



ASOCIACIÓN ENTRE LAS PRINCIPALES COMORBILIDADES EXISTENTES EN PERSONAS MAYORES DE 50 AÑOS QUE CONSULTAN EN LAS UBAS DE IMSALUD PUENTE BARCO LEONES, COMUNEROS Y LA LIBERTAD CON HEPATOTOXICIDAD SECUNDARIA AL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN CÚCUTA DURANTE LOS AÑOS 2014-2016

Clavijo, R.¹, Urrego, M.¹ & Moreno¹, Villamizar, S.²

1. Estudiantes de Medicina de la Universidad de Pamplona
2. Médico especialista en Medicina Interna y Geriatria

Resumen

La tuberculosis, una epidemia vivida en nuestro país, cuya sintomatología es tos y expectoración persistente por más de 15 días, se diagnostica por BK de esputo y cultivo. El tratamiento antituberculoso consiste en etambutol, rifampizina, isoniacida y la pirazinamida, los tres últimos documentan hepatotoxicidad, manifestada con aumento de las transaminasas séricas 5 veces o sintomatología presente con aumento de transaminasas 3 veces, esta indica la suspensión de la terapia farmacológica. La Fase inicial 2 meses con H, R, Z y E, con unidosis diaria y la fase de continuación 4 meses con H y R, con terapia intermitente de 3 tomas por semana en días no consecutivos. El estudio es de corte transversal, población estudio de 78 personas mayores de 50 años con comorbilidades diagnosticadas de tuberculosis. La variable dependiente es la presencia de hepatotoxicidad y la independiente son principales comorbilidades en el adulto mayor de 50 años, la cual se haya presente con una prevalencia del 0,13 de los casos estudiados, la comorbilidad que más se asocio fue el VIH con OR:1,8, donde la tuberculosis y el tratamiento antituberculosos no causan hepatotoxicidad a menos que este la comorbilidad sobregregada, le siguen las Dislipidemias, el EPOC y la Diabetes Mellitus Tipo 2. Ha de tenerse en cuenta que uno de los estudios más significativos en el área, “Kim, et al, 2013” demuestra que las personas mayores de 50 años con comorbilidades tendían a tener hepatotoxicidad más frecuente que los que no las padecían (14% vs. 7%, $p = 0,09$)” ,(…) orientan que, en el adulto mayor se presenta más casos hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculoso.



PALABRAS CLAVE: Tratamiento antituberculoso, hepatotoxicidad, comorbilidades

Abstract:

Tuberculosis is a living epidemic in our country, whose symptomatology is cough and expectoration for more than 15 days, it's diagnosis can be made by BK sputum and culture. Antituberculosis treatment consists of ethambutol, rifampazine, isoniazid and pyrazinamide, the last three are listed as hepatotoxic, it can be manifested as the increase of 5 times of transaminases without symptomatology and the increase of 3 times of transaminases when the symptomatology is present, this indicates the suspension of pharmacological therapy. The initial phase comprises 2 months with H, R, Z and E, with daily unit dose and the continuation phase 4 months with H and R, with intermittent therapy of 3 doses per week on non-consecutive days. The study is cross-sectional, a population study of 78 people aged over 50 years with diagnosed comorbidities besides the diagnosis of tuberculosis. The dependent variable is the presence of hepatotoxicity and the independent are the main comorbidities in the adult older than 50 years, hepatotoxicity is present with a prevalence of 0.13 of the cases studied, the comorbidity which is most associated is HIV with OR: 1,8, where tuberculosis and antituberculosis treatment do not cause hepatotoxicity unless this over-aggregated comorbidity is followed by Dyslipidemias, COPD and Type 2 Diabetes Mellitus. It should be noted that one of the most significant studies in the area, "Kim, Et al, 2013 "shows that people older than 50 years with comorbidities tended to have hepatotoxicity more frequently than those who did not (14% vs. 7%, $p = 0.09$)", (...) The older adult presents more cases hepatotoxicity secondary to antituberculosis treatment.

KEY WORDS: Antituberculosis treatment, hepatotoxicity, comorbidities



INTRODUCCION

La tuberculosis es una epidemia vivida en nuestro país tanto así que en la semana epidemiológica 48 del 2016 han ingresado ante el SIVIGILA 12.658 casos confirmados de tuberculosis de todas las formas de los cuales el 83,4 % pertenecen a la forma pulmonar. Esta patología es una de las principales causas de morbimortalidad en nuestra población, a pesar de los grandes esfuerzos por conocer todas las encrucijadas de su tratamiento, este aún tiene sus falencias (García, R., 2003); y la vejez, además de ser un factor de riesgo importante junto con las comorbilidades que se le añaden, se ha convertido en un gran desafío clínico a la hora de implementar una terapia antituberculosa eficaz y adecuada, debido a los efectos secundarios que traen consigo los medicamentos implementados en esta.

“El tratamiento antituberculoso consiste en etambutol, rifampizina, isoniacida y pirazinamida” (García, R., 2003). Uno de los principales efectos nocivos, como “consecuencia del tratamiento antituberculoso, es el daño a nivel hepático”, (Gómez, Agudelo, Berrouet & Escobar, 2008) que aunque poco a poco se han ido incrementando los estudios sobre la hepatotoxicidad por terapia antituberculosa, no se han enfatizado tanto en la población de mayor de 50 años, la cual está más

predispuesta al contagio de tuberculosis porque en ellos la respuesta inmunitaria esta disminuida y además presenta una mayor carga de comorbilidades, lo que dificulta el manejo y la implementación de un buen tratamiento, por ello este estudio busca dar a conocer los niveles de hepatotoxicidad y su relación con las comorbilidades existentes en personas mayores de 50 años, que podrían ser más elevados, dependiendo de la patología de base, ya que pocos estudios han especificado la relación de las comorbilidades con la presentación y gravedad de la hepatotoxicidad.

Aunque estudios previos han demostrado que “la hepatotoxicidad producida por el tratamiento antituberculoso se encuentra relacionada con las enfermedades preexistentes”, (Kim, et al, 2013), aun se requiere identificar esta correlación en personas mayores de 50 años, ya que en este entorno no se cuenta con mucha información por falta de investigación en el área, y así a la hora de tomar decisiones terapéuticas, estas sean lo suficientemente flexibles para conservar la calidad de vida del paciente.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por la *M. tuberculosis*, cuya principal vía de entrada al organismo es a través de las



vías respiratorias y el principal órgano afectado, es el pulmón. En la primoinfección se afectarán los lóbulos medio e inferior de este órgano, en donde los fagocitos mononucleares activados incitan la formación de granulomas con la activación eventual de las células T; lo que conduce a la aparición de respuestas de hipersensibilidad, que están asociadas, en el contexto clínico, con una reactividad cutánea positiva al antígeno de tuberculina de dosis estándar (Thomas & Rajagopalan, 2001).

La reactivación de la tuberculosis (secundaria) se asocia con la licuefacción del granuloma y ruptura en los sistemas bronco alveolar y vasculares, esto ocurre generalmente en el lóbulo superior del pulmón. Lo anterior se ha asociado a la desregulación inmune que juega un importante papel en el recrudecimiento de la infección previa, especialmente en las personas de edad avanzada. Sin embargo, otros factores contribuyen a aumentar el riesgo de reactivación de la infección, como las enfermedades asociadas con la edad tales como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, la insuficiencia renal crónica (Thomas & Rajagopalan, 2001).

Se calcula que una tercera parte de la población mundial tiene tuberculosis latente; es decir, están infectadas por el

bacilo, pero sin sintomatología y sin la capacidad de transmitir la enfermedad, pero tienen riesgo a lo largo de la vida de enfermar de tuberculosis en un 10%. Sin embargo, este riesgo es mucho mayor para las personas cuyas respuestas inmunitarias están disminuidas, como ocurre en la población del adulto mayor (OMS, 2015), e incluso su presentación puede variar hecho que se prestaría para confusiones con otras patologías (Thomas & Rajagopalan, 2001).

Se considera que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es latente cuando la persona no presenta signos o síntomas de enfermedad, pero tiene en su organismo bacilos tuberculosos vivos, siendo la primoinfección tuberculosa a menudo asintomática. Pero existen individuos en los que la inmunidad específica es insuficiente para evitar el desarrollo de la enfermedad como sucede en la población de edad avanzada (Fernández, et al, 2010).

Los síntomas más característicos de la tuberculosis pulmonar son la tos y expectoración persistente por más de 2 semanas. A las personas con estos síntomas se les llama sintomáticos respiratorios (SR). Otras manifestaciones pueden ser pérdida de peso, febrícula, sudores nocturnos, cansancio físico y dolores de tórax (OMS, 2015).



Para el diagnóstico de la infección por tuberculosis existen varias pruebas entre ellas, la prueba de la tuberculina que a pesar de que, muchos de sus resultados den falsos negativos, es esencial que todas las personas mayores que se someten a una prueba de la tuberculina (con el método estándar de Mantoux, usando 5 unidades de PPD, en el que los resultados se leen 48-72 h después de la aplicación) volver a ser analizados dentro de 2 semanas después de un negativo respuesta (induración de <10 mm) se mide, para asegurar que se reconoce una reacción potencialmente de falsos negativos (Thomas & Rajagopalan, 2001).

Una respuesta positiva a la prueba de tuberculina es una induración mayor de 10 mm, y en personas VIH positivo de 5 mm (Fernández, et al, 2010), además de la presencia de manifestaciones clínicas y signos radiológicos sugestivos de tuberculosis, pueden indicarnos la presencia de una infección latente en el paciente que en inmunosuprimidas es necesario comenzar una terapia antituberculosa preventiva (Thomas & Rajagopalan, 2001).

Aunque es necesario aclarar que se presenten falsos positivos debido a la sensibilización del sistema inmune causada por la administración previa

de la vacuna BCG o de la exposición a micobacterias no tuberculosa, una serie de estudios prospectivos demostraron que en las personas vacunadas quince o más años antes de la prueba, la vacunación previa no influyó en el porcentaje de positividad, por ello esta prueba en nuestra población a estudiar si es confirmatoria porque la población adulta mayor cumple con este requisito (Fernández, et al, 2010).

El examen de esputo para *M. tuberculosis*, mediante baciloscopia en la cual la coloración de Ziehl-Neelsen es la más utilizada y el cultivo, está indicado para todos los pacientes que tienen síntomas pulmonares y / o cambios radiológicos compatibles con tuberculosis y que no han sido tratados con quimioterapia antituberculosa (Thomas & Rajagopalan, 2001). Según la situación epidemiológica, entre un 65% y 80% de los enfermos adultos con TB pulmonar pueden ser diagnosticados por esta técnica (Fernández, et al, 2010).

La hepatotoxicidad por medicamentos antituberculosos se manifiesta con el aumento de las transaminasas en suero a 5 veces los niveles normales o la presencia de síntomas con un aumento de transaminasas de 3 veces sobre el valor normal, son indicaciones de suspensión de los fármacos antituberculosos hepatotóxicos y hasta



la fecha no se ha encontrado un mejor tratamiento al respecto (Gómez, Agudelo, Berrouet & Escobar, 2008).

Dado que la infección por M. tuberculosis obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado, que incluya como mínimo tres medicamentos, es importante considerar que ello aumenta el riesgo de toxicidad hepática, por ello cabe resaltar la indicación de función hepática previamente al tratamiento y para control cada 4 a 6 semanas. (Gómez, Agudelo, Berrouet & Escobar, 2008)

La Fase inicial es de 2 meses con H, R, Z y E, se usa una dosis diaria en la que se toman HRZE, y en la fase de continuación que son 4 meses con H y R, se podría implementar una terapia farmacológica en forma diaria o una intermitente que consiste en tomar 3 veces por semana en días no consecutivos a una dosis de 2HRZE / 4H3R (Fernández, et al., 2010).

La duración de la fase 1 es de 2 meses en forma diaria, correspondiendo a 60 con descanso el domingo 56 tomas diarias (meses 1 y 2).

Si el resultado de la baciloscopia de esputo al final del segundo mes es positivo (sospecha de fracaso de tratamiento), se realizar cultivo y prueba de sensibilidad (PS). Con estos

resultados se tomará la determinación de reformular o no el esquema de tratamiento de continuación (Fernández, et al., 2010).

En la fase de continuación H + R, en forma diaria, durante 4 meses corresponden a 112 tomas en total y en forma intermitente de 3 veces por semana en días no consecutivos durante 4 meses serian un total de 48 tomas (Fernández, et al., 2010).

El control bacteriológico se hace de la muestra de esputo de cada paciente al segundo, cuarto y sexto mes de tratamiento. Si la baciloscopia del cuarto mes es positiva, debe solicitarse una baciloscopia de control adicional al quinto mes de tratamiento. Si ésta baciloscopia adicional del quinto mes resulta negativa, se continúa el tratamiento hasta completar las dosis corrientes del esquema. Si la baciloscopia del quinto mes es positiva se considera como fracaso. No es necesaria la baciloscopia de vigilancia luego del egreso por curación (Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, 2000)

MATERIALES Y METODOS

El presente estudio es Observacional Descriptivo de Corte Transversal (2 años). La población blanco son las personas diagnosticadas con



tuberculosis pulmonar que a nivel departamental se reportan 335 anualmente de la cual el 75,75 % son de la ciudad de Cúcuta siendo un total de 254 personas y de estas se toma el 30,9 % que corresponde a Personas mayores de 50 años diagnosticadas con tuberculosis dando un resultado de 78 personas que es la muestra tomada de los cuales solo 15 cumplieron con los criterios de inclusión, estos datos fueron tomados de la semana epidemiológica 48 del año 2016 del SIVIGILA.

Los Criterios de inclusión fueron Vivir en la ciudad de Cúcuta, Consultar en los centros de salud La Libertad, Comuneros, Puente Barco Leones, Personas mayores de 50 años diagnosticados con Tuberculosis a través de las pruebas diagnósticas: Baciloscopia de esputo, PCR o Cultivo, Presencia de Comorbilidades, Tratamiento antituberculoso HR + HRZE implementado, Prueba de transaminasas realizada. Los Criterios de exclusión son Pacientes con limitación cognitiva y Pacientes que no puedan completar el estudio (no estén establecidos en la ciudad).

Las variables estudiadas fueron la Dependiente presencia de hepatotoxicidad y la Independiente Presencia de comorbilidades en el adulto mayor de 50 años, estas fueron

confirmadas de la siguiente manera: Presencia de hepatotoxicidad como el nivel de elevación de las transaminasas ya sea cinco veces por encima de lo normal sin síntomas o de tres veces con síntomas, para la determinación de existencia de comorbilidades se tomó de la información de la historia clínica de los pacientes previa autorización, de la siguiente forma Hipotiroidismo su diagnóstico es a través de la medición de las concentraciones de la TSH Y T4 libre en muestras de sangre, Epoc la clínica del paciente consistente en tos con producción de esputo y disnea con el ejercicio, la radiografía en la que se observan bullas, borramiento del trama vascular, hiperlucidez y aplanamiento del diafragma, la espirometria en la que se encuentra disminuida la función pulmonar; y la medición de gases arteriales y oximetría que nos ayuda a detectar la hipoxemia en el paciente, HTA Mediciones de presión arterial elevadas dos veces ambulatoriamente >120/80, DM mellitus La presencia de sintomatología común que son polífaga, polidipsia, poliuria y perdida o ganancia de peso sumados a concentraciones de glicemia al azar mayores de 200 mg/dl, glucosa plasmática en ayunas mayor a 126 mg/dl y la glucosa plasmática durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa a las dos horas mayor de 200 mg/dl, Dislipidemia su diagnóstico es a través de los valores de triglicéridos mayores a 400 mg/dl, colesterol mayor



de 200 mg/dl LDL mayor a 100 mg/dl y HDL menor a 40 mg/dl, IRC Su diagnóstico es a través de los valores de triglicéridos mayores a 400 mg/dl, colesterol mayor de 200 mg/dl LDL mayor a 100 mg/dl y HDL menor a 40 mg/dl, Artritis Reumatoide Su diagnóstico se hace realizando laboratorios como los niveles de factor reumatoideo tipo IgM, estudiando el recuento leucocitario del líquido sinovial que la mayoría de las veces se haya por encima de 5000 cel/U3 y por estudios imagenológicos como la radiografía simple, Desnutrición La albumina por debajo de 3.5 gr/ dl , el conteo linfocitario menor a 1500 cel / mm³ o IBM por debajo de 18,5.

RESULTADOS

Se han estudiado 130 Historias Clínicas de las cuales 15 han cumplido con los criterios requeridos para el estudio.

Se establece la presencia de hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculoso en personas mayores de 50 años dando una prevalencia del 0,13 de los casos estudiados. Además, se encuentra que los pacientes mayores de 50 años que presentan hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculoso son VIH reactivos. (Figura 1)

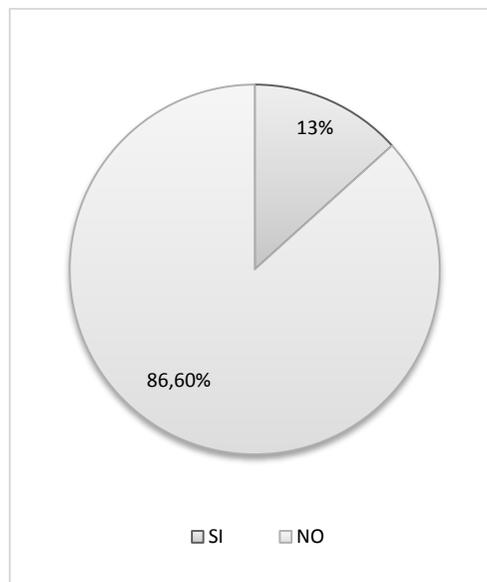


Figura 1: Presencia de Hepatotoxicidad Secundaria al Tratamiento Antituberculoso en Personas Mayores de 50 años. (Gelvez & Urrego, 2017).

Para hallar la asociación entre las comorbilidades y la presentación de hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculoso en personas mayores de 50 años se calcula el Odds Ratio con el Análisis estratificado utilizando el procedimiento de Mantel-Haenszel que muestra que la que mayormente se asocia es el VIH con un OR: 1,8, donde la tuberculosis y el tratamiento antituberculosos no causan hepatotoxicidad a menos que este la comorbilidad sobre agregada.

Tabla 10
Asociación entre las comorbilidades con la Hepatotoxicidad Secundaria al Tratamiento Antituberculoso en Personas Mayores de 50 años.

Comorbilidades	Número de pacientes	Razón de Prevalencia
Diabetes Mellitus Tipo 2	5	0
Hipertensión Arterial	8	0
VIH	2	1,8
Desnutrición	6	0
Dislipidemias	3	0
Hipotiroidismo	2	0
Artritis Reumatoide	2	0
EPOC	2	0
Insuficiencia Renal Crónica	2	0

El dato anterior nos permite conocer que la comorbilidad que influye en la presentación de hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculoso en los pacientes mayores de 50 años es el VIH, el cual se presenta en dos 2 por cada 15 pacientes.

Los niveles de las transaminasas fueron variados entre las comorbilidades estudiadas (Figura 2). demuestra los datos obtenidos comparando los promedios de las transaminasas en cada una de las comorbilidades de la población mayor de 50 años en tratamiento antituberculoso estudiada, quienes

tienden a elevar más las transaminasas fueron el VIH en primer lugar y el más importante luego las Dislipidemias, el EPOC y la Diabetes Mellitus Tipo 2. Además, cabe resaltar que en estas patologías la TGP en estas alcanzo niveles iguales o superiores que la TGO hecho que amerita ser profundizado en estudios posteriores.

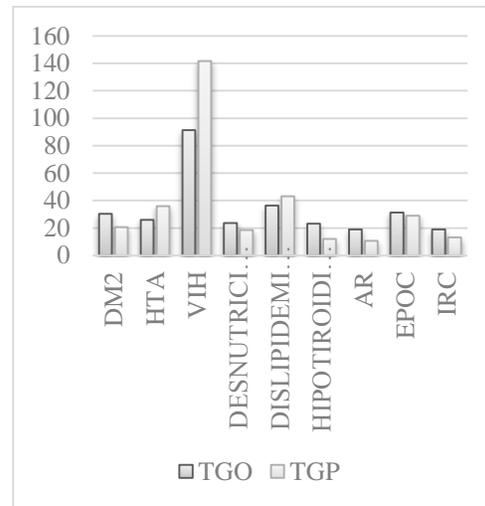


Figura 2: Niveles de Transaminasas según las comorbilidades existentes en personas mayores de 50 años en Tratamiento Antituberculoso. (Gelvez & Urrego, 2017).

DISCUSION

En el estudio se asocia la presencia de hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculoso en personas mayores de 50 años, como estudios lo han



demostrado los medicamentos usados en esta patología favorecen el fenómeno de toxicidad que es debido a la inducción de la isoenzima 2E1 del Citocromo P 450, encontrando así una prevalencia del 0,13 de los casos estudiados (2/15 personas).

Ha de tenerse en cuenta que uno de los estudios más significativos en el área, “Kim, et al, 2013” demuestra que las personas mayores de 50 años con comorbilidades tendían a tener hepatotoxicidad más frecuente que los que no las padecían (14% vs. 7%, $p = 0,09$)” ,(...) orientan que, en el adulto mayor se presenta más casos hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculoso y segundo que las comorbilidades existentes en esta población, podrían estar relacionadas con niveles de hepatotoxicidad aumentados, estadísticas que se correlacionan con las encontradas en el estudio.

Además, se presenta el hecho que los pacientes mayores de 50 años que presentaron hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculosos son VIH reactivos por ello en la (Figura 3) comparamos el promedio de las transaminasas de la primera toma de control en los pacientes VIH reactivos con los no reactivos, demostrando así que es la comorbilidad que más se asocia al cuadro de toxicidad hepática. En los

promedios de las transaminasas los resultados obtenidos son en los casos VIH REACTIVOS TGO: 91,3 - TGP: 141,75 y las otras comorbilidades TGO: 25,5 - TGP: 22,6. El dato anterior también se analizó estadísticamente hallando la razón de prevalencia donde la mayor asociación se encuentra en el VIH con una OR:1,8 (2/25 personas mayores de 50 años con tratamiento antituberculosos), donde la tuberculosis y el tratamiento antituberculosos no causan hepatotoxicidad a menos que este la comorbilidad sobre agregada.

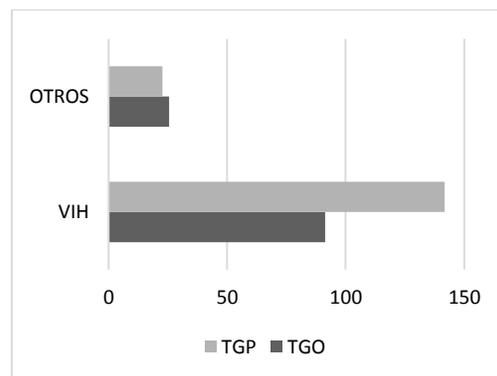


Figura 3: Comparación entre el Valor Promedio de las Transaminasas del VIH con otras Comorbilidades en personas mayores de 50 años en tratamiento antituberculoso (Gelvez & Urrego, 2017).

De los promedios de las transaminasas estudiadas en cada una de las comorbilidades de la población mayor de 50 años en tratamiento



antituberculoso, tienden a elevar más las transaminasas son el VIH en primer lugar y el más importante, luego las Dislipidemias, el EPOC y la Diabetes Mellitus Tipo 2. (Figura 2). Cabe resaltar que en estas patologías la TGP alcanzan niveles iguales o superiores que la TGO hecho que amerita ser profundizado en estudios posteriores.

Como ya lo mencionamos la infección por *M. tuberculosis* obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado y es importante considerar que ello aumenta el riesgo de toxicidad hepática, por ello la indicación de función hepática previamente al tratamiento y para control cada 4 a 6 semanas, este es el protocolo establecido. Pero se ha encontrado en el estudio que estos controles no se realizan tal y como lo dictan en las guías de manejo, de 130 historias clínicas estudiadas de personas mayores de 50 años en tratamiento antituberculoso solo en 15 se encuentran las pruebas de transaminasas al iniciar el tratamiento y de estas solo a 4 se les realiza un segundo control. Los datos se encuentran representados en la Figura 4. Pero durante el desarrollo del estudio al encontrarse que los casos de hepatotoxicidad se presentan solo en los VIH reactivos puede que estos controles de transaminasas sean necesarios solo en esta población, por lo que se necesita que futuras

investigaciones aclaren esta hipótesis y se evite la realización de pruebas innecesarias reduciendo así costos, esto no implica que se dejen de hacer cuando la sintomatología lo amerite debido a que en las personas mayores tienen un riesgo aumentado de toxicidad hepática.



Figura 4: Realización de las Pruebas de Transaminasas en personas mayores de 50 años en tratamiento antituberculoso (Gelvez & Urrego, 2017).

Para finalizar se encuentran que en los pacientes mayores de 50 años en tratamiento antituberculoso que reciben alguna terapia con glucocorticoides tienden a elevar las transaminasas, hecho que queda para ser profundizado.

Como dato epidemiológico de importancia 3 de 5 pacientes mayores de 50 años se han adherido a la terapia



farmacológica antituberculosa y 2 de 8 en estos pacientes desarrollan tuberculosis multiresistente.

CONCLUSIONES

Se evidencia la presencia de hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antituberculoso en personas mayores de 50 años que consultan en las UBAS de Imsalud, puente barco leones, la libertad y comuneros; con una prevalencia de 0.13.

El VIH es la comorbilidad que cumple con los criterios para el diagnóstico de hepatotoxicidad, por la terapia antituberculosa; con un OR: 1,8, donde la tuberculosis y el tratamiento antituberculosos no causan hepatotoxicidad a menos que este la comorbilidad sobre agregada.

El tratamiento antituberculoso aumenta el riesgo de toxicidad hepática, por ello la indicación de función hepática previamente al tratamiento y para control cada 4 a 6 semanas, este es el protocolo establecido. Pero se ha encontrado en el estudio que estos controles no se realizan tal y como lo dictan en las guías de manejo.

De los promedios de las transaminasas estudiadas en cada una de las comorbilidades de la población mayor de 50 años en tratamiento

antituberculoso, tienden a elevar más las transaminasas el VIH en primer lugar y el más importante, luego las Dislipidemias, el EPOC y la Diabetes Mellitus Tipo 2. Cabe resaltar que en estas patologías la TGP alcanzo niveles iguales o superiores que la TGO hecho que amerita ser profundizado en estudios posteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Arango, V., & Ruiz, I. (2006). Diagnóstico de los adultos mayores de Colombia. Documento de investigación de la Fundación Saldarriaga Concha. Bogotá.

Fernández, F., Coello, P., Altet, M., Cotura, M., Gálvez, M., Godoy, P., Casal, M., Viñolas, M., Ferrer, A., Giejo, M., Hernández, M., Mellado, M., Moreno, D., Navarro, J., Noguerado, A., Rigau, D., Roca, J., Ruiz, J., Santín, M., Solá, I.,... Vidal, R. (2007) Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia de Información, Evaluación i Qualitat en Salut (AIAQS) de Cataluña; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM



Nº 2007/26. Recuperado de http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf

García Ramos, R., Lado Lado, F. L., Túnez Bastida, V., Pérez del Molino Bernal, M. L., & Cabarcos Ortiz de Barrón, A. (2003, February). Tratamiento actual de la tuberculosis. In *Anales de medicina interna* (Vol. 20, No. 2, pp. 43-52). Arán Ediciones, SL. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v20n2/revision.pdf>

Gómez, U., Berruecos, Y., Mejía, M., & Toledo, I. (2008). Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos, *IATREIA*. 21(1), 41-48. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/1805/180513861005.pdf>

Instituto Nacional de Salud (2013). Lineamiento para el manejo programático de pacientes con tuberculosis Farmacorresistente. Recuperado de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-tb-farmacorresistente.pdf>

Instituto Nacional de Salud (2016). Boletín Epidemiológico Semanal Nº 48 DEL 2016.

Instituto Departamental de Salud de Norte de Santander, Comunicación Externa del comportamiento de los eventos de salud reportados ante el SIVIGILA

Kasper, D., Fauci, A., Longo, D., Braunwald, E., Hauser, S., & Jameson, J. (2010). *Harrison Principios de Medicina Interna*, 18 Edición, Editorial McGraw Hill Interamericana. México DF, 1, 1761-2416. ISBN 978-607-15-0727-3. Recuperado de http://saludesa.org.ec/biblioteca/LIBROS%20EN%20ESPA%C3%91OL/H_P_M_I_VOL1.pdf

Kim, S. Y., Lee, S. M., Yim, J. J., Yoo, C. G., Kim, Y. W., Han, S. K., & Yang, S. C. (2013). Treatment response and adverse reactions in older tuberculosis patients with immunocompromising comorbidities. *Yonsei medical journal*, 54(5), 1227-1233. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743193/pdf/ymj-54-1227.pdf>

Ministerio de Salud Argentino (2009). Guía para el equipo de salud Nro. 3 (2da. edición) ISSN 1852-1819 / ISSN 1852-219X

Ministerio de Protección social (2007). Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública Bogotá, Colombia. Programa de Apoyo a la Reforma de



Salud - PARS Ministerio de la
Protección Social - MPS ISBN: 978-
958-98220-0-5

Ministerio de Salud (2000). Manual de
normas de tuberculosis.

OMS, Tuberculosis, 2015. Recuperado
de
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>

Rosas-Carrasco, O., González-Flores,
E., Brito-Carrera, A., Vázquez-Valdez,
O., Peschard-Sáenz, E., Gutiérrez-
Robledo, L. & García-Mayo, E.
(2011). Evaluación de la comorbilidad
en el adulto mayor. Revista Médica del
Instituto Mexicano del Seguro Social,
49(2), 153-162. Recuperado de
<http://www.medigraphic.com/pdfs/ims/ims/im-2011/im112j.pdf>

Secretaria Seccional de salud y
protección social de Antioquia (2012).
LINEAMIENTOS PARA EL

MANEJO PROGRAMATICO DE
TUBERCULOSIS V LEPRO EN
ANTIOQUIA 2012, Secretaria
Seccional de Salud y Protección Social
de Antioquia. Recuperado de
<https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/38-circular000244/file>

Thomas, T. Y., & Rajagopalan, S.
(2001). Tuberculosis and aging: a
global health problem. *Clinical
Infectious Diseases*, 33(7), 1034-1039.
Recuperado de
<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/322671>

Zerbini, E. (2013). Programa Nacional
de Control de la Tuberculosis. 4ta ed. -
Santa Fe: Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias Dr.
Emilio Coni, 2013. 236 p.; 21 x 15 cm
ISBN 978-987-29970-0-7. Recuperado
de
http://www.stnba.org.ar/images/biblioteca/profesionales/normas_tecnicas_2013_tbc.pdf