA. The impact of ethnic minority status on tuberculosis diagnosis and treatment delays in Hunan Province, China. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022;22(1):90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07072-4>

²⁶ García-Rodríguez JF, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial

Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011;29(7):502–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.005>

²⁷ Gilmour, B., Xu, Z., Bai, L., Alene, K. A., & Clements, A. C. A. (2022). The impact of ethnic minority status on tuberculosis diagnosis and treatment delays in Hunan Province, China. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07072-4>

²⁸ García-Rodríguez, J. F., Álvarez-Díaz, H., Lorenzo-García, M. V., Mariño-Callejo, A., Fernández-Rial, Á., & Sesma-Sánchez, P. (2011). Extrapulmonary tuberculosis: Epidemiology and risk factors. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(7), 502-509. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.005>

²⁹ World Health Organization. (2022). Global tuberculosis report 2022. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752>

³⁰ World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2022). WHO South-East Asia regional progress towards the 2023 UN High-Level Meeting targets and 2025 milestones towards ending TB: Challenges and opportunities. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/361162>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA
ALCALDÍA DEL DISTRITO ESPECIAL INDUSTRIAL, PORTUARIO, BIODIVERSO Y
ECOTURISTICO DE BUENAVENTURA
NIT. 890.399.045-3
DESPACHO ALCALDE



0100-308-2020
Buenaventura, 30 de julio de 2020

Doctor:
WILLIAM GONZALEZ
Jefe del Departamento de medicina interna
Universidad del Cauca.

Ref. Respuesta Invitación participación en estudio Tuberculosis Farmacoresistente - Distrito
Buenaventura.

Cordial Saludo,

La presente va dirigida a usted con el ánimo de agradecer la invitación para que el Distrito de Buenaventura haga parte del grupo de investigación, sobre la **"APLICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS EN EL MANEJO DE TUBERCULOSIS FARMACORESISTENTE 2014 a 2018"** y del cual nos interesa hacer parte, por esta razón he designado a la doctora Francy Esther Cándelo Murillo, quien si se desempeña como Secretaria de salud del Distrito y la Subdirectora de prestación de servicios de Salud, la Señora Olga Murillo a ser las personas destinadas para que participaran de tan importante estudio.

Los respectivos datos se relacionan a continuación.

Francy Esther Cándelo Murillo
Secretaria de salud
Teléfono 3156467000
Correo: salud@buenaventura.gov.co

Olga Murillo
Subdirectora de prestación de servicios de Salud
Teléfono: 313 7313484
Correo: sub_saludpublica@buenaventura.gov.co

Cordialmente;

VICTOR HUGO VIDAL P.
Alcalde Distrital de Buenaventura

Centro Administrativo Distrital Calle 2ª Cra. 3ª, Piso 8 Código Postal 7645
PBX: 57 (2) 2405400 Ext. 1001
www.buenaventura.gov.co
alcalde@buenaventura.gov.co



Fecha: 28 de noviembre de 2022

Doctor
William Gonzales
Departamento de Medicina Interna
Universidad del Cauca
minterna@unicauca.edu.co

Cordial saludo,

Por medio de esta, desde la Secretaría Departamental de Salud del Cauca- Programa Departamental de Tuberculosis, confirmamos nuestra participación en la propuesta denominada ***“Aplicación de buenas prácticas en el manejo de TB FR”***, estudio adelantado por el departamento de medicina interna del programa de medicina de su institución.

Las horas de dedicación a este proyecto será de 5 horas semanales, por el clínico del programa departamental de TB o quien se designe para tal fin, el cual actuará como coinvestigador externo y enlace para todo lo que se requiera hasta completar el objetivo del proyecto: *“Determinar la aplicación de buenas prácticas en el manejo de TB FR en Antioquia, Medellín, Cauca, Santander, Buenaventura, Bogotá DC, Cali, Cartagena, Cúcuta, Atlántico, Barranquilla y Amazonas y su relación con la condición de egreso, durante los años 2014 a 2020”*

Para efectos de esta participación no hay contrapartida.

Nombre del Contacto Kelly Yoana Tello Hoyos – Profesional Especializada del Proceso de Gestión de Salud Pública e Intervenciones Colectivas a través del siguiente correo: Kelly.tello@cauca.gov.co y móvil: 3002151226

Agradeciendo la oportunidad de participar en esta propuesta de país, que apunta a mejorar nuestra respuesta a la Tuberculosis Farmacoresistente y contribuir a lograr cero enfermedad, muertes y sufrimiento en nuestra región.

Kelly Yoana Tello Hoyos
Profesional Especializada – PGSP-IC
Secretaría de Salud Departamental del Cauca

CC
Regina Victoria Plaza
rvplaza@unicauca.edu.co,
Telefono:3007829404
Directora Grupo de Investigación en TB

Juan pablo Valencia Quivano
jpvalencia@unicauca.edu.co

Proceso Gestión de la Salud Pública y de Intervenciones
colectivas Calle 5 # 15-57 Barrio Valencia
Tel: 8209601 - 8219423
www.cauca.gov.co www.saludcauca.gov.co





Doctor
WILLIAM GONZALES
Departamento de Medicina Interna
Universidad del Cauca
minterna@unicauca.edu.co

Fecha: 16 de junio de 2022

Cordial saludo

Por medio de esta, desde la Departamento administrativo de salud de Cartagena DADIS, confirmamos nuestra participación en la propuesta denominada ***“Aplicación de buenas prácticas en el manejo de TB FR”***, estudio adelantado por el departamento de medicina interna del programa de medicina de su institución.

Las horas de dedicación a este proyecto será de 5 horas semanales, por el clínico del programa de control y prevención de Tuberculosis, el cual actuará como coinvestigador externo y enlace para todo lo que se requiera hasta completar el objetivo del proyecto: ***“Determinar la aplicación de buenas prácticas en el manejo de TB FR en Antioquia, Medellín, Cauca, Santander, Buenaventura, Bogotá DC, Cali, Cartagena, Cúcuta, Atlántico, Barranquilla y Amazonas y su relación con la condición de egreso, durante los años 2014 a 2020”***

Para efectos de esta participación no hay contrapartida.

Nombre del Contacto: **DR. SANTIAGO FADUL PEREZ**, a través de los siguientes correos: sefadulp@cartagena.gov.co santiagoofadul@hotmail.com y móvil: 3106320244

Agradeciendo la oportunidad de participar en esta propuesta de país, que apunta a mejorar nuestra respuesta a la Tuberculosis Farmacorresistente y contribuir a lograr cero enfermedad, muertes y sufrimiento en nuestra región.

Santiago Elías Fadul Pérez
Líder Programa Tuberculosis DADIS- Cartagena

Copia:
Dra. Regina Victoria Plaza rvplaza@unicauca.edu.co, móvil 3007829404 Directora Grupo de Investigación en TB
Dr. Juan pablo Valencia Quivano jpvalencia@unicauca.edu.co

Alcaldía Distrital de Cartagena de Indias - Bolívar

Centro Diag. 30 # 30 - 78 Plaza de la Aduana.
(57) + (5) 6411370 - Línea Gratuita: 018000 415 393.
alcalde@cartagena.gov.co / atencionalciudadano@cartagenagov.co

