

Patrones de resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea en Risaralda, 2016-2021

ADRIANA MARCELA DÍAZ¹, ISABEL ALEJANDRA SÁNCHEZ²,
LAURA JIMENA OSPINA³, CARLOS EDUARDO RIVERA⁴

Recibido para publicación: 14-02-2024. Versión corregida: 21-06-2024. Aprobado para publicación: 09-08-2024.

Modelo de citación:

Díaz A.M., Sánchez I.A., Ospina L.J., Rivera Molano C.E. **Patrones de resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea en Risaralda, 2016-2021**. Arch Med (Manizales). 2024;24(2). <https://doi.org/10.30554/archmed.24.2.5063.2024>

Resumen

Introducción: la tuberculosis resistente a fármacos de primera línea representa una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria, motivo por el cual se considera que la detección temprana requiere de acceso a herramientas de atención y diagnóstico rápido para iniciar un tratamiento efectivo. **Objetivo general:** analizar los patrones de resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea en el departamento de Risaralda entre los años 2016-2021. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional con intención analítica, y transversal. Se determinaron los perfiles de resistencia reportados en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) a través de Microsoft Excel 2010®. El análisis de datos se desarrolló en el programa Jamovi. **Resultados:** la edad promedio fue de 40,8 años; 29,6% fue femenino y 70,4% masculino; 3,9% era indígena; 0,7% negro/mulato/afrocolombiano; 1,3% habitante de calle; 2,6% pensionado; 12,5% técnico, tecnólogo o profesional; 3,6% estaba preso; 60,9% era de Pereira; 17,2% de Dosquebradas y 6,6% de La Virginia; 34,1% había recibido tratamiento de primera línea y 34,90% fue hospitalizado. El 51,3% presentó monorresistencia; 34,3% resistencia a la rifampicina; 21,7% polirresistencia y 2,6% multifármacorresistencia; hubo un caso de TB XDR; 15,80% murió. La asociación entre las variables monorresistencia y estar hospitalizado fue $p=0,002$, $PR\ 0,56\ (0,373-0,842)$. **Conclusiones:** existe una elevada prevalencia de resistencia a medicamentos antituberculosos en el departamento de Risaralda, siendo

- 1 Fundación Universitaria del Área Andina, Centro de posgrados de la Facultad de Ciencias de la Salud, Pereira, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0167-0946>
- 2 Fundación Universitaria del Área Andina, Centro de posgrados de la Facultad de Ciencias de la Salud, Pereira, Colombia. Correo: isanchez48@estudiantes.areandina.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4836-0799>
- 3 Fundación Universitaria del Área Andina, Centro de posgrados de la Facultad de Ciencias de la Salud, Pereira, Colombia. Correo: laurajimenaospina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4642-5096>.
- 4 Fundación Universitaria del Área Andina, Centro de posgrados de la Facultad de Ciencias de la Salud, Pereira, Colombia. Correo: crivera16@areandina.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5323-6445>

los municipios de La Virginia y Pueblo Rico los principalmente afectados. También la mayor relación en comorbilidades fue para VIH, diabetes y enfermedad renal.

Palabras clave: *farmacorresistencia microbiana; antibacterianos; tuberculosis; tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; tuberculosis extensivamente resistente a los medicamentos; Mycobacterium tuberculosis.*

Patterns of resistance to first-line tuberculosis drugs in Risaralda, 2016-2021

Abstract

Introduction: *tuberculosis resistant to first-line drugs represents a public health crisis and a threat to health security, which is why it is considered that early detection requires access to care tools and rapid diagnosis to initiate effective treatment.*

General objective: *analyze the patterns of resistance to first line anti- tuberculosis drugs, in the department of Risaralda, Colombia between 2016 and 2021.*

Materials and methods: *an observational descriptive study was carried out with analytical and cross- sectional intent. The resistance profiles reported in the SIVIGILA were determined through Microsoft Excel 2010 ®. The analysis was carried out in the Jamovi software.*

Results: *the average age was 40.8 years. 29.6% were female and 70.4% male; 3.9% were indigenous, 0.7% black/mulate/afro. 1.3% street living poblation, 2.6% pensioners, 12.5% technicians, technologists or professionals, 3.6% were imprisoned. 60.9% were from Pereira, 17.2% from Dosquebradas and 6.6% from La Virginia. 51.3% had monoresistance, 34.3% resistance to rifampicin, 21.7% polyresistance and 2.6% multidrug resistance, there was a case of XDR TB, 15.80% died. The association with monoresistance and being hospitalized was $p=0.002$, PR 0.56 (0.373-0.842).*

Conclusions: *there is a high prevalence of resistance to anti-tuberculosis drugs in the department of Risaralda, with the municipality of Virginia and Pueblo Rico being the mainly affected. Also the highest relationship in comorbidities was for HIV, diabetes and kidney disease.*

Keywords: *microbial drug resistance; antibacterial agents; tuberculosis; tuberculosis multidrug-resistant; extensively drug-resistant tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis.*

Padrões de resistência aos medicamentos antituberculose de primeira linha em Risaralda, 2016-2021

Sumário

Introdução: *a tuberculose resistente aos medicamentos de primeira linha o que representa uma crise de saúde pública além de uma ameaça à segurança sanitária, razão pela qual se considera que a detecção precoce requer acesso a cuidados e ferramentas de diagnóstico rápido para iniciar um tratamento eficaz.*

Objetivo geral:

*analisar os padrões de resistência aos medicamentos antituberculose de primeira linha no departamento de Risaralda entre os anos de 2016 a 2021. **Materiais e métodos:** realizou-se um estudo observacional descritivo com intenção analítica e transversal. Os perfis de resistência relatados no SIVIGILA foram determinados a partir de fórmulas do Microsoft Excel 2010 ®. Após isso, a análise foi feita sob o software Jamovi. **Resultados:** a idade média foi de 40,8 anos, 29,6% foram do sexo feminino e 70,4% do masculino; 3,9% foram indígenas, 0,7% pretos/mulatos/afros. 1,3% moradores de rua, 2,6% aposentados, 12,5% técnicos, tecnólogos ou profissionais liberais, 3,6% foram presidiários. 60,9% foram de Pereira, 17,2% de Dosquebradas e 6,6% da Virgínia. 34,1% receberam tratamento de primeira linha e 34,90% foram hospitalizados. 51,3% apresentaram monorresistência, 34,3% resistência à rifampicina, 21,7% polirresistência e 2,6% multirresistência, teve um caso de TB XDR, 15,80% morreram. A associação com monorresistência e internação foi $p=0,002$, RP 0,56 (0,373-0,842). **Conclusões:** a maior taxa de prevalência de TB resistente aconteceu nos municípios de La Virginia e Pueblo Rico; Por sua vez, a maior relação nas comorbidades foi para HIV, diabetes e doenças renais.*

Palavras chave: *resistência microbiana a medicamentos; agentes antibacterianos; tuberculose; tuberculose multirresistente; tuberculose extremamente resistente a medicamentos; Mycobacterium tuberculosis.*

Introducción

La tuberculosis (TB) es una infección granulomatosa necrosante crónica del tracto respiratorio, la cual es producida por cuatro microorganismos pertenecientes a la familia de las micobacterias, sin embargo, *Mycobacterium tuberculosis* tiene importancia epidemiológica por ser la que de forma prevalente genera enfermedad en el humano [1].

El tratamiento de primera línea se basa en el esquema tetraconjugado, que por sus siglas es denominado esquema RHZE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) [1,2]. De manera usual, la respuesta a estos antimicrobianos es favorable, sin embargo, existen factores de riesgo y condicionantes que generan resistencia a dichos fármacos, entre ellos, el haber recibido un tratamiento incompleto o inadecuado y también una inadecuada adherencia al tratamiento. De igual manera, la pandemia causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha llevado al resurgimiento de la TB en todo el mundo y ha

originado brotes intrahospitalarios resistentes a múltiples fármacos [3,4].

Se define un perfil de tuberculosis farmacorresistente (TB-DR) cuando se presenta resistencia a un solo fármaco antituberculoso (monorresistencia); a más de un fármaco antituberculoso diferente de isoniazida y rifampicina simultáneamente (polirresistencia); resistencia *in vitro* a la rifampicina e isoniazida, simultáneamente o combinado con otros fármacos antituberculosos (multifarmacorresistencia/TB-MDR); resistencia *in vitro* a una fluoroquinolona y, al menos, uno de los medicamentos inyectables de segunda línea como amikacina, kanamicina o capreomicina (tuberculosis extensivamente resistente a fármacos / TB-XDR) [5,6]. Existen estudios en los cuales se ha determinado la asociación entre tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) con la pobreza multidimensional (ingresos, nutrición, educación y apoyo social) tanto como factor contribuyente como consecuencia de este [7,8].

En 2020 se reportó en el mundo un total de 9,9 millones de personas afectadas por la TB,

con una tasa de incidencia de 127 casos por cada 100.000 habitantes-año; de estos casos se reportaron 5,6 millones de hombres, 3,3 millones de mujeres y 1,1 millones de niños menores de 15 años. Así mismo, se presentaron 1,3 millones de fallecidos. La mortalidad en las Américas sigue siendo elevada, 22.000 fallecimientos por TB, 29.000 casos de TB y VIH, y 11.000 casos de tuberculosis resistente tipo MDR y RR-TB, siendo Brasil, Perú, México y Colombia los lugares donde se presentaron más registros [9,10].

Con respecto a los casos multirresistentes, en Colombia, la curación de los casos no supera el 50%, se desconoce si ello está relacionado con la ausencia de pruebas de sensibilidad o con la efectividad de los esquemas de tratamiento [11], en ello radica la importancia de este estudio, y así determinar los componentes que favorecen la multirresistencia.

A través de los años se ha evidenciado que la falla en el control de la TB es una consecuencia directa de la inequidad en la distribución de los recursos para la salud en el mundo; combatirla requiere de un soporte técnico y financiero por parte de los gobiernos, especialmente de los países desarrollados [12].

Un estudio en Colombia determinó la prevalencia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* tanto en casos no tratados como en casos previamente tratados a fármacos antituberculosos en 1.189 pacientes durante los años 2004-2005, como resultado se evidenció que 925 pacientes no tratados presentaron una prevalencia de resistencia global de 11,78% y una tuberculosis multirresistente de 2,38%; en cuanto a los 264 pacientes previamente tratados, se encontró una resistencia global de 44,32% y una TB multirresistente de 31,44% [13].

En el Eje Cafetero, en el departamento del Quindío, se llevó a cabo un estudio de tipo transversal, descriptivo y retrospectivo, basado en los registros de notificación de la Secretaría de Salud de Armenia en el año 2009. La recolección de la información se realizó a partir del

análisis de las fichas individuales de tratamiento categoría IV. Se encontró una tasa de resistencia a TB similar a la reportada en el resto del país durante los últimos años, con predominio de MDR y resistencia secundaria en la ciudad de Armenia entre 2006-2009 [14].

Así mismo, el objetivo del presente estudio es analizar los patrones de resistencia antituberculosos de primera línea, específicamente a la rifampicina e isoniacida en el departamento de Risaralda entre los años 2016-2021.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional con intención analítica, y transversal, teniendo en cuenta variables sociodemográficas y de población de alto riesgo en el periodo comprendido entre 2016-2021.

A su vez, se trabajó la verificación de los perfiles de resistencia reportados en el SIVIGILA a partir de los análisis estadísticos realizados con Microsoft Excel 2010®. Confirmando de esta manera la veracidad en la clasificación del perfil de resistencia. Teniendo en cuenta que la variable dependiente del presente estudio (perfil de resistencia) posee más de dos categorías, se construyó una variable dummy agrupándolas de la siguiente manera: pacientes con monorresistencia, pacientes con resistencia a la rifampicina y pacientes multirresistentes, en esta última se agruparon los pacientes multi y polirresistentes, relacionando tres categorías, lo que permitió la realización de un análisis univariado y bivariado.

La categoría pacientes resistentes a la rifampicina se presentó de manera particular, y no agrupados a pacientes multirresistentes, debido a que existe una alta probabilidad de que estos pacientes sean resistentes a otros medicamentos, como se explicará más adelante.

En cuanto a la variable ocupación, se efectuaron agrupaciones con las categorías identi-

ficadas en la tabla de datos. A partir de la fecha de notificación del evento se creó la variable mes y año de notificación, así como el periodo epidemiológico. Se convirtieron las variables que se encontraban en códigos a letras, según las categorías y definiciones establecidas en el instructivo de diligenciamiento de la ficha 813 del SIVIGILA. Algunas de las variables transformadas fueron: área de residencia, aseguradora, pertenencia étnica, discapacidad, desplazados por la violencia, migrante, población carcelaria, gestantes, y ocupación. Finalmente, de la tabla de datos se seleccionaron 63 variables.

Posteriormente, se hizo el procesamiento y análisis de los datos suministrados por la Secretaría de Salud Departamental mediante el software jamovi, se clasificaron las variables medidas en escala nominal y fueron analizadas por medio de frecuencias absolutas y proporciones. De igual manera, las variables medidas en escala numérica se analizaron a partir de medidas de dispersión con su respectivo intervalo de confianza (IC) o desviación estándar (DE) cuando había distribución normal, o mediana y percentiles cuando el comportamiento era no normal.

Adicionalmente, se procedió a verificar de manera gráfica el comportamiento de los patrones de resistencia a tuberculosis por municipio del departamento de Risaralda, dicho análisis se realizó por medio de ajuste de tasas calculando la razón estandarizada de prevalencias (REP), se consideró como tasa esperada el número de casos de tuberculosis resistente sobre el número de población total de Risaralda según la proyección del Departamento Nacional de Estadística (DANE). Luego de tener este dato, se dispuso a compararlo con los datos observados (casos observados sobre los esperados). De los resultados obtenidos se plantearon tres posibilidades: datos igual a 1, mayor o menor de 1. Este comportamiento gráfico se realizó mediante el programa QGIS (Sistema de Información Geográfica) para fines de esta investigación.

Luego se realizó un análisis bivariado para determinar la asociación entre las diferentes variables medidas en escala nominal y el perfil de resistencia; se aplicó la prueba X^2 en aquellas muestras mayores a 30 datos con frecuencias mayores a cinco; y para los casos en que las frecuencias de las celdas fueran menores a cinco datos, se aplicó X^2 con corrección de continuidad. Se calculó la razón de prevalencia con un IC del 95%.

Población

Los participantes en la investigación fueron todos los pacientes diagnosticados con TB con algún tipo de resistencia farmacológica que fueron notificados por el departamento de Risaralda en la plataforma SIVIGILA entre 2016-2021.

Unidad de análisis

Se evaluaron los resultados a la prueba de sensibilidad a medicamentos antituberculosos de primera línea, tomando como base los resultados positivos, evaluando así los patrones de resistencia que se presentan, teniendo en cuenta su asociación a variables sociodemográficas y clínicas de la población definida como de alto riesgo.

Muestra

Marco muestra

La selección de la muestra se realizó a partir de los pacientes notificados por el departamento de Risaralda en la plataforma SIVIGILA durante 2016-2021, a quienes se les practicó una prueba de sensibilidad para medicamentos antituberculosos, siendo positiva para algún tipo de resistencia.

Muestreo

Para el presente estudio no se realizó muestreo, debido a que se cuenta con la base de datos del SIVIGILA notificados por el departamento de Risaralda entre 2016-2021.

Tamaño de la muestra

Se evaluaron un total de 162 pacientes con algún tipo de resistencia a medicamentos antituberculosos registrada en la plataforma del SIVIGILA, de los cuales fueron retirados nueve pacientes que no contaban con información completa o perfil de resistencia no definido y un paciente que presentó PREXDR, al ser un único dato se consideró una muestra no significativa. Con un total de 152 pacientes que se constituyeron en el número total de casos analizados en el presente estudio.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes que fueron notificados por el departamento de Risaralda en la plataforma SIVIGILA durante 2016-2021, a quienes se les realizó una prueba de sensibilidad a medicamentos antituberculosos, y fue positiva para algún tipo de resistencia.

Criterios de exclusión

Pacientes que no contaron con las variables suficientes para incluirlos en la investigación, gestantes y/o sin perfil de resistencia definido.

Resultados

De los 152 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se obtuvieron los siguientes resultados.

Análisis univariado

El total de la población presentó una edad comprendida entre los 2-82 años y una media de 40,8 años, (con una DE de 16,73). En cuanto al índice de masa corporal (IMC) se obtuvo una mediana de 21 kg/m², con un mínimo de 12 kg/m² y DE 21,1. Ambas variables fueron definidas como de comportamiento normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk, con un valor de $p < 0,05$.

El 29,6% era de sexo femenino y el 70,4% masculino; el 3,9% indígena; el 0,7% negro/mulato/afro; y el restante pertenecía a otros. Por otro lado, según la ocupación, el 1,3% era habitante de calle; el 2,6% pensionado; el 3,3% estudiante; el 3,9% comerciante; el 4,6% desempleado; el 7,2% pertenecía al sector agropecuario y de minería; el 12,5% se desempeñaba como técnico, tecnólogo o profesional; el 13,2% pertenecía al hogar y el 51,3% no tenía ocupación definida. El 3,6% se encontraba privado de la libertad.

El 52% pertenecía al régimen subsidiado; 38,2% al régimen contributivo; 6,6% no se encontraba asegurado; el 84% hacía parte de los estratos 1 y 2; mientras que un 16% pertenecía a los estratos 3, 4 y 5.

Respecto al municipio de residencia se encontró que un 60,9% reside en el municipio de Pereira; 17,2% reside en el municipio de Dosquebradas y el 6,6% en el municipio de La Virginia. Como dato adicional se encontró que seis de los pacientes residían en municipios que no pertenecían al departamento de Risaralda (Tabla 1).

No se encontraron personas con discapacidad, migrantes, víctimas de violencia, madres comunitarias, desmovilizados o pacientes psiquiátricos. Con referencia a los pacientes con comorbilidades se encontró que el 24,8% tenía diagnóstico de VIH; el 17,9% diabetes; 4,3% enfermedad renal; 9,4% EPOC; 3,4% presentaba enfermedad hepática y el 1,7% cáncer (Tabla 2).

Se identificó, respecto a los antecedentes del tratamiento, que el 34,1% había recibido tratamiento con medicamentos de primera línea y, en general, el 34,9% de los pacientes fue hospitalizados (Tabla 2).

Tabla 1. Variables sociodemográficas

Tipo de variable		Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Sexo	Masculino	107	70,4
	Femenino	45	29,6
Ocupación	No definida	78	51,3
	Hogar	20	13,2
	Técnicos, tecnólogos y profesionales	19	12,5
	Sector agropecuario y de minería	11	7,2
	Desempleado	7	4,6
	Comerciantes	6	3,9
	Estudiante	5	3,3
	Pensionado	4	2,6
	Habitante de calle	2	1,3
Seguridad social	Subsidiado	79	52,0
	Contributivo	58	38,2
	No asegurado	10	6,6
	Excepción	4	2,6
	Especial	1	0,7
Población carcelaria	No	146	96,1
	Si	6	3,9
Población indígena	No	142	93,4
	Si	10	6,6
Municipio de residencia	Pereira	92	60,9
	Dosquebradas	26	17,2
	La Virginia	10	6,6
	Santa Rosa de Cabal	5	3,3
	Pueblo Rico	4	2,6
	Belén de Umbría	2	1,3
	Marsella	2	1,3
	Quinchía	2	1,3
	Desconocido	1	0,7
	Apía	1	0,7
	Armenia	1	0,7
	Bagadó	1	0,7
	Cartago	1	0,7
	Chinchiná	1	0,7
	Circasia	1	0,7
	La Unión	1	0,7
	Santuario	1	0,7

Tabla 2. Variables de comorbilidades y clínicas en casos de TB.

Variables		Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
VIH confirmado	No	88	75,2
	Si	29	24,8
Diabetes	No	96	82,1
	Si	21	17,9
Enfermedad renal	No	112	95,7
	Si	5	4,3
EPOC	No	106	90,6
	Si	11	9,4
Enfermedad hepática	No	113	96,6
	Si	4	3,4
Cáncer	No	115	98,3
	Si	2	1,7
Paciente hospitalizado	No	99	65,1
	Si	53	34,9
Tipo de TB	Pulmonar	128	84,2
	Extra pulmonar	24	15,8
Localización extra pulmonar	Meningea	6	25,0
	Ganglionar	5	20,8
	Pleural	4	16,7
	Osteoarticular	3	12,5
	Genitourinaria	2	8,3
	Peritoneal	1	4,2
	Intestinal	1	4,2
	Otro	2	8,3
Antecedentes de tratamiento	Tratamiento con medicamento de primera línea	42	34,1
	Tras fracaso	31	25,2
	Nuevo	24	19,5
	Otros pacientes previamente tratados	11	8,9
	Tratamiento con medicamento de segunda línea	8	6,5
	Paciente recuperado tras pérdida al seguimiento	4	3,3
	Tras recaída	3	2,4
Confirmación de caso	Confirmación laboratorio	146	96,1
	Confirmación clínica	6	3,9

Variables		Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Baciloscopia	Si	137	90,1
	No	15	9,9
Resultado BK	Si	90	65,7
	No	47	34,3
Cultivo	Si	134	88,2
	No	18	11,8
Resultado cultivo	Positivo	103	77,4
	En proceso	16	12,0
	Negativo	14	10,5
Sensibilidad a fármacos	Positivo	142	94
	Negativo	9	6
Condición final	Vivo	128	84,2
	Muerto	24	15,8
Condición de resistencia	Monorresistencia	78	51,3
	Resistencia a rifampicina	37	24,3
	Polirresistencia	33	21,7
	Multi-farmacorresistencia	4	2,6
	XPRES	1	NA

NOTA: la categoría sin dato no fue incluida dentro del análisis estadístico.

Con respecto al tema de la resistencia se obtuvo que un 51,3% de la población presentó monorresistencia; un 34,3% resistencia a la rifampicina; 21,7% polirresistencia y el 2,6% multifarmacorresistencia; solo un paciente presentó tuberculosis extensamente resistente. El desenlace para el 15,80% de los pacientes fue la muerte (Tabla 2).

Por otra parte, en el año 2018 se identificaron cuatro casos de tuberculosis farmacorresistente notificados en SIVIGILA a semana epidemiológica 14; así mismo, los años 2017, 2018 y 2019 a semana 6, 9, 41 y 33 registraron de a tres casos, respectivamente; en general, la notificación de casos en el periodo evaluado osciló entre 1 y 2 casos (Figura 1).

Análisis bivariado

Para la categoría de monorresistencia no se encontró una relación estadísticamente significativa al compararla con las variables sexo, grupo indígena y condición final. Sin embargo, se presentó relación entre la monorresistencia

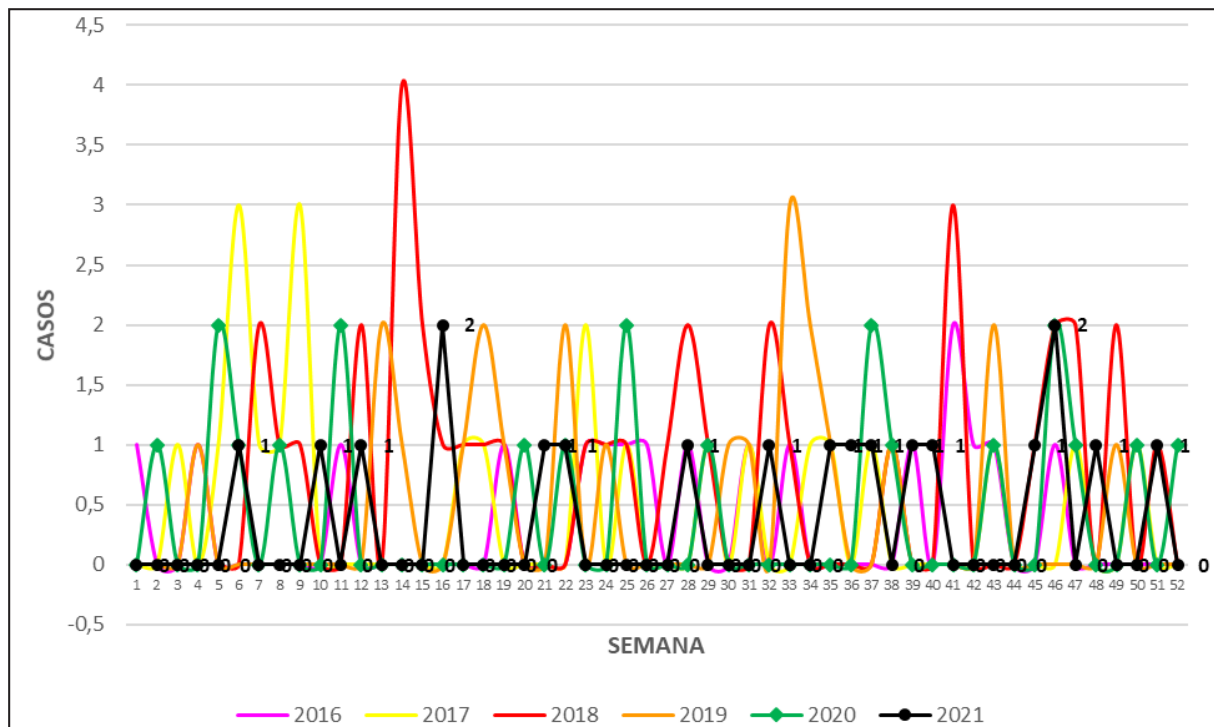


Figura 1. Casos de tuberculosis farmacorresistente por año y semana epidemiológica.

Archivos de Medicina

Díaz A.M., Sánchez I.A., Ospina L.J., Rivera Molano C.E.
 Patrones de resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea en Risaralda, 2016-2021.
 Arch Med (Manizales). 2024;24(2)

y el estar hospitalizado con un valor p 0,002 y un PR 0,56 (IC95 0,373-0,842) (Tabla 3).

De igual manera, al determinar la relación entre la resistencia a la rifampicina y las demás variables, tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa,

ya que, si bien el valor p para sexo fue menor que 0,05, el IC de la RP invalida una posible relación; por lo cual, solo la variable paciente hospitalizado fue la que tuvo relación p <0,001, PR 2,74 (1,56 - 4,82) (Tabla 4).

Tabla 3. Análisis bivariado según perfil de resistencia - monorresistencia.

Variable	Categoría	SI (%)	Valor p	RP IC (95)
Sexo	Masculino	47,7	0,165	0,794 (0,582 - 1,08)
	Femenino	60,0		
Grupo indígena	Si	30	0,286	0,568 (0,218 - 1,48)
	No	52,8		
Paciente hospitalizado	Si	34	0,002	0,56 (0,373 - 0,842)
	No	60,6		
Condición final	Muerto	37,5	0,14	0,696 (0,405 - 1,19)
	Vivo	53,9		

Tabla 4. Análisis bivariado según perfil de resistencia – resistencia a la Rifampicina

Variable	Categoría	SI (%)	Valor p	RP IC (95)
Sexo	Masculino	29	0,040	2,17 (0,975 - 4,84)
	Femenino	13,3		
VIH confirmado	Si	37,9	0,225	1,45 (0,810 - 2,60)
	No	26,1		
Diabetes	Si	19	0,395	0,610 (0,240 - 1,55)
	No	31,3		
Enfermedad hepática	Si	0	0,458	1,49 (0,82 - 2,69)
	No	30,1		
EPOC	Si	45,5	0,208	1,66 (0,810 - 3,41)
	No	27,4		
Grupo indígena	Si	50	0,05	2,22 (1,11 - 4,43)
	No	22,5		
Paciente hospitalizado	Si	41,5	<0,001	2,74 (1,56 - 4,82)
	No	15,2		
Condición final	Muerto	33,3	0,263	1,47 (0,768 - 2,82)
	Vivo	22,7		

Tabla 5. Análisis bivariado según perfil de resistencia - multirresistente

Variable		Si (%)	Valor p	RP (IC 95)
VIH confirmado	Si	10,30%	0,146	0,455 (0,146 - 1,42)
	No	22,70%		
Diabetes	Si	33,30%	0,082	2,0 (0,943 - 4,24)
	No	16,70%		
Cáncer	Si	50%	0,848	2,61 (0,622 - 11,0)
	No	19,10%		

Finalmente, para la condición de multi-resistencia no se encontraron variables que mostraran relación estadísticamente significativa (Tabla 5).

Discusión

Un estudio de tipo descriptivo y transversal realizado en Cuba en el que se buscaba identificar las características epidemiológicas y el patrón de resistencia de la tuberculosis farmacorresistente en la provincia Guantánamo entre los años 2010- 2019, encontró que hubo predominio del sexo masculino con un total de cuatro hombres (66,6%), mientras que del sexo femenino solo se encontraron dos casos (33,3%), siendo similar al estudio aquí presentado. El grupo de edad menor de 45 años fue el de mayor frecuencia (83,3%), situación también similar, en donde la mediana de edad fue de 40 años [15].

Otro estudio realizado en el año 2020 en Tarapoto (México) encontró hallazgos afines, sin embargo, el promedio de edad se ubicó entre los 15-37 años. El 18% de los pacientes tuvo, como estado nutricional, bajo peso; 62,3% peso normal para la estatura y el 19,7% acusó sobrepeso [16].

Asimismo, un estudio en el que describieron el comportamiento de la tuberculosis resistente durante 15 años y su asociación con VIH en un hospital de Argentina, encontró que el 20% de los pacientes tenía infección por VIH, en su mayoría hombres con edad promedio de 38 años. Datos similares fueron obtenidos en un estudio realizado en Colombia en el año 2012 [17,18].

Esta información coincide con los datos registrados en el 2012 en el SIVIGILA, donde se diagnosticaron en Colombia 11.990 casos de pacientes con tuberculosis en todas las formas, de los cuales 7.572 (63,2%) habían solicitado la prueba voluntaria para VIH y 1.397 (11,8%) presentaban infección concomitante de tuberculosis y VIH [19].

En referencia a las enfermedades crónicas diferentes a coinfección por VIH, un estudio de casos y controles en donde se buscaba determinar el impacto de la diabetes mellitus en la farmacorresistencia de la tuberculosis, encontró que existía importante asociación entre estas comorbilidades [20]. Si bien la metodología del presente estudio fue diferente, si puede dar una explicación del porqué se registraron datos de relevancia en este grupo de pacientes.

De igual modo, en otro estudio se demostró la presencia de pacientes con patología hepática y tuberculosis resistente; existen estudios que respaldan cómo la cirrosis hepática también es una condición relativamente común, con estudios de autopsia que muestran una prevalencia del 5-10%, justificando entonces una mayor prevalencia de TB en pacientes con cirrosis en comparación con la población general [21].

En Lima (Perú) se realizó un estudio para determinar las características clínicoepidemiológicas y radiológicas de la EPOC en pacientes con antecedentes de tuberculosis; en dicho estudio se encontró que la mayoría no tuvo exposición a combustión de biomasa ni exposición ocupacional, el número de episodios de tuberculosis solo alcanzó el 3% de los casos y no fue habitual observar patologías pulmonares previas; esto puede contrastar de manera similar con los datos arrojados por esta investigación [22].

En este orden de ideas, el presente estudio señaló que un pequeño porcentaje de los pacientes presentó enfermedad renal y/o tuberculosis resistente, lo cual es lo esperado en la literatura y en algunos estudios [23-25].

No se encontraron estudios específicos de tuberculosis resistente y cáncer, sin embargo, se encontró en una serie de casos de pacientes diagnosticados microbiológicamente con tuberculosis en un hospital de España entre 1999-2002, determinando que en seis pacientes existía neoplasia y tuberculosis [26].

De manera similar, se realizó una investigación retrospectiva en Armenia (Colombia), los datos arrojados muestran una estrecha relación con este estudio, en el cual se aprecia que los pacientes tenían algún tipo de ocupación, se documentaron habitantes de calle, la mayoría pertenecientes al régimen subsidiado [14].

Igualmente, en lo referente a la ocupación, se encontró un estudio de tipo descriptivo, transversal y de corte retrospectivo realizado en Bogotá en el año 2012, donde el 26.1% de los pacientes se dedicaba al hogar; el 18,5% de los registros no tenía información en cuanto a la ocupación; el 8,3% eran militares y el 47,1% restante correspondía a otras ocupaciones como estudiantes, vendedores ambulantes, campesinos, obreros, desempleados, entre otros. Cabe destacar, adicionalmente, que el 2,2% de la muestra correspondía a trabajadores de la salud; este dato es una excepción, ya que no se cuenta con reportes de pacientes que tuvieran algún vínculo con el régimen de salud [27].

Los hallazgos en el presente estudio muestran también que el porcentaje de resistencia a los diferentes fármacos antituberculosos de primera línea son similares a los niveles de resistencia reportados en los estudios internacionales, así se señala en una investigación realizada en la región de La Libertad (Perú), que encontró que el 49% de los pacientes con tuberculosis fármacorresistente mostraron patrón de multirresistencia, el 11,6% patrón de polirresistencia y el 39,4% patrón de monorresistencia [28].

Para comparar los datos del análisis bivariado con estudios similares se realizó una revisión documental, sin embargo, a nivel nacional solo se evidenció el trabajo previamente mencionado, que se realizó en el departamento del Quindío en el año 2012 con una muestra mucho menor y en la que solo se hizo descripción de los hallazgos sin profundizar en la posible relación que pudiera existir entre las variables estudiadas.

También se evidenció, en un metaanálisis a partir de una revisión sistemática de estudios de casos y controles, en el cual se pretendía determinar los factores de riesgo para infección por tuberculosis resistente, que la variable 'hospitalización' presentó dos tipos OR: 0,18 (0,02-1,62) y 6,62 (3,36-13,04), aportando resultados opuestos al estudio aquí sustentado, dado que se obtuvo una PR de 0,56 (IC95 0,373 – 0,842) [29].

De igual manera, no evidenciamos relación significativa entre la resistencia a la rifampicina y demás variables, resultados similares a los encontrados en un estudio realizado en el Reino Unido, en el cual se usaron datos desglosados por sexo de pacientes con TB informados a la Organización Mundial de la Salud por 106 países para calcular la razón de riesgo hombre-mujer (H:M) de tener TB-RR/MDR. Se encontró que ninguno de los dos sexos tenía un mayor riesgo de TB-RR/MDR en el 81% (86 de 106) de los países, con una razón de riesgo general H:M ponderada por efectos aleatorios de 1,04 (IC95 0,97 – 1,11). En general, el riesgo de MDR/RR-TB, entre aquellos con TB, es el mismo para hombres que para mujeres con una razón de riesgo general H:M ponderada por efectos aleatorios de 1,04 (IC95 0,97 - 1,11) [30].

Para la variable VIH y su relación con los patrones de resistencia se encontró, en un metaanálisis de pacientes adultos con tuberculosis multirresistente confirmada o presunta, que iniciaron tratamiento contra la tuberculosis entre 1993-2016, el análisis primario comparó a los pacientes VIH positivos con los VIH negativos en términos de muerte durante el tratamiento, el OR de muerte para todos los pacientes VIH positivos versus VIH negativos fue de 2,4 (IC95 2,0 - 2,9) [31].

Por otra parte, otro estudio de casos y controles realizado en Indonesia, en el cual se buscaba determinar los predictores y calidad de vida relacionada con la salud para pacientes con tuberculosis multirresistente en Jambi (Indonesia), encontró que existía asociación entre

sexo OR 1,20 (IC95 0,43-3,37). No se encontró asociación estadísticamente significativa con ocupación y, en cuanto a comorbilidades, solo se evaluó la presencia de diabetes, la cual mostró importante asociación OR 4,06 (IC95 1,31-12,54) [32].

No fue posible comparar las frecuencias en lo referente a la ubicación por municipio, ya que no existen estudios locales similares, sin embargo, llama la atención la mayor REP presentada en comparación con la tasa esperada a la población en el departamento de Risaralda, principalmente en los municipios de Pueblo Rico, La Virginia, Santuario y Marsella, posiblemente asociada a la falta de educación respecto a la adherencia farmacológica al momento de un primer diagnóstico de tuberculosis sensible o dificultades para el acceso al sistema de salud. Por otra parte, se encontraron unas REP menores incluso a la tasa esperada a la población del departamento, posiblemente porque no hay casos de resistencia, aunque no se debe descartar un subregistro por dificultades en el proceso de la vigilancia en salud pública para este evento (figuras 2 y 5).

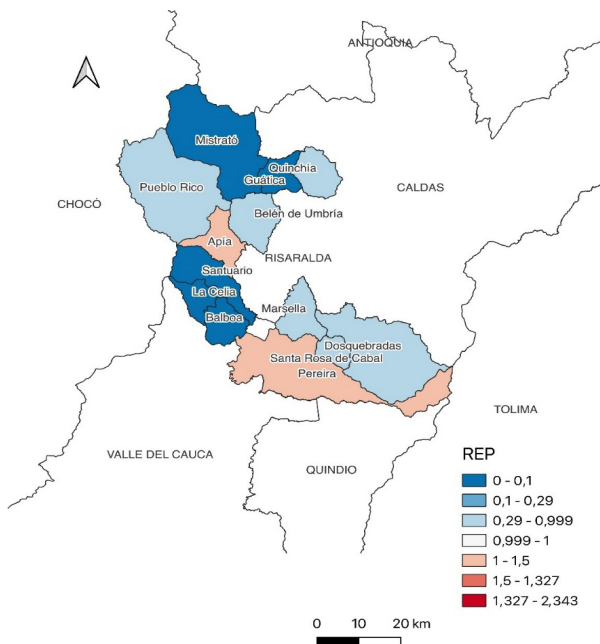


Figura 2. Razón estandarizada de prevalencia (REP) para tuberculosis monorresistente. Risaralda 2016-2021.

Se observa que los municipios de Apía y Pereira presentan una REP de hasta 0,5 veces más a la tasa esperada a la población en el departamento de Risaralda para la monorresistencia. El resto de los municipios, por lo contrario, presenta una REP menor a la tasa esperada.

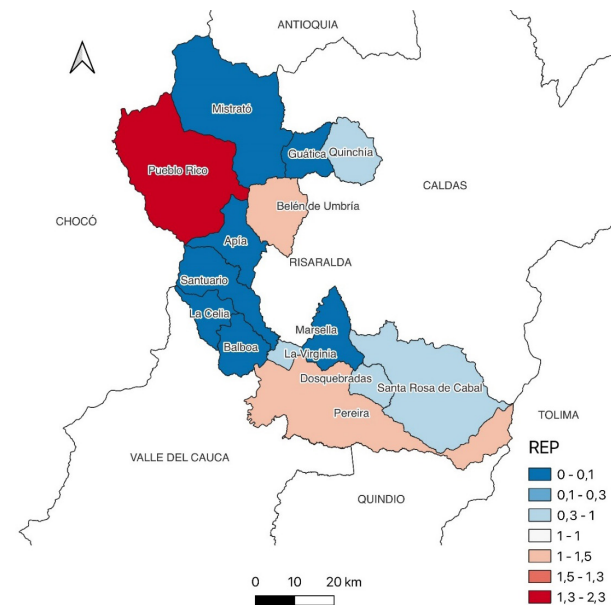


Figura 3. Razón estandarizada de prevalencia para tuberculosis resistente a la rifampicina. Risaralda 2016-2021.

Se determina que los municipios de Pereira y Belén de Umbria presentan una REP de hasta 0,5 veces más a la tasa esperada en el departamento de Risaralda para la resistencia a la rifampicina, adicionalmente, en el municipio de Pueblo Rico se evidencia una REP dos veces más a la tasa esperada a la población en el departamento. Municipios aledaños presentan una REP menor a la tasa esperada.

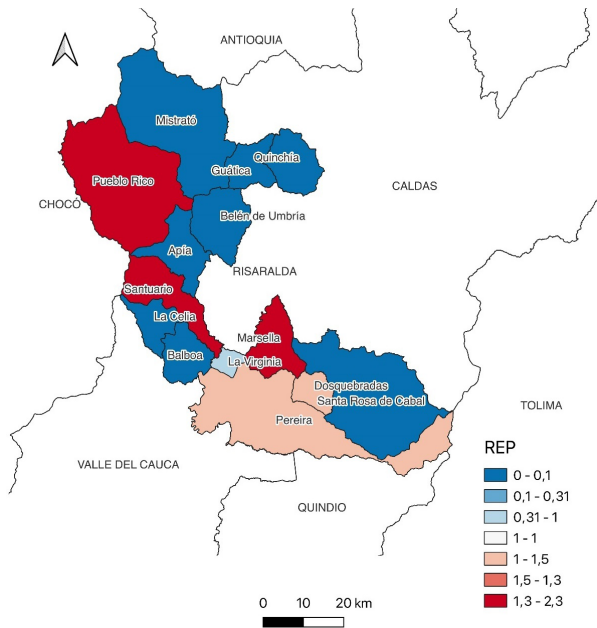


Figura 4. Razón estandarizada de prevalencia para tuberculosis multifarmacorresistente. Risaralda 2016-2021.

Se encontró que los municipios de Pereira y Dosquebradas presentan una REP de hasta 0,5 veces más a la tasa esperada en el departamento de Risaralda para la multifarmacorresistencia, mientras que los municipios de Pueblo Rico, Santuario, Marsella y La Virginia, evidencian una REP hasta dos veces más a la tasa esperada de la población. El resto de municipios, por lo contrario, presenta una REP menor a la tasa esperada.

Se observó que el municipio de Pereira presentó una REP de hasta 0,5 veces más la tasa esperada a la población del departamento de Risaralda para algún tipo de resistencia a la TB; asimismo, el municipio de Pueblo Rico, donde se presentó una REP hasta dos veces más la tasa esperada. El resto de los municipios, por el contrario, presentó una REP menor a la tasa esperada.

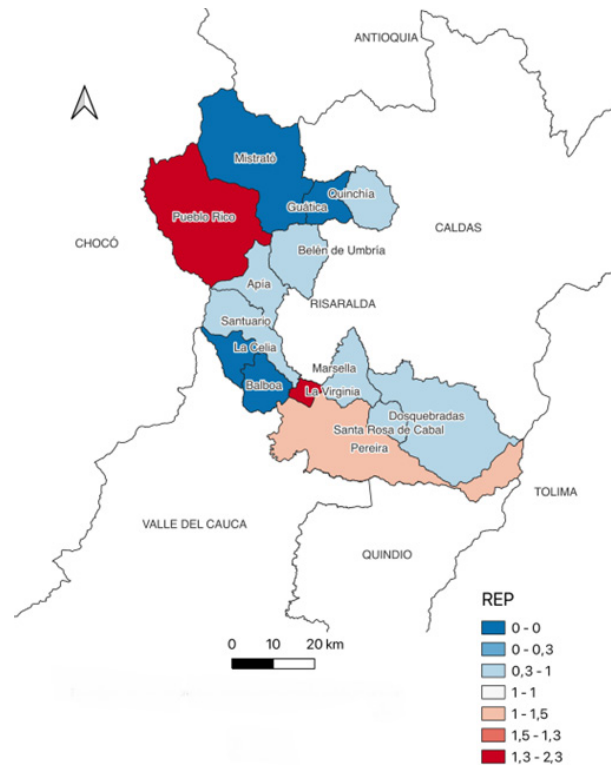


Figura 5. Razón estandarizada de prevalencia para tuberculosis resistente. Risaralda 2016-2021.

Conclusión

Este estudio demostró que la mayor prevalencia es en la resistencia a la rifampicina y en el patrón de multirresistencia. Al momento de caracterizar estos casos se evidenció que correspondían a pacientes hospitalizados, de sexo masculino, en edad promedio de 40 años, pertenecientes al régimen subsidiado, los cuales residían principalmente en los municipios de La Virginia y Pueblo Rico. Las comorbilidades más comúnmente asociadas en estos pacientes fue la infección por VIH, seguida de pacientes con diabetes y enfermedad renal. Finalmente, al momento de realizar el análisis bivariado entre los grupos de monorresistencia y multirresistencia, solo se encontró relación estadísticamente significativa con la variable hospitalización.

Agradecimientos: se agradece a la Fundación Universitaria del Área Andina y a la Secretaría de Salud Departamental de Risaralda por el apoyo que prestaron a través de sus docentes y profesionales.

Declaración de conflicto de intereses: los autores declaran que no existen conflicto

de intereses que pueda haber influido en los resultados presentados.

Financiación: no se obtuvo financiación por parte de ninguna entidad, esta investigación fue realizada con recursos de los autores.

Referencias

1. Raviglione MC. Tuberculosis. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. (Eds.), Harrison. Principios de Medicina Interna. 20e. McGraw Hill Education. 2018.
Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=209899489>
2. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. Lancet Respir Med. 2018;6(4):299–314.
Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30057-2)
3. Organización Panamericana de la Salud, OPS. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52261>
4. Chávez Salazar MR, Valenzuela Ortega VK, López Contreras FO, Moran Vergara L, Robles Urgilez A. Tuberculosis multirresistente (MDR TB): evolución de un caso resistente a rifampicina. J Amer Heal. 2020;3(3):13-7.
Disponible en: <https://doi.org/10.37958/jah.v3i3.55>
5. Robledo J. Control de la tuberculosis multirresistente a fármacos: un objetivo posible. Biomed. 2019;39(3):431-433. doi: 10.7705/biomedica.5216
6. Jang JG, Chung JH. Diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis. Yeung Univer J Med. 2020;37(4). doi: [10.12701/yujm.2020.00626](https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00626)
7. Higuera-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: metanálisis de estudios de casos y controles. Rev Esp Sal Públ. 2018;92:e1-e13.
Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v92/1135-5727-resp-92-e201809067.pdf>
8. Najafizada M, Rahman A, Taufique Q, Sarkar A. Social determinants of multidrug-resistant tuberculosis: a scoping review and research gaps. Indian J Tuberc. 2021;68(1):99–105. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.09.016
9. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. 2021.
Disponible en: <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021>
10. Organización Panamericana de la Salud, OPS. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020. 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>
11. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. 2023.
Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
12. Ordóñez Sánchez SA, López Osma FA. Tuberculosis en Colombia, de la historia al entendimiento de la enfermedad. MedUNAB. 2014;16(3):127–42. Disponible en: <https://doi.org/10.29375/01237047.2084>
13. Garzón MC, Angée DY, Llerena C, Orjuela DL, Victoria JE. Vigilancia de la resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. Bioméd. 2008;28(3):319-326.
Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i3.71>
14. 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). Infect. 2011;16(3):148-153.
Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-caracteristicas-clinicas-sociodemograficas-casos-con-S0123939212700048>
15. Noa-Suárez D, Vázquez-Balart L. Tuberculosis farmacorresistente en provincia Guantánamo, 2010-2019. 2021;100(4):e3470. Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3470>

16. Heredia-Mejia G. Características clínicas, epidemiológicas y patrón de resistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar drogoresistente en mayores de 15 años atendidos en el Hospital II - 2 Tarapoto en el período 2017-2019 [Tesis de grado]. Perú: Universidad Nacional de San Martín, 2020.
Disponible en: <http://hdl.handle.net/11458/3718>
17. Wolff L, Ferreira ME, González D, Tortone N, Collino C, Ortega I. et al. La tuberculosis en pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de quince años, Hospital Rawson, Córdoba, Argentina. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cord. 2018;93-94.
Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/21269>
18. Castillo Rico DM. Informe del evento tuberculosis, hasta el periodo epidemiológico 13 del año 2012 - Cierre. Instituto Nacional de Salud. 2012.
Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202012.pdf>
19. Castro C, Ricardo A, Zabaleta A, Llerena C, Puerto G. Characterization of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis from HIV-positive individuals in Colombia, 2012. Bioméd. 2017;37(1):86–95.
Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3112>
20. Baghaei P, Tabarsi P, Javanmard P, Farnia P, Marjani M, Moniri A. et al. Impact of diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance in new cases of tuberculosis. J Glob Antimicrob Resist. 2016;1–4. doi: 10.1016/j.jgar.2015.11.006
21. Kumar N, Kumar Kedarisetty C, Kumar S, Khillan V, Kumar Sarin S. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. World J Gastroenterol. 2014;20(19):5760-5772. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5760
22. Cervantes Leon, M. Características clínico epidemiológicas y radiológicas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con antecedentes de tuberculosis en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, año 2016 [Tesis de grado]. Perú: Universidad Privada San Juan Bautista. 2017.
Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14308/765>
23. Cruz Aguilar KS, Guevara Rodríguez NA. Perfil epidemiológico del paciente con diagnóstico de tuberculosis, en terapia de sustitución renal en el periodo de enero 2012 a diciembre 2016 en el Hospital Nacional Rosales [Tesis de grado]. El Salvador: Universidad de El Salvador. 2017.
Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1222789/401.pdf>
24. Ugarte Gil C. Comorbilidades y tuberculosis: diabetes, depresión y enfermedad renal crónica. Diagnós. 2019;57(4):195–199. Disponible en: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i4.52>
25. Klote MM, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for Mycobacterium tuberculosis in US chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(11):3287-3292. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl488>
26. Maciá Escalante S, Ramos Rincón JM, Gallego Plaza A, Rodríguez Lescure A, Sánchez Sevillano A, Escolano Hortelano CM. Tuberculosis y cáncer. Experiencia de un hospital general. An Med Inter (Madrid). 2004;21(9):441-443. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ami/v21n9/nota1.pdf>
27. Pedraza Moreno LM, García Alvarado CA, Muñoz Sánchez AY. Caracterización de pacientes con tuberculosis y tuberculosis resistente a múltiples medicamentos en instituciones de tercer nivel de Bogotá, D. C. Enferm Glob. 2012;11(25):129-138. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/S1695-61412012000100008>
28. Rodríguez Hidalgo LA, Concepción Urteaga LA, González Nieves LD, Alquizar Horna O, Guerra Julca JC, Gamarra Osorio E. et al. Patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en la región La Libertad – Perú. Sciéndo. 2014;15(1).
Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/SCIENDO/article/view/458>
29. Higuaita-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: metanálisis de estudios de casos y controles. Rev Esp Sal Públ. 2018;92.
Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v92/1135-5727-resp-92-e201809067.pdf>
30. Finn McQuaid C, Horton KC, Dean AS, Knight GM, White RG. The risk of multidrug- or rifampicin-resistance in males *versus* females with tuberculosis. Europ Respirat J. 2020;56(3). doi: 10.1183/13993003.00626-2020
31. Bisson GP, Bastos M, Campbell JR, Bang D, Brust JC, Isaakidis P. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2020;396(10248):402–411. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31316-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31316-7)

32. Ahmad A, Akhtar S, Hasan R, Khan JA, Hussain SF, Rizvi N. Factores de riesgo de la tuberculosis multirresistente en las zonas urbanas de Pakistán: un estudio multicéntrico de casos y controles. Int J Mycobacteriol. 2012;1(3):137–142. doi: 10.1016/j.ijmyco.2012.07.007
33. Mohd Shariff N, Azhar Shah S, Kamaludin F. Predictors of death among drug-resistant tuberculosis patients in Kuala Lumpur, Malaysia: a retrospective cohort study from 2009 to 2013. J Glob Antimicrob Resist. 2016;6:102–107. doi: 10.1016/j.jgar.2016.04.005

