

Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogorresistente en Colombia, 2008 a 2011

Risk Factors for the Development of multidrug-resistant tuberculosis in Colombia 2008 A 2011

Luis E. Fariás-Curtidor¹ Claudia P. Mejía-Bernal², Gloria I. Osorio-Carmona³, Lady J. Pérez-Peña⁴ y Carolina Preciado-Aponte⁵

1 Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. luisefcdoc@gmail.com

2 Fundación Santafé de Bogotá, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. claudia.mejia@fsfb.org.co

3 Saludcoop EPS. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. glorioso-18@hotmail.com

4 Hospital del Sur ESE. Bogotá, Colombia. ladyjperezp@gmail.com

5 Aseguramiento, Médicos Asociados. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. caropre_9@hotmail.com

Recibido 19 Julio 2013/Enviado para modificación 5 octubre 2015/Aceptado 12 enero 2016

RESUMEN

Objetivo Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes de 18 años o más, afiliados a 3 Empresas Administradoras de Planes de Beneficios en Colombia, durante los años 2008 a 2011.

Métodos Se realizó un estudio de casos y controles emparejado, 1 a 4,45 casos y 180 controles, de pacientes de la base de datos del programa de tuberculosis de 3 Empresas Aseguradoras de Salud, evaluando variables demográficas, socioeconómicas y clínicas.

Resultados La mediana de edad de los casos fue de 43 años y la de los controles de 39,5 años, en los casos predominó el sexo masculino con 73,3 %, mientras que en los controles fue mayor el sexo femenino con 51,1 %. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la tuberculosis multidrogorresistente y el sexo masculino (OR ajustado 4,47 IC 95 % [1,01; 19,75]), seguridad social (OR ajustado 57,6 IC 95 % [4,6; 712,8]) y tratamiento previo (OR ajustado 56,2 IC 95 % [10,03; 314,79]).

Conclusiones Ser hombre y tener tratamiento previo para tuberculosis son factores de riesgo para el desarrollo de multidrogorresistencia. Es necesario realizar más estudios con el sistema de salud colombiano para profundizar en los hallazgos con respecto al régimen subsidiado y el desarrollo de Tuberculosis multidrogorresistente.

Palabras Clave: *Mycobacterium tuberculosis*, factores de riesgo, farmacorresistencia microbiana (fuente: DeCS, BIREME).

ABSTRACT

Objective Determining the risk factors associated with developing multidrug-resistant tuberculosis in people aged over 18 years affiliated to 3 Colombian health insurance companies between 2008 and 2011.

Methods The study involved a matched case-control design (1 case to 4 controls). Patients were identified from 3 health insurance companies' tuberculosis program database; this gave 45 cases and 180 controls. Demographic, socioeconomic and clinical variables were evaluated.

Results The median age for cases was 43 years (39.5 years for controls); males predominated in cases (73.3 %) while women predominated in controls (51.1 %). A statistically significant association was found between multidrug-resistant tuberculosis and being male (4.47 adjusted OR; 1.01-19.75 95 %CI), having subsidized social security cover (57.6 adjusted OR; 4.6-71.28 95 %CI) and having had prior treatment for tuberculosis (56.2 adjusted OR; 10.03-314.79 95 % CI].

Conclusions Prior treatment for tuberculosis and being male were risk factors for developing multidrug resistance. Further studies are needed with the Colombian health system to clarify the findings with respect to being affiliated to a subsidized health system and the development of multidrug resistant tuberculosis.

Key Words: Tuberculosis, risk factors, drug resistance (*source: MeSH, NLM*).

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada, en la mayoría de los casos por *M. tuberculosis*, con diversas manifestaciones clínicas y amplia distribución mundial (1), que puede ser tratada usando métodos de diagnóstico apropiados y tratamientos efectivos. Cada día en el mundo mueren 4 500 personas debido a ella. Aproximadamente 1,7 millones de muertes ocurrieron en el año 2006 directamente causadas por la TB, siendo la segunda enfermedad infecciosa que más muertes ocasiona en adultos luego del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (2).

A nivel mundial, en el año 2010 fueron estimados 8,8 millones de casos incidentes de TB, equivalentes a 128 casos/100 000 habitantes en el mundo. La mayor parte de los casos estimados en el 2010 ocurrieron en Asia (59 %) y África (26 %); las regiones con menor prevalencia fueron la región del mediterráneo oriental (7 %), Europa (5 %) y las Américas (3 %). Los cinco países con mayor incidencia durante el 2010 fueron India (2-2.5 millones), China (0,9-1,2 millones), Suráfrica (0,40-0,59 millones), Indonesia (0,37-0,54 millones) y Pakistán (0,33-0,48 millones). Para el año 2010 la prevalencia fue de 200 casos por cada 100 000 habitantes, aproximadamente 14 millones de personas en el mundo (3).

En el año 2008 se estimaron 0,44 millones de casos de TB Multidrogoresistente (TB-MDR) en el mundo, TB resistente a Isoniazida y Rifampicina, con una incidencia de 3,6 %. En el año 2008 la TB-MDR causó 0,15 millones de muertes (4). Colombia en el año 2009, presentó una tasa de incidencia de TB de 25,4 por 100 000 habitantes y la proporción de casos de TB MDR entre los casos nuevos examinados con Pruebas de Sensibilidad a Fármacos (PSF) fue de 5,49 % (5).

Sin embargo, se considera que las cifras sobre morbilidad y mortalidad de TB MDR se encuentran subestimadas. Solo 11 de los 22 países con mayor incidencia de TB reportan datos sobre resistencia a medicamentos, únicamente se realizan estudios sobre resistencia a medicamentos en pacientes con TB con baciloscopia positiva y no todos los casos de TB MDR son bacilíferos en especial en pacientes con coinfección con VIH. Adicionalmente se estima que solo el 10 % de los pacientes con TB MDR reciben tratamiento (3).

En una revisión sistemática de la literatura realizada en Europa se documentaron los siguientes factores de riesgo para aparición de TB MDR (6): Tratamiento Previo OR 10,23. Área geográfica: Europa occidental (RR 12,63) vs Europa oriental (RR 8,53), Inmigrantes (OR 2,46), Edad menor de 65 años (OR 2,53), Sexo masculino (OR 1,38). En un estudio realizado en New York se encontraron los siguientes factores de riesgo para TB MDR en inmigrantes (7): Tratamiento previo (OR ajustado 8,37), Sexo femenino (OR ajustado 3,02) y tiempo de residencia en EE.UU, Menos de 5 años (OR ajustado 15,16) vs más de 5 años (OR ajustado 4,10). En Colombia se realizó un estudio sobre factores de riesgo asociados con fracaso al tratamiento antituberculoso, sin realizar pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos, con los siguientes hallazgos (8): Sexo masculino (OR=5,23), Atención en Instituciones privadas de salud (OR=6,67), Pertenecer a familia no nucleada (OR=8,19), Atención en Instituciones públicas de salud (OR=0.13). Adicionalmente se publicó un estudio en donde se evaluaban factores asociados con TB Genotipo Beijing y se encontró asociación con TB MDR (OR 38,31), sexo femenino (OR 2,93) y residencia en Buenaventura (OR 5,75) (9).

Por lo anterior, surge la necesidad de determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de TB MDR en pacientes de 18 años o más, afiliados a 3 Empresas Aseguradoras de Salud (EAS) en Colombia, durante los años 2008 a 2011

MÉTODOS

Diseño del estudio: Se realizó un estudio de casos y controles emparejado por región de residencia.

Criterios de inclusión: Registros de hombres y mujeres de 18 años o más, incluidos en el programa de control de TB durante el periodo enero de 2008 a septiembre de 2011 y residentes en Colombia.

Criterios de exclusión: Diagnóstico de TB monorresistente, polirresistente y extremadamente drogoresistente (XDR), comprobada por pruebas bacteriológicas, pacientes que hayan tenido traslado de afiliación a otra EAS diferente a las incluidas en este estudio y mujeres embarazadas. Para los controles, además: fallecido antes de completar 6 meses de tratamiento farmacológico.

Caso: paciente registrado en la base de datos del programa de TB de las tres EAS, con diagnóstico de TB MDR pulmonar o extrapulmonar confirmado mediante PSF de primera línea (R y H): métodos de las proporciones en medio Löwenstein Jensen u Ogawa Kudoh o prueba rápida de resistencia método BactecMGIT960 y Nitrato Reductasa.

Control: Paciente registrado en la base de datos del Programa de TB de las tres EAS, con diagnóstico de TB pulmonar o extrapulmonar confirmada mediante baciloscopia, cultivo o identificación del bacilo en cualquier muestra corporal, detección de Bacilos Ácido Alcohol Resistentes mediante la coloración de Ziehl-Neelsen o cultivo en medio Löwenstein Jensen u Ogawa Kudoh con criterio de tratamiento exitoso: baciloscopia negativa y tratamiento estrictamente supervisado terminado, para los casos pulmonares y para los extrapulmonares, tratamiento terminado estrictamente supervisado, datos de alta del programa como curados. El control fue emparejado por región de residencia para controlar factores ambientales.

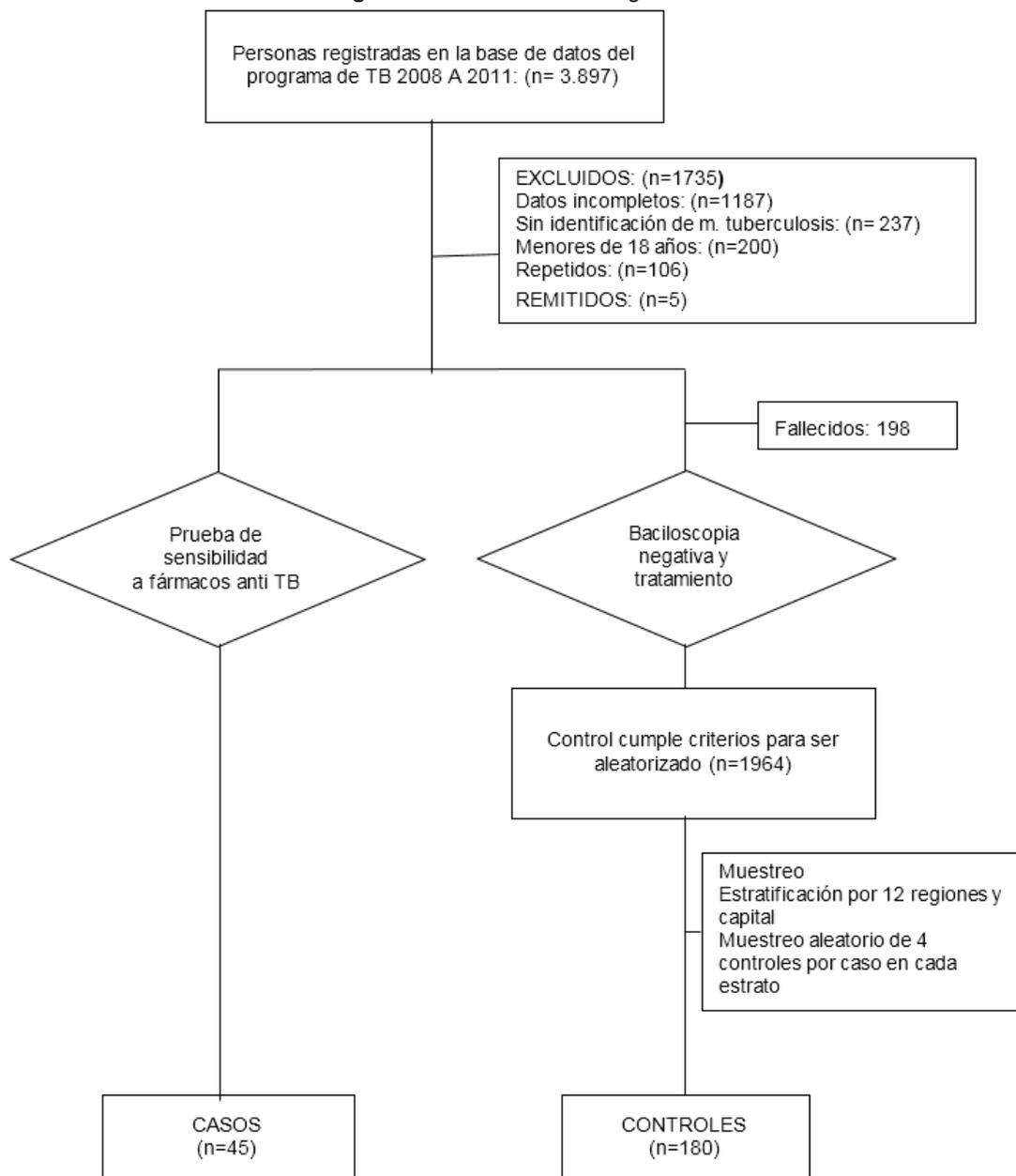
Población: Personas afiliadas a alguna de las tres EAS del régimen contributivo o subsidiado en Colombia que fueron inscritos en el programa de control de TB de las mismas, entre enero de 2008 y septiembre de 2011.

Diseño muestral: El diseño muestral se describe en la Figura 1.

Tamaño de la muestra: Para el cálculo de la muestra se aceptó un error alfa de 5 % y beta de 20 %, se asumió una frecuencia de exposición de TB

en mujeres en los controles del 34 % (10) y un OR de 3.02 para el sexo femenino con TB MDR (7).

Figura 1. Diseño de la investigación



Se utilizó el programa STATSDIRECT 2.7.8, versión de prueba, para calcular el tamaño mínimo de la muestra para casos y controles emparejados, con 4 controles por cada caso, calculando un tamaño mínimo de muestra de 38 casos y 152 controles.

Instrumentos y recolección de la información: La recolección de la información se realizó en una plantilla de Microsoft Excel®, consultando los registros del programa de control de TB de la EAS. La plantilla incluyó variables demográficas, socioeconómicas y clínicas. Los investigadores realizaron la revisión de las 225 historias clínicas.

Se implementaron estrategias específicas para controlar los sesgos de selección, información y confusión durante el desarrollo del estudio.

Análisis estadístico: Se utilizaron los programas STATA 11 y SPSS V 19 (licencia Universidad del Rosario). Análisis univariado: Variables cualitativas: Frecuencias Absolutas y Relativas (Proporciones), Variables cuantitativas: Mediana (dado que los datos no seguían una distribución normal). Valores mínimos y máximos. Análisis bivariado: regresión logística condicional para casos y controles pareados con relación 1:4, con un nivel de significancia del 5 % ($p < 0.05$). Análisis multivariado: regresión logística condicional teniendo en cuenta las variables significativas en el análisis bivariado y obteniendo los OR ajustados con su intervalo de confianza del 95 %.

Análisis de datos perdidos: los datos perdidos fueron analizados con la distribución porcentual de pérdida de las diferentes variables, incluyendo los valores extremos, en cada uno de los grupos de estudio. Después de analizar los estadísticos descriptivos y los patrones de los datos perdidos, se realizó la prueba MCAR de Little, con el fin de evaluar si el patrón de pérdida de los datos fue completamente al azar y proceder a la imputación de datos (11). Para evitar la ineficiencia que pudiera ocurrir al retirar los registros perdidos y la reducción del tamaño de la muestra se realizó la imputación de datos a través de la metodología de imputación múltiple.

Aspectos éticos: Dado que los datos de diagnóstico de TB, TB MDR y los factores de riesgo fueron tomados retrospectivamente de los registros de las bases de datos previamente nombradas e historias clínicas de los pacientes, se considera que este trabajo es una investigación sin riesgo de acuerdo a lo establecido en la Resolución No.8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (12). Adicionalmente la revisión de la información

se realizó previa aprobación del comité de ética en investigación de las EAS. Esta investigación se rigió bajo las normas publicadas en la declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos (13).

RESULTADOS

La pérdida de datos se atribuyó a subregistro en las historias clínicas. Al aplicar la prueba MCAR de Little, se encontró que el patrón de pérdida de los datos fue completamente al azar por lo cual se hizo la imputación de los datos. Al comparar los datos originales con los datos imputados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los estadísticos de las variables (datos no publicados). En la Tabla 1 se describen los factores de riesgo para TB MDR

Tabla 1. Factores de riesgo para TB MDR en 3 EAS en Colombia 2008 a 2011

Variable	Pacientes con TB n(%) n=180	Pacientes con TB MDR n(%) n=45	Análisis Bivariado (p)	OR ajustado (IC 95 %)
Sexo			0.003	
M	88 (48.9)	33 (73.3)		4.47 (1.01;19.75) [£]
F	92 (51.1)	12 (26.7)		1
Edad (años)				
Mediana (mínimo, máximo)	39.5 (18, 90)	43 (18, 87)	0.786	
Grupo etario (años)			0.551	
18 a 26	37 (20.6)	7 (15.6)		
27 a 59	107 (59.4)	34 (75.6)		
60 o más	36 (20)	4 (8.9)		
Estado civil			0.097	
Soltero	59 (32.8)	17 (37.8)		
Casado	66 (36.7)	5 (11.1)		
Separado o divorciado	5 (2.8)	6 (13.3)		
Unión libre	50 (27.8)	17 (37.8)		
Ocupación			0.563	
Administrativo	85 (47.2)	22 (48.9)		
Producción	37 (20.6)	11 (24.4)		
Hogar	39 (21.7)	7 (15.6)		
Desempleado	10 (5.6)	5 (11.1)		
Otro	9 (5.0)	0 (0.0)		
Seguridad social			0.000	57.6 (4.6;712.8) [£]
Contributivo	176 (97.8)	27 (60)		
Subsidiado	4 (2.2)	18 (40)		
Zona de residencia			0.314	
Urbano	174 (96.7)	42 (93.3)		
Rural	6 (3.3)	3 (6.7)		
Tipo de TB			0.023	0.28 (0.03;2.53)
TB Pulmonar	144 (80)	43 (95.6)		
TB Extrapulmonar	36 (20)	2 (4.4)		
Localización de TB			0.105	
Cutánea	1 (0.6)	0 (0.0)		
Ganglionar	12 (6.7)	0 (0.0)		

Variable	Pacientes con TB n(%) n=180	Pacientes con TB MDR n(%) n=45	Análisis Bivariado (p)	OR ajustado (IC 95 %)
Genitourinaria	0 (0.0)	1 (2.2)		
Laríngea	1 (0.6)	0 (0.0)		
Meníngea	4 (2.2)	0 (0.0)		
Miliar	1 (0.6)	1 (2.2)		
Peritoneal	3 (1.7)	0 (0.0)		
Pleural	12 (6.7)	0 (0.0)		
Pulmonar	144 (80)	43 (95.6)		
Testicular	2 (1.1)	0 (0.0)		
Administración del tratamiento			NC	
Completo	180(100)	16 (35.6)		
Incompleto	0 (0.0)	19 (42.2)		
No aplica (caso nuevo de TB MDR)	0 (0.0)	10 (22.2)		
Tratamiento previo			0.000	56.2 (10;314.79) [‡]
No	166 (92.2)	11 (24.4)		
Si	14 (7.8)	34 (75.6)		
IMC al diagnóstico			0.986	
Mediana (mínimo, máximo)	21 (13, 38)	19 (13, 34)		
IMC al diagnóstico categorizado			0.282	
Delgadez y desnutrición	35 (19.4)	15 (33.3)		
Normal	113 (62.8)	20 (44.4)		
Sobrepeso	29 (16.1)	6 (13.3)		
Obesidad	3 (1.7)	4 (8.9)		
IMC entre los 6 y 9 meses del dx			0.054	
Mediana (mínimo, máximo)	22.9 (14.5-39.1)	20.6 (13-39.3)		
IMC 6 - 9 meses categorizado			0.074	
Delgadez y desnutrición	16 (8.9)	10 (22.2)		
Normal	112 (62.2)	26 (57.8)		
Sobrepeso	42 (23.3)	6 (13.3)		
Obesidad	10 (5.6)	3 (6.7)		
Consumo de alcohol			0.016	4.55 (0.93;22.05)
No	150 (83.3)	30 (66.7)		
Si	30 (16.7)	15 (33.3)		
Tabaquismo			0.110	
No	131 (72.8)	27 (60)		
Si	49 (27.2)	18 (40)		
Coinfección por VIH			0.468	
No	166 (92.2)	40 (88.9)		
Si	14 (7.8)	5 (11.1)		
Diabetes Mellitus			0.195	
No	157 (87.2)	36 (80.0)		
Si	23 (12.8)	9 (20.0)		
Cáncer			0.864	
No	173 (96.1)	43 (95.6)		
Si	7(3.9)	2 (4.4)		
Ingreso base de cotización			0.175	
<2 SMLMV	160 (88.9)	43 (95.6)		
2 – 5 SMLMV	15 (8.3)	2 (4.4)		
> 5 SMLMV	2 (2.8)	0 (0.0)		

[‡]OR con IC 95% significativo luego de realizar el análisis multivariado con el modelo de regresión logística condicional. NC no calculable

En el análisis bivariado no se encontró asociación estadísticamente significativa con la TB MDR para las variables edad, grupo etario, estado civil, ocupación, zona de residencia, localización de TB, IMC al Diagnóstico, IMC entre los 6 y 9 meses del diagnóstico, tabaquismo, VIH, diabetes, cáncer e IBC. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la TB MDR y el sexo ($p=0.003$), seguridad social ($p=0.000$), tipo de TB ($p=0.023$), tratamiento previo ($p=0.000$) y consumo de alcohol ($p=0.043$). Tres de estas variables continuaron siendo significativas luego de realizar el análisis multivariado: sexo masculino (OR ajustado 4.47 IC95 % [1.01; 19.75]), seguridad social (OR ajustado 57.6 IC95 % [4.6; 712.8]) y tratamiento previo (OR ajustado 56.2 IC 95 % [10; 314.79]). El modelo de regresión logística condicional reportó un $\text{pseudoR}^2=0.7375$, es decir el modelo explica el 73.75 % de los casos de TB MDR de la población evaluada.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, al realizar análisis multivariado, se encontró asociación estadísticamente significativa entre el estar afiliado al régimen subsidiado en salud y el desarrollo de TB MDR, lo cual no ha sido reportado previamente en la literatura revisada a la fecha. Los individuos afiliados al régimen subsidiado presentaron un riesgo mayor de desarrollar TB MDR con un OR 57,6 (IC 95 % 4,6; 712,8) que aquellos afiliados al régimen contributivo. Sin embargo, no se puede asegurar que sea un factor de riesgo dado que los casos se encontraron en mayor proporción en el régimen subsidiado, mientras que los controles fueron seleccionados aleatoriamente de personas inscritas en el programa que en su mayoría eran del régimen contributivo. La distribución de la población de las 3 EAS según régimen de afiliación corresponde 86 % al régimen contributivo y 14 % al régimen subsidiado, mientras que en Colombia la participación de la población en el régimen subsidiado a noviembre de 2009 era de 53,1 %.

Como está descrito en la literatura (7,14-20) en el presente estudio se documentó el antecedente de tratamiento previo como factor de riesgo para el desarrollo de TB MDR, OR 56.2 (IC 95 % 10,03; 314,79).

Con respecto a la influencia del sexo en el desarrollo de TB MDR el presente estudio encontró asociación entre el sexo masculino y el desarrollo de TB MDR, coincidiendo con lo reportado en un estudio en Colombia por Hurtado J (8) y en Europa por Faustini A (6). Sin embargo, existen otros estudios que relacionan el sexo femenino con el desarrollo de TB MDR (7).

No se encontró que las personas que refieren consumo de alcohol posean un riesgo mayor de desarrollar TB MDR que aquellos que no lo hacen, hallazgo que ha sido reportado previamente (8,21,22). Tampoco se encontró asociación estadística entre la coinfección por VIH y el desarrollo de TB MDR, esto puede deberse a que los pacientes con VIH tienen más riesgo de desarrollar TB y TB MDR cuando su estado inmunológico se ve comprometido por el descenso en los linfocitos CD4, situación frecuente en países africanos subsaharianos en donde la prevalencia del VIH es alta y el acceso al tratamiento antirretroviral es limitado, pero como ya lo ha reportado Lawn (23), en individuos con infección con VIH con niveles de linfocitos CD4 normales, la presentación clínica de TB es similar comparada con los individuos que no tienen VIH. En este estudio no se evaluó el estado inmunológico, carga viral ni tratamiento antirretroviral de las personas VIH positivas.

Los estudios de Delgado (24) y de Chang (25) coinciden con lo encontrado en nuestro estudio en que no existe asociación entre tener diabetes mellitus y el desarrollo de TB MDR. Sin embargo Baker (26) y Jeon (27) encontraron asociación entre el antecedente de diabetes mellitus y la presentación de TB pulmonar.

Dentro de las fortalezas de este estudio están la cobertura geográfica, la inclusión de variables no estudiadas previamente como el régimen de seguridad social y el análisis de casos de los tres últimos años. Adicionalmente, los resultados de los datos imputados no presentaron diferencias estadísticamente significativas frente a los de los datos sin imputación. .

Por ser un estudio retrospectivo, con información secundaria, este posee varias limitaciones, no se incluyeron variables como contacto de paciente con TB MDR, ni se evaluaron la posología ni adherencia a los medicamentos recibidos. No se cuantificó el consumo de alcohol o de cigarrillo. El 16 % de la población de las 3 EAS corresponde al régimen subsidiado, por lo que la probabilidad de seleccionar un control en este régimen es menor que en el régimen contributivo. Adicionalmente, la ausencia de datos de la fuente secundaria de información fue mayor en el régimen subsidiado debido a que en su mayoría tenían historias clínicas no sistematizadas.

En Colombia, de acuerdo a la guía de manejo para el paciente con TB farmacorresistente (28) se debe solicitar PSF a pacientes con diagnóstico de TB que no han recibido ni estén recibiendo tratamiento cuando cumplan al menos 1 de los siguientes criterios: contacto de un caso confirmado por

laboratorio como TB MDR, se trate de personal de salud con exposición laboral a pacientes con TB, exposición laboral o residencia en instituciones con alta prevalencia de TB MDR como prisiones, residencia o procedencia de regiones con altas tasas de TB MDR, tratamiento prolongado de problemas respiratorios, sin diagnóstico específico con fluoroquinolonas, medicamentos antibióticos inyectables desconocidos, tratamiento de un cuadro no reconocido de enfermedad clínica como TB latente y coinfección con VIH/SIDA; y en pacientes que han recibido o estén recibiendo tratamiento anti TB cuando se presente fracaso al tratamiento, tratamiento errático o no supervisado, recaída, reingreso con bacteriología positiva, lesión cavitaria extensa o ausencia de conversión bacteriológica de la baciloscopia al segundo mes de tratamiento en un paciente adherente que recibe un tratamiento apropiado y/o ausencia de mejoría o empeoramiento clínico o de los hallazgos radiográficos que no sean explicables por condiciones diferentes a la tuberculosis.

De tal manera que en nuestro país no se realizan PSF a todo paciente con TB sino en casos seleccionados referidos anteriormente, lo que se constituye en una limitación de este estudio, ya que se comparan casos de TB MDR confirmados bacteriológicamente con casos tratados de manera exitosa que se toman como controles, pero en quienes no se tienen PSF que permitan asegurar que se trataban de TB no MDR.

En conclusión el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de la enfermedad documentado en la literatura es el antecedente de tratamiento previo, factor que también se evidenció en este estudio.

En este estudio se encontró asociación estadística entre pertenecer al régimen subsidiado de salud y el desarrollo de TB MDR con un OR 57,6 (IC 95 % 4,6; 712,8), sin embargo por las características de distribución de la población este hallazgo se debe interpretar con cautela y se sugiere profundizar en el mismo con más estudios que involucren el sistema de salud colombiano.

La medición de las variables de consumo de alcohol, tabaquismo y cáncer requieren una cuantificación más precisa para evaluar con mayor profundidad el impacto de estas variables en el desarrollo de la TB MDR, debido a que puede existir una relación dosis dependiente que se subestiman al dicotomizar la variable.

Los hallazgos de este estudio son importantes para Colombia, dado que identifican problemáticas que aunque han sido documentadas en estudios anteriores como el tratamiento previo, aún no han sido resueltas, indicando que las medidas tomadas no han sido suficientes para el control de la enfermedad TB y el posible desarrollo de TB MDR*

Conflicto de interés: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Ministerio de la Protección Social. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Tomo II, Guía 11 Atención de la Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/GUIAS%20DE%20ATENCIÓN%20-TOMO%20DOS>. Consultado junio de 2016
2. Institute of Medicine. Addressing the Threat of Drug-Resistant Tuberculosis: A Realistic Assessment of the Challenge: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press, 2009. [Internet]. Disponible en http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=12570&page=15. Consultado octubre de 2011.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO REPORT 2011. [Internet]. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf. Consultado junio 2016.
4. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3, 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf. Consultado en octubre 2011.
5. Ministerio de protección social, Instituto Nacional de Salud, Organización panamericana de la salud. Plan estratégico "Colombia libre de Tuberculosis 2010-2015" Bogotá, 2009. [Internet]. http://new.paho.org/col/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=431. Consultado en agosto 2011.
6. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA Risk factors for multidrug resistant Tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 998–163.
7. Clark CM, Li J, Driver CR, Munsiff SS. Risk factors for drug-resistant Tuberculosis among non-US-born persons in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005; 9(9):964–96.
8. 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.
9. Gaviria M, Henao H, Martínez T, Bernal E. Papel del personal de salud en el diagnóstico tardío de la Tuberculosis pulmonar en adultos de Medellín. *Colombia Rev Panam Salud Pública*, 2010; 27(2): 83-91.
10. Lozano J, Plasencia C, Ramos D, García R, Mahiquez L. Factores de riesgo socioeconómicos de la tuberculosis pulmonar en el municipio de Santiago de Cuba. *MEDISAN*. 2009 13(1)
11. IBM. IBM SPSS Missing Values 19 Users Manual. [Internet]. Disponible en http://www.unt.edu/rss/class/Jon/SPSS_SC/Manuals/v19/IBM%20SPSS%20Missing%20Values%2019.pdf. Consultado junio 2016.
12. Ministerio de salud. República de Colombia. Resolución número 8430 de 1993. Disponible en https://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res__8430_1993_-_Salud.pdf. Consultado junio 2016.
13. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2000; 284: 3043 – 3045

14. World Health Organization. Global tuberculosis control 2009: Epidemiology, strategy, financing. [Internet]. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44241/1/9789241598866_eng.pdf. Consultado junio 2016.
15. Farga V, Caminero José A. Tuberculosis. En: Farga V, Caminero José A. Tuberculosis resistente a drogas. (3 edición). Santiago de Chile: Ed. Mediterráneo Ltda, 2011. pp 202-225.
16. Unión internacional contra la Tuberculosis. Manejo de la Tuberculosis. Una guía esencial de buenas prácticas. Paris: 6 ed, 2010. Disponible en http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/pub_orange_guide_spa.pdf. Consultado junio 2016
17. Del Castillo H, Mendoza-Ticona A, Saravia JC, Sonocurcio JG. Epidemia de Tuberculosis multidrogaresistente y extensivamente resistente a drogas (TB MRD/XRD) en el Perú: Situación y propuestas para su control. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2009; 26 (3): 380-86.
18. 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; 30: 362- 370.
19. Montoro E, Lemus D, Echemendía M, Armas L, González-Ochoa E, Llanes MJ et al. Drug-resistant Tuberculosis in Cuba. Results of the three global projects. Tuberculosis. 2006; 86: 399–323.
20. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F et al. GLOBAL SURVEILLANCE FOR ANTITUBERCULOSIS-DRUG RESISTANCE, 1994–1997. N Engl J Med. 1998; 338(23):1641-1649.
21. Vashakidze L. et al. Prevalence and risk factors for drug resistance among hospitalized TB patients in Georgia. Int J Tuberc Lung Dis. 2009. 13 (9): 1148-1153
22. Guang XH, Hai YW, Borgdorff M, Soolingen D, Van der Werf N, Zhi ML et al. Multidrug resistant tuberculosis people's republic of china 2007-2009. Emerging infectious diseases. 2011; 17(10): 1831-1837
23. Lawn S. Wood R. Tuberculosis in Antiretroviral Treatment Services in Resource-Limited Settings: Addressing the Challenges of Screening and Diagnosis. The Journal of Infectious Diseases. 2011; 204: S1159–67
24. Delgado J, Seclen S, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Rev Med Hered. 2006; 17(3), 132-140
25. Chang J, Dou HY, Yen CL, Wu YH, Huang RM, Lin HJ et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Clinical Severity and Treatment Outcome in Patients With Pulmonary Tuberculosis: A Potential Role in the Emergence of Multidrug-resistance. J Formos Med Assoc. 2011; 110(6): 372-81.
26. Baker M, Lin H, Chang H, Murray M. The Risk of Tuberculosis Disease among Persons with Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. 2012; 54 (6): 818-825
27. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008;5 (7): 1091-1101
28. Ministerio de Protección Social. Guía para el Manejo Programático del Paciente con Tuberculosis Farmacorresistente en Colombia. 2010. Disponible en <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/micobacterias/Lineamientos%20manejo%20de%20Tuberculosis%20Farmacorresistente.pdf>. Consultado junio de 2016.