

Caracterización de la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a rifampicina en Colombia

Characterization of rifampin-resistant/multidrug-resistant tuberculosis in Colombia

José A. Urrego-Díaz, Julián Trujillo-Trujillo, Mónica Meza-Cárdenas y Óscar A. Cruz

Recibido 1 septiembre 2020 / Enviado para modificación 22 de julio 2021 / Aceptado 29 octubre 2021

RESUMEN

Objetivo Caracterizar la población afectada por tuberculosis multidrogorresistente y resistente a rifampicina (TB-MDR/RR) en Colombia.

Métodos Estudio transversal a partir de la información nominal de los pacientes con TB-MDR/RR tratados y reportados en Colombia desde 2009 hasta 2020, usando la totalidad de las fuentes de información oficiales. Se compararon, además, las tasas de TB-MDR/RR de diferentes grupos de riesgo con la de la población general y se evaluaron variables asociadas a la TB-MDR/RR extrapulmonar y a resistencias medicamentosas.

Resultados La TB-MDR/RR ha aumentado progresivamente durante la última década y se ha concentrado en hombres (64% vs. 36%, $p < 0,001$), edades medias (mediana: 39,5 años; RIC: 27) y zonas de mayor densidad poblacional (59% de los casos en Antioquia, Valle del Cauca y Santiago de Cali). Además, al compararlas con las poblaciones de referencia que aplicarían, se evidenciaron tasas 2, 10 y 200 veces mayores en población indígena (9,45/1 000 000 vs. 4,31/1 000 000; $p = 0,02$), prisioneros (169/1 000 000 vs. 16,9/1 000 000; $p < 0,001$) y habitantes de calle (21/100 000 vs. 0,1/100 000; $p < 0,001$), respectivamente.

Conclusiones El aumento en los casos de TB-MDR/RR y sus grupos de riesgo deben tenerse en cuenta para la planeación de políticas, distribución de recursos y atención clínica.

Palabras Clave: Tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; epidemiología; factores de riesgo; Colombia; farmacorresistencia bacteriana (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To describe the population affected by rifampin-resistant/multidrug-resistant tuberculosis (RR/MDR-TB) in Colombia.

Methods Cross-sectional study on all the patients treated for RR/MDR-TB in Colombia between 2009 and 2020, using all the official sources of information. In addition, a comparison was made between the rates of RR/MDR-TB in some higher-risk groups and average population. Finally, the variables associated to pulmonary versus extrapulmonary RR/MDR-TB and those associated to resistance to other drugs were evaluated.

Results RR/MDR-TB cases have progressively increased during the last decade. These cases were concentrated in men (64% vs. 36%, $p < 0.001$), middle aged adults (median: 39.5 years old; IQR: 27), and in geographic regions with higher population density (59% of cases in Antioquia, Valle del Cauca and Santiago de Cali). Also, the rate of RR/MDR-TB was 2, 10 and 200 times higher in indigenous (9.45/1 000 000 vs. 4.31/1 000 000; $p = 0.02$), prisoners (169/1 000 000 vs. 16.9/1 000 000; $p < 0.001$), and homeless population (21/100 000 vs. 0.1/100 000; $p < 0.001$), respectively.

Conclusions The increase in RR/MDR-TB cases and their concentration in higher-risk groups must be kept in mind to make better policies, a more efficient distribution of resources, and better patient care.

JU: MD. M. Sc. Epidemiología. Residente Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

joaurregod@unal.edu.co

JT: Bacteriólogo. M. Sc. Epidemiología. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, Colombia.

trujillotruijulian@gmail.com

MM: Ing. Sistemas. Esp. Seguridad Social en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, Colombia.

monicamc28@gmail.com

OC: Enf. M. Sc. Seguridad y Salud en el Trabajo. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, Colombia.

oaaruam@unal.edu.co

Key Words: Tuberculosis, multidrug-resistant; epidemiology; risk factors; Colombia; drug resistance, bacterial (*source: MeSH, NLM*).

La tuberculosis (TB) es una de las 10 primeras causas de morbi-mortalidad mundial, infecta un cuarto de la población global y produce enfermedad en alrededor de 10 millones de personas anualmente (1,2). La TB resistente a la rifampicina (TB-RR) y la TB resistente a rifampicina e isoniazida (TB-MDR), de pronóstico y manejo similares (1), cobran particular importancia al impedir el uso de los dos fármacos antituberculosos más potentes e importantes, representar una alta proporción de la TB farmacorresistente (TB-FR) y llevar a peores desenlaces (3,4).

Existen varias publicaciones que caracterizan sociodemográficamente a los pacientes con TB en Colombia, así como sus perfiles de resistencia (5-7). Sin embargo, a la fecha, ninguna de ellas se ha centrado específicamente en TB-MDR/RR ni ha abordado la totalidad del territorio nacional; por el contrario, han descrito los hallazgos de regiones específicas del país y para TB en general. En este aspecto, quizás algunas fuentes oficiales han arrojado mayor luz. El Instituto Nacional de Salud (INS), por ejemplo, solía realizar estudios periódicos de vigilancia de resistencia, el último de los cuales se llevó a cabo en los años 2004-2005 (8). Posteriormente, la vigilancia se hizo continua. Más recientemente, se cuenta con un par de publicaciones a partir de la Red Nacional de Laboratorios, que muestran un total de 150 casos de TB-MDR/RR en 2016, correspondiente al 3,8% de aislamientos de TB en todo el país el mismo año (9,10). Además, de acuerdo con el reporte global de tuberculosis, la incidencia estimada en Colombia para 2018 fue de 580 casos, un 3,6% del total, para una tasa de 1,2/100 000 personas (1). Finalmente, según el Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNPCT), se presentaron 228 casos en 2019 (11); a partir del mismo documento se conoce también su frecuencia por área geográfica y por Empresa Administradora de Planes de Beneficios. Fuera de lo anterior, no se ha publicado mucha más información específica sobre la situación de la TB-MDR/RR a nivel nacional, ni se ha consolidado la información del total de fuentes: el Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS), el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y el PNPCT. Aún más, hoy día no se cuenta con bases de datos nominales de acceso abierto que permitan análisis más allá de los permitidos por datos agrupados.

Por lo tanto, basándose por primera vez en el total de pacientes reportados nominalmente al PNPCT, el objetivo de este estudio fue realizar una descripción detallada de la

TB-MDR/RR en Colombia desde el 2009 hasta 2020 y de las principales características de las personas afectadas, a partir de todas las fuentes de información oficiales disponibles.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en población con TB-MDR/RR a partir de la consolidación de la totalidad de las fuentes oficiales para el evento: registro de pacientes con TB-FR del PNPCT, ficha de notificación de pacientes con TB-FR al SIVIGILA y los RIPS. A través del PNPCT, se garantiza la compra centralizada de medicamentos para el tratamiento de la TB y, en consecuencia, la recolección nominal de los datos de la totalidad de las personas tratadas para TB desde 2016. Previamente, las entidades territoriales con mayores cargas de TB llevaban también tal registro. Así, la muestra fue constituida por todos los pacientes ingresados en el PNPCT por TB-MDR/RR, que datan de 2009 hasta el corte a febrero de 2020, y complementada a partir del SIVIGILA y los RIPS. Con el SIVIGILA se notifican al INS eventos de interés para la salud pública, incluyendo la TB, mientras que en los RIPS se registra cada atención en salud individual ligándola a un diagnóstico CIE-10. Así, se consolidó una base de datos con las tres fuentes, asignándole a cada variable el valor de mayor coincidencia o, en caso de no haberlo, el aportado por el PNPCT.

Se llevó a cabo una descripción de las fechas de ingreso, características sociodemográficas, clasificación, algunas características clínicas y resultados bacteriológicos. La edad fue la única variable cuantitativa y se describió con mediana y rango intercuartílico (RIC), dada su distribución no normal, mientras que las demás variables se describieron con frecuencias absolutas y relativas.

Teniendo en cuenta la disponibilidad de información para el denominador, se logró determinar la tasa de TB-MDR/RR por pertenencia étnica para el 2018, la tasa por régimen de afiliación para el periodo 2009-2019, la tasa en población privada de la libertad (PPL) para el periodo 2013-2017, y la tasa en habitantes de calle en 2017 en Bogotá. Estas tasas se compararon con las de la población general mediante una distribución de Poisson.

Finalmente, se evaluaron asociaciones con las demás variables para el tipo de TB-MDR/RR (TB-MDR vs. TB-RR), la localización (pulmonar vs. extrapulmonar) y la resistencia a varios fármacos individuales (resistente vs. no resistente), por medio de pruebas de X², si los

valores esperados en menos del 20% de las celdas eran <5 , y con el test de Fisher en caso contrario. En caso de encontrarse asociaciones, su magnitud fue estimada mediante modelos de regresión logística; para ello se introdujeron las variables independientes politómicas como variables dummy.

Los valores perdidos se manejaron por análisis de datos completos. A menos que se especifique lo contrario, todos los análisis estadísticos se realizaron con el software Stata 13.0 (Stata Corporation, College Station), los valores p se calcularon a dos colas y se consideraron significativos si eran $<0,05$.

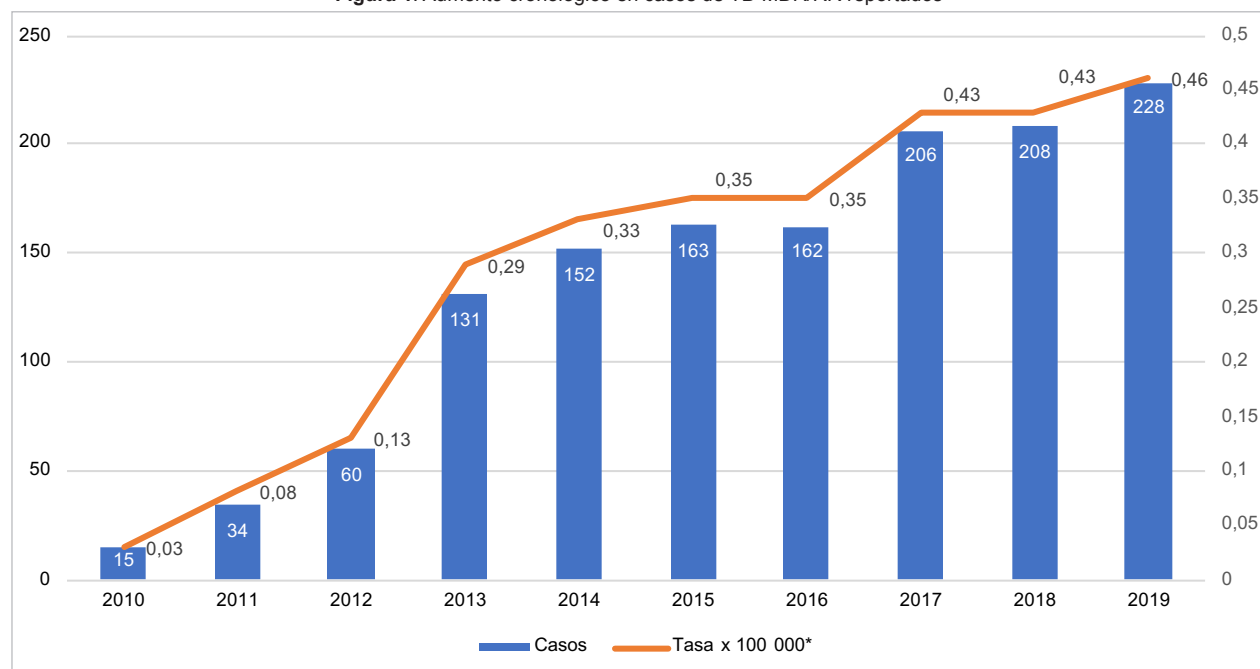
El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad El Bosque el 15 de diciembre de 2020 en su acta 024-2020.

RESULTADOS

Fecha de ingreso

Se identificaron 1 372 pacientes afectados por TB-MDR/RR atendidos y reportados nominalmente en Colombia desde febrero de 2009 hasta febrero de 2020, con un aumento cronológico en la cantidad de pacientes (Figura 1).

Figura 1. Aumento cronológico en casos de TB-MDR/RR reportados



Distribución geográfica

Se contó con el departamento/distrito de residencia de 1 370 casos, siendo Antioquia (439), Valle del Cauca (245), Santiago de Cali (126) y Cundinamarca (86) los que más

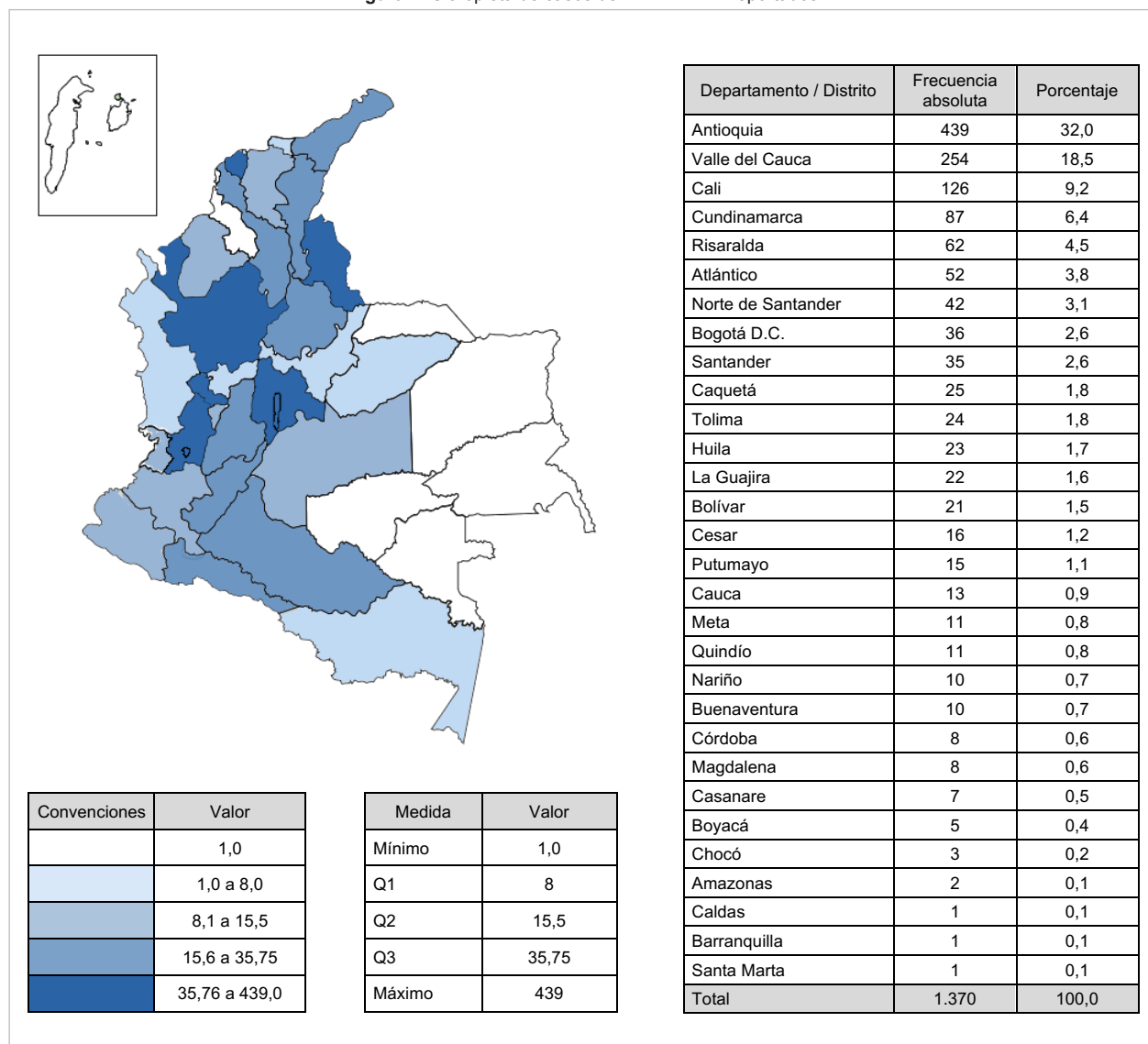
presentaron casos. Por su parte, se contó con el municipio/ciudad de 1 265, con Medellín (285), Valledupar (245), Cumaral (163) y Guatapé (97) como los más afectados (Tabla 1 y Figura 2).

Tabla 1. Distribución de casos por departamento/distrito, municipio/ciudad y año de ingreso

Área geográfica	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020*	Total
Departamento/Distrito													
Amazonas	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Antioquia	5	13	29	30	50	53	44	44	55	59	55	2	439
Atlántico	0	0	0	0	1	0	8	10	5	14	14	0	52
Barranquilla	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Bogotá D.C.	0	0	0	0	6	6	6	1	6	5	6	0	36
Bolívar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Boyacá	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	1	0	5
Buenaventura	0	0	0	0	1	0	1	4	1	3	0	0	10
Caldas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Santiago de Cali	0	2	4	12	15	17	15	11	16	15	18	1	126
Caquetá	0	0	0	0	4	3	5	5	5	2	1	0	25
Cartagena	0	0	0	3	2	4	5	1	4	2	1	0	22
Casanare	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	0	0	7
Cauca	0	0	0	2	0	1	2	1	2	2	2	1	13
Cesar	0	0	0	0	1	2	4	1	1	5	2	0	16
Chocó	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
Córdoba	0	0	0	0	0	2	1	1	2	2	0	0	8
Cundinamarca	0	0	0	5	5	7	14	15	8	18	14	0	86
Huila	0	0	1	3	2	1	3	2	3	2	5	0	22
La Guajira	0	0	0	0	0	0	2	3	1	10	6	0	22
Magdalena	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	2	0	8
Meta	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	8	0	11
Nariño	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	3	0	10
Norte de Santander	0	0	0	3	2	4	7	8	7	4	7	0	42
Putumayo	0	0	0	0	2	2	1	3	3	1	3	0	15
Quindío	0	0	0	0	0	3	1	1	5	1	0	0	11
Risaralda	0	0	0	0	3	8	10	10	9	8	12	1	61
Santa Marta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Santander	0	0	0	0	0	0	5	5	12	5	8	0	35
Tolima	0	0	0	0	1	6	0	6	5	2	4	0	24
Valle del Cauca	0	0	0	2	32	32	26	29	48	32	53	0	254
Total	5	15	34	61	130	152	162	162	207	208	228	5	1 369
Municipio/ciudad †													
Andalucía	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Arauca	0	0	0	2	1	2	5	2	0	5	5	0	22
Barbosa	0	1	0	0	1	1	1	1	2	1	0	0	8
Bello	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
Bucaramanga	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Buga	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Canalete	0	0	0	0	0	1	3	2	0	4	1	0	11
Cartago	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Caucasia	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Cicuco	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Cúcuta	0	0	0	2	2	2	4	3	1	4	10	0	28
Cumaral	0	1	3	2	19	16	20	20	27	26	29	0	163
Dagua	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Dosquebradas	0	0	0	0	4	2	5	7	2	6	3	0	29
Fusagasugá	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Girardot	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Guadalupe	0	0	1	1	2	3	5	4	2	4	2	0	24
Guatapé	0	0	0	6	5	10	10	15	20	17	14	0	97
Ibagué	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Itagüí	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Marsella	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Medellín	2	4	13	21	34	31	35	31	41	33	35	3	283
Montería	0	0	1	0	5	5	2	4	6	2	8	0	33
Nimaima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Palmira	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	5
Pereira	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
Puerto Berrío	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Roldanillo	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
San Vicente del Caguán	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Santa Rosa de Cabal	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Soacha	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Tuluá	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Uribe	0	1	1	3	7	3	5	11	7	7	18	0	63
Valledupar	1	3	6	4	17	29	23	23	42	46	51	0	245
Villavicencio	1	0	2	4	2	6	10	6	5	5	6	0	47
Total	4	10	28	45	101	113	129	133	163	168	186	3	1 082

* Información parcial; † No se incluyen los territorios considerados distritos: Santa Marta, Cartagena, Buenaventura, Barranquilla, Cali, Bogotá.

Figura 2. Cloropleta de casos de TB-MDR/RR reportados



Edad y sexo

La edad mediana fue de 39,5 años (IC95%: 38-41 años; RIC: 27 años) y el sexo más frecuente el masculino (64% vs. 36%, $p < 0,001$). La distribución por grupos etarios y sexo puede verse en la Tabla 2.

Grupos poblacionales

La distribución de casos por pertenencia étnica, grupo poblacional y régimen de afiliación se muestra en la Tabla 2. De los 40 casos en indígenas, las comunidades Wayuu (13; 33%), Emberá Chamí (3; 8%), Pijao (2; 5%) e Inga (2; 5%) fueron las que más casos aportaron.

La tasa de TB/MDR fue mayor en la pertenencia étnica indígena, similar para los diferentes regímenes de afiliación, y mayor para los grupos poblacionales privados de la libertad (PPL) y habitantes de calle (Tabla 3).

Características clínicas

661 (48%) pacientes eran casos nuevos, mientras que 711 (52%) eran reingresos por diferentes razones (Tabla 4). 1 265 casos fueron pulmonares; de los extrapulmonares se contó con la localización en 104, siendo el compromiso ganglionar, el pleural, el osteoarticular y el meníngeo los más frecuentes: 35 (34%), 18 (17%), 17 (16%) y 14 (13%), respectivamente.

Tabla 2. Características generales de los casos de TB-MDR/RR

	Frecuencia	Porcentaje (IC 95%)
Edad		
<5	6/1 372	0,4 (0,2-1,0)
5-14	14/1 372	1 (0,6-1,7)
15-24	220/1 372	16 (14,2-18,1)
25-34	323/1 372	23,5 (21,4-25,9)
35-44	244/1 372	17,8 (15,8-19,9)
45-54	215/1 372	15,7 (13,8-17,7)
55-64	195/1 372	14,2 (12,5-16,2)
>64	155/1 372	11,3 (9,7-13,1)
Sexo masculino	883/1 372	64,4 (61,8-66,9)
Pertenencia étnica		
Otra	1204/1 372	87,8 (85,9-89,4)
Indígena	40/1 372	2,9 (2,1-4,0)
Afrocolombiano *	128/1 372	9,3 (7,9-11,0)
ROM	0/1 372	0 (N/A)
Grupo poblacional		
Otro	1 137/1 308	86,9 (85-88,6)
Desmovilizado	1/1 308	0,1 (0,0-0,5)
Desplazado	8/1 308	0,6 (0,3-1,2)
Discapacitado	8/1 308	0,6 (0,3-1,2)
Habitante de calle/Farmacodependiente	85/1 308	6,5 (5,3-8,0)
Gestante	3/1 308	0,2 (0,1-0,7)
Inmigrante	10/1 308	0,8 (0,4-1,4)
Población privada de la libertad	51/1 308	3,9 (3,0-5,1)
Trabajadores de la salud	5/1 308	0,4 (0,2-0,9)
Régimen de afiliación al SGSSS		
Subsidiado	797/1 370	58,2 (55,5-60,8)
No afiliado	82/1 370	6 (4,8-7,4)
Contributivo	433/1 370	31,6 (29,2-34,1)
Especial	58/1 370	4,2 (3,3-5,4)
Tipo de resistencia		
TB-RR	596/1 372	43,4 (40,8-46,1)
TB-MDR	776/1 372	56,6 (53,9-59,2)
Método diagnóstico de resistencia		
BACTEC MiGT	493/1 288	38,3 (35,7-41,0)
LiPA	264/1 288	20,5 (18,4-22,8)
Proporciones en agar	126/1 288	9,8 (8,3-11,5)
PCR en tiempo real	386/1 288	30 (27,5-32,5)
Por clínica	17/1 288	1,3 (0,8-2,1)
Nitrato reductasa	2/1 288	0,2 (0,0-0,6)
Condición de ingreso		
Caso nuevo	661/1 372	48,2 (45,5-50,8)
Reingreso tras recaída	146/1 372	10,6 (9,1-12,4)
Reingreso tras fracaso	250/1 372	18,2 (16,3-20,4)
Recuperado tras pérdida de seguimiento	190/1 372	13,8 (12,1-15,8)
Otros casos previamente tratados	125/1 372	9,1 (7,7-10,8)
Localización extrapulmonar	107/1 372	7,8 (6,5-9,3)

SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud; * Negro, Afrocolombiano, Raizal o Palenquero.

Al evaluar las variables asociadas a la presencia de TB-MDR (contra TB-RR) se encontró una asociación positiva con la pertenencia étnica afrocolombiano (OR=2,17; IC95%:1,45-3,26) y una asociación negativa con el régimen de afiliación especial (OR=0,38; IC95%:0,22-0,67) y con el grupo poblacional habitante de calle/farmacodependiente (OR=0,61; IC95%:0,39-0,95). Además, se evidenció un aumento cronológico en la proporción de TB-MDR/RR compuesta por TB-RR ($X^2=88,17$, $p<0,001$).

El régimen de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) fue la única variable asociada a la localización extrapulmonar ($X^2=13,7$, $p=0,003$); el régimen contributivo y el régimen especial presentaron un OR de 2,03 (IC95%:1,33-3,12) y de 2,67 (IC95%:1,20-5,98), respectivamente, tomando como referencia el subsidiado.

Resistencia a otros antibióticos

Los resultados de las pruebas de sensibilidad a medicamentos se muestran en la Tabla 4. Se encontró una asociación positiva con resistencia a la isoniazida para afrocolombianos (OR=3,09; IC95%:1,58-6,03) y una asociación negativa para el régimen de afiliación especial (OR=0,31; IC95%:0,15-0,64) y para habitantes de calle (OR=0,34; IC95%:0,21-0,56). Para la pirazinamida se encontraron menores resistencias en los extremos de la vida al agrupar las edades por decenios ($X^2=19,71$, $p=0,006$). La resistencia a etambutol y a la etionamida fue más frecuente en pacientes con reingreso al programa: OR=2,22 (IC95%:1,37-3,61) y OR=3,30 (IC95%: 1,76-6,19), respectivamente. Finalmente, para la resistencia a la etionamida se encontró una asociación positiva con el régimen de afiliación contributivo (OR=11,43; IC95%:1,42-91,89) y una asociación negativa para afrocolombianos (OR=0,14; IC95%:0,03-0,60).

Tabla 3. Comparación de tasas de TB-MDR/RR según pertenencia étnica, régimen de afiliación y grupos poblacionales en riesgo

	Periodo	Área geográfica	Casos/Población del periodo *	Tasa †	P ‡
Pertenencia étnica					
Otra	2018	Colombia	176/41 679 068	4,2	0,570
Indígena			18/1 905 617	9,5	0,010
Afrocolombiano §			14/4 671 160	3	0,200
ROM			0/2 649	0	0,010
Total			208/48 258 494	4,3	Ref.
Régimen de afiliación al SGSSS					
Subsidiado	2009-2019	Colombia	797/22 351 389	35,7	0,110
No afiliado			82/2 240 099	36,6	0,090
Contributivo			433/20 778 756	20,8	0,060
Especial			58/2 297 861	25,2	0,280
Total			1370/47 668 105	28,7	Ref.
Grupo poblacional					
PPL	2013-2017	Colombia	20/118 309	169	<0,001
Total			814/48 205 120	16,9	Ref.
Habitantes de calle					
Habitantes de calle	2017	Bogotá	2/9 538	21	<0,001
Total			10/7 333 415	0,1	Ref.

PPL: población privada de la libertad, SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud; * Fuentes: Censo Nacional de Población y Vivienda, DANE, 2018, proyecciones y retroproyecciones, para poblaciones por pertenencia étnica y poblaciones totales; BDUA anual, para poblaciones por régimen de afiliación al SGSSS; Informe de Derechos Humanos del Sistema Penitenciario en Colombia (2017-2018). Grupo de Prisiones, Universidad de los Andes (15), para PPL; Censo habitantes de calle, DANE 2017, para población habitantes de calle. † A excepción de Bogotá en 2017, las tasas se presentan como casos por 1 000 000; ‡ A una cola. Distribución de Poisson; § Negro, Afrocolombiano, Raizal o Palenquero; || Casos por 100 000.

Tabla 4. Resultados de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos practicadas a los pacientes con TB-MDR/RR

Fármaco	Resultado conocido *	Sensible (% †)	Resistente (% †)
Isoniacida	1018	242 (23,8)	776 (76,2)
Pirazinamida	329	187 (56,8)	142 (43,2)
Etambutol	423	318 (75,2)	105 (24,8)
Levofloxacina	286	285 (99,7)	1 (0,3)
Moxifloxacina	298	297 (99,7)	1 (0,3)
Etionamida	234	166 (70,9)	68 (29,1)
Ácido paraaminosalicílico	76	62 (81,6)	14 (18,4)
Cicloserina	146	142 (97,3)	4 (2,7)
Amikacina	285	282 (98,9)	3 (1,1)
Kanamicina	284	283 (99,6)	1 (0,4)
Capreomicina	272	272 (100)	0 (0)
Amoxicilina/ácido Clavulónico	6	6 (100)	0 (0)

* El restante corresponde a no interpretable, contaminado, no viable, no realizado o dato perdido.

† Proporción del total con resultados conocidos.

DISCUSIÓN

En este estudio se describieron los hallazgos de 1 372 pacientes con TB-MDR/RR, que corresponde a la totalidad de personas tratadas y notificadas en el país desde febrero de 2009 hasta febrero de 2020.

Se encontró un aumento progresivo del número de casos reportados, que podría ser explicado por al menos tres fenómenos: I) un aumento en el número de casos, consecuente con el aumento mundial de la TB-FR y reflejo del desarrollo de resistencia ante la exposición a antimicrobianos (1,12); II) un aumento en su detección por el desarrollo tecnológico y del sistema de salud (12,13), y/o III) una mejoría en el sistema de información (10,13). Además, la concentración de los casos reportados en las ET de mayor densidad poblacional, desarrollo del sistema de información y oferta de servicios de salud es también esperable, si bien la distribución específica fue diferente a la descrita previamente a partir del PNPCT (14). Dado que el presente estudio complementó su información con la del SIVIGILA y los RIPS, es probable que se represente más fielmente la distribución geográfica real.

La mayor frecuencia de TB-MDR/RR en hombres y en edades medias es compatible con reportes previos para TB (1,5-7,15), y podría estar relacionada a la mayor pertenencia a grupos en riesgo (16,17) y a desventajas en la búsqueda y/o acceso a atención sanitaria en hombres, sobre todo, en países de ingresos medios y bajos (15).

Dada su pequeña población y la ausencia de casos, no se considera adecuado inferir una menor tasa en población Rom. Por su parte, la mayor tasa en indígenas, más del doble de la población general, ha sido reportada para TB en otros países latinoamericanos (18-20) y es esperable dada su asociación con condiciones de pobreza y vulnerabilidad (21,22). No se halló una tasa más alta en afrocolombianos, siendo de hecho un poco menor que la de la población general, lo que llama la atención por su mayor vulnerabilidad socioeconómica. La disminución en la disparidad de las tasas de TB entre población afro y blancos con los años se ha reportado en Estados Unidos (23), por lo que nuestro estudio sería compatible con este fenómeno. No obstante, no se descarta un sesgo de información producto de la inclusión exclusiva de casos reportados de manera oficial.

Se encontró además una tasa 10 veces mayor a la de la población general en PPL y 200 veces mayor en habitantes de calle, compatibles con reportes previos de TB en otros países (24,25), que podrían ser explicadas también por las condiciones de hacinamiento, pobreza, vulnerabilidad e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estos grupos (16,21,22,24,26). Así mismo, las tasas de la población afiliada al régimen subsidiado y de

la población no afiliada al SGSSS, grupos de menos recursos económicos, fueron mayores que las de los otros regímenes, si bien no alcanzaron significancia estadística. Estudios previos en regiones específicas del país habían sugerido también concentración de los casos de TB en estos dos regímenes de salud (5-7).

La mayor afección pulmonar (92%) ha sido ampliamente descrita (1,22,27,28). De igual modo, la localización extrapulmonar específica es compatible con estudios previos, en los que, al igual que en el nuestro, la localización ganglionar, pleural y osteoarticular sumaron alrededor de dos tercios de los casos extrapulmonares (27,28). Los regímenes de afiliación contributivo y especial fueron las únicas variables asociadas a la TB-MDR/RR extrapulmonar. Esto podría ser consecuencia de su mayor acceso a servicios diagnósticos más avanzados; además, se ha descrito previamente una asociación entre problemas sociales y TB pulmonar en comparación con extrapulmonar (22,28).

Los medicamentos propuestos por los lineamientos de manejo de TB-MDR/RR en Colombia incluyen Lfx-Lzd-Bdq(o Cs)-Cfz, para el esquema largo, y Am-Mfx-Eto-Cfz-Z-H altas dosis-E, para el esquema corto (13). De estos, este estudio encontró sensibilidad en el 99,7%, 97,3%, 98,9% y 99,7% para Lfx, Cs, Am y Mfx, respectivamente, lo que apoya su uso en nuestro país. Sin embargo, a pesar de la evidencia que lo soporta (4), vale la pena evaluar en futuros estudios el papel en el país de Eto, Z y E en estos regímenes, cuya resistencia fue de 29%, 43% y 25%, respectivamente. De manera infortunada, no se contó con resultados de pruebas para los demás fármacos propuestos.

Nuestro trabajo presenta las limitaciones propias de un estudio observacional a partir de fuentes secundarias de información, aunque para solventarlas se cruzaron y complementaron las tres fuentes de información nacionales en las que se registran los casos de TB MDR/RR. Asimismo, con el fin de mejorar la calidad y completitud de los datos, se solicitó a las direcciones territoriales de salud rectificarlos cuando eran inconsistentes. Empero, la confusión residual puede persistir en estos estudios y no es posible controlarla a partir de la información recolectada. Por otro lado, las estimaciones de frecuencias y tasas en el presente estudio pueden estar sesgadas por provenir exclusivamente de lo reportado de manera oficial, teniendo en cuenta el riesgo de subregistro, que podría ser diferencial entre regiones y grupos de riesgo. No obstante, por un lado, no existe una fuente de información más completa en la práctica, y por el otro, la exhaustividad en la recolección de la información, que llevó a una muestra de un tamaño en teoría cercano al de la población total, podría restarle influencia a este sesgo. Es, entonces, la percepción de los autores que los hallazgos del presente estudio son novedosos y útiles para la planeación y

manejo de pacientes con TB-MDR/RR en Colombia. Por último, los autores reconocen que las asociaciones encontradas eran de carácter exploratorio, lo que podría condicionar un error tipo I dadas las comparaciones múltiples. Sin embargo, la compatibilidad de algunas de ellas con los hallazgos de estudios previos nacionales e internacionales les aportarían suficiente factibilidad.

En conclusión, la TB-MDR/RR parece venir en aumento en Colombia y concentrarse en zonas de mayor densidad poblacional, desarrollo tecnológico y oferta de servicios de salud, en edades medias y en el sexo masculino. Además, las tasas de la población indígena, PPL y habitantes de calle son mayores que la de la población general. Curiosamente, no parece ser el caso para la población afrocolombiana. La mayoría de casos presentan compromiso pulmonar, más frecuente en el régimen subsidiado y en no afiliados. Llama la atención, para finalizar, la alta proporción de aislamientos resistentes a Eto, Z y E, medicamentos frecuentemente usados para el manejo de esta enfermedad ♠

Conflictos de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Ginebra: WHO; 2019.
- Colombia. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento: Tuberculosis 2017. Bogotá: INS; 2018.
- Urrego-Díaz JA. Tuberculosis multidrogorresistente. *Rev Salud Bosque* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct Aug 26]; 10(1):80-8. <https://bit.ly/3QUhGLM>.
- World Health Organization. WHO Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Ginebra: WHO; 2019.
- Martínez Gutiérrez A del C, Chávez Vivas M. Caracterización clínica y terapéutica de pacientes con tuberculosis pulmonar en Cali. *Avances en Enfermería* [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 26]; 35(3):324-32. <https://bit.ly/3Te3zTb>.
- Ruiz-Martín Leyes FJ, Arzuza Ortega L, Guerra Sarmiento M, Maestre Serrano R. Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos de primera línea y sus combinaciones. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 26]; 72(2):e525. <https://bit.ly/3pQEqa1>.
- Arenas NE, Coronado SM, García A, Quintero L, Gómez Marín JE. Características clínicas y sociodemográficas de los casos con tuberculosis resistente en el municipio de Armenia, Quindío (Colombia). *Infectio* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 26]; 16(3):148-53. <https://bit.ly/3Ao0jvH>.
- Garzón MC, Angée DY, Llerena C, Orjuela DL, Victoria JE. Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. *Biomédica*. 2008; 28(3):319-26. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i3.71>.
- Colombia. 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, 2013. Bogotá: INS; 2014.
- Colombia. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública: Tuberculosis farmacoresistente. Bogotá: INS; 2017.
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Comportamiento programático de la TB en el marco de la emergencia sanitaria a causa de la COVID-19. Bogotá: Minsalud; 2020.
- Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(9):a017863. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017863>.
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 227 de 2020 (febrero 20): Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT y se dictan otras disposiciones. Bogotá: Registro Distrital 6710; enero 8 de 2020 [cited 2021 Oct 26]. <https://bit.ly/3RbzAcD>.
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Comportamiento de la tuberculosis y avances en la implementación del plan estratégico hacia el fin de la tuberculosis en Colombia 2016-2025. Bogotá: Minsalud; 2020.
- Horton KC, MacPherson P, Houben RMGJ, White RG, Corbett EL. Sex Differences in Tuberculosis Burden and Notifications in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med*. 2016; 13(9):e1002119. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002119>.
- Universidad de los Andes, Grupo de Prisiones. Informe de Derechos Humanos del Sistema Penitenciario en Colombia (2017-2018). Bogotá: Universidad de los Andes; 2018.
- Winetrobe H, Wenzel S, Rhoades H, Henwood B, Rice E, Harris T. Differences in Health and Social Support between Homeless Men and Women Entering Permanent Supportive Housing. *Womens Health Issues*. 2017; 27(3):286-93. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2016.12.011>.
- Romero-Amaro Z, Salazar J, Bracho A, Atencio R, Romero-Gorri N; Montiel C. Prevalencia de tuberculosis pulmonar en pacientes indígenas y no indígenas del estado Zulia durante el periodo 1996-2005. *Kasmera* [Internet]. 2008 [cited 2021 Aug 26]; 36(2):159-68. <https://bit.ly/3PTGKB9>.
- Coimbra CE Jr, Basta PC. The burden of tuberculosis in indigenous peoples in Amazonia, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007; 101(7):635-36. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.03.013>.
- Culqui DR, Trujillo OV, Cueva N, Aylas R, Salaverry O, Bonilla C. Tuberculosis en la población indígena del Perú 2008. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2010 [cited 2021 Agos 26]; 27(1):8-15. <https://bit.ly/3wB3D5D>.
- Lönroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Ravignone M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009; 68(12):2240-6. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041>.
- Armedo-Pena A, Romeu-García MA, Meseguer-Ferrer N, Vivas-Fornas I, Vizcaino-Batlles A, Safont-Adsuara L, et al. Pulmonary Versus Extrapulmonary Tuberculosis Associated Factors: A Case-Case Study. *Microbiol Insights*. 2019; 12:1178636119840362. <https://doi.org/10.1177/1178636119840362>.
- Lippold SA, Carter JM, Armstrong L, Hardison X. Trends and Disparities in TB among U.S. Born Black and White Chicago Residents, 1998-2008. *J Health Dispar Res Pract*. 2014; 7(2):article 6.
- Moss AR, Hahn JA, Tulsy JP, Daley CL, Small PM, Hopewell PC. Tuberculosis in the homeless. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(2Pt1):460-4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.2.9910055>.
- Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward AC. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*. 2007; 62(8):667-71. <https://doi.org/10.1136%2Fthx.2006.065409>.
- Golrokhi R, Farhoudi B, Taj L, Pahlavani FG, Mazaheri-Tehrani E, Cosarizza A, et al. HIV Prevalence and Correlations in Prisons in Different Regions of the World: A Review Article. *Open AIDS J*. 2018; 12:81-92. <https://doi.org/10.2174%2F1874613601812010081>.

27. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008-2017. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25(3):457-64. <https://doi.org/10.3201%2Fid2503.180572>.
28. Gomes T, Vinhas SA, Reis-Santos B, Palaci M, Peres RL, Aguiar PP, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis* Strains and Host Risk Factors in a Large Urban Setting in Brazil. *PLoS One.* 2013; 8(10):e74517. <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0074517>.