

**Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos de primera línea y sus combinaciones**

Resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line antituberculosis drugs and their combinations

Fernando Javier Ruíz-Martin Leyes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4689-046x>

Laura Arzuza Ortega<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4986-8356>

Marlene Guerra Sarmiento<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6935-8436>

Ronald Maestre Serrano<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5858-9826>

<sup>1</sup>Laboratorio de Salud Pública del Atlántico, Secretaría de Salud del Atlántico. Barranquilla, Colombia.

<sup>2</sup>Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud. Barranquilla, Colombia.

\*Autor para correspondencia: [rmaestre5@unisimonbolivar.edu.co](mailto:rmaestre5@unisimonbolivar.edu.co)

## RESUMEN

**Introducción:** En Colombia el control de la tuberculosis se ha visto amenazado por la resistencia a los fármacos antituberculosos y especialmente la tuberculosis multidrogorresistente.

**Objetivo:** Determinar la resistencia global y perfiles de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos de primera línea y combinaciones.

**Métodos:** Estudio descriptivo, transversal, en el que se evaluaron 2 701 pacientes con tuberculosis en el Departamento del Atlántico (Colombia), durante los años 2011 a 2016. Se valoraron aspectos sociodemográficos, clínicos y condiciones de riesgo. Se realizó análisis de frecuencias relativas y absolutas, diferencia de proporciones ( $\chi^2$ ) y razón de prevalencias.

**Resultados:** El 66,5 % de los pacientes eran hombres, el 53 % tenían entre 15 y 44 años de edad. El 47,34 % con pérdida en el seguimiento y el 11,62 % monorresistentes a isoniacida. La resistencia en casos nuevos fue 7,30 % (IC95%: 6,3-8,5), para este grupo la multidrogorresistencia fue de 1,1 %; mientras que en los previamente tratados la resistencia

fue de 18,27 % (IC95%: 15,6- 22,4) y la multidrogorresistencia de 5,7 %. Los factores asociados a resistencia fueron presencia de VIH/TB (RP= 2,6; p= 0,000), otros factores inmunosupresores (RP= 3,5; p= 0,009), contacto de paciente con tuberculosis multidrogorresistente (RP= 16; p= 0,000) y caso previamente tratado (RP= 2,24; p= 0,00).

**Conclusiones:** Se evidencia un descenso en la resistencia global a rifampicina e isoniacida, así como en la prevalencia multidrogorresistente tanto en casos nuevos como en previamente tratados en la población estudiada; lo que genera una línea base para la toma de decisiones que permita continuar mejorando la vigilancia y control de la resistencia del *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea, debido a los nuevos retos que este microorganismo representa para la salud pública.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis pulmonar; multidrogorresistente; factores de riesgo.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis control in Colombia has been hampered by resistance to antituberculosis drugs and particularly by multi-drug resistant tuberculosis.

**Objective:** Determine the overall resistance and resistance profiles of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line antituberculosis drugs and their combinations.

**Methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted of 2 701 tuberculosis patients from Atlántico Department in Colombia in the period 2011-2016. The evaluation included sociodemographic aspects, clinical characteristics and risk conditions. Data analysis was based on relative and absolute frequencies, proportion difference ( $\chi^2$ ) and prevalence ratio.

**Results:** Of the total sample, 66.5% were men and 53% were aged 15-44 years. 47.34% were lost to follow-up and 11.62% were monoresistant to isoniazid. In new cases resistance was 7.30% (CI 95%: 6.3-8.5) and multi-drug resistance was 1.1%, whereas in previously treated cases resistance was 18.27% (CI 95%: 15.6-22.4) and multi-drug resistance was 5.7%. The factors associated to resistance were the presence of HIV/TB (AR= 2.6; p= 0.000), other immunosuppressive factors (AR= 3.5; p= 0.009), contact with multi-drug resistant tuberculosis patient (AR= 16; p= 0.000) and previously treated case (AR= 2.24; p= 0.00).

**Conclusions:** A reduction is observed in overall resistance to rifampicin and isoniazid, as well as in the prevalence of multi-drug resistance, both in new cases and in previously treated cases, which creates a baseline for the taking of decisions aimed at the continuing

improvement of the surveillance and control of *M. tuberculosis* resistance to first-line drugs, due to the new challenges posed by this microorganism to public health.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*; pulmonary tuberculosis; multi-drug resistant; risk factors.

Recibido: 04/01/2020

Aceptado: 08/06/2020

## Introducción

La OMS ha determinado que la tuberculosis (TB) es una de las diez principales causas de mortalidad a nivel mundial. En el 2019, 10 millones de personas se les diagnosticó TB y 1,2 millones fallecieron por esta enfermedad, por lo cual las Naciones Unidas incluyó dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para 2030, la meta de poner fin a la epidemia mundial de TB, reduciendo el 90 % de las muertes por TB y en el 80 % la tasa de incidencia.<sup>(1)</sup>

Una de las principales amenazas para el control de la TB es la resistencia a los fármacos antituberculosos y especialmente la tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR), debido a que es más difícil la probabilidad de curación.<sup>(2)</sup>

En la región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud informó que en el 2013 la proporción estimada de casos nuevos de TB MDR fue 2,1 % (1,5 %-2,9 %) y de 13 % (10 %-17 %) en los previamente tratados por TB pulmonar. Siete países abarcan el 80 % de todos los casos: Perú, Brasil, México, Haití, Argentina, Ecuador y República Dominicana.<sup>(3)</sup>

El Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia informó entre los años 2015 y 2017 en el país un promedio de TB MDR de 110 casos por año y de 200 casos de otros tipos de resistencia, lo que advierte la necesidad de ejercer un mejor control de la TB MDR.<sup>(3)</sup>

En Colombia, el INS a través del grupo de Micobacterias, realizó tres estudios de prevalencia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos de primera línea; el primero en el año 1982 (n= 829 pacientes), con resistencia global de 14,1 % y TB MDR de 1,81 % en casos nuevos;<sup>(4)</sup> el segundo entre 1999 y 2000 (n= 1087), en el que se informó una resistencia global de 15,6 % y TB MDR de 1,5

%;<sup>(5)</sup> y el tercero entre los años 2004 y 2005 (n= 925), con una resistencia global de 11,8 % y TB MDR de 2,4 %. En este último estudio se encontró que en casos previamente tratados (n= 264) la resistencia global fue 44,3 % y TB MDR de 31,4 %, y en casos nuevos mostró prevalencia de 2,38 % (IC 95 %: 1,58-3,57) lo que evidencia una leve tendencia al aumento.<sup>(6)</sup>

El departamento del Atlántico aporta la mayor cantidad de casos de TB farmacorresistente en la región Caribe, al norte de Colombia. El objetivo principal del estudio fue determinar la resistencia global y perfiles de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos de primera línea y combinaciones.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal acerca de la vigilancia de la resistencia de la especie *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos de primera línea, durante los años 2011 a 2016. El estudio incluyó a todos los laboratorios clínicos pertenecientes a la red del departamento del Atlántico y se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: muestra positiva o negativa y/o cultivo positivo para TB con prueba de sensibilidad de primera línea y resultado sensible o resistente con o sin antecedentes de tratamiento previo para TB de pacientes con cualquier edad y procedentes del departamento de Atlántico. Se excluyeron casos remitidos de otros departamentos.

Se estudiaron variables sociodemográficas, clínicas y de vigilancia en salud pública, las cuales se tomaron del formato único de vigilancia de las micobacterias del Instituto Nacional de Salud y de la base de datos de resultados de las pruebas de sensibilidad de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos del Laboratorio de Salud Pública (LSP) del Atlántico. El estado de la susceptibilidad de los aislamientos de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos se realizó tanto por el método de proporciones de Canetti, Rist y Grosset, estandarizado previamente por los LSP de los departamentos de Atlántico y Antioquia,<sup>(7,8)</sup> como por la prueba de tamización molecular por metodología Genotype MTBDR plus versión 2.<sup>(9,10)</sup>

Se tuvieron en cuenta los lineamientos de manejo programático de pacientes con TB farmacorresistente en Colombia<sup>(11)</sup> y la circular externa 0000007 de 2015 referente a la actualización de los lineamientos para el manejo programático de TB y lepra en Colombia.<sup>(12)</sup> Los pacientes se clasificaron como casos nuevos al tratamiento y previamente

tratados. Para el análisis de la información se emplearon los softwares Microsoft Excel y Epi info 7.2.0.1. Se realizó análisis de frecuencias absolutas y relativas, diferencias de proporciones ( $\chi^2$ ) y razón de prevalencia.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki (1996) y la resolución 8430 (1993) del Ministerio de Salud de Colombia, que lo clasificó como una investigación sin riesgo, teniendo en cuenta que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos. Se aseguró la confidencialidad de la información, ya que esta se recolectó de forma anónima y los resultados fueron tratados de manera general y no de forma particular, protegiendo la identidad de los sujetos incluidos en el estudio.

## **Resultados**

Durante el periodo estudiado se analizaron 2701 registros, de los cuales el 66,53 % correspondían a hombres y el 33,47 % restante a mujeres; el 53 % del total de los pacientes analizados tenían entre 15 y 44 años; el 72,64 % pertenecían al régimen subsidiado de seguridad social en salud. En cuanto a la ocupación la mayoría de los pacientes analizados no tenían un trabajo formal (49 %).

El 98,4 % de los pacientes tenían TB pulmonar; de los cuales el 81,16 % eran casos nuevos y 18,84 % restante eran previamente tratados. En cuanto a los factores de riesgo asociados, se encontró que el 2,62 % de los pacientes informaron ser contacto de pacientes con TB y el 1,04 % contacto de paciente con TB farmacorresistente. El 13,21 % de los pacientes se encontraban en estado de desnutrición, el 5,78 % presentaban infección concomitante con VIH, el 5,2 % eran habitantes de la calle, el 3,74 % farmacodependientes y el 3,04 % (82 casos) población carcelaria (Tabla 1).

**Tabla 1** - Características sociodemográficas, aspectos clínicos y factores de riesgo de los casos de TB sometidos a pruebas de sensibilidad

Variable	Categoría	N= 2701	%
<b>Sociodemográficas</b>			
Sexo	Mujer	904	33,47
	Hombre	1797	66,53
Régimen de afiliación en salud	Subsidiado	1962	72,64
	Contributivo	634	23,47
	No afiliado	85	3,15
	Especial	20	0,74
Ocupación	Trabajo formal	464	17,2
	Trabajo informal	1324	49
	No aplica	247	0,3
Etnia	Indígena	6	0,22
	Otros	2695	99,8
Grupo edad	Menores de 15 años	48	1,78
	15-44 años	1440	53
	45-65 años	863	32
	Mayor 65 años	350	13
<b>Antecedentes clínicos TB</b>			
Tipo de TB	Extrapulmonar	43	1,6
	Pulmonar	2658	98,4
Condiciones de ingreso al programa	Casos nuevos al tratamiento	2192	81,16
	Previamente tratado	509	18,84
Resultado prueba sensibilidad	Sensibles	2448	90,63
	Resistentes	253	9,37
<b>Factores de riesgo asociados</b>			
Comorbilidades y condiciones de vulnerabilidad	Desnutrición	357	13,21
	VIH	156	5,78
	Habitantes de la calle	140	5,2
	Farmacodependencia	101	3,74
	Personas privadas de libertad	82	3,04
	Contacto de paciente con TB	71	2,62
	Diabetes	58	2,15
	Población escolar	46	1,7
	Personal de la salud	44	1,63
	Enfermedad pulmonar crónica	29	1,07
	Contacto paciente con Tb farmacorresistente	28	1,04
	Otros factores inmunosupresores	23	0,85
	Fuerzas militares y de la policía	18	0,67
	Población desplazada	14	0,52
	Embarazo	8	0,30
	Indígena	5	0,19
	Cáncer	3	0,11
	Otras comorbilidades	7	0,26
	Ninguna	1511	55,92

Se encontró una prevalencia de la resistencia global de *M. tuberculosis* de 9,37 % (253 casos) (IC95%: 8,3-10,5). En casos nuevos la prevalencia global fue de 7,30 % (160 casos) (IC95%: 6,3-8,5), de los cuales el 5,25 % (115 casos) tenían monorresistencia a isoniacida (H), el 0,68 % (15 casos) a rifampicina (R), el 1,1% (25 casos) tenían TB MDR y el 0,23 % (5 casos) polirresistencia a H. No se encontró polirresistencia a R.

En casos previamente tratados, la resistencia global fue de 18,27 % (93 casos) (IC 95%: 15,6-22,4); de estos el 10,81 % (55 casos) con monorresistencia a H, el 1,77 % (9 casos) con resistencia a R y el 5,70 % (29 casos) con TB-MDR. No se encontró polirresistencia a H y R (Tabla 2).

**Tabla 2** - Prevalencia de resistencia del *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos de primera línea isoniacida, rifampicina

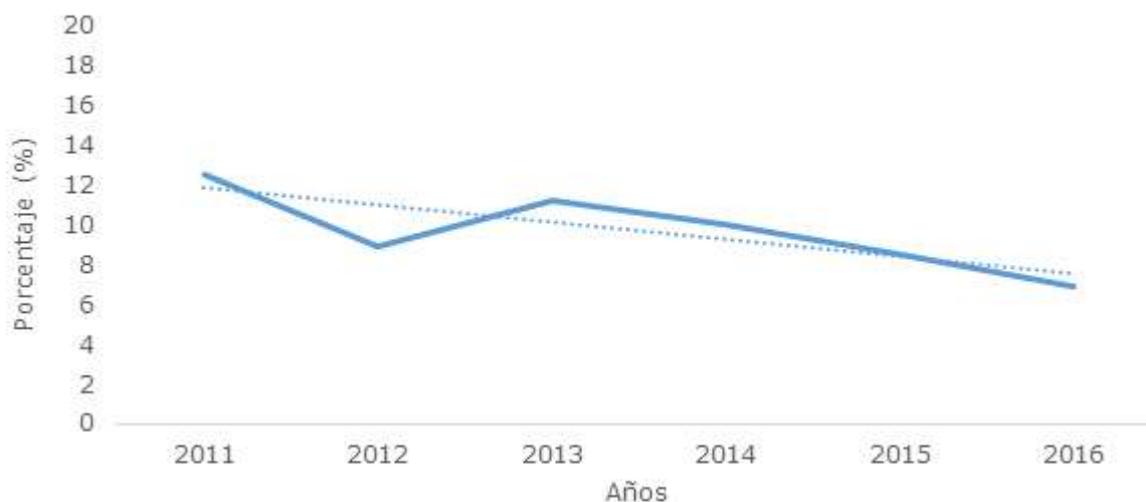
Variables	Casos previamente tratados (N= 509) N (%)	Casos nuevos (N= 2192) N (%)	Total casos (N= 2701) N (%)	Valor p
Susceptibilidad global	416 (81,73)	2 032( 92,70)	2 448 (90,63)	0
Resistencia global	93 (18,27)	160 (7,30)	253 (9,37)	0
Monorresistencia H	55 (10,81)	115 (5,25)	170 (6,29)	0
Monorresistencia R	9 (1,77)	15 (0,68)	24 (0,89)	0,019
Polirresistencia H	0 (0)	5 (0,23)	5 (0,19)	-
Polirresistencia R	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
MDR	29 (5,70)	25 (1,10)	54 (2)	0

El 47,34 %, de las 509 muestras o aislamientos de pacientes previamente tratados, fueron pérdidas al seguimiento del tratamiento antituberculoso, encontrándose resistentes en el 16,6 % (40 casos). El 5,1 % (26 casos) fueron fracasos y de estos el 84,62 % (22 casos) eran resistentes. El 21,02 % (107 casos) de los pacientes tenían sospecha de fracaso y se encontró que el 8,41 % (9 casos) de estos tenían resistencia. Finalmente, el 26,52 % (135 casos) tuvieron recaída y de estos el 16,29 % (22 casos) mostraron resultado de resistencia (Tabla 3).

**Tabla 3** - Resistencia según condición de ingreso en previamente tratados

Condición de ingreso casos previamente tratados	Monorresistente Isoniacida		Monorresistente Rifampicina		MDR		Total, según condición de ingreso previamente tratado		Total, resistentes según condición de ingreso	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pérdida en el seguimiento	28	11,62	5	2,07	7	2,90	241	47,34	40	16,59
Fracaso	7	26,92	2	7,69	13	50,00	26	5,10	22	84,62
Sospecha de fracaso	8	7,48	0	0,00	1	0,93	107	21,02	9	8,41
Recaída	12	8,89	2	1,48	8	5,93	135	26,52	22	16,29
Total	55	10,81	9	1,76	29	5,69	509	100,00	93	18,27

La figura muestra el comportamiento de la resistencia global por año en el departamento del Atlántico, encontrándose un descenso al pasar de 12,5 % en el año 2011 al 6,95 % en el año 2016 ( $p= 0,01$ ).



**Fig.** - Comportamiento de la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea.

El mayor número de casos nuevos y previamente tratados se encontró en el distrito de Barranquilla con 1456 casos analizados nuevos y 297 previamente tratados y una prevalencia en pacientes MDR de 1 % en nuevos y 5,4 % en previamente tratados; seguido por el municipio Soledad con 422 casos analizados nuevos y 123 casos previamente tratados con prevalencia en casos nuevos MDR de 1,2 % y en previamente tratados de 5,7 %; el municipio Sabanalarga con 62 casos nuevos y 23 casos previamente tratados con prevalencia promedio en casos nuevos MDR de 8,1 % y de 17,4 % en previamente tratados y finalmente el municipio Malambo con 97 casos nuevos y 20 casos previamente tratados y promedio de 1 % en casos nuevos MDR y 0 % en casos previamente tratados (Tabla 4).

**Tabla 4 - Resistencia global a isoniacida y rifampicina en casos nuevos y previamente tratados**

Municipio	Atlántico 2011-2016 Casos nuevos					Atlántico 2011-2016 Casos previamente tratados				
	Total analizado	Resistentes	Tasa global de resistencia	MDR	Tasa MDR	Total analizado	Resistentes	Tasa global de resistencia	MDR	Tasa MDR
Barranquilla	1456	104	7,1	14	1	297	54	18,2	16	5,4
Soledad	422	33	7,8	5	1,2	123	24	19,5	7	5,7
Sabanalarga	62	9	14,5	5	8,1	23	5	21,7	4	17,4
Malambo	97	2	2,1	1	1	20	0	0	0	0
Baranoa	31	2	6,5	0	0	6	2	33,3	0	0
Puerto Colombia	22	1	4,5	0	0	2	1	50	0	0
Galapa	16	2	12,5	0	0	5	1	20	0	0
Sabanagrande	16	3	18,8	0	0	6	3	50	1	16,7
Santo Tomás	12	2	16,7	0	0	6	0	0	0	0
Polo Nuevo	10	1	10	0	0	0	0	0	0	0
Campo de la Cruz	10	1	10	0	0	1	0	0	0	0
Palmar de Varela	6	0	0	0	0	9	2	22,2	0	0
Repelón	4	0	0	0	0	4	1	25	1	25
Juan de Acosta	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Manatí	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ponedera	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Candelaria	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Luruaco	8	0	0	0	0	3	0	0	0	0
Santa Lucía	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tubará	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Usiacurí	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suan	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Total	2192	160	7,3	25	1,1	509	93	18,3	29	5,7

En factores de riesgo asociados a la resistencia del *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea, no se evidencia asociación estadísticamente significativa con las variables sociodemográficas ( $p > 0,05$ ). Se encontró asociación, con ser caso previamente tratado, (RP ajustado por el modelo de regresión: 2,24; (IC95%: 1,65-3,04);  $p = 0,000$ ); haber fracasado en el tratamiento de primera línea con 29,85 veces mayor que los que no han fracasado (IC95%: 9,8-90,5;  $p = 0,000$ ); ser contacto de personas con TB farmacorresistente con 18,8 veces más probabilidad de tener resistencia que las no expuestas (IC95%: 8,5-41,9;  $p = 0,000$ ). En otros factores inmunosupresores se encontró que la probabilidad que *M. tuberculosis* tenga resistencia es de 3,2 veces mayor que en los no expuestos (IC 95%: 1,15-

8,89;  $p= 0,046$ ). En la comorbilidad VIH-TB, la probabilidad de tener resistencia es 2,57 veces mayor que en los VIH negativos (IC95%: 1,65-3,9;  $p= 0,000$ ) (Tabla 5).

**Tabla 5** - Factores de riesgo asociados a resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en *M. tuberculosis*

Variable	Categoría	Sensibles N = 2448 (%)	Resistentes N= 253 (%)	RP (IC 95%)	p	RP ajustado	P
Condiciones de ingreso al programa	Casos nuevos al tratamiento	2032 (83)	160 (63,2)	-	-	-	-
	Previamente tratado	416 (17)	93 (36,8)	2,8 (2,15-3,74)	0	2,24 (1,65-3,04)	0
Fracaso	Sí	4 (1,0)	22 (23,7)	31 (10,68-95,37)	0	29,85 (9,8-90,5)	0
	No	412 (99)	71 (76,3)	-	-	-	-
Sospecha de fracaso	Sí	98 (23,6)	9 (9,7)	0,34 (0,16-0,71)	0,001	0,5 (0,24-1,08)	0,0613
	No	318 (76,4)	84 (90,3)	-	-	-	-
Contacto de paciente con TB	Sí	61 (2,5)	10 (4)	1,6 (0,31-1,22)	0,19	1,47 (0,69-3,12)	0,279
	No	2387 (97,5)	243 (96)	-	-	-	-
Contacto de paciente con TB farmacorresistente	Sí	11 (0,4)	17 (6,7)	16 (7,49-34,48)	0	18,88 (8,5-41,9)	0
	No	2437 (99,6)	236 (93,3)	-	-	-	-
Desnutrición	Sí	317 (12,9)	40 (15,8)	1,3 (0,88 -1,79)	0,21	1,19 (0,81-1,74)	0,38
	No	2130 (87)	213 (84,2)	-	-	-	-
Diabetes	Sí	55 (2,2)	3 (1,2)	0,5 (0,16-1,68)	0,23	0,6 (0,17-1,92)	0,298
	No	2393 (97,8)	250 (98,8)	-	-	-	-
Otros factores inmunosupresores	Sí	17 (0,7)	6 (2,4)	3,5(1,35-8,89)	0,009	3,2 (1,15-8,96)	0,046
	No	2431 (99,3)	247 (97,6)	-	-	-	-
VIH	Sí	125 (5,1)	31 (12,3)	2,6(1,71-3,9)	0	2,57 (1,65-3,9)	0
	No	2323 (94,9)	222 (87,7)	-	-	-	-
Personas privadas de la libertad	Sí	78 (3,2)	4 (1,6)	0,50(0,19-1,33)	0,21	0,49 (0,18-1,34)	0,22
	No	2370 (96,8)	249 (98,1)	-	-	-	-

## Discusión

La TB mantiene un comportamiento endémico para el departamento del Atlántico; sin embargo, actualmente existen pocos estudios acerca de la susceptibilidad a fármacos antituberculosos; por lo tanto, los resultados obtenidos en el presente artículo constituyen una línea base acerca de la prevalencia de la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea para esta región del país.

En el presente estudio se encontró que la mayor proporción de casos con TB eran en hombres, con edades comprendidas entre los 15 y 44 años y con bajos recursos económicos, si se tiene en cuenta que la mayoría se dedicaban a trabajos informales y pertenecían al

régimen subsidiado de seguridad social en salud, en el cual el estado colombiano subsidia la atención en salud. Todas estas características sociodemográficas son similares a las informadas en otros estudios realizados en Colombia,<sup>(13,14,15,16)</sup> así como en otros países del mundo,<sup>(17)</sup> lo que confirma que la TB afecta más frecuentemente a personas en edad de mayor productividad económica y bajas condiciones socioeconómicas.

La resistencia global registrada en el presente estudio fue de 9,37 %, similar a la informada en otros estudios en Colombia, Chile y España,<sup>(14,18,19)</sup> con una resistencia global en casos nuevos al tratamiento de 7,30 % y en casos previamente tratados de 18,27 %. Estos datos, comparados con el estudio de vigilancia de la resistencia del *M. tuberculosis* en Colombia, realizado entre los años 2004 y 2005, epidemiológicamente implica una prevalencia más baja con respecto a la resistencia global en casos nuevos al tratamiento (11,78 %); mientras que en previamente tratados en este mismo estudio se informó resistencia de 44,32 %; encontrándose mejor condición en los pacientes del presente estudio.<sup>(6)</sup>

En el presente estudio se encontró que en casos nuevos se observó monorresistencia a H de 5,25 %, similar a la informada en España durante los años 2010 y 2011 con 5,7 %.<sup>(18)</sup> Los estudios de vigilancia a las drogas antituberculosas en Honduras y Cuba muestran monorresistencia a H en casos nuevos de 2,4 % y 2,67 %, respectivamente,<sup>(20,21)</sup> lo que evidencia menor prevalencia con respecto a este estudio. Por otro lado, se encontró en pacientes previamente tratados monorresistencia a H de 10,81 %, con prevalencia más alta que la encontrada en Colombia tanto en el año 2013 (4,09 %), como el estudio de vigilancia nacional realizado en los años 2004 y 2005 (1,89 %);<sup>(6,22)</sup> sin embargo, son muy similares a las informadas en Honduras durante el año 2003 y en Cuba en 2010 con 9,6 % y 7,55 %, respectivamente.<sup>20,21</sup>

La prevalencia de MDR en casos nuevos fue de 1,1 %, inferior a la informada en Colombia en el año 2013 (2,9 %),<sup>(22)</sup> y similar al estudio realizado en Cuba en los años 2010 y 2011 (1,03 %).<sup>(21)</sup> Este resultado encontrado en el departamento del Atlántico probablemente se deba a la realización de pruebas de sensibilidad que se vienen realizando en esta región del país a partir del año 2011 a todo paciente nuevo sin importar su condición de riesgo, lo cual permitió detectar oportunamente los casos MDR. En el perfil de monorresistencia a R en casos nuevos se informó una prevalencia de 0,68 %, similar a lo informado en Colombia en el año 2013 (0,41 %) y en Cuba en el año 2010 (0,62 %). En casos previamente tratados, la monorresistencia a R fue de 1,77 %, más alta a la informada en Colombia (0,69 %), pero inferior a la informada en Cuba en el año 2010 (9,43%).<sup>(21,22)</sup> En Colombia se han informado en *M. tuberculosis* las mutaciones S531L, D516V, H526Y, H526D en el gen *rpoB*, S315T1,

S315T2 en el gen *katG* y menor frecuencia C15T en el gen *inhA* que confieren resistencia a rifampicina e isoniacida, respectivamente.<sup>(23,24)</sup>

El 47,34 % (241 casos) de los pacientes analizados en el presente estudio, ingresaron como pérdidas en el seguimiento al tratamiento antituberculoso de primera línea, lo cual alerta para que se fortalezca la investigación y se minimice el incumplimiento de los pacientes al tratamiento para evitar una terapia prolongada que facilite la amplificación y propagación de las cepas resistentes,<sup>(25,26)</sup> esto si se tiene en cuenta que también se presentó en ellos 11,62 % de monorresistencia a H.

Es importante resaltar que solo el 5,93 % de las recaídas y el 2,90 % de las pérdidas en el seguimiento eran MDR, muy por debajo de lo encontrado en el estudio nacional realizado en Colombia durante los años 2004 y 2005 con 25,3 % y 19,3 %, respectivamente.<sup>(6)</sup>

En el presente estudio, no se encontró asociación entre la resistencia del *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea y las variables sociodemográficas estudiadas; sin embargo, existen otros estudios en Colombia en los que se ha encontrado asociación entre la TB MDR y el sexo<sup>(27)</sup> y la seguridad social en salud.<sup>(28)</sup> En este último estudio, los autores recomiendan interpretar con cautela este resultado debido a las características de distribución de la población analizada; adicionalmente, sugieren profundizar este con más estudios que involucren el sistema de salud colombiano. La resistencia a fármacos antituberculosos puede deberse a diferentes factores como son: el uso inadecuado de medicamentos en el tratamiento contra *M. tuberculosis*, la baja adherencia al tratamiento, los regímenes farmacológicos inadecuados, el suministro irregular de las sustancias antituberculosas y el uso de medicamentos de baja calidad.<sup>(16)</sup>

En la población estudiada en el departamento del Atlántico, se encontraron comorbilidades y condiciones de vulnerabilidad propicias para la infección por TB; algunas de estas se comportaron como factores de riesgos asociados a la resistencia del *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea. Entre ellas se encontró asociación con ser caso previamente tratado, haber fracasado en el tratamiento de primera línea, ser contacto de personas con TB farmacorresistente y la comorbilidad VIH-TB. Un estudio de metaanálisis realizado recientemente a nivel mundial en el que se incluyeron artículos con diseños casos y controles identificó los factores de riesgo de la infección por TB con resistencia a medicamentos, y se analizó la relación causal con el uso previo de antibióticos, en el cual se encontró que el uso previo de antibióticos antituberculosos constituye un fuerte factor de riesgo para desarrollar infección por bacterias con resistencia a los fármacos, debido a la exposición de la bacteria a dosis subterapéuticas del medicamento, lo cual favorece la aparición de mutaciones en

genes que codifican blancos de antibióticos.<sup>(29)</sup> Por otro lado, en el presente estudio se encontró que el fracaso a medicamentos de primera línea fue uno de los factores de riesgo más fuertemente asociado a la resistencia a estos medicamentos; esta fuerte asociación también se ha encontrado en otros países de la región y se sustenta por el hecho de utilizar un esquema terapéutico inicial erróneo sobre todo por una mala calificación inicial ya sea por negación u omisión de exposición previa a fármacos antituberculosos y en menor proporción se debe a una resistencia primaria.<sup>(17)</sup>

En conclusión, en el presente estudio se evidencia un descenso en la resistencia global a rifampicina e isoniazida; así como en la prevalencia de MDR tanto en casos nuevos como en previamente tratados en la población estudiada; lo que ha generado una línea base para la toma de decisiones que permita continuar mejorando la vigilancia y control de la resistencia del *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea, debido a los nuevos retos que este microorganismo representa para la salud pública.

### Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. p. 1-201 [acceso 04/01/2017]. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2016>.
2. Llerena C, Fadul SE, Garzón MC, Mejía G, Orjuela DL, García LM, et al. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia. *Biomédica*. 2010 [acceso 04/01/2017];30:362-70. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i3.270>
3. Instituto Nacional de Salud. Informe del Evento Tuberculosis Farmacorresistente Período Epidemiológico IX, Colombia, 2017. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2017 [acceso 25/05/2018]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202017.pdf>
4. Orozco LC, Aparicio G, Quintero O, Giraldo E, Ulloa I, León CI. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos. *Biomédica*. 1981;1:130-4.
5. León CI, Sierra C, Naranjo N, Garzón MC, Guerrero MI. Segundo estudio nacional de resistencia primaria de *Mycobacterium tuberculosis* a las drogas antituberculosas en Colombia. *Infectio*. 2002;6:83.

6. Garzón MC, Angee DY, Llerena C, Orjuela D, Victoria J. Vigilancia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. *Biomédica*. 2008 [acceso 04/01/2017];28:319-26. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i3.71>
7. Llerena C, Valbuena A, Zabaleta A. Resistencia a isoniazida y rifampicina en aislados de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con coexistencia de tuberculosis y Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Colombia 2010-2012. *MEDICAS UIS*. 2016 [acceso 04/01/2017];29(2):31-9. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revmed.v29n2-2016003>
8. Canetti G, Wallace F, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Rist N, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs. *Bull World Health Organ*. 1969;41(1):21-43.
9. Instituto Nacional de Salud. Informe de actividades realizadas por la Red Nacional de Laboratorios para la vigilancia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, Colombia 2013. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Cundinamarca; 2014.
10. Alvis-Zakzuk NJ, Carrasquilla M, Jhajaira-Gómez V, Robledo J, Alvis-Guzmán NR, Hernández JM. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. *Biomédica* 2017 [acceso 25/05/2018];37(3):397-407. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3437>
11. Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud. Lineamientos para el Manejo Programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. Lineamientos. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Cundinamarca; 2013. p.1-233 [acceso 25/05/2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/.../lineamientos-tb-farmacorresistente.pdf>
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular externa 000007 actualización de los lineamientos para el manejo programático de tuberculosis y lepra en Colombia. Circular Externa. Bogotá: MinSalud; 2015 [acceso 04/01/2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/.../circular-externa-0007-de-2015.pdf>
13. Miranda J, Rios R, Clavijo A, Chacón C, Mattar S. Estudio preliminar de la susceptibilidad antimicrobiana y variabilidad genética de *Mycobacterium tuberculosis* en un área del Caribe colombiano. *Revista Colombia Médica*. 2006;37(4):275-86.
14. Rojas CM, Villegas SL, Piñeros- Hildegard, M, Chamorro EM, Durán CE, Hernández EL, et al. Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de una cohorte de pacientes con tuberculosis pulmonar en Cali, Colombia. *Biomédica*. 2010;30(4):1-10.

15. Arenas N, Coronado S, Garcia A, Quintero L, Gomez J. Características clínicas y sociodemográficas de los casos con tuberculosis resistente en el municipio de Armenia, Quindío (Colombia). *Infectio*. 2012;19;16(3):148-53.
16. Martinez-Gutierrez A, Chávez-Vivas M. Caracterización clínica y terapéutica de pacientes con tuberculosis pulmonar en Cali. *Av Enferm*. 2017;35(3):324-32.
17. Rodriguez-Hidalgo LA, Arroyo-Sanchez GE, Chimoy-Tuñoque CA. Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los antimicrobianos en la población del seguro social de salud (Essalud) – Región La Libertad – Perú. *Revista Médica de Trujillo*. 2017;12(4):150-5.
18. Blanquer R, Rodrigo T, Casals C, Manzano J, García-García J, Calpe J, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol*. 2015 [acceso 04/01/2017];51(1):24-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.001>
19. Arias F, Scappaticcio A, Herrera T. Resistencia primaria a fármacos anti-tuberculosos en Chile 2011-2012. *Rev Chil Infectol*. 2015 [acceso 04/01/2017];32(4):382-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000500002>
20. Paz-de Zavala N, Membreño HC, Almendarez NL. Vigilancia de la resistencia a las drogas antituberculosas en Honduras. *Rev Med Hondur*. 2010 [acceso 25/05/2018];78(1):6-10. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2010/pdf/Vol78-1-2010-3.pdf>
21. Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Llop A, Llanes MJ. Vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos en Cuba, 2010-2011. *Biomédica*. 2014 [acceso 04/01/2017];34(1):108-3. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.2199>
22. Rojas-Ortiz MY. Perfil de resistencia de tuberculosis pulmonar a Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones mediante Pruebas de Susceptibilidad a Fármacos antituberculosos. [Tesis]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Cundinamarca; 2014. p.1-126 [acceso 04/01/2017]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/46637/1/2759186.2014.pdf>
23. Llerena C, Medina R. Descripción de las mutaciones de *Mycobacterium tuberculosis* que confieren resistencia a rifampicina e isoniácida detectadas mediante Genotype® MTBDRplus V.2 en Colombia. *Biomédica*. 2017 [acceso 25/05/2018];37:28-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3174>
24. Sanchez-Dominguez J, Nicola-Sanchez E, Morey-León G. Determinación de la mutación S315T del gen *katG* en aislados resistentes a Isoniacida de *Mycobacterium tuberculosis* mediante PCR-RFLP. *Infectio*. 2018;22(4):178-184.

25. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 [acceso 25/05/2018];5(10):887-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605880>
26. Machado-Alba JE, Cantor AM, Montes A, Quintero CA. Efectividad del tratamiento antituberculoso en 3 ciudades de Colombia. *Infectio.* 2013 [acceso 25/05/2018];17(2):73-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70166-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70166-8)
27. Hurtado J, Arrubia M, Montes F. Factores convencionales y no convencionales asociados con fracaso al tratamiento antituberculoso. Medellín, 2003-2004. *Revista CES MEDICINA*, 2007;21(2):99-30.
28. Farías-Curtidor LE, Mejía-Bernal CP, Osorio-Carmona GI, Perez-Peña LJ, Preciado-Aponte C. Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente en Colombia, 2008 a 2011. *Rev Salud Pública.* 2016 [acceso 25/05/2018];18(6):845-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v18n6.38871>
29. Higueta-Gutierrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. *Rev Esp Salud Pública.* 2018;92(7):e1-e13.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflicto de interés

### **Contribuciones de los autores**

Fernando Javier Ruíz-Martin Leyes: Planificación del trabajo, recolección de información, interpretación y análisis de resultados de datos, discusión, redacción del manuscrito.

Laura Arzuza Ortega: Diseño del estudio, análisis estadístico de datos e interpretación y análisis de resultados.

Marlene Guerra Sarmiento: Discusión y redacción del manuscrito.

Ronald Maestre Serrano Interpretación, discusión y redacción del manuscrito.

### **Financiación**

El estudio fue financiado por el Laboratorio de Salud Pública del Atlántico (Secretaría de Salud del Atlántico).