

Una aproximación a la tuberculosis resistente a isoniazida: ¿un problema subestimado en Colombia?

José García¹; Juan Felipe Rodríguez-Tabares²; Cristian Eduardo Orozco-Erazo²; Luis Gabriel Parra-Lara³; Juan Diego Velez⁴; Pablo Andrés Moncada⁴; Fernando Rosso⁵

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas y desenlaces al tratamiento de los pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida (Hr-TB) en una institución del suroccidente colombiano. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes con confirmación diagnóstica, aislamiento microbiológico, pruebas de susceptibilidad a fármacos y evidencia de Hr-TB. **Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes con Hr-TB entre 2006-2018 que corresponden al 6% (32/528) de resistencia del total de casos. El 78% (n=25) fueron casos nuevos, resistencia primaria, y el 22% (n=7) previamente tratados, resistencia adquirida. La comorbilidad más frecuente fue infección por VIH (n=9). El patrón de Hr-TB mostró en 23 (72%) casos con alto nivel, 4 (12%) de bajo nivel y 5 (16%) con bajo y alto nivel. El análisis de resultados al tratamiento se realizó a 22 pacientes, presentando el 50% cura, el 41% tratamiento completo y 9% muerte relacionada con la tuberculosis. **Conclusiones:** La Hr-TB predomina en los casos nuevos, lo que supone un obstáculo al tratamiento donde no se realizan las pruebas de susceptibilidad de forma rutinaria.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; isoniazida; farmacoresistencia microbiana.

An appraisal of the isoniazid resistant tuberculosis in Colombia: a underestimated problem in Colombia?

Abstract

Objective: To describe the clinical characteristics and outcomes to the treatment of patients with isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB) in an institution in southwest Colombia. **Materials and methods:** A retrospective observational study was conducted. Patients with diagnostic confirmation, microbiological isolation, drug susceptibility tests, and evidence of Hr-TB were included. **Results:** Thirty-two patients with Hr-TB were included between 2006-2018, corresponding to 6% (32/528) of resistance in total cases. 78% were new cases, primary resistance, and 22% previously treated, acquired resistance. The most frequent comorbidity was HIV infection (n = 9). The pattern of Hr-TB showed in 23 (72%) cases with high level, 4 (12%) of low level and 5 (16%) with low and high level. The analysis of treatment results was performed on 22 patients, presenting 50% cure, 41% completed treatment, and 9% death related to tuberculosis. **Conclusions:** Hr-TB predominates in new cases, which is an obstacle to treatment where susceptibility tests are not performed routinely.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; isoniazid; microbial drug resistance.

Introducción

La isoniazida (H) es un medicamento antituberculosis de primera línea de tratamiento, con potente actividad bactericida que inhibe la enoil-ACP reductasa, enzima requerida para la síntesis del ácido micólico^{1,2}. La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a este medicamento se relaciona principalmente con mutaciones en los genes *kat G*, *inh A*, *ndh* y *ethA*,

que codifican las enzimas catalasa-peroxidasa, enoil-ACP reductasa, NADH deshidrogenasa y la monooxigenasa, respectivamente^{1,3}.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis (TB) con resistencia a la isoniazida (Hr-TB) se refiere a las cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a la H y susceptibilidad a la rifampicina confirmada *in vitro*^{4,5}. Los promedios

1 Fundación Valle del Lili, Departamento de Medicina Interna, Servicio de Enfermedades Infecciosas; Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud
2 Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud
3 Fundación Valle del Lili, Centro de Investigaciones Clínicas (CIC); Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud
4 Fundación Valle del Lili, Departamento de Medicina Interna, Servicio de Enfermedades Infecciosas; Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud
5 Fundación Valle del Lili, Departamento de Medicina Interna, Servicio de Enfermedades Infecciosas; Fundación Valle del Lili, Centro de Investigaciones Clínicas (CIC); Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico:

Recibido: 31/10/2019; Aceptado: 08/02/2020

Cómo citar este artículo: J. García, *et al.* Una aproximación a la tuberculosis resistente a isoniazida: ¿un problema subestimado en Colombia?. *Infectio* 2020; 24(3): 173-181

globales de Hr-TB fueron del 7,1% (IC 95%: 6,2–8,0%) en los casos nuevos de TB y del 7,9% (IC 95%: 5,9–10%) en los casos de TB tratados previamente⁶. En Colombia, se realizó un estudio de vigilancia a la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosis entre los años 2004 y 2005, que mostró una prevalencia de 2,3% (IC 95%: 1,49–3,45) para Hr-TB en casos nuevos y 1,9% (IC 95%: 0,81–4,36) para casos previamente tratados⁷.

A pesar que la distribución geográfica de la Hr-TB es heterogénea a nivel mundial, aproximadamente uno de cada siete casos incidentes de TB tiene resistencia a este importante medicamento de primera línea⁸. Diversos estudios han demostrado que la Hr-TB compromete los resultados al tratamiento de la TB(9), sin embargo en nuestro contexto la información de Hr-TB es limitada. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y los desenlaces al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Hr-TB, atendidos en una institución del suroccidente colombiano entre el 2006 y 2018.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y selección de pacientes

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en la Fundación Valle del Lili (FVL), un hospital universitario de nivel IV sin ánimo de lucro que sirve como centro de salud de referencia para el suroccidente de Colombia.

Se revisó el "Registro Institucional de Micobacterias", que recolecta de manera ambispectiva todos los casos de TB y micobacterias no TB de la institución, y analiza variables sociodemográficas, clínicas, microbiológicas, de laboratorio clínico y resultados al tratamiento. Esta información fue complementada con la revisión de historias clínicas y las bases de datos del comité de vigilancia epidemiológica y del laboratorio de microbiología institucional. Los pacientes con diagnóstico de Hr-TB fueron incluidos. Los criterios de exclusión fueron pacientes sin pruebas de aislamiento microbiológico o casos sin pruebas de susceptibilidad convencional a fármacos anti-tuberculosis.

Definiciones y variables de desenlace

Las definiciones de caso de TB se realizaron de acuerdo a las definiciones establecidas por la OMS¹⁰ y los lineamientos técnicos y operativos del programa nacional de TB adoptados por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia¹¹.

Clasificación basada en localización anatómica. Se definió como paciente con diagnóstico confirmado de TB, a los casos con identificación de la micobacteria a través de cultivo o una prueba de reacción de cadena a la polimerasa (PCR) positiva para *M. tuberculosis*. Los casos con compromiso del parénquima pulmonar o el árbol laringotraqueobronquial, se clasificaron como TB pulmonar. Los casos con evidencia de infección en órganos diferentes al pulmón se clasificaron como TB extrapulmonar. La TB miliar y la TB extrapulmonar con compromiso pulmonar se clasificaron como TB pulmonar.

Clasificación basada en la historia de tratamiento previo de TB. Los casos fueron clasificados como paciente nuevo y previamente tratado. La primera categoría incluye los casos que nunca han sido tratados por TB o que ha recibido medicamentos antituberculosos por menos de un mes; en cambio, la segunda los casos que han recibido 1 mes o más de los medicamentos antituberculosos en el pasado, esta categoría además clasifica por los resultados de su más reciente ciclo de tratamiento (recaída, fracaso, recuperado tras pérdida del seguimiento y otros pacientes previamente tratados).

Recaída incluye los pacientes que han sido previamente tratado por TB que fueron declarados como curado o con tratamiento terminado al final de su último ciclo de tratamiento y ahora se le diagnostica con un episodio recurrente de TB (ya sea por una verdadera recaída o un nuevo episodio de tuberculosis causado por reinfección). Recuperado tras pérdida de seguimiento son aquellos casos que habían sido tratados previamente por TB y fue declarado perdido en el seguimiento realizado al final de su tratamiento más reciente. Otros pacientes previamente tratados son aquellos que han sido previamente tratados por TB, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o no se ha documentado. Las otras definiciones se encuentran en el siguiente apartado.

Resultados al tratamiento antituberculosis. Los casos se clasificaron como curado, tratamiento terminado, fracaso, fallecido, pérdida en el seguimiento, no evaluado y tratamiento exitoso. Se definió como tratamiento exitoso aquellos casos que completaron el esquema de tratamiento anti-tuberculosis sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de estudios en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior fueron negativos, ya sea porque no se hicieron o porque los resultados no estaban disponibles (tratamiento terminado) y que presentaron cura, es decir, con estudios de baciloscopia o cultivo negativo en el último mes del tratamiento y al menos en una ocasión anterior con por lo menos un mes de diferencia. Respecto a los casos que presentaron persistencia de las baciloscopias o cultivo positivo al mes cuatro o posterior durante el tratamiento, se clasificaron como fracaso. Si el paciente murió por cualquier razón antes de comenzar el tratamiento o durante su curso, se clasificó como fallecido. Se definió pérdida en el seguimiento a los casos que no iniciaron tratamiento o interrumpieron el tratamiento durante 1 mes o más. Los casos no evaluados correspondieron a aquellos que no se les ha asignado un resultado de tratamiento, incluye transferencia a otra institución y también los casos cuyo resultado al tratamiento es desconocido por la institución que reporta el dato.

Clasificación de la resistencia a H. Los casos fueron clasificados como Hr-TB de alto o bajo nivel, de acuerdo a las definiciones de la OMS(12). Se determinó como Hr-TB de alto nivel, aquellos casos con presencia de mutaciones tanto en *kat G* como en *inh A*; la mutación exclusiva en *kat G* puede conferir por sí misma resistencia de alto nivel, en ausencia

de una mutación en *inh A*. En cambio, se determinó como Hr-TB de bajo nivel, los casos con presencia de una mutación limitada solo al área promotora de *inh A*.

Otras definiciones. Aquellos pacientes en que se diagnosticó la TB después de 30 días de iniciarse los síntomas, se clasificaron como retraso diagnóstico¹³.

Manejo programático de la TB. En Colombia se ha establecido que el tratamiento estándar para TB es directamente observado y consta de una fase inicial de 56 dosis de rifampicina (R), H, etambutol (E), pirazinamida (Z), seguido de una segunda fase interdiaria de 56 dosis de rifampicina e isoniazida^{14,15}. El Comité de Vigilancia Epidemiológica de la institución evaluó todos los casos de mortalidad.

Pruebas de laboratorio

Los estudios microbiológicos se realizaron mediante baciloscopia, cultivo o pruebas de biología molecular, según los lineamientos nacionales¹¹. Los estudios en TB pulmonar se realizaron a partir de esputo, esputo inducido o muestras bronquiales y alveolares. Para los casos de TB extrapulmonar, los estudios se realizaron a partir de las muestras de tejido o líquido según el órgano afectado.

Los cultivos fueron por medio BD BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Inc.) o por medio de Löwenstein-Jensen. Las pruebas moleculares utilizadas para determinar la Hr-TB fueron: Genotype® MTBDR-plus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) o GeneXpert MTB/RIF® (Cepheid, Sunnyvale, CA, United States). Las pruebas de susceptibilidad a fármacos (PSF) se realizaron mediante el método de las proporciones múltiples recomendado por la OMS¹⁶.

Consideraciones éticas

El protocolo para este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la FVL (Protocolo No. 566), siguiendo los principios éticos para la investigación médica descritos en la Declaración de Helsinki(17) y los reglamentos de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia(18). Como se trata de un estudio retrospectivo, no se requirió el consentimiento informado del paciente.

Análisis Estadístico

La información fue almacenada en una base de datos electrónica. Para evaluar la distribución de las variables cuantitativas, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos se resumieron usando el promedio y la desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la prueba de normalidad. Las variables cualitativas se resumieron como proporciones. La prevalencia de Hr-TB se calculó como el cociente entre el número de casos de Hr-TB sobre todo los casos de TB en la institución en ese mismo periodo de tiempo. El análisis de las variables recolectadas se realizó a través del paquete estadístico STATA® versión 14 (StataCorp, College Station, TX).

Resultados

Entre enero del 2006 y diciembre del 2018 se incluyeron en el estudio 32 pacientes con Hr-TB, de un total de 528 casos de infección por *M. tuberculosis* confirmado (6%). El 78% (n=25) fueron clasificados como casos nuevos (sin exposición previa a medicamentos anti-TB, resistencia primaria) y el 22% (n=7) correspondió a casos previamente tratados (resistencia adquirida). Todos los casos con antecedente de TB recibieron tratamiento anti-TB completo. La selección de los pacientes se representa en la figura 1.

La distribución de los casos por año se presenta en la figura 2. La mediana de edad fue de 36 años (RIC=27-56 años) y el 61% fue de sexo masculino (n=20). El 50% de los pacientes residían en Cali (n=16). La comorbilidad más frecuente fue la infección por VIH (n=9). Ningún paciente tuvo como antecedente infección por virus de la hepatitis C. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se presentan en la tabla I.

La mayoría tuvo un retardo diagnóstico mayor a 90 días (n=18). Los síntomas más frecuentes fueron pérdida de peso (n=21), fiebre (n=19) y tos (n=17).

La presentación de los casos fue principalmente TB pulmonar (n=25). Los hallazgos radiológicos en la TB pulmonar fueron: infiltrados intersticiales (n=10), infiltrados reticulonodulares (n=9), cavidades (n=7), tractos fibrosos (n=3), derrame

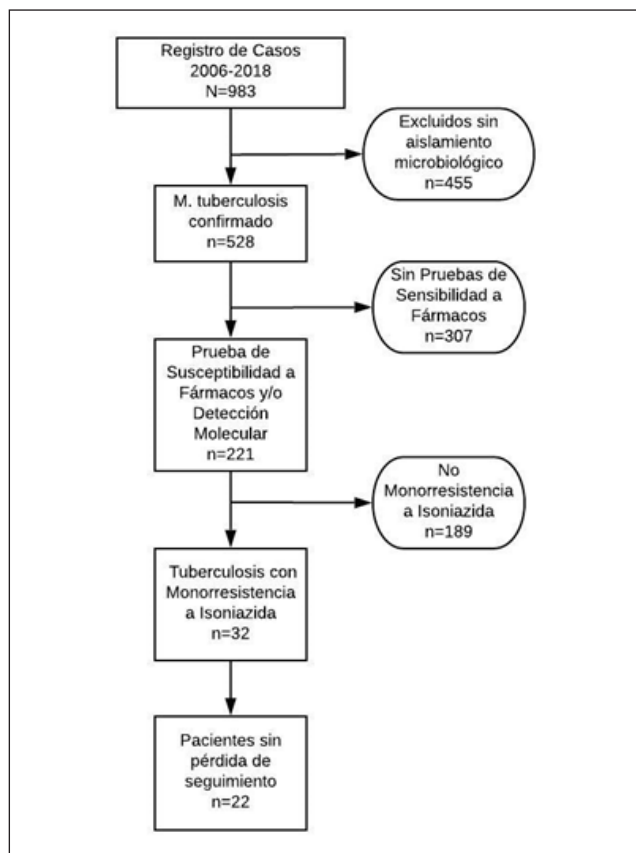


Figura 1. Diagrama de flujo de selección pacientes con tuberculosis.

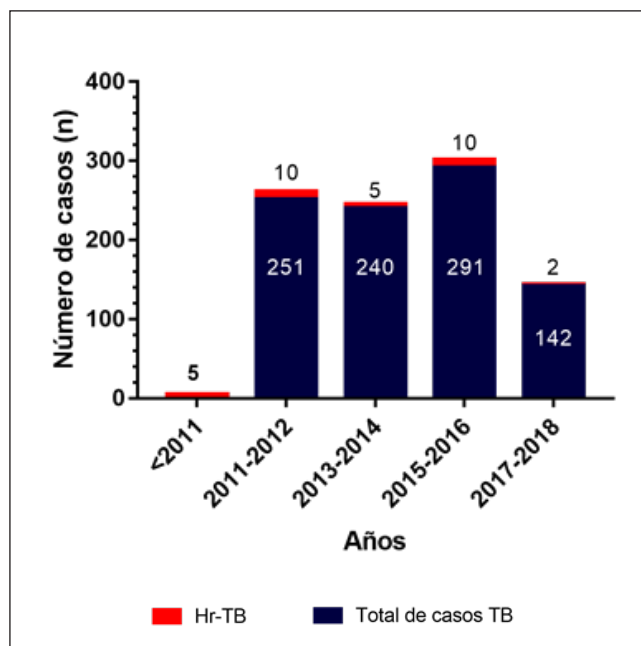


Figura 2. Casos de Hr-TB entre el 2006 y 2018 (n=32).

pleural (n=3), granulomas (n=2), adenopatías mediastinales (n=2); el compromiso pulmonar fue bilateral (n=10) y unilateral (n=9). Solo hubo 6 casos con radiografías sin alteraciones. La presentación de TB extrapulmonar tuvo la siguiente distribución: ganglionar (n=4), peritoneal (n=1), pleural (n=1) y vertebral (n=1). En las pruebas de anatomía patológica se visualizaron granulomas en 10 pacientes, de los cuales 9 estaban asociados a hallazgos de necrosis.

El nivel de Hr-TB tuvo la siguiente distribución: 23 casos con Hr-TB de alto nivel, 4 de bajo nivel y 5 casos con alto/bajo nivel. En las pruebas de susceptibilidad utilizadas para la evaluación de casos, se realizó la Prueba de Proporciones Múltiples en 12 casos, Genotype® MDRTBPlus en 11 casos y en 9 casos se realizaron de manera conjunta. En las Pruebas de Proporciones Múltiples, se evidenció resistencia cruzada en 6 casos de H con etionamida que presentaban resistencia de bajo nivel a H.

Respecto al tratamiento de los pacientes con Hr-TB, se encontraron 24 esquemas diferentes de prescripción. Estas fueron agrupadas según duración del tratamiento y la presencia de RZE y de la terapia con fluoroquinolonas o H. La tabla II presenta los tratamientos. Un total de 21 pacientes (65%) recibieron RZE, y de estos 11 casos recibieron tratamiento completo con esta prescripción y el resto solo durante la primera fase. El tratamiento se extendió a más de 12 meses en 6 casos.

Los resultados al tratamiento se presentan en la tabla III. Al final del tratamiento, el 63% (n=20) tuvo tratamiento exitoso. Por otro lado, se reportaron 2 casos fallecidos, las cuales fueron relacionadas a TB meníngea.

La tabla IV presenta todos los casos de Hr-TB con sus características clínicas, microbiológicas, esquema de tratamiento y resultados al tratamiento antituberculosis.

Discusión

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en Colombia sobre la Hr-TB. En nuestra institución, la Hr-TB fue una condición frecuente (32/528, 6%), siendo superior a lo referenciado en las estadísticas nacionales tanto para casos nuevos como para casos previamente tratados⁷. La mayoría de nuestros casos fueron nuevos y presentaron como comorbilidad la coinfección con VIH; sin embargo, lo más alarmante fue la evidencia de 24 esquemas de tratamiento diferentes para esta condición. Es necesario en nuestro contexto, en primer lugar, establecer un manejo formal basado en guías de práctica clínica de acuerdo con las recomendaciones internacionales y, en segundo lugar, considerar en estos grupos poblacionales la realización temprana de pruebas moleculares que evalúen la resistencia a la H y no solo a la R, con el fin dar un tratamiento óptimo y mejorar los desenlaces al tratamiento en esta población. En este sentido,

Tabla I. Características demográficas y clínicas de pacientes con Hr-TB (n=32).

	Total, n=32	Caso nuevo, n=25	Caso previamente tratado, n=7
	n (%)	n (%)	n (%)
Características demográficas			
Edad (años), mediana (RIC)	36 (27-56)	44 (33-65)	27 (23-30)
Sexo			
Masculino	20 (63)	18 (72)	2 (29)
Residencia			
Cali	16 (50)	13 (52)	3 (43)
Buenaventura	3 (9)	3 (100)	0
Otros	13 (41)	9 (36)	4 (57)
Características clínicas			
Antecedentes			
Tabaquismo	7 (22)	6 (24)	1 (14)
Trabajador de la salud	3 (9)	3 (100)	0
Farmacodependencia	2 (6)	2 (100)	0
Uso de inmunosupresores	2 (6)	2 (100)	0
Privado de libertad	1 (3)	0	1 (14)
Contacto íntimo con TB	1 (3)	0	1 (14)
Comorbilidades			
VIH	9 (28)	7 (22)	2 (29)
Diabetes	3 (9)	3 (100)	0
Embarazo	2 (6)	1 (4)	1 (14)
EPOC	2 (6)	2 (100)	0

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TB: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

es necesario fortalecer el programa nacional de TB en cuanto a las directrices de tratamiento para Hr-TB y la realización de las pruebas de susceptibilidad convencional en todos los pacientes con tuberculosis.

La frecuencia de casos identificados con Hr-TB es llamativa, dado que estudios previos en este campo han mostrado una menor proporción de casos con Hr-TB. Por un lado, el estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud en Colombia, sobre la vigilancia de resistencia de *M. tuberculosis* a fármacos antituberculosos entre 2004-2005, evidenció que la Hr-TB, excluyendo la tuberculosis multidrogoresistente (MDR-TB), corresponde al 2,27% (IC 95%: 1,49-3,45) para casos nuevos y 1,89% (IC 95%: 0,81-4,39) para casos previamente tratados⁷. Por otro lado, en Bogotá entre 1995-2006 se llevó a cabo un estudio que tipificó molecularmente los aislamientos microbiológicos de *M. tuberculosis* en la ciudad, donde encontraron que el 9.4% de los aislamientos pertenecía a una cepa monoresistente y de este grupo, el 4.3% (IC 95% 0.17%-5.1%) era Hr-TB(19). Esta situación puede ser explicada principalmente porque nuestra institución atiende pacientes remitidos por centros de mediana y baja complejidad, donde una proporción considerable corresponde a casos previamente tratados, con retraso diagnóstico y fallas al tratamiento.

Existen pruebas convencionales de susceptibilidad a medicamentos como el medio sólido Löwenstein-Jensen y el sistema de tubo indicador de crecimiento micobacteriano (MGIT), pero la primera requiere mucho tiempo y la segunda es sensible pero costosa. Los métodos moleculares basados en la amplificación de ácidos nucleicos tienen ventajas considerables para la ampliación del manejo programático y la vigilancia de la TB resistente a los medicamentos, ofreciendo un diagnóstico más rápido, pruebas estandarizadas y el potencial de alto rendimiento²⁰. En nuestro estudio, se realizó principalmente la Prueba de Proporciones Múltiples, seguido del Genotype® MDRTBPlus. El Genotype® MDRTBPlus es una prueba rápida con un buen rendimiento para el diagnóstico de TB y detección de resistencia a medicamentos antituberculosis de segunda línea, incluyendo H y rifampicina(21). Por lo que un aspecto para mejorar en las instituciones, debe ser la implementación y el uso de pruebas de biología molecular, tanto para el diagnóstico como para determinar la multidrogoresistencia (TB-MDR) en los pacientes con TB.

Los dos casos de muerte fueron relacionados con TB pulmonar y meníngea. Uno de los casos correspondió a una paciente trabajadora del área de la salud, con síntomas de fiebre y pérdida de peso progresiva, asociado a una desnutrición severa y estado confusional. Es manejada en la Unidad Cuidado Intensivo, donde se realizó GeneXpert MTB/RIF® en lavado broncoalveolar, el cual fue positivo, por lo que se inició manejo estándar asociado con fluoroquinolona y aminoglucósido más esteroide. Sin embargo, la paciente no responde adecuadamente al tratamiento y fallece a los 13 días posterior al diagnóstico. El segundo caso correspondió a un paciente privado de la libertad, diagnosticado con TB pulmonar

Tabla 2. Régimen de tratamiento en las fases intensiva y de continuación de los pacientes con Hr-TB (n=32).

Régimen de tratamiento Fase intensiva / Fase de continuación	n
6 a 9 meses	
(H)RZE/(H)R	3
(H)RZE/RQ	1
(Q)RZE/(H)RZEQ	1
Otro	1
≥9 a ≤12 meses	
(H)RZE/(H)R	1
(H)RZE/(R)E	1
(H)RZE/(H)Q	1
(H)RZE/(R)Q	2
(H)RZEQ/(H)RZEQ	1
(H)RZE/(H)RZEQ	2
(H)RZE/RZEQ	3
(H)RZEQ/REQ	1
(Q)RZE/(Q)RZE	3
(Q)RE/(Q)RE	1
(Q)RZE/(Q)R	1
Otros	3
>12 Meses	
(H)ZQE/RQ	1
(Q)RZE/RZE	1
Otros	4

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etionamida; Q: quinolona.

quien recibía manejo antituberculosis estándar, durante la segunda fase de tratamiento presentó cefalea con alteración súbita del estado de consciencia y signos de hipertensión endocraneana, recibió manejo antituberculoso de categoría IV (linezolid, meropenem, moxifloxacino, amikacina, HRZE), sin embargo, fallece a los 3 meses de hospitalización.

De acuerdo con las estadísticas nacionales, en el año 2017 se registraron 1439 casos de muerte y la tasa de mortalidad a nivel nacional fue de 2,99 casos por 100.000 habitantes, siendo los departamentos de Valle del Cauca y Antioquia los que aportan mayor número de casos²². Sin embargo, en los últimos años la mortalidad ha disminuido de forma constante entre 2007 y 2015, y se proyecta como meta de impacto, la reducción de al menos el 35% de la letalidad por TB a 2025 (247 muertes), en comparación con el 2015 (987 muertes)¹⁵. Desafortunadamente, no se encuentran datos disponibles en Colombia sobre la mortalidad relacionada a Hr-TB, a pesar de que es conocida la relación de la resistencia a H frente a los desenlaces al tratamiento antituberculosis²³.

Estudios sobre pacientes con TB meníngea han reportado que la resistencia a H está asociada a mayor mortalidad durante el tratamiento de la TB. Un estudio de cohorte retrospectiva, realizado en EE.UU., que incluyó 1.896 pacientes mostró un OR=1.61 (IC 95% 1.08-2.40) no ajustado entre la resistencia inicial a H y la muerte posterior²⁴. En este sentido,

Tabla 3. Resultados al tratamiento en Hr-TB (n=32).

Resultados al tratamiento	n (%)
Tratamiento exitoso	20 (63)
Curadodo	11 (35)
Tratamiento terminado	9 (28)
Tratamiento no exitoso	
Pérdida en el seguimiento	10 (31)
Fallecido	2 (6)

la TB meníngea continúa siendo una emergencia médica que requiere atención por parte de los profesionales de la salud y más en el contexto de la resistencia a H. A pesar de que existen terapias farmacológicas que han mejorado las estadísticas de mortalidad en la población, la letalidad en TB meníngea es elevada, principalmente por el retraso diagnóstico.

Respecto a la coinfección TB/VIH, se ha demostrado que en los pacientes coinfectados la TB presenta un comportamiento distinto que las personas VIH negativa. La TB es la causa de muerte de una de cada tres personas con SIDA en el mundo y la coinfección representa el 26% de todas las muertes por TB²⁵. Asimismo, esta condición se relaciona con resultados al tratamiento antituberculosis desfavorables. En nuestra serie, hubo 9 casos de coinfección y la presentación de la TB fue principalmente pulmonar sin presencia de lesiones cavitadas pulmonares. Los desenlaces al tratamiento en el grupo de pacientes con TB/VIH fueron favorables, pues todos presentaron éxito al tratamiento. Este resultado es un llamado a los países de medianos y bajos ingresos como Colombia, donde las estadísticas nacionales reportaron para el 2016 la tasa de éxito al tratamiento del 38%²⁶. En el caso de Hr-TB y coinfección por VIH, un estudio realizado en menores de 15 años sobre el comportamiento de la TB pulmonar y extrapulmonar entre 2001-2009, mostró que la coinfección representó el 3.3% de los casos con Hr-TB²⁷, lo cual fue inferior a nuestros hallazgos. A partir de lo anterior, se requieren medidas intersectoriales en salud para la vigilancia, el seguimiento, evaluación, orientación e implementación de tratamientos es este grupo de personas⁸², con el objetivo de evitar desenlaces adversos en esta población.

El tratamiento de la Hr-TB continúa siendo controversial. Por un lado, la OMS, la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease y la American Thoracic Society recomiendan de forma condicional una pauta basada en RZE y levofloxacina por 6 meses, y no recomiendan agregar al manejo agentes inyectables(4,5,28,29); no obstante, existen limitaciones en dicha recomendación, pues la evidencia no es fuerte. Por otro lado, un meta-análisis realizado por Gegia et al.(30) mostró que con medicamentos de primera línea se produjeron resultados subóptimos, lo que apoya la necesidad de mejores regímenes terapéuticos. Actualmente, no hay ensayos clínicos controlados que permitan validar las recomendaciones dadas por la OMS y las diferentes sociedades científicas, sin embargo, estas directrices deben considerarse para estandarizar las pautas terapéuticas y mejorar los resultados al tratamiento.

En nuestro estudio se encontraron 24 esquemas de tratamiento diferentes, lo cual es semejante a los hallazgos descritos por Romanowski et al.³¹ en una serie de 165 casos con Hr-TB, donde reportaron 32 esquemas de tratamiento diferentes. Esta situación podría ser atribuible principalmente a la frecuencia de reacciones adversas secundarias a la pauta farmacológica de los pacientes y la resistencia a otros medicamentos antituberculosos, lo que lleva a la prescripción de tratamientos individualizados a los pacientes. Además, en nuestro estudio encontramos que varios de los casos procedían de una región geográfica lejana o de difícil acceso, con alta prevalencia de MDR-TB, por lo que los esquemas incluían cobertura empírica contra MDR-TB. En este sentido, es necesario que los tomadores de decisiones en salud pública fortalezcan la farmacovigilancia en el tratamiento de los pacientes con TB, pues es evidente que existe poca adherencia a las guías de práctica clínica establecidas tanto por la OMS, como por las sociedades científicas internacionales.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene sus limitaciones, y nuestras descripciones deben interpretarse en el contexto del diseño del estudio. Reconocemos las debilidades del estudio, especialmente relacionadas a que nuestra institución por ser un centro de referencia para el manejo de pacientes complejos del suroccidente colombiano pudo presentarse un sesgo de selección en la población. El "Registro Institucional de Micobacterias" incluye casos desde el año 2011, por lo que los casos previos a esta fecha fueron obtenidos directamente de la base de datos del comité de vigilancia epidemiológica y de las fichas de notificación obligatoria del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) para TB. Por otro lado, nuestra institución no forma parte de un programa local de TB, por lo que el seguimiento de los pacientes no se logró en algunos casos y desconocemos los desenlaces al tratamiento en ellos. A partir de lo anterior, surge la importancia de realizar estudios de contactos a los pacientes con infección por cepas Hr-TB, debido a que los contactos de pacientes con Hr-TB tienen una razón de riesgo ajustada de 1.17% (IC 95% 0.02 a 1.26) y hasta el 80.8% de los contactos al año están infectados por cepas Hr-TB(32). A pesar de nuestras limitaciones, nuestra descripción es un llamado a la acción para promover una mayor investigación operativa e innovación sobre este tema, de acuerdo con la Estrategia Fin a la TB establecida por la OMS.

En conclusión, este estudio caracterizó la Hr-TB en pacientes atendidos en un centro de referencia del suroccidente colombiano. En esta institución se ha logrado un resultado satisfactorio en la mayor parte de los pacientes tratados por Hr-TB a pesar de que los estudios muestran que esta situación constituye un incremento en los resultados adversos; no obstante, llama la atención de que a pesar de que existen lineamientos y guías que precisan en las indicaciones de las PSF en la infección por TB, aún existe gran dificultad en la realización de las mismas y en especial con la población VIH, que son los que tienen un mayor riesgo.

Tabla 4. Características clínicas, microbiológicas y resultados al tratamiento de los casos con Hr-TB (n=32)

Caso	Historia de tratamiento previo	Localización anatómica	Cavitaciones pulmonares	Órgano afectado	Estudio de microbiología	Tipo de resistencia a H	Esquema de tratamiento	Resultados al tratamiento
1	Nuevo	Pulmonar	No	NA	Cultivo esputo	Alta	4HRZE/Moxi+Amk+Ethio+REZ	Pérdida en el seguimiento
2	Previamente tratado Fracaso	Pulmonar	No	Pleural	BK Patología	Alta	HRZE+Moxi+Amk+Ethio	Pérdida en el seguimiento
3	Nuevo	Extrapulmonar	No	Ganglionar	BK Patología	Alta	HRZE/R+Moxi	Tratamiento terminado
4	Nuevo	Extrapulmonar	No	Ganglionar	BK Patología	Alta	2HRZE/4H3R3	Pérdida en el seguimiento
5	Nuevo	Pulmonar	No	NA	Cultivo esputo	Alta	2HRZE/4R+3Moxi	Pérdida en el seguimiento
6	Nuevo	Pulmonar	No	NA	BK esputo	Alta	3HRZE/9REZ+Levo	Curado
7	Nuevo	Pulmonar	No	NA	BK esputo	Alta	2HRZE/10RE	Curado
8	Previamente tratado Fracaso	Extrapulmonar	No	Pleural	Cultivo Patología	Alta	10Moxi+RZE	Tratamiento terminado
9	Nuevo	Pulmonar	No	NA	Cultivo esputo	Baja	2HRZE/10Moxi+R	Curado
10	Nuevo	Pulmonar	SD	NA	BK esputo	Baja	2HRZE/7RZE+Moxi	Tratamiento terminado
11	Nuevo	Extrapulmonar	No	Meningea	BK Patología	Alta	2HRZE/HRZE+Moxi	Curado
12	Nuevo	Extrapulmonar	No	Gastrointestinal	Cultivo Patología	Alta	2HRZE/4H3R3	Pérdida en el seguimiento
13	Nuevo	Pulmonar	No	NA	BK esputo	Alta	RZE+Moxi/HRZE+Moxi	Curado
14	Nuevo	Pulmonar	Si	NA	BK Patología	Alta	2HRZE/4H3R3	Tratamiento terminado
15	Nuevo	Extrapulmonar	No	Ganglionar	Cultivo Patología	Alta	6Amk+Moxi+E+Z+Ethio/ 12 Moxi+E+Z+Ethio	Curado
16	Nuevo	Pulmonar	No	NA	BK esputo	Alta	2H3R3Z3E3/2HRZE/10Moxi+RZE	Curado
17	Nuevo	Extrapulmonar	No	Vertebral	PCR DNA	Alta/Baja	(1) ZE+Amk+Moxi+Cys/Ethio // (2) Lin+Mox+Z+Cys+Ethio+E	Pérdida en el seguimiento
18	Nuevo	Pulmonar	Si	NA	BK esputo	Alta	(1) 2HRZE // (2) Moxi+RZE/HRZ	Curado
19	Nuevo	Pulmonar	Si	NA	BK esputo	Alta/Baja	2MoxiRZE/7R+Moxi	Pérdida en el seguimiento
20	Previamente tratado Recaída	Pulmonar	Si	NA	BK esputo	Alta	(1) HRZE // 8Amk+Cys+Ethi+Moxi+Z+E	Pérdida en el seguimiento
21	Nuevo	Pulmonar	Si	NA	BK Patología	Alta	2HZRE/7HR	Curado
22	Previamente tratado Recaída	Pulmonar	Si	NA	BK esputo	Alta/Baja	2MoxiRHEZ/10MoxiRE	Tratamiento terminado
23	Nuevo	Pulmonar	No	NA	BK esputo	Baja	2HRZE/7Moxi+H	Tratamiento terminado
24	Nuevo	Pulmonar	Si	NA	Cultivo BAL	Alta	7HZE+Moxi/9R+Moxi	Curado
25	Nuevo	Pulmonar	Si	NA	BK esputo	Alta	2HRZE/7MoxiHRZE	Curado
26	Nuevo	Extrapulmonar	No	Ganglionar	Cultivo Patología	Alta/Baja	1RZE+Levo/12RZE	Tratamiento terminado
27	Nuevo	Pulmonar	No	NA	Cultivo BAL	Alta	2HRZE/10RZE+Moxi	Pérdida en el seguimiento
28	Previamente tratado Fracaso	Pulmonar	No	Meningea	BK Patología	Alta	6Moxi+Amk+Ethio+Cys+HRZE/18Moxi+Amk+Cys+Ethio+ZH	Fallecido
29	Nuevo	Pulmonar	SD	NA	BK esputo	Alta/Baja	9RE+Levo	Tratamiento terminado
30	Nuevo	Pulmonar	Si	NA	BK esputo	Baja	9MoxiRZE/3MoxiRZE	Tratamiento terminado
31	Previamente tratado Recaída	Pulmonar	Si	NA	BK esputo	Alta	Moxi+Lin+ Cys+E+R	Pérdida en el seguimiento
32	Nuevo	Pulmonar	No	NA	BK esputo	Alta	2HRZE/4H3R3	Fallecido

Amk: amikacina; BK: baciloscopia; Cys: cicloserina; DNA: ácido desoxirribonucleico; E: etambutol; Ethio: etionamida; H: isoniazida; Levo: levofloxacino; Lin: linezolid; Moxi: moxifloxacino; NA: no aplica; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; R: rifampicina; SD: sin dato; Z: pirazinamida

La Hr-TB es un problema subestimado que supone un reto para todos los actores del sistema de salud y la salud pública, y es la labor del clínico conocerla para enfrentarla adecuadamente. Con este estudio se presenta un panorama de una situación poco estudiada en nuestro país y, en consecuencia, se requieren mayores medidas para la vigilancia, el seguimiento, evaluación, orientación e implementación de tratamientos en estos pacientes.

Agradecimientos

Al Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili por su colaboración en el análisis de los datos y comentarios sobre el manuscrito. También a los miembros del Grupo de Investigación en Tuberculosis (GITB) - Fundación Valle del Lili/Universidad Icesi, por su soporte incondicional en este estudio: Carolina Arango Saenz, Santiago Ardila, Johana Bojorge, Daniela Correa, David De Paz, María Camila García, Nora Guarín, Liliana Fernández, Juanita Hurtado, Sebastián Leib, Juan Gabriel León, Jaime López, Luisa F Martínez, William Martínez, Karen Monroy, Juan Camilo Mosquera, Gustavo Múnera, Esteban Munevar, Edgardo Quiñones, Jaime Patiño, Rodrigo Penagos, Alejandro Peña, Paola Pérez, Laura Potes, Alejandro Restrepo, Robert Rivera, Fernando Sanabria, María Alexandra Sánchez, Lina Salguero, Alex Sotomayor, Valentina Rojas, María Elena Tello, Jaime Valencia, Mauricio Velásquez, Alejandra Toala.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación. Este trabajo fue financiado por la Convocatoria de Financiación Interna de la Universidad Icesi (Cod. 764-2017).

Contribución de los autores. JFRT, CEOE, LGPL, JDV, PAM, FR y JFGG contribuyeron equitativamente en este trabajo. JFRT, CEOE, LGPL y JFGG diseñaron esta investigación. JFRT, CEOE, LGPL, JDV, PAM, FR y JFGG realizaron la investigación, analizaron los datos y escribieron este artículo. Todos los autores hicieron importantes contribuciones intelectuales en el manuscrito, y todos los autores aprobaron la versión final antes de someterlo. JFGG supervisó todo el proceso.

Conflictos de interés. Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de interés académico o personal que ponga en riesgo la validez.

Referencias

1. Vilchère C, Jacobs WR. The Isoniazid Paradigm of Killing, Resistance, and Persistence in Mycobacterium tuberculosis. *J Mol Biol* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283619300932>
2. De La Iglesia AI, Morbidoni HR. Mechanisms of action of and resistance to rifampicin and isoniazid in Mycobacterium tuberculosis: New information on old friends. *Rev Argent Microbiol*. 2006;38(2):97–109.
3. Vilchère C, Jacobs JR. WR. Resistance to Isoniazid and Ethionamide in Mycobacterium tuberculosis: Genes, Mutations, and Causalities. *Microbiol Spectr*. 2014;2(4):1-21.
4. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. World Health Organization, editor. Geneva: World Health Organization; 2018. 1–45 p.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. 1–99 p.
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Organization WH, editor. Geneva: World Health Organization; 2018. 1–277 p.
7. Garzón M, Angée D, Llerena C, Orjuela D, Victoria J. Vigilancia de la resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. *Biomédica* [Internet]. 2008 Sep 1;28(3 SE-Artículos originales). Available from: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/71>
8. Jenkins HE, Zignol M, Cohen T. Quantifying the Burden and Trends of Isoniazid Resistant Tuberculosis, 1994–2009. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jul 29;6(7):e22927. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022927>
9. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Pai M, Burman W, et al. Standardized Treatment of Active Tuberculosis in Patients with Previous Treatment and/or with Mono-resistance to Isoniazid: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2009 Sep 15;6(9):e1000150. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000150>
10. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision [Internet]. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2014. 1–17 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos técnicos y operativos del programa nacional de tuberculosis. Bogotá D.C.; 2019.
12. World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. World Health Organization. Geneva; 2018.
13. Pezzotti P, Pozzato S, Ferroni E, Mazzocato V, Altieri AM, Gualano G, et al. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a survey in the Lazio region, Italy. *Epidemiol Biostat Public Heal*. 2015;12(1):1–10.
14. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular Externa 7 de 2015 [Internet]. Colombia: Superintendencia Nacional de Salud; 2015 p. 1-21. Available from: https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/OtraNormativa/C_MSPS_0007_2015.pdf
15. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Estratégico "Hacia el fin de la Tuberculosis" Colombia 2016-2025. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. 1-121 p.
16. World Health Organization. Technical manual for drugs susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. 1–39 p.
17. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov;310(20):2191–4.
18. Ministerio de Salud. Resolución 8430 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C., Colombia: Ministerio de Salud; 1993. p. 1-19.
19. Hern JE, Murcia MI, De La Hoz F. Epidemiología Molecular de la Tuberculosis en Bogotá en Aislados Clínicos obtenidos durante 11 Años. *Rev Salud Pública*. 2008;10(1):126-36.
20. World Health Organization. The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. Geneva: World Health Organization; 2016. 1–41 p.
21. Tomasicchio M, Theron G, Pietersen E, Streicher E, Stanley-Josephs D, van Helden P, et al. The diagnostic accuracy of the MTBDRplus and MTBDRsl

- assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(1):17850. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep17850>
22. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe del evento tuberculosis 2017. Bogotá D.C.; 2018.
 23. Stagg HR, Lipman MC, McHugh TD, Jenkins HE. Isoniazid-resistant tuberculosis: a cause for concern? *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2017 Feb 1;21(2):129–39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28234075>
 24. Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP, MacGregor RR, Bisson GP. Isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis: retrospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2010 Sep 6;341:c4451. Available from: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4451.abstract>
 25. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017 [Internet]. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017. 1–118 p. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34855/9789275319857_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y
 26. World Health Organization. Tuberculosis country profiles [Internet]. Geneva; 2017. Available from: <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>
 27. 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* [Internet]. 2010 Sep 30;30(3 SE-Artículos originales). Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/270>
 28. Piubello A, Ait-khaled N, Caminero JA, Chiang C-Y, Dlodlo R, Fujiwara P, et al. Guía de práctica para el manejo de la tuberculosis resistente. Union Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión), editor. París; 2018. 1-112 p.
 29. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):e93–e142.
 30. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb;17(2):223–34.
 31. Romanowski K, Chiang LY, Roth DZ, Krajden M, Tang P, Cook VJ, et al. Treatment outcomes for isoniazid-resistant tuberculosis under program conditions in British Columbia, Canada. *BMC Infect Dis*. 2017 Sep;17(1):604.
 32. Becerra MC, Huang C-C, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2019 Oct 24;367:l5894–l5894. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31649017>