



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Perfil de resistencia de tuberculosis pulmonar a Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones mediante Pruebas de Susceptibilidad a Fármacos antituberculosos, Colombia 2009 a 2013

Marlly Yaneth Rojas Ortiz

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá D. C., Colombia

2014

Perfil de resistencia de tuberculosis pulmonar a Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones mediante Pruebas de Susceptibilidad a Fármacos antituberculosos, Colombia 2009 a 2013

Marlly Yaneth Rojas Ortiz

Código 2759186

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magíster en Salud Pública

Director:

Carlos Arturo Sarmiento Limas
Ph.D. Salud Pública

Codirectora:

Claudia Llerena Polo
Bacterióloga

Grupo de Investigación:

Epidemiología y Evaluación en Salud Pública

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá D. C., Colombia

2014

(Dedicatoria o lema)

A Dios por dirigir cada una de mis metas y permitirme cumplirlas.

*A mis padres y hermanos quienes son mi principal motivación,
a ellos gracias por su amor, comprensión, colaboración, confianza
y por el ejemplo que hacen de mi lo que ahora soy.*

Agradecimientos

La autora expresa sus agradecimientos a todas las personas e instituciones sin cuyo aporte no hubiese sido posible esta investigación:

Al Doctor Carlos Arturo Sarmiento Limas, director de la tesis por su valiosa orientación, aportes científicos, la experiencia, confianza, dedicación y ser el más ejemplar maestro.

A la Doctora Claudia Llerena Polo, codirectora de la tesis, por su orientación, experiencia, profesionalismo y respaldo para lograr la realización de este trabajo.

A la Doctora Roció Robledo, por sus asesorías, experiencia y orientación metodológica.

Al Doctor Mauricio Beltrán Duran, por el apoyo, la confianza y por hacer posible el desarrollo de este trabajo.

A Andrés Contreras, gracias por su comprensión y apoyo incondicional en cada momento.

A Nelson Alirio Cruz, gracias por su orientación del tema estadístico del trabajo.

Al Instituto Nacional de Salud, Subdirección Redes en Salud Pública, Red Nacional de Laboratorios, Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias, quienes permitieron acceso a la información para el desarrollo de este trabajo.

A los docentes de la Maestría en Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia por su instrucción y compartir sus valiosos conocimientos.

A personal administrativo de la Maestría en Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, por el constante acompañamiento durante el proceso.

A todas aquellas personas que apoyaron el desarrollo de este trabajo.

Resumen

Introducción: La TB pulmonar (TBP) es un importante problema de salud pública; es la segunda causa de muerte entre las enfermedades infecciosas después del VIH. La aparición de la resistencia expresada de las cepas de *M. tuberculosis* a Fármacos de Primera Línea Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones ha impedido el control de la enfermedad. En 2013 en Colombia se notificaron 9751 casos de TBP que representan el 81% con relación a todas las formas de TB informadas. **Objetivo:** Determinar la resistencia global y los perfiles de resistencia de tuberculosis pulmonar a los fármacos antituberculosos Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones, mediante evaluación de pruebas de susceptibilidad realizadas por la Red Nacional de Laboratorios en Colombia en el periodo 2009 a 2013. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo con información disponible en la RNL en el grupo de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud (INS). Algunas variables incluidas: clasificación de caso, entidad territorial, condición vulnerable, condición alto riesgo y perfil de resistencia. **Resultados:** Se evaluaron 1081 casos de TBP. Los casos nuevos al tratamiento fueron 575 (53,2%) y previamente tratados 506(46,8%). La resistencia en nuevos al tratamiento fue 38,7% en 2009 y de 68,4% en 2013; en previamente tratados 61,3% en 2009 y 31,6% en 2013. En nuevos al tratamiento la prevalencia de resistencia global es 9,01% (IC 95%: 8,42%-9,61%) y en el perfil TB-MDR 2,90% (IC 95%: 2,30%-3,50%). En previamente tratados la prevalencia de resistencia global es 20,48% (IC 95%: 19,88%-21,07%) y en el perfil TB-MDR 12,46% (IC 95%: 11,87%-13,06%). **Conclusión:** El porcentaje de resistencia general en TBP ha mostrado un descenso, en 2009 era de 18,1% y en 2013 llegó a 10,1%. La resistencia global en casos Nuevos al tratamiento descendió 2,77 % y en Previamente Tratados 23,84%.

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar, resistencia a medicamentos, vigilancia de fármacos antituberculosos, Pruebas de Susceptibilidad a Fármacos antituberculosos.

Abstract

Introduction: Tuberculosis pulmonary (TBP) is a very public health problem. Is the second death cause among infectious diseases after HIV. The resistance shown by *M. tuberculosis* to Isoniazid. Rifampicin first line medicines and its combinations have stopped the control of the disease. In 2013 in Colombia were notify 9751 cases of TBP and are 81% of all forms of TB reported. **Objective:** Determine global resistance and the profiles of tuberculosis pulmonary to the ant tuberculosis medicines Isoniazid, Rifampicin and its combinations, trough valuing susceptibility test performed by the National Network of Laboratories in Colombia from 2009 to 2013. **Methodology:** Was performed a descriptive observational study with information available within the National Network of Laboratories (RNL) at the Micobacterias group at the National Health Institute (INS). Some variables included; case classification, territorial entities, and vulnerability, high risk and resistance profile. **Results:** Were valued 1081 cases TBP. New treatment cases were 575 (53,2%) and previously treated 506 (46.8%). Resistance of new to treatment were 38,7% in 2009 and 68,4% in 2013; within previously treated 61.3% in 2009 y 31,6% in 2013. Among new to treatment the prevalence of global resistance is 9,01% (IC 95%: 8,42%-9,61%) and the profile TB-MDR 2,90% (IC 95%: 2,30%-3,50%). In ppreviously treated the prevalence of global resistance is 20,48 (IC 95%: 19,88%-21,07%) and the profile TB-MDR 12,46% (IC 95%: 11,87%-13,06%). **Conclusion:** The percentage of general resistance in TBP has shown a diminishing, in 2009 was 18,1% and in 2013 was 10,1%. The Global resistance in cases new treatment has diminished 2.77% and previously treated 23,84%.

Key Words: Tuberculosis pulmonary, drug resistance, surveillance of ant- tuberculosis medicines, susceptibility test anti tuberculosis medicines.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XV
Lista de tablas	XVI
Lista de abreviaturas	XVIII
Introducción	1
1. Problema de Investigación	5
2. Valoración de la Investigación	9
2.1 Propósito	9
2.2 Objetivos.....	10
2.2.1 Objetivo General	10
2.2.2 Objetivos Específicos	10
2.3 Justificación	11
3. Marco Teórico	13
3.1 Marco conceptual	13
3.1.1 Aspectos Históricos de la Tuberculosis	13
3.1.2 Generalidades de las Micobacterias.....	18
3.1.3 Generalidades de la Tuberculosis	22
3.1.4 Tuberculosis pulmonar	23
3.1.5 Factores que Intervienen en Ciclo de la Tuberculosis	25
3.1.6 Resistencia de Tuberculosis a los FPL.....	28
3.1.7 Tratamiento.....	32
3.1.8 Orientaciones para el Manejo de casos con Tuberculosis.....	34

3.1.9	Diagnóstico.....	35
3.1.10	Clasificación de Caso Según Antecedente al Tratamiento.....	37
3.1.11	Clasificación de Casos Según Perfil de Resistencia	38
3.2	Contexto Situacional	39
3.2.1	Situación Epidemiológica de la TB en el Mundo	39
3.2.2	Situación epidemiológica en las Américas	42
3.2.3	Situación Epidemiológica en Colombia	45
3.3	Marco Normativo	48
3.3.1	Estrategias y lineamientos internacionales para el control de la TB	49
3.3.2	Estrategias y lineamientos nacionales para el control de la TB.....	51
4.	Metodología.....	56
4.1	Tipo de Estudio	56
4.2	Población y Muestra.....	57
4.3	Recolección de la Información.....	58
4.4	Variables	59
4.5	Análisis de la Información.....	63
4.6	Control de sesgos	64
4.7	Aspectos éticos	64
5.	Resultados	65
5.1	Resistencia global de TBP a FPL en el periodo estudio.	65
5.2	Resistencia de TBP a FPL en casos nuevos al tratamiento y en previamente tratados.	66
5.3	Prevalencia de la resistencia global de TBP a FPL en casos nuevos al tratamiento.....	67
5.4	Prevalencia de la resistencia global de TBP a FPL en casos previamente tratados.....	68
5.5	Tendencia de la resistencia de TBP por perfil en casos nuevos al tratamiento.....	69
5.6	Tendencia de la resistencia de TBP por perfil en previamente tratados.	70
5.7	Resistencia de TBP por perfil en casos nuevos al tratamiento.	72
5.8	Resistencia de TBP por perfil en casos previamente tratados.....	73
5.9	Resistencia a la combinación de FPL en casos nuevos al tratamiento.	75
5.10	Resistencia a la combinación de FPL en casos previamente tratados.....	76

5.11 Casos TBP resistentes por entidad territorial en casos nuevos al tratamiento.....	77
5.12 Casos TBP resistentes por entidad territorial en casos previamente tratados.....	79
5.13 Casos TBP nuevos al tratamiento que pertenecen a grupos de alto riesgo. ..	81
5.14 Casos TBP previamente tratados que pertenecen a grupos de alto riesgo. ...	82
5.15 Casos de TBP nuevos al tratamiento que pertenecen a los grupos vulnerables.....	83
5.16 Casos de TBP previamente tratados que pertenecen a los grupos vulnerables.....	83
5.17 Casos de TBP nuevos al tratamiento con otras condiciones de ingreso.	84
5.18 Casos de TBP previamente tratados con otras condiciones de ingreso.....	85
5.19 Casos de TBP previamente tratados con otras condiciones de ingreso relacionadas al seguimiento del tratamiento.....	86
5.20 Casos de TBP nuevos al tratamiento según edad y sexo.	87
5.21 Casos de TBP previamente tratados según edad y sexo.....	88
5.22 Casos de TBP nuevos al tratamiento según grupo poblacional o pertenencia étnica.....	89
5.23 Casos de TBP previamente tratados según grupo poblacional o pertenencia étnica.....	90
6. Discusión.....	92
6.1 Discusión de los resultados de TBP resistente a H, R y sus combinaciones mediante PSF antituberculosos en el periodo 2009-2013.....	93
6.1.1 Resistencia global de TBP en el periodo de estudio.....	93
6.1.2 Prevalencia de la resistencia global en casos nuevos y previamente tratados	94
6.1.3 Tendencia de la resistencia de TBP	97
6.1.4 Resistencia de TBP por perfil.....	98
6.1.5 Resistencia a la combinación de FPL.....	99
6.1.6 Resistencia de TBP por entidad territorial.	101
6.1.7 Resistencia de TBP por grupos de alto riesgo y grupos vulnerables .	101
6.1.8 Casos de TBP con otras condiciones de ingreso	103
6.1.9 Condiciones relacionadas al seguimiento del tratamiento	104

6.1.10	Resistencia de casos TBP según edad y sexo.....	105
6.1.11	Resistencia de casos TBP según grupo poblacional o pertenencia étnica.	106
7.	Conclusiones y Recomendaciones	107
7.1	Conclusiones.....	107
7.2	Recomendaciones.....	109
	Anexos.....	111
A.	Anexo: Documentos de la Dirección de Relaciones Exteriores – DRE.....	111
B.	Anexo: Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis Farmacorresistente. INS, 2014.....	112
C.	Anexo: Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. OPS-MSPS-INS, Colombia 2013.	113
D.	Anexo: Formato Único de Vigilancia de la Resistencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a los Fármacos – Antituberculosos. REG- R01.001.5020-001	114
E.	Anexo: Formato Único de vigilancia de las micobacterias. FOR-R01.5320-001115	
	Bibliografía	116

Lista de figuras

	Pág.
Figura 3.1-1 Factores que intervienen en el ciclo de la tuberculosis (44).....	26
Figura 3.2-1 Porcentaje estimado de casos de TBP en casos previamente tratados que presentaban una TB-MDR, 2011. (74).....	43
Figura 3.2-2 Número estimado de casos de TB-MDR pulmonares notificados en el 2011 por OPS en 10 países (74).....	44
Figura 3.2-3 Porcentaje estimado de casos pulmonares de TB-MDR notificados en 2011 por OPS. (74).....	44
Figura 4.2-1 Selección de casos TBP evaluados en la RNL mediante PSF antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones en Colombia durante el periodo 2009 a 2013.	58
Figura 5.5-1 Tendencia de la resistencia a fármacos de primera línea según perfil en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009- 2013.	69
Figura 5.6-1 Tendencia de la resistencia a fármacos de primera línea según perfil en casos previamente tratados, Colombia 2009- 2013.....	71

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3.1-2 Clasificación modificada de Runyon de las micobacterias más frecuentes aisladas en muestras clínicas (38)	22
Tabla 3.1-3 Factores de riesgo para padecer TB y Riesgo Relativo comparado con población normal (4).	27
Tabla 3.1-4 Categorías diagnósticas para definir tratamiento de TB-FR (17)	32
Tabla 3.1-5 Clasificación de casos de TBP según perfil de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea (2).	38
Tabla 4.4-1 Variables sociodemográficas de análisis para determinar el perfil de resistencia de TBP a los fármacos de primera línea, Colombia 2009-2013.....	60
Tabla 4.4-2 Variables clínicas de análisis para determinar el perfil de resistencia de TBP a los fármacos de primera línea, Colombia 2009-2013	61
Tabla 4.4-3 Variables de vigilancia en salud pública de análisis para determinar el perfil de resistencia de TBP a los fármacos de primera línea, Colombia 2009-2013.....	62
Tabla 5.1-1 Total de cultivos recibido en la RNL y número de casos informados con resistencia a los fármacos H, R y sus combinaciones, Colombia 2009-2013.	65
Tabla 5.2-1 Distribución de casos resistentes a los fármacos H, R y sus combinaciones en casos nuevos al tratamiento y previamente tratados, Colombia 2009-2013.	66
Tabla 5.3-1 Prevalencia de resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013	67
Tabla 5.4-1 Prevalencia de resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.....	68
Tabla 5.7-1 Resistencia general según perfil en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.....	73
Tabla 5.8-1 Resistencia general según perfil en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.....	75
Tabla 5.9-1 Resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.	76
Tabla 5.12-1 Casos previamente tratados y resistencia global a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones por entidad territorial, Colombia 2009-2013.....	80

Tabla 5.13-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea en grupos de alto riesgo en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.	81
Tabla 5.14-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea en grupos de alto riesgo en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.....	82
Tabla 5.15-1. Casos de TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con condición de vulnerabilidad en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.	83
Tabla 5.16-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con condición de vulnerabilidad en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.	84
Tabla 5.17-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con otras condiciones de ingreso en casos nuevos a tratamiento, Colombia 2009-2013.	85
Tabla 5.18-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con otras condiciones de ingreso en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.	86
Tabla 5.19-1. Casos de TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con otras condiciones de ingreso relacionadas al seguimiento del tratamiento en casos previamente tratados, 2009-2013.....	87
Tabla 5.20-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea distribuidos por edad y sexo en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.	88
Tabla 5.21-1. Casos de TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea distribuidos por edad y sexo en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.	89
Tabla 5.22-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea distribuidos por grupo poblacional y pertenencia étnica en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.....	90
Tabla 5.23-1 Casos de TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea distribuidos por grupo poblacional y pertenencia étnica en pacientes previamente tratados, Colombia 2009-2013.	91

Lista de abreviaturas

Sigla	Término
BK	Baciloscopia
BAAR	Bacilos Ácido Alcohol Resistentes
BCG	Bacilo de Calmette Guérin
CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
DOTS	Directly Observed Treatment Short Course
E	Etambutol
ESE	Empresas Sociales del Estado
TNF	Factor de Necrosis Pulmonar
FOSYGA	Fondo de Solidaridad y Garantía
FPL	Fármacos de Primera Línea
H	Isoniazida
INS	Instituto Nacional de Salud
IPS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
L	Linfocitos
Lfx	Levofloxacin
LSP	Laboratorio de Salud Pública
LNR	Laboratorio Nacional de Referencia
LT	Linfocitos T
MDR	Multirresistente

Sigla	Término
MONO H	Monorresistencia al fármaco Isoniazida
MONO R	Monorresistencia al fármaco Rifampicina
MPS	Ministerio de la Protección Social ahora llamado MSPS
MSPS	Ministerio de la Salud y Protección Social.
NK	Natural Killer o célula asesina natural
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAS	Ácido P-Aminosalicílico
POLI H	Polirresistencia al fármaco isoniazida
POLI R	Polirresistencia al fármaco rifampicina
PPD	Derivado Proteico Purificado
PPL	Población Privada de la Libertad
PSF	Prueba de Susceptibilidad a Fármacos
PCT	Programa de Control de Tuberculosis
PNCT	Programa Nacional de Control de Tuberculosis
POS	Plan Obligatorio de Salud
POS-S	Plan Obligatorio de Salud- Subsidiado
RNL	Red Nacional de Laboratorios
R	Rifampicina
S	Estreptomina
SIVIGILA	Sistema de Vigilancia en Salud Pública
SIDA	Síndrome de Inmuno-Deficiencia Humana

Sigla	Término
SGP	Sistema General de Participación
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SR	Sintomático Respiratorio
TAES	Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
TB	Tuberculosis
TBP	Tuberculosis pulmonar
TB-FR	Tuberculosis Farmacorresistente
TBL	Tuberculosis Latente
TB-MDR	Tuberculosis Multirresistente
TB-XDR	Tuberculosis Extremadamente Resistente
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VSP	Vigilancia en Salud Pública
Z	Pirazinamida
XDR	Extremadamente resistente
ZN	Ziehl-Neelsen

Introducción

La tuberculosis pulmonar (TBP) históricamente ha sido un importante problema de salud pública; en la actualidad es la segunda causa de muerte entre las enfermedades infecciosas después del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). El aumento de casos y defunciones cada año es tema que preocupa a todos los países del mundo, dado que esta enfermedad puede ser prevenible mediante acciones de atención médica, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado (1) (2) (3).

El número de casos de tuberculosis (TB) varía ampliamente en las diferentes regiones del mundo; las tasas más bajas se encuentran predominantemente en países de altos ingresos, comparado con lo que sucede en países más desfavorecidos en los que se encuentran tasas más altas, las cuales están relacionadas a los determinantes sociales del entorno y las condiciones inmunológicas de malnutrición, hacinamiento, entre otras, que favorecen la progresión rápida de la enfermedad (1).

La TB es una enfermedad infecciosa prevenible y curable, sin embargo a nivel mundial la problemática dada por la resistencia en aislados de *M. tuberculosis* a los Fármacos de Primera Línea (FPL) ha dificultado el control, debido a que no solo circulan cepas farmacorresistentes (TB-FR), sino también; cepas con resistencia simultánea a los dos medicamentos más importantes isoniazida y rifampicina (TB-MDR) y extremadamente resistentes (TB-XDR) (4).

Debido la presencia de cepas resistentes, en las diferentes regiones del mundo se han intensificado estrategias, medidas de control, sistemas de información y vigilancia e implementación técnicas diagnósticas para poder tener un manejo y seguimiento apropiado de los casos de TB e impedir la propagación y presencia de aislados de *M. tuberculosis* de difícil pronóstico.

En Colombia en los últimos tres años en promedio se han encontrado 110 casos de TB-MDR y 200 casos relacionados con otros tipos de resistencia, aunque estos casos no presentan una frecuencia alarmante, cada año el país informa un número significativo que aumenta gradualmente. En el país se han implementado desde hace varios años técnicas de diagnóstico estandarizadas para mejorar las acciones programáticas de manejo de casos resistentes y lograr suministrar esquemas de tratamiento individualizados que permitan un mejor control (5).

Los fármacos empleados para el presente estudio fueron seleccionados siguiendo los criterios establecidos en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) e INS para el manejo programático de pacientes con Tuberculosis Farmacorresistente (TB-FR), los cuales determinan la isoniazida (H) y la rifampicina (R) como los dos fármacos antituberculosos más efectivos; adicionalmente son estos los dos fármacos evaluados con fines epidemiológicos tanto a nivel nacional y mundial. En cuanto a la monorresistencia a estreptomycin (S), etambutol (E) y pirazinamida (Z) no fue incluida dado que actualmente no es notificable para el sistema de vigilancia de TB establecido en el país por el INS y adicionalmente porque los resultados de las PSF no son del todo concluyentes (6) (7) (8).

El presente trabajo permite conocer en Colombia el comportamiento de la resistencia de la TBP mediante el resultado de las Pruebas de Susceptibilidad a los Fármacos (PSF) H, R y sus combinaciones según perfil: Monorresistente a H (Mono H), Monorresistente a R (Mono R), Polirresistente a H (Poli H), Polirresistente a R (Poli R) y Multirresistente (MDR) en casos nuevos al tratamiento y en casos previamente tratados por grupos de alto riesgo y población vulnerable. La información fue tomada de las bases de datos que registran las PSF y los datos del formato único de vigilancia de la resistencia que llega con cada cultivo que envían para análisis las 33 entidades territoriales del país. La base de información pertenece al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud (INS). El periodo de estudio comprendido fue entre los años 2009 a 2013.

El contenido de este trabajo en la parte inicial refiere principalmente el problema de la investigación, la segunda parte la valoración, propósito, objetivos y justificación. La tercera da a conocer la información relevante que describe generalidades de la enfermedad, agente causal, una breve reseña de la historia de la TB, definiciones conceptuales, epidemiología, diagnóstico, fármacos evaluados en Colombia para tratamiento, estrategias y la normatividad vigentes a nivel mundial y nacional. En la cuarta parte se presenta la metodología empleada para el trabajo, en donde se describe el tipo de estudio, selección de casos, recolección de la información, criterios de inclusión, variables y análisis de información. La quinta parte presenta los resultados y hallazgos del estudio según perfil de resistencia en casos nuevos al tratamiento y en casos previamente tratados por grupos de alto riesgo y población vulnerable, finalmente se expone la discusión, conclusiones, recomendaciones, bibliografía y anexos del tema.

Los resultados del estudio permitirán conocer los casos de TBP resistentes y su distribución en el país por perfil de resistencia, lo cual será de importancia el Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCT), el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y los establecidos por RNL debido a que además de localizar los casos, permitirá conocer la tendencia de la enfermedad en los últimos cinco años, evaluar los actuales esquemas de tratamiento e instaurar nuevos, establecer estrategias e implementar lineamientos que permitan el control de la enfermedad.

1. Problema de Investigación

La TB es una enfermedad infecto contagiosa crónica producida principalmente en el hombre el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, en la actualidad es considerada un importante problema en salud pública debido a que es la segunda causa de muerte en el mundo por una enfermedad infecciosa después del VIH (3) (9).

La persistencia de enfermedad se relaciona a factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad, entre estos: problemas socioeconómicos, descuidos en los programas de control, cambios demográficos, aumento de casos con coinfección TB/VIH y la resistencia de los fármacos, especialmente H, R que son los más importantes empleados en el tratamiento (10) (11).

La presencia de aislados de *M. tuberculosis* resistentes está dada principalmente por mutaciones espontaneas naturales, sin embargo; circunstancias como el uso combinado con otros fármacos, la dificultad para seleccionar mutantes resistentes, la administración en contextos inadecuados y el elevado costo para la adquisición de los medicamentos han llevado a desencadenar el incremento en la diseminación de cepas MDR y XDR en el mundo, situación que actualmente dificulta el control de la TB debido a que al generar resistencia extendida a los fármacos antituberculosos la enfermedad pasaría a tener baja probabilidad de curación e inclusive ser casos de mal pronóstico de curación (10) (4) (12) (13).

En el informe global de la OMS del año 2013, en el año 2012 se estimaba un total de 8,6 millones de casos incidentes (rango, 8,3 millones - 9,0 millones) a nivel mundial, que equivalen a 122 casos por 100000 habitantes, de estos 1,3 millones de personas

fallecieron incluyendo las 320000 muertes en personas VIH positivo. La carga de la enfermedad era de 2,9 millones (rango, 2,7 - 3,1 millones) en mujeres y de 0,5 millones en niños, de los cuales fallecieron 74000. Las muertes en casos VIH negativo fueron 94000 (3).

La prevalencia estimada de TB para el año 2012 fue de 12 millones de casos y los casos TB-MDR en pacientes nuevos eran 3,6% (IC del 95%: 2,1 a 5,1%) y en previamente tratados 20,2% (IC 95%: 13,3-27,2%). Entre los países con reporte de casos nuevos TB-MDR se incluyen Azerbaiyán (22,3% en 2007), Bielorrusia (34,8% en 2012) y Estonia (19,7% en 2012) (3).

En general el comportamiento del número de casos en relación con la población (tasa de incidencia) varían ampliamente entre los países, las tasas más bajas se encuentran predominantemente en países con altos ingresos, mientras que en la mayoría de los países de la región de las Américas las tasas oscilan por debajo de 50 casos por 100000 habitantes, por el contrario países como Mozambique, Sudáfrica y Zimbabwe las tasas están por encima de 500 por 100000 habitantes (3).

En cuanto al tratamiento, el reporte más actual a nivel mundial muestra que solo el 48% de los casos con TB-MDR de la cohorte de 2010 tuvieron éxito, mientras que el 28% de fueron informados como perdidos en el seguimiento al tratamiento o no informaron condición del mismo (3).

De acuerdo al reporte regional de tuberculosis de la OPS del año 2012, la TB para la región de las Américas en el año 2011 presentó 268400 casos nuevos, que equivalen a 28 casos por 100000 habitantes, esto indica que en el transcurso de los últimos 20 años la tendencia de la incidencia de la enfermedad sigue manteniéndose estable. En cuanto a los casos TB-MDR, OPS estimó para 2011 un total de 6000 casos en las Américas con una proporción de 2,1% (rango, 1,4%-3,0%) en casos nuevos y de 11% (rango, 8,0%-15%) en previamente tratados; la mayoría de los casos multirresistentes fueron

reportados por Perú, Brasil, México, Ecuador, Argentina, República Dominicana y Haití, estos países aportaron el 80% de todos los casos informados para la Región. A nivel de países, la proporción estimada de TB-MDR pulmonar varió entre 0,2% y 6,8% en casos nuevos y entre 0% y 26% en casos con retratamiento (2) (13)

En Colombia los datos más recientes del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), según el informe epidemiológico de TB-FR del periodo VIII de 2014, en promedio se han presentado 110 casos TB| Los casos de TB-XDR confirmados en el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) para el año 2012 fueron 32 y en 2013 se confirmaron cuatro (4) nuevos casos (5) (14).

Los casos de TBP notificados en el año 2013 en el país por SIVIGILA fueron 9751 los cuales representan el 81% de todas las formas de TB notificadas. De estos 270 casos corresponden a TB-FR y 97 a casos TB-MDR. Los casos con conforme por laboratorio fueron 84,4%, por clínica 14.4% y por nexa epidemiológico 1.1% (15).

En cuanto a las actividades de vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos, el país realizó una encuesta nacional durante los años 2004 y 2005, los resultados de casos nuevos muestran 925 cultivos evaluados y una prevalencia de resistencia global de 11,78%(IC 95%: 9,86-14,02) y TB-MDR de 2,38%(IC 95%: 1,58-3,57), en pacientes previamente tratados se evaluaron 264 cultivos, de los cuales 110(41,7%) fueron abandonos, 72(27,3%) recaídas, 60(22,7%) fracasos, 17(6,4%) cultivos de pacientes con tratamiento terminado y 5(1,9%) en pacientes sin dato de su antecedente previo a tratamientos, la prevalencia de la resistencia global en este grupo fue de 44,32% y la TB-MDR 31,44% (16).

En la actualidad, es necesario conocer el comportamiento de la TBP, dado que posterior a la encuesta nacional realizada en 2004 y 2005 no se han desarrollado nuevos estudios a nivel de país que permitan saber la tendencia de la enfermedad y hacer una

aproximación al de la situación del sistema de salud en manejo, seguimiento y el control de los casos presentes en el país.

La enfermedad actualmente sigue siendo un importante problema de salud porque ha tenido una limitante de compromiso político de alto nivel, dado que los recursos de financiación destinados cada vez son insuficientes para el Programa de Control de Tuberculosis (PCT), el acceso a los medicamentos está restringido por las dificultades del sistema y la capacitación para brindar una atención de calidad no es aún prioridad para los sistemas.

Las debilidades que presenta el sistemas de salud ha detenido actividades prioritarias, entre ellas; la búsqueda y seguimiento de casos sintomáticos respiratorios (SR) tanto por entidades del sector público y privado, lo cual ha llevado a dejar demasiadas personas sin acceso a la atención y oportuno diagnóstico desencadenando un compleja situación que dificulta el control de la carga de la TB y especialmente de la TB multirresistente.

2. Valoración de la Investigación

2.1 Propósito

El propósito del trabajo es conocer el estado actual de la tuberculosis farmacorresistente a H, R y sus combinaciones y poder determinar el comportamiento de la tendencia posterior a la encuesta realizada en 2004 y 2005, así mismo evidenciar si las fuentes de información establecidas por la Subdirección Redes en Salud Pública de la RNL del Grupo de Micobacterias del INS son de buena calidad y arrojan resultados importantes para el PNCT y SIVIGILA (Anexo A).

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo General

Determinar la resistencia global y los perfiles de resistencia de tuberculosis pulmonar a los fármacos antituberculosos Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones, mediante el análisis de los resultados de pruebas de susceptibilidad realizadas por la Red Nacional de Laboratorios en Colombia en el periodo 2009 a 2013.

2.2.2 Objetivos Específicos

- Analizar el perfil de resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea: Isoniazida, Rifampicina en casos nuevos al tratamiento y en casos previamente tratados, en el periodo de estudio.
- Establecer la resistencia global a los fármacos antituberculosos de primera línea Isoniazida, Rifampicina y sus combinaciones según grupos de riesgo, vulnerabilidad y otras condiciones definidas por el Laboratorio Nacional de Referencia, en casos nuevos al tratamiento y en casos previamente tratados, en el periodo de estudio.

2.3 Justificación

La resistencia de aislados de *M. tuberculosis* a los dos fármacos de primera línea más importantes: H, R y sus combinaciones con S, Z y P constituyen en la actualidad un problema de salud pública importante dado que la progresión de la TB a TB-FR, TB-MDR y TB-XDR son el principal obstáculo que impide el control de esta enfermedad.

Por la facilidad de transmisión de la TBP, en Colombia se requiere con prioridad actividades que permitan contar con información epidemiológica de búsqueda de casos, localización, diagnóstico y manejo apropiado para poder cortar la cadena de transmisión que impida la aparición de cepas resistentes. Adicionalmente; el último estudio nacional realizado mediante el análisis de pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos fue entre 2004 y 2005; este es el que ha permitido dar la información que en la actualidad utiliza el país para las comparaciones y aproximaciones de la situación de la TB-FR y la TB-MDR (5) (15).

Para dar una aproximación de la TB-FR, este trabajo determinó la resistencia global y los perfiles de resistencia en una cohorte de cinco años de tuberculosis pulmonar a los dos fármacos antituberculosos más importantes de primera línea H, R y sus combinaciones, en casos nuevos al tratamiento y en casos previamente tratados por entidad territorial, grupos de alto riesgo, grupos vulnerables, así mismo establece la distribución por edad, sexo, grupo poblacional o pertenencia étnica y condiciones según ingreso.

La información para el estudio fue tomada del formato único de la vigilancia de la resistencia de la micobacterias el cual es remitido por los diferentes Laboratorios de Salud Pública (LSP), junto con el cultivo al LNR del INS para evaluación de susceptibilidad.

El resultado de PSF en casos con TB ha jugado un papel epidemiológico importante, dado que es determinante para los PCT, en general estas pruebas cumplen básicamente el propósito tanto clínico como de seguimiento individual, adicionalmente permiten evaluar y seleccionar los esquemas de tratamiento adecuados en aquellos pacientes con farmacoterapia múltiple o en aquellos con fracaso terapéutico. También desde el punto de vista epidemiológico permiten estimar periódicamente la frecuencia de la resistencia en pacientes y monitorear la circulación de aislados resistentes en país (4) (17).

3. Marco Teórico

Para contextualizar el objetivo de este trabajo se realizó una revisión para la elaboración del marco conceptual y la discusión de hallazgos en artículos publicados en bases de datos Pubmed, Medline, Ovid, Science Direct y Cielo. Así mismo se efectuó la búsqueda en las bibliotecas de la Universidad Nacional e INS y las páginas web de la OMS, OPS, INS, MSPS, adicionalmente se tuvo en cuenta literatura que aún no ha sido publicada denominada "literatura gris". Los descriptores claves relacionados a la búsqueda fueron: Tuberculosis pulmonar, resistencia a medicamentos, vigilancia de fármacos antituberculosos, Pruebas de Susceptibilidad a Fármacos antituberculosos.

La búsqueda de información manual como electrónica cumplió el propósito de reunir información relevante para el contenido de este capítulo el cual describe generalidades de la enfermedad, su agente causal, una breve reseña histórica de la tuberculosis, definiciones conceptuales, epidemiología, diagnóstico, fármacos evaluados en Colombia para el tratamiento, normatividad, estrategias y políticas para el control de la TB tanto a nivel mundial como las vigentes en el país.

3.1 Marco conceptual

3.1.1 Aspectos Históricos de la Tuberculosis

La TB es una enfermedad infecciosa, cuya aparición se cree pudo haber surgido en el hombre desde el periodo Neolítico debido a la domesticación de bóvidos y luego, años más tarde fue encontrada en momias egipcias y en sociedades jerarquizadas del este de Norteamérica y Mesoamérica (18).

En el transcurso de los relatos históricos relacionados con la TB, se destacan los estudios de Galeno (131-201 D.C) los cuales describieron la naturaleza de contagio y otras teorías que llegaron a la medicina durante los años 1500. Por otra parte los conceptos referidos por Hipócrates contribuyeron para denominar la enfermedad tuberculosa como “Phithis” por su origen en las cavidades torácicas y su posibilidad de adquisición de forma hereditaria (19).

Los aportes de Aristóteles abonaron referencias importantes sobre el peligro de contagio de la consunción a través de la respiración, la cual llamo “contagius nature” pero estas afirmaciones no fueron admitidas en la época, por tanto se mantuvieron por mucho tiempo estáticas debido a las consideraciones diatésicas y hereditarias que para entonces eran consideradas, es decir, que la enfermedad era tratada mediante prácticas propias del renacimiento, pero, luego hacia el año 1865 Jean A. Villemin probó el carácter contagioso de la TB en animales (19) (20).

Posteriormente con los estudios realizados por Robert Koch en 1882 se dio a conocer el descubrimiento del bacilo tuberculoso agente causal de la enfermedad, adelantos en investigación que reseñan las primeras notificaciones de casos de TB al departamento de salubridad en New York entre 1893 y 1897, sin embargo estos trabajos de investigación dieron un nuevo progreso hasta mediados de los años 1902 por Ravenel Mazÿck Porcher quien fue el pionero en la obtención de aislamientos a partir muestras tomadas de un niño fallecido a causa de meningitis tuberculosa, lo cual fue de gran utilidad en la consecución de cultivos puros y avance en el diagnóstico de la enfermedad (19).

En el siglo XIX, aparece la figura de Theophile Hyacinthe Laennec, el más ilustre de los clínicos de la fisiología, estudio la TB y murió pagando con su vida en el afán de conocer más sobre la enfermedad y es a quien se le atribuye el invento de la auscultación por medio del estetoscopio, el cual es pieza fundamental actualmente en medicina (21).

Más tarde, en 1930, las contribuciones en análisis de información y descripción de la TB como enfermedad crónica realizada por Wade Hampton Frost y otros colaboradores en Massachusetts dieron el paso para investigar el comportamiento epidemiológico, dando como respuesta que la TB es más frecuente en la infancia y la vida adulta (18).

Posterior a estas contribuciones científicas que llevaron a conocer más sobre la enfermedad se destacan los trabajos George W. Comstock quien corrió los primeros ensayos de la vacuna BCG como medida preventiva para el control de la tuberculosis en Georgia y Alabama, estos estudios llevados a cabo desde 1947 hasta 1951 fueron esenciales para la determinación final de la misma y el desarrollo de medicamentos útiles que conocemos actualmente para el tratamiento de la TB (22).

En el siglo XVI en Inglaterra la epidemia de la TB alcanzó su máximo valor a consecuencia de la revolución industrial, lo cual trajo grandes movilizaciones de personas que contrajeron la enfermedad dado a la transmisión de personas enfermas a personas sanas, luego esta enfermedad fue diseminada a las regiones de Europa Occidental donde alcanzó proporciones importantes a comienzos del siglo XIX. En Norteamérica y Suramérica el máximo valor fue hallado en el año 1900, mientras que en África y Asia no alcanzaron valores máximos (11).

En el siglo XVII, es cuando se deja a un lado las prácticas tradicionales de la época del renacimiento y se comienza el uso de medicación con quina, café, tabaco y otros. A pesar de que las investigaciones científicas avanzaban, los estudios de Robertt Koch y Vellamin fueron los que dieron finalmente el verdadero sustento para demostrar que la TB es una enfermedad infecciosa y transmisible (20).

En siglo XVIII, es cuando se instaura el traslado de enfermos a campos abiertos con ejercicios y dietas específicas con antiflogísticos, vomitivos y purgantes, es desde entonces, que se conoce de la terapia sanatorial basada en reposo, aire puro y abundante alimentación (20).

En cuanto al desarrollo de los tratamientos antituberculosos, estos surgen desde 1938, cuando se emplearon las sulfonamidas, años más tarde en 1941 Alexander Fleming usa en clínica la penicilina y luego Waksman, Shatz y Dubos descubrieron las propiedades del hongo *Streptomyces griseum* como antimicrobiano y su utilidad en el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis*, tanto que en 1943 surge la S como antibiótico, pero fue empleada como tratamiento para TB a partir de 1944. Por consiguiente, es desde la década de los años 50 que surge la afirmación de que la TB es una enfermedad curable mediante la implementación de prácticas quimioterapéuticas. Estos hallazgos, generaron un importante impacto epidemiológico para la historia de la enfermedad (4).

En la práctica, al realizar experimentos con el uso masivo de la S, se encontró que habían aislamientos de TB que mostraban ser resistentes¹ a este antibiótico, lo que llevo a que British Medical Research Council efectuará ensayos clínicos de seguimiento por cinco años al tratamiento con esta monoterapia, los resultados demostraron que había tan solo un pequeño beneficio al ser comparado con el grupo control (12) .

Posteriormente, a las investigaciones que dieron a conocer la baja efectividad de S, se logró demostrar que la administración simultánea de S y el ácido p-aminosalicílico o PAS reducían la producción de cepas resistentes, pero estos avances en el manejo de la TB mediante la combinación de fármacos no soluciono el problema y es desde 1952 que fue

¹ Resistencia a los antimicrobianos: es la resistencia de un microorganismo a un medicamento antimicrobiano al que originalmente era vulnerable. Los organismos resistentes (bacterias, hongos, virus y algunos parásitos) pueden resistir ataques de medicamentos antimicrobianos tales como antibióticos, fungicidas, antivirales y antipalúdicos, de tal forma que los tratamientos convencionales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten, lo que incrementa el riesgo de propagación. La evolución de las cepas resistentes es un fenómeno natural que ocurre cuando los microorganismos se ven expuestos a fármacos antimicrobianos, y es posible un intercambio de características de resistencia entre ciertos tipos de bacterias. El uso inapropiado de medicamentos antimicrobianos acelera ese fenómeno natural. Las prácticas inapropiadas para el control de las infecciones propician la propagación de la resistencia a los antimicrobianos (120)

sintetizada la H a partir de la nicotinamida y de la tiosemicarbazona la cual mostró ser más potente que los antibióticos S y PAS, esto llevo a que a mediados de los años 60 se realizaran ensayos con la combinación de los tres antibióticos, el resultando fue lo suficientemente efectivo en el esquema propuesto para 12 meses, pero desafortunadamente este tratamiento no pudo ser usado de forma masiva por su elevado costo y alta tasas de abandono. Así es como se conoce sobre los primeros desencadenantes de la resistencia a FPL empleados para el tratamiento de TB (12) (13) (23).

En la década de los años 1970 y 1990 se evidencio que el inadecuado manejo de los casos de TB llevaba a que se elevaran cifras de resistencia a los fármacos, especialmente a S y H, dado que en algunas partes del mundo no se seguían buenos programas de control de la enfermedad. En zonas como Asia presento una resistencia superior al 25% a H debido al uso indiscriminado de este medicamento. Es entonces que aparece otra alternativa terapéutica, la R, fármaco estudiado desde 1967 que desde su inicio ha sido usado en simultáneo con H en diferentes regiones del mundo mostrando ser el mejor tratamiento para curar la enfermedad (4) (12).

En síntesis; con el descubrimiento de la R no termina la solución para el tratamiento de la TB, debido a que el problema en la actualidad radica básicamente en la resistencia por la mutación espontanea natural tanto de R como de H, pero estas son completamente diferentes entre ambos. Adicional a esto, el uso combinado con otros fármacos, la dificultad para seleccionar los mutantes resistentes, la administración en contextos inadecuados y el elevado costo ha favorecido el incremento de la resistencia a nivel mundial de cepas de *M. tuberculosis* a los fármacos empleados como tratamiento ha generado a través de la historia de la humanidad un verdadero problema de salud pública (4) (12) (13).

Entre los años 1997 a 2000, según la OMS se encontraba algunas zonas calientes o de grave situación en el mundo para TB-MDR, entre estas se encontraban encabezando la lista Letonia (14,4%), Estonia (10,2%) y Republica Dominicana (6,6%). En cuanto a los países que para entonces administraban inadecuadamente los fármacos estaban Costa de Marfil (5,3%) Tailandia (3,8%), Rumania (2,8%) y en el continente Americano Perú (2,5%) (4).

Para concluir los aspectos históricos, desde 1990 hasta 2001 se describe una tasa de incidencia mundial relativamente estable, pero que entre 2011 y 2012 comenzó a descender en todas las regiones, lo cual indica, que estos valores pueden ser favorables en cumplimiento de las políticas en salud y ODM² expuestos por la Organización de las Naciones Unidas (ONU). Sin embargo, en un contexto de la situación de la TB-MDR, las palabras de Caminero JA, resaltan unos apartes importantes que a través del tiempo han sido aspectos favorecedores del aumento de casos TB-MDR y que actualmente siguen siendo fallas que empeoran la situación; en su libro Guía de la tuberculosis para médicos especialistas del año 2013, el autor expone “...Lo que si es cierto es que el estado actual de la resistencia en el mundo y sobre todo de la MDR, es tremendamente dispar de unas zonas a otras, pero en estrecha relación con buenos o malos programas de control de tuberculosis aplicados en el pasado” (3) (4) (24).

3.1.2 Generalidades de las Micobacterias

Las micobacterias son un grupo de microorganismos que pertenecen género *Mycobacterium* y es el único que hace parte de la familia *Mycobacteriaceae*, del orden *Actinomycetales*, este género de bacterias presentan un elevado contenido de lípidos y ácidos micólicos en su ADN que lo hacen impermeable a los agentes hidrofílicos, esta

² A comienzos de este siglo, los líderes del mundo se reunieron en las Naciones Unidas y a través de la Declaración del Milenio y promovieron una visión para el futuro. Los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) fueron la promesa de defender los principios de dignidad humana, igualdad y equidad, y de liberar al mundo de la pobreza extrema. Los ODM, con un total de ocho objetivos y una serie de metas mensurables y con plazos definidos, establecieron las bases para resolver los más grandes desafíos del desarrollo de la actualidad (24).

capa de lípidos en la membrana es la responsable de que no puedan ser teñido por la coloración de Gram, sino que a su vez el método utilizado es Ziehl-Neelsen (ZN)³ coloración ácida que toman las bacterias con el colorante rojo carbol fucsina, razón por la que estos microorganismos se les llama también “acidorresistentes” o “Bacilos Acido Alcohol Resistentes” (BAAR). Este tipo de microorganismos pueden ser inactivados mediante la exposición a la luz ultravioleta o a temperaturas superiores a los 60°C (25) (26) (27) (28).

Se conocen más de 163 especies *Mycobacterium*, dentro de estas se describen saprofitas, oportunistas y patógenos estrictos del hombre y los animales. Las características fundamentales compartidas por todos los miembros de este género son su forma bacilar, la ácido alcohol resistencia (debida a su pared de ácidos micólicos), carecen de movilidad, son aerobios estrictos, generan resistencia a detergentes y a antibióticos, son no formadores de esporas y su crecimiento es lento, el tiempo de generación empieza a las 15 a 20 horas y las colonias son visuales entre 4 y 6 semanas en medios de cultivo sólido. (29) (30) (31) (32) (9).r (29) (30) (33).

El género *Mycobacterium* contiene una membrana citoplasmática formada por una bicapa lipídica, superior a esta se encuentra el rígido peptidoglicano que contiene N-glucolilmurámico en vez de N-acetilglucosamina y por medio de una unión covalente el peptidoglicano se halla unido al arabinogalactano (un polímero de arabinosa y galactosa), distal a este están fijados los ácidos micólicos (cadenas carbonadas largas C60 a C90), mientras que los glucolípidos (micolatos de trehalosa, sulfolípidos, micólicos entre otros) se encuentran asociados no covalentemente a los ácidos micólicos que se ubican en la periferia de la pared bacteriana. Los micolatos de trehalosa y los sulfolípidos están presentes principalmente en las cepas más virulentas de micobacterias (25) (28).

³ *Acid Fast Stain*, la coloración de Ziehl-Neelsen constituye una técnica sencilla rápida y económica, de baja sensibilidad, pero es considerada una herramienta valiosa en la detección de casos de TBP (27).

Como es de conocimiento cualquier membrana celular tiene características biológicas y bioquímicas, pero en especial en la membrana de las micobacterias se encuentra un derivado de los fosfolípidos que se caracteriza por estar altamente glicosilado y da lugar a moléculas como el lipoarabinomanano (LAM). Este tipo de molécula tienen un papel fundamental en la patogénesis de la TB e induce respuesta antimicrobiana en macrófagos, adicional a esto, LAM tiene dos tipos de estructuras terminales en las micobacterias, una con residuos de manosa Mano oligosacáridos (Man-LAM) la cual esta principalmente asociada a especies y cepas patógenas, la otra estructura en contraste carece de residuos de manosa terminal y en su lugar contiene una molécula de fosfatidilinositol (PI) y una de arabinosa (AraLAM o PIMLAM), esta se encuentra en aislados con crecimiento rápido en cultivo y no patógenas, por otra parte LAM también posee propiedades importantes para el paso de nutrientes a través de la pared celular, en la cual se he hallan unas proteínas inmunorreactivas ampliamente utilizadas a nivel de diagnóstico denominadas PPD (Derivado Proteico Purificado) (25) (28).

La clasificación de más fácil aplicación es aquella que divide las micobacterias en no cultivables o difícilmente cultivables (*M. leprae* y *M. lepraemurium*) y cultivables. Dentro de estas últimas se establece una subdivisión en micobacterias de crecimiento rápido (aquellas que dan lugar a colonias visibles en medios de cultivo sólidos en menos de 7 días) y las de crecimiento lento (las que tardan más de 7 días en producir colonias visibles en medio sólido). Esta clasificación se basada principalmente en la capacidad de crecimiento al secuenciar el gen que codifica el ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 16S. El análisis de la secuencia de este gen, así como de la conformación de su estructura secundaria, ha sido la herramienta más utilizada para los estudios taxonómicos y filogenéticos del género. Por otro lado, la clasificación combina la posibilidad que tiene ente genero de microorganismos de no producir pigmento “no cromógenas” o hacerlo en ausencia ”escotocromógenas” o presencia de luz “fotocromógenas”, de esta forma, como resultado fueron clasificadas en cuatro grupos de trascendencia clínica (Runyon en 1959). En el grupo I se encuentran clasificadas las micobacterias fotocromógenas, en el II las escotocromógenas y en III las no cromógenas

que eran de crecimiento lento y en el grupo VI las que eran de crecimiento rápido, la modificación a esta clasificación se muestra en Tabla 3.1-1 (34).

En el grupo de micobacterias de crecimiento rápido se encuentran la mayoría de especies saprofitas de vida libre, ampliamente distribuidas en el medio ambiente llamadas “micobacterias ambientales”, “micobacterias atípicas” o “micobacterias no tuberculosas”, si bien este último término también puede aplicarse a algunas bacterias de crecimiento lento. Algunas especies bacterianas de este grupo han adquirido una mayor relevancia en las últimas décadas debido a su capacidad para producir infecciones humanas, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Las micobacterias de crecimiento rápido de mayor importancia pertenecen a los grupos *Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. smegmatis* (35)

En el grupo de micobacterias de crecimiento lento se encuentran las de mayor importancia en salud pública, en este grupo se halla el complejo *Mycobacterium tuberculosis* que incluye todas las especies causantes de la tuberculosis en humanos y animales *M. tuberculosis*; *M. bovis* BCG; *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. canettii*, *M. caprae*. Adicionalmente, se encuentra *Mycobacterium avium-intracellulare* (complejo *M. avium* o MAC [*M. avium* complex]) y otras micobacterias infecciosas oportunistas que suelen afectar personas con inmunodeficiencias como el SIDA o que causan enfermedad en personas con sistemas inmunitarios normales Tabla 3.1-1. (29) (30) (36) (37).

Los miembros del complejo *M. tuberculosis* comparten el 99,95% de identidad en su ADN y poseen una amplia variabilidad fenotípica respecto a sus huéspedes, tipo de enfermedad y gravedad de la misma, pero la especie *M. tuberculosis* es la de mayor importancia clínica y el agente responsable de la TBP y extrapulmonar (28) (37) (29).

Tabla 3.1-2 Clasificación modificada de Runyon de las micobacterias más frecuentes aisladas en muestras clínicas (38)

Micobacterias de crecimiento lento			MNT de crecimiento rápido
Grupo I. Fotocromógenas	Grupo II. Escotocromógenas	Grupo III. No cromógenas	Grupo IV. No cromógenas
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. flavescens</i>	<i>M. africanum</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. goodii</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. gastri</i>	<i>M. mucogenicum</i>
	<i>M. xenopi</i>	<i>M. genavense</i>	<i>M. peregrinum</i>
		<i>M. haemophilum</i>	<i>M. porcinum</i>
		<i>M. intracellulare</i>	
		<i>M. malmoense</i>	
		<i>M. nonchromogenicum</i>	
		<i>M. shimoidei</i>	
		<i>M. terrae</i>	
		<i>M. triviale</i>	
		<i>M. tuberculosis</i>	

Fuente: Alcalde Fernández F, Moreno JE, González Martín J, Palacios JJ. Recomendaciones de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Micobacterias. CIMC. 2005;(9): p. 2-9.

3.1.3 Generalidades de la Tuberculosis

El *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, es un bacilo curvo de 0,3-0,6 µm de ancho y de 1-4 µm de largo, es el agente causal de la mayoría de los casos la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

Usualmente la TB compromete el pulmón, por su órgano de origen se denomina tuberculosis pulmonar, pero también puede afectar otros órganos como: riñones, ganglios linfáticos, hueso, sistema nervioso central, órganos genitales, pericardio, peritoneo, articulaciones entre otros, en este caso se denomina tuberculosis extrapulmonar (9) (39) (40).

3.1.4 Tuberculosis pulmonar

La TBP se transmite principalmente por la inhalación de partículas de secreciones respiratorias generadas por personas infectadas al toser, estornudar y hablar, estas partículas denominadas “núcleo de gotitas” se mantienen suspendidas en el ambiente por horas por su pequeño tamaño que oscila entre 1-5 micras, estas contienen entre uno y cinco bacilos por microgota y son las realmente infecciosas, su tamaño hace que sean fácilmente transportadas por corrientes de aire y ser llevadas a lugares donde se encuentran personas susceptibles. (41)

Al ser inhaladas las partículas infecciosas estas llegan al alveolo donde se establece una infección focalizada que posteriormente puede diseminarse por vía hematogena como linfática hacia otros órganos del cuerpo humano, durante el transcurso de 2 a 12 semanas el sistema inmune logra contrarrestar la multiplicación del bacilo, pero sin embargo este puede quedar viable por varios años y se denomina infección tuberculosa latente (TBL), esto significa que la persona está infectada más “no enferma” siendo asintomática y no transmisora de la enfermedad, pero los bacilos pueden ser reactivados en cualquier momento, especialmente en situaciones en las que la respuesta inmune no es capaz de controlar la infección (4) (41) (42) (30).

La TB es un ejemplo de infección por una bacteria intracelular en la que coexiste tanto inmunidad protectora e hipersensibilidad patológica y las lesiones se deben fundamentalmente a la respuesta del huésped, en el caso de *M. tuberculosis*, este no sintetiza ninguna exotoxina ni endotoxina. Como el contagio es por vía respiratoria y se transmite de persona a persona, en la etapa de primoinfección, los bacilos se multiplican lentamente en los pulmones y se produce una leve inflamación. Los macrófagos de los alveolos contienen la infección (inmunidad celular), es por tanto que en el 90% de los pacientes infectados permanecen asintomáticos, pero las bacterias que logran sobrevivir en los pulmones tienen la capacidad de reactivarse después de 6 a 8 semanas ocurrida la infección, esta alcanza los ganglios linfáticos regionales y por consiguiente activan los

linfocitos LT CD4⁺ y posterior se pueden activar los LT CD8⁺, estos LT (Linfocitos LT) sintetizan TNF- γ que activa los macrófagos y potencia la capacidad para la destrucción de bacilos fagocitados, El TNF (Factor de Necrosis Tumoral) también participa en la inflamación local y la reacción de los de los LT, lo cual es adecuado para contrarrestar la propagación del microorganismo, sin embargo *M. tuberculosis* es capaz de sobrevivir en el interior de los macrófagos, dado a que la estructura de sus componentes celulares inhiben la función de los lisosomas con las vacuolas fagocíticas. La activación continua de los LT ayuda a la formación de granulomas, con necrosis central (necrosis caseosa) debido a productos de macrófagos tales como enzimas lisosómicas e intermediarios reactivos del oxígeno, en parte se espera que esto es para eliminar macrófagos ya infectados y poder suministrar un ambiente anóxico nuevo donde el bacilo no pueda multiplicarse, siendo así una de las formas de crear inmunidad protectora. Los granulomas caseosos y la fibrosis que acompañan la inflamación granulomatosa son las causas de la lesión hística y de la enfermedad clínica de la TB (42) (30).

En *M. tuberculosis* la susceptibilidad o la resistencia a la enfermedad depende de un solo gen que en principio, antes de que se conociera la estructura molecular fue llamado *bcg* o *Ish*, actualmente es el gen polimorfo NRAMP1⁴. Este gen se expresa en la membrada de los fagolisosomas de los macrófagos e interviene en el transporte de cationes divalentes, sin embargo algunos estudios muestran que algunas variantes alélicas de NRAMP1 también podrían estar asociadas a la predisposición la infección. Adicional las células asesinas naturales (NK) son las células que responden a antígenos lipídicos bacterianos presentados por moléculas DC1 (similar al Complejo de Histocompatibilidad I), sin embargo la respuesta de los LT no convencionales son en parte el mecanismo de defensa primario frente a las micobacterias y otros microorganismos, pero aún no son claras las funciones efectoras de estos linfocitos (L), ni sus funciones en la inmunidad protectora en las micobacterias (42) (30).

⁴ NRAMP1 (Natural Resistance-Associated Macrophage Protein) proteína macrófagica asociada a la resistencia natural de *M. tuberculosis* (42).

En la primoinfección o infección primaria, en épocas pasadas ocurría con frecuencia en niños, pero actualmente ha cambiado, es más bien en adultos que a comienzos de la vida no han sido infectados, por tanto se denominan “tubérculo-negativos”. Ahora bien, la reactivación suele depender de bacilos que han sobrevivido a lesión primaria y casi siempre comienza en el vértice del pulmón dado a que esta zona tiene un máximo de tensión de oxígeno (PO_2) que favorece el desarrollo de la enfermedad. Básicamente la diferencia entre infección primaria y reactivación radica principalmente en la resistencia del bacilo y la hipersensibilidad inducida en la infección primaria (29) (30).

En el cuadro clínico de la TBP, el principal síntoma es la presencia de tos con expectoración mucoide o mucopurulenta por más de 15 días (sintomático respiratorio-SR), esta tos puede estar acompañada por otros signos y síntomas como hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, malestar general, dolor torácico, astenia, anorexia y pérdida de peso (2).

3.1.5 Factores que Intervienen en Ciclo de la Tuberculosis

Luego de la infección primaria o primoinfección, todas las personas tienen la misma probabilidad de que esta evolucione y se desarrolle la enfermedad tuberculosa después de varios años, en el 90% de las personas inmunocompetentes el sistema inmune es capaz de combatir el bacilo tuberculoso (TBL). En cambio en el 10% de las personas la enfermedad aparece años después, cuando su sistema inmunitario se debilita por alguna otra causa. De estos el 5% son progresión de la infección primaria y el otro 5% restante surge por reactivación después de la primoinfección (41) (43). Figura 3.1-1.

Figura 3.1-1 Factores que intervienen en el ciclo de la tuberculosis (44)



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa Tuberculosis Nota descriptiva No 104. [Online]: [Acceso 19 mayo de 2014]. http://www.paho.org/pan/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=57&Itemid=224

En población de alto riesgo y grupos vulnerables el estar expuestos al agente podría tener más posibilidad de desarrollar la enfermedad tuberculosa, dado a que hay afecciones del sistema inmune que al estar débil favorecen el ciclo de la enfermedad. En el grupo considerado de alto riesgo de desarrollar TB se encuentran; bebés, niños pequeños, personas con Infección por VIH (el virus que causa el SIDA) y pacientes con enfermedades como: silicosis, hemofilia, diabetes, enfermedad renal grave y cáncer. En situaciones con tratamientos médicos con corticoesteroides, tratamiento para artritis

reumatoide o la enfermedad de Crohn, trasplantados de órganos, gastrectomía, bajo peso corporal, consumo alcohol en exceso y consumo drogas o sustancias nocivas también hay una deficiente inmunidad. En la Tabla 3.1-2 se relacionan las diferentes factores de riesgo para padecer la enfermedad y el Riesgo Relativo al ser comparado con población normal (45) (46) (47) (48) (49)

Tabla 3.1-3 Factores de riesgo para padecer TB y Riesgo Relativo comparado con población normal **(4)**.

Infección por VIH	50-100
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Neoplasias sólidas	1-36
Silicosis	8-34
Neoplasia de cabeza y cuello	16
Hemodialisis	10-15
Neoplasias hematológicas	4-15
Lesiones fibróticas	2-14
Fármacos inmunosupresores	2-12
Hemofilia	9
Gastrectomía	5
Bajo peso corporal	2-4
Diabetes mellitus	2-4
Fumadores importantes	2-4
Población normal	1

Fuente: Caminero-Luna J. Guia de tuberculosis para médicos especialistas Paris: Compogravure; 2003. p.31

Al estar presentes dichos factores que predisponen el sistema inmune la probabilidad de padecer TB aumenta 1000 veces en relación a las personas que no los tienen (persona normal) dado que estos facilitan la progresión de la enfermedad, en el caso particular de los casos con VIH las posibilidades de infección por TB oscilan por encima del 50% más que en aquellos que no lo tienen (4) (41) (43) (50) (51).

.En cuanto a las condiciones de vulnerabilidad que favorecen el desarrollo de la enfermedad, se encuentran: Población Privada de la Libertad (PPL), personal condición de desplazamiento, habitantes de calle, población escolar, grupos poblacionales

indígenas y afrocolombianos, personas de la tercera edad, personal trabajador en salud, fuerzas militares y de la policía, población fronteriza y otras poblaciones marginadas (41) (52) (17).

Al revisar el contexto de las condiciones de vulnerabilidad, se evidencia que en diferentes países las poblaciones indígenas pueden tener 10 veces más probabilidad de padecer TB al ser comparado con población general dado a las condiciones de elevada pobreza en sus viviendas y al acceso restringido a los servicios básicos de salud especialmente para las mujeres y niños. En PPL hay 19.9 veces más probabilidad de tener TB que la población general dado a las condiciones de hacinamiento, situaciones de desplazamiento y desnutrición. También, en salud ocupacional la TB es considerada como una enfermedad que representa un importante riesgo dado que es más probable que la enfermedad esté presente en trabajadores de la salud que en la población general (52).

3.1.6 Resistencia de Tuberculosis a los FPL

La infección causada por *M. tuberculosis* tiene un tiempo de generación prolongado y la capacidad para entrar en periodos de latencia con actividad metabólica limitada dificulta la acción de los fármacos empleados para tratamiento (53) (54).

Existen cuatro diferentes bacilos que actúan en función a la localización y actividad metabólica; estos son, bacilos que se multiplican activamente, bacilos semi-inactivados intracelulares, bacilos semi-inactivos que presentan periodos de metabolismo activo y la población de bacilos completamente inactivos que no son afectados por los medicamentos y son los que normalmente desaparecen y rara vez causan recaídas (54).

Por otra parte el *M. tuberculosis* tiene la capacidad de multiplicarse en los tejidos (cavidades pulmonares) donde los medicamentos pueden actuar fácilmente de acuerdo al tipo de población bacilar y localización. La resistencia a los fármacos antituberculosos, se debe distinguir los tres tipos de resistencias; La resistencia natural que es la que presentan las cepas salvajes como resultado de su multiplicación continua, la resistencia

adquirida o secundaria cuando se prescribe una mala pauta terapéutica o administración irregular de la medicación y se produce la selección de los bacilos resistentes naturales y la resistencia primaria o inicial cuando un paciente portador de una resistencia adquirida contagia a un paciente que no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso (caso nuevo) (4) (17) (53).

La resistencia natural de las micobacterias a los medicamentos, se presenta por el hecho de poseer una pared bacteriana compleja (hidrófoba) y permeable, condición es la que hace que la TB sea tratada con medicamentos específicos con actividad antituberculosa (H y R son los principalmente propuestos por la OMS) (53).

La isoniazida (H) es un profármaco que requiere una activación *in vivo*, la cual produce un potente derivado capaz de oxidar grupos proteicos, que finalmente actúan en la síntesis de ácidos micólicos de la pared del *M. tuberculosis*. Dicha activación de la H se lleva a cabo por la enzima catalasa-peroxidasa codificada por el gen *katG*. Este gen se encuentra en 42 al 58% de las cepas resistentes a la H. (4) (8) (55) (56).

La mutación más frecuente del gen *katG* es la *Ser315Thr*, que se encuentra en aproximadamente el 40% de las cepas resistentes. La enzima resultante es incapaz de activar la H y provoca una resistencia de alto nivel (Concentración Mínima Inhibitoria [CIM superior a 1 mg/ml]) pero mantiene el 50% de su actividad catalasa-peroxidasa, la cual da un nivel de protección oxidativa (57).

Si la enzima catalasa-peroxidasa, se encuentra intacta el derivado activo de la H actúa bloqueando la síntesis de ácidos micólicos. A nivel intracelular el derivado activo es la reductasa de la proteína transportadora de ácidos grasos acilénicos codificada por el gen *inhA19* y en aproximadamente el 25% de las cepas resistentes se producen mutaciones en la región (*inhA*) y suelen asociarse a una resistencia de bajo nivel (58).

La H es activa frente a los bacilos tuberculosos en replicación activa y su papel es muy limitado en las poblaciones que replican lentamente. Estas mutaciones espontáneas se producen con una frecuencia de 10^{-5} a 10^{-6} (58)

La Rifampicina (R), es un antimicrobiano semisintético potente inhibidor de la síntesis de ARN mensajero (ARNm) y de la transcripción genética. La inhibición de la transcripción tiene lugar porque la R se fija a la subunidad β^{23} . Además de su efecto bactericida también posee acción esterilizante de las bacterias en estado de latencia (4) (8) (59).

En cuanto a la mutación espontánea que origina la resistencia a la R, es observada con una frecuencia 10^{-8} y la CIM es muy bajas (0,005–0,2 mg/ml). Este fármaco es un potente inductor enzimático que puede disminuir las concentraciones séricas de otros fármacos administrados como los antirretrovirales inhibidores de la proteasa (60) (61).

Las micobacterias, al igual que otros géneros bacterianos, adquieren resistencia a la R mediante mutaciones en una región de 81 pb (27 codones) de la región central del gen que codifica para la subunidad β de la polimerasa del ARN (*rpoB*). Aproximadamente más de 96% de las cepas resistentes a la R poseen mutaciones en esta región y se han descrito 35 variaciones alélicas de esta. Del 65 al 86% de las mutaciones afectan al codón 526 o al codón 531 y dan lugar a la resistencia de alto nivel (CIM 432 mg/ml) (62) (63) (64) (65).

La Estreptomicina (S), es un antibiótico aminoglucósido que interfiere en la síntesis proteica bloqueando la traducción del ARNm, tanto en su inicio como en la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena polipeptídica. La CIM para las cepas sensibles oscila alrededor de 8 mg/ml y la frecuencia con la que aparecen los mutantes resistentes en *M. tuberculosis* es de 10^{-6} (56).

En las micobacterias, el mecanismo conocido de resistencia a los aminoglucósidos es por alteración en la región que actúa el gen *16sRNA*. Estas mutaciones afectan a los genes que codifican para la subunidad 16S ARNr (*rrs*) y la proteína ribosómica S12 (*rpsL*). Las mutaciones que afectan al gen *rpsL* se dan en el 52–59% de las cepas resistentes y producen una resistencia de alto nivel (CIM 4500 mg/ml), mientras que las que afectan al gen *rrs* se observan en el 8–21% de las cepas y producen una resistencia de nivel intermedio (CIM de 50–500 mg/ml) (8) (7) (56) (66)

El Etambutol (E), tilen-diamino-dibutanol, es un producto isómero-dextrogiro derivado de la etilendiamina. Es activo frente a *M. tuberculosis*, con CIM de 1 a 5 mg/ml. Este fármaco inhibe de forma específica la biosíntesis de la pared micobacteriana. Así, la

resistencia E se asocia a cambios en una región genómica definida el operón *embCAB3*, el cual codifica arabinosil transferasa que está relacionado con la síntesis de componentes de la pared celular.

La resistencia de E de alto nivel (420 mg/ml) se debe a un proceso múltiple que incluye como primer paso una sobreexpresión de las proteínas *Emb*, que posteriormente se adicionan a las mutaciones en la región *EmbB* o a los cambios adicionales en los niveles de expresión. Entre el 47 y el 69% de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes se presenta esta mutación. En las cepas que no presentan mutaciones en esta región la resistencia suele ser menor, con CIM inferior a 10 mg/ml y la frecuencia con la que se observa es 10^{-5} (67) (68).

La Pirazinamida(Z), es un derivado sintético de la nicotinamida. Posee un potente efecto esterilizante sobre los bacilos tuberculosos latentes en el interior de los macrófagos, debido a una mutación puntual del gen *pncA*. La Z es un profármaco que la enzima micobacteriana pirazinamidasa convierte a su forma activa, el ácido pirazinoico y la Z se difunde pasivamente al interior de los macrófagos, donde se convierte en ácido pirazinoico que se acumula intracelularmente por un sistema ineficiente de bombeo. La CIM promedio de *M. tuberculosis* es de 20 mg/ml (8) (69).

Se ha observado que entre el 72 y el 97% de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la Z posee mutaciones dispersas del gen estructural *pncA* o del promotor de la Pirazinamidasa. En cepas resistentes, sin mutaciones del gen *pncA*, esta resistencia se debe a otros mecanismos relacionados con la permeabilidad bacteriana (70).

La TB-FR es esencialmente un fenómeno dado por mutaciones, pero también es propiciada por las acciones como; prescripción de tratamientos inadecuados o mal administrados a dosis e intervalos no estandarizados que favorece la selección sucesiva de bacilos mutantes resistentes a los diferentes medicamentos que al final son los dominantes en el enfermo (7).

3.1.7 Tratamiento

En cuanto al tratamiento de TBP, según la OMS estableció cuatro categorías diagnósticas (I, II, III y IV). Pero en Colombia, se consideró por practicidad que las categorías II y III fueran agrupadas en la I.

Según la circular externa 058 de 2009 dispone que: Los casos nuevos de tuberculosis deberán recibir el esquema estandarizado denominado como categoría I. En los casos definidos como reingreso por abandono e ingreso por recaída se les deberá realizar baciloscopia, cultivo y pruebas de susceptibilidad para determinar el tipo de categoría (I-IV). En este sentido el esquema de tratamiento inicial para estos casos deberá ser categoría I, el cual se ajustará de acuerdo a los resultados de laboratorio (pruebas de susceptibilidad a fármacos anti-TB) y la información clínica y epidemiológica del caso. Los casos definidos con fracaso al tratamiento se deberán realizar baciloscopia, cultivo y pruebas de susceptibilidad. En este sentido el esquema de tratamiento inicial para estos será el que determine la guía para el manejo programático de TB-MDR, vigente para el país; “Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente, Colombia 2013” Tabla 3.1-4 (17) (Anexo C).

Tabla 3.1-4 Categorías diagnósticas para definir tratamiento de TB-FR (17)

Categoría	Grupo de pacientes
Categoría I	Casos nuevos con: <ul style="list-style-type: none"> • Baciloscopia positiva • TB pulmonar, baciloscopia negativa y compromiso pulmonar extenso • Enfermedad severa por VIH concomitante • TB extrapulmonar severa
Categoría IV	<ul style="list-style-type: none"> • MDR TB y XDR TB • Casos crónicos (baciloscopia positiva después de retratamiento apropiado y supervisado)

Fuente: Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Tuberculosis. [Online]. Bogotá D.C.; 2014 [cited 2014 octubre 5. Available from: http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/pro_tuberculosis_2014.pdf

Los medicamentos más efectivos para el tratamiento de la TB son la H y la R y son los principalmente evaluados mediante PSF. Estos pertenecen al grupo I de clasificación propuesto por la OMS para el tratamiento de la TB-FR. Según información en los

lineamientos, “en Colombia el 50.6% de los casos con fracasos al tratamiento con el esquema de Categoría I (esquema básico en casos nuevos al tratamiento de TB) desencadenan una TB-MDR”. En países con tasas de MDR inicial superiores al 3% (pacientes sin antecedente de tratamiento) tienen mayor frecuencia de fracasos y recaídas con los esquemas de Categoría I frente a los que tienen tasas de MDR inferiores a esta (17)

En cuanto a los esquemas de tratamiento descritos en los lineamientos para el manejo programático de TB-FR son de dos tipos:

Esquema estandarizado de categoría IV que se individualizan con PSF y correlación clínica: en este se ubican los pacientes con riesgo alto de TB-FR y que no tiene resultado de las PSF antituberculosos. Este esquema tiene un tiempo de duración entre 24 a 26 meses y tiene dos fases: una Fase inicial (6- 8 meses) con Kanamicina, Levofloxacina (Lfx), Cicloserina, Etionamida, Z y una fase de continuación (18 meses). Se cambiará de fase al obtener dos cultivos mensuales consecutivos negativos con intervalo de 30 días, completando mínimo seis meses de inyectable, pero si se conoce el resultado de la PSF puede ser cambiado al esquema individualizado (17).

Esquema individualizado: en este se ubican los casos que cuentan con PSF antituberculosos al inicio del tratamiento. En estos, se procede a selección el esquema de tratamiento según el tipo de resistencia a los fármacos de primera línea. Para conocer los esquemas diríjase al documento del MSPS “Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente, Colombia 2013” en las páginas 85 a 87(Anexo C) (17).

También en los casos TB-MDR que han agotado todo el esquema de tratamiento a la primera línea, la OMS sugiere como nuevo fármaco para el tratamiento, el Bedaquiline con el cual se espera disminuir la progresión de los casos a TB-XDR y bajar las tasas de mortalidad por TB-MDR (3).

3.1.8 Orientaciones para el Manejo de casos con Tuberculosis

El país mediante el Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis Farmacorresistente del INS de 2014, contempla las acciones individuales; “que una vez sea identificado un caso sospechoso o probable de tuberculosis pulmonar se debe realizar el examen clínico y bacteriológico del paciente de manera que se pueda confirmar o descartar el caso de acuerdo a los procesos establecidos en los lineamientos de tuberculosis del nivel nacional” (Anexo B) (48).

Igualmente el protocolo establece que en los servicios de salud tanto hospitalarios como ambulatorios, en lo posible se debe garantizar la separación física o aislamiento respiratorio de los casos de tuberculosis o casos sospechosos. Aquellas personas identificadas como SR, se les debe realizar las pruebas necesarias para confirmar su diagnóstico entre estas la baciloscopia (BK) seriada, cultivo, histopatología y/o pruebas moleculares y PSF antituberculosos, para luego seguir con las acciones de tratamiento, quimioprofilaxis y seguimiento mediante el programa. “Estas actividades son responsabilidad de las aseguradoras tanto de régimen contributivo, subsidiado y otras que se encuentren vigentes en el país prestando los servicios de salud (IPS), estas deben cumplir mediante cargo de recursos del Plan Obligatorio de Salud (POS) y el Plan Obligatorio de Salud Subsidiado (POS-S) o de los recursos de prestación de servicios de salud a la población pobre o que no tienen cobertura en el subsidio a la demanda y se encuentran exentos de cuotas moderadoras y copagos” (Anexo B) (48).

Luego de confirmado el caso de TBP, se debe hacer la respectiva notificación semanal e inscripción del caso al PNCT para diligenciar la tarjeta individual de control, en la cual registra el manejo o esquema de tratamiento según guía de atención estandarizada por el MSPS y brindar asesoría para la realización de la prueba de tamizaje para VIH (2) (4).

3.1.9 Diagnóstico

El diagnóstico de la TB de origen pulmonar se realiza mediante el estudio bacteriológico de la baciloscopia y cultivo para confirmar la presencia del agente causal. Este método fue estandarizado en el LNR del INS para la RNL dado a su fácil implementación, bajo costo y además los resultados pueden ser obtenidos aproximadamente de 4 a 6 semanas (17).

En Colombia se ha establecido, que adicional al cultivo remitido al LNR para identificación y evaluación mediante PSF antituberculosos por metodologías estandarizadas, las diferentes entidades territoriales deben diligenciar la información correspondiente al Formato Único de la Vigilancia de las Micobacterias para completar el sistema de información establecido por RNL (Anexo D y E).

En la identificación de TB-FR, el LNR del INS hace el diagnóstico mediante diversas metodologías, con las cuales se logra demostrar la resistencia según las características del microorganismo, los métodos con los que dispone actualmente son fenotípicos y genotípicos.

En cuanto a los métodos fenotípicos convenciones se encuentran; el de proporciones en medio de Lowenstein Jensen y Middlebrook 7H9, la metodología Bactec MGIT 960 MT® y la tamización molecular actualmente avalados por OPS/OMS.

El método de proporciones es una metodología estandarizada siguiendo los criterios emitidos por sus autores Canetti, Rist y Groosset en 1969, compara el número de colonias desarrolladas en medios con diferentes diluciones de antibióticos, respecto a las desarrolladas en los medios sin antibióticos, interpretando el resultado a través de la proporción de colonias capaces de crecer en presencia del fármaco. Este método es

considerado el Gold Estándar debido a que se correlaciona muy bien con los síntomas clínicos del paciente. Adicionalmente, debido a las variaciones realizadas en el transcurso de los años permite evaluar fármacos de primera línea (S, H, R y E) y de segunda línea (Kanamicina, Amikacina, Capreomicina y Ofloxacina), también permite evaluar Etionamida y Cicloserina. Entre las ventajas se encuentran la alta reproducibilidad y su bajo costo; sin embargo la desventaja es que toma mucho tiempo, en promedio de 60 a 90 días para emitir un resultado debido a que la muestra es primero cultivada, y si el cultivo es positivo para *Mycobacterium tuberculosis* se realiza la prueba de susceptibilidad (2) (71) (33) (72).

Bactec MGIT 960 MT® es el método de cultivo bacteriológico semiautomatizado que agiliza el diagnóstico, permite obtener resultados de pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos y a gran escala en un menor tiempo comparado con método de las proporciones, sin embargo tiene un costo mucho más alto. La ventaja considerable es que es no radioactivo lo cual hace más seguro el trabajo para el personal de laboratorio. Este sistema automatizado usa un medio de cultivo Middlebrook 7H9 el cual detecta el consumo de oxígeno mediante unos sensores fluorométricos. La sensibilidad de este método es del 100% para H y R, el resultado puede ser informado en promedio de 6,5 días para el método directo y 9,9 días adicionales para el método indirecto. Este también permite evaluar otros fármacos de segunda línea (33) (2) (72).

Los métodos moleculares empleados avalados por OPS/OMS son consideradas como de tamización, estos son sistema cerrado de PCR en tiempo real (Xpert MTB/RIF®) y PCR más hibridación (Genotype MDR plus®), estos métodos identifican el 95% de los aislamientos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y determinan resistencia a H y/o R. Los resultados de estos siempre se deben confirmar con una prueba fenotípica convencional que amplíe el espectro de sensibilidad a otros medicamentos y poder detectar mutaciones poco frecuentes (2) (71).

3.1.10 Clasificación de Caso Según Antecedente al Tratamiento

Los casos de TBP, son clasificados según el PNCT en dos categorías caso Nuevo al Tratamiento y en casos Previamente Tratados, estas fueron establecidas bajo los lineamientos de la OMS para el manejo de casos TB-FR (17).

- Caso nuevo al tratamiento de TBP es aquel que no ha sido expuesto a medicamentos antituberculosos previamente, o que los han tomado por menos de un mes (17).
- Caso previamente tratado es el que ha recibido medicamentos antituberculosos por más de un mes, sin importar su condición de egreso del programa. En este grupo se encuentran los fracasos, perdidas en el seguimiento y recaídas. (17)
- Caso con fracaso al tratamiento se presenta cuando la baciloscopia o cultivo de esputo es positivo en el cuatro mes posterior del tratamiento o durante el transcurso de este (49) (17).
- Caso con recaída, ocurre porque previamente fue tratado para TB y es declarado curado o que han completado su tratamiento al final de su último ciclo, pero que nuevamente es diagnosticado con un episodio recurrente de TB ya sea una verdadera recaída o un nuevo suceso de TB a casusa de reinfección (49) (37).
- Caso con pérdida en el seguimiento ocurre cuando no se inicia tratamiento o es interrumpido durante más de un meses consecutivos o que haya recibido un tratamiento inapropiado por más de un mes (17) (49).
- Casos con historia al tratamiento desconocida es cuando no se indican tratamientos previos para TB y por tanto no son clasificados en ninguna de las categorías anteriormente descritas (49).

3.1.11 Clasificación de Casos Según Perfil de Resistencia

Aunque puede presentarse resistencia a cualquiera de los medicamentos antituberculosos, esta genera básicamente tres cuadros de pronóstico diferente: TB monorresistente (Mono), TB polirresistente (Poli) y TB-MDR o MDR. En asociación de resistencia de fármacos de primera línea con algunos de segunda pueden llegar a producir la TB-XDR (17). Tabla 3.1-3

Tabla 3.1-5 Clasificación de casos de TBP según perfil de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea **(2)**.

Clasificación de caso de TB según tipo de resistencia	Condición
Monorresistente	Aislamiento de M. tuberculosis que presento en las pruebas de sensibilidad un patrón de resistencia in vitro a un solo fármaco.
Polirresistente	Aislamientos de M. tuberculosis que presento en sensibilidad a un patrón de resistencia in vitro o a más de un fármaco antituberculoso, que no incluía en forma simultánea a isoniazida y rifampicina.
Multirresistente (TB-MDR)	Aislamiento de M. tuberculosis que en la prueba de sensibilidad muestra un patrón de resistencia in vitro tanto a isoniazida como a rifampicina simultáneamente, estos son los dos antituberculosos más potentes empleados, adicionalmente estos pueden presentar resistencia o no a otros fármacos antituberculosos empleados en el tratamiento.
Extremadamente resistente a fármacos (TB-XDR)	Aislamiento al que previamente se le ha identificado TB-MDR y presenta resistencia in vitro a una fluoroquinolona (Ofloxacina) y al menos uno de los medicamentos inyectables de segunda línea (Capreomicina, Amikacina o Kanamicina).

Fuente: Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública Tuberculosis Frarmaco-rresistente. Bogotá D.C, 2014. (Anexo B)

3.2 Contexto Situacional

3.2.1 Situación Epidemiológica de la TB en el Mundo

La TB sigue siendo un importante problema de salud pública mundial dado que según el informe global de OMS del año 2013, en el año 2012 se estimó una incidencia de 8,6 millones de casos a nivel mundial (rango, 8,3 millones - 9,0 millones), lo equivalente a 122 casos por 100000 habitantes; de estos 1,3 millones de personas fallecieron por esta causa incluyendo las 320000 muertes de personas VIH positivo, la mayoría de estos casos y defunciones se presentaron en hombres, pero la carga de la enfermedad en las mujeres también es alta dado que el estimado es de 2,9 millones de casos (410 muertes por 100000), 1,1(13%) en personas que viven con VIH (rango, 1,0 millón -1,2 millones) (12-14%) y en niños 530000 casos fueron registrados, de los cuales fallecieron por esta causa 74000. Los datos, preocupan a todos los países del mundo debido a que estos casos pueden ser prevenibles si se habría tenido atención médica, diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado (3) (48).

El país con mayor proporción de casos con confección TB/VIH es África con una estimación general de 37% que a nivel mundial representa el 75% de los casos de TB entre personas que viven con VIH, esto se explica porque en el Sur África más del 50% de los casos presentaron confección (3).

El informe mundial la notificación de casos con TB muestra que Asia en el año 2012 represento el 58%, en África 27% y en menor proporción las regiones del Mediterráneo Oriental 8%, Europa 4% y las Américas 3%. Los cinco países con mayor número de casos incidentes en este mismo periodo fueron la India (2,0 millones-2,4 millones), China (0,9 millones hasta 1.1 millones), Sudáfrica (0400000-0600000), Indonesia (0400000-0500000) y Pakistán (0,3 millones a 0,5 millones); es importante mencionar que países

como India y China representaron el 26% y el 12% de los casos informados a nivel mundiales. (3) (48).

En cuanto a la TB-MDR según informe del año 2013, en 2012 la estimación global más aproximada es de 450000 nuevos casos (rango, 300000-600000) (3).

El número de casos de TB en relación con la población (tasa de incidencia) varía ampliamente entre los países, las tasas más bajas se encuentran predominantemente en países de altos ingresos, incluyendo países del oeste Europa, Canadá, Estados Unidos, Japón, Australia y Nueva Zelanda, en estos la tasa de incidencia es menor de 10 casos por 100000 habitantes, mientras que en la mayoría de los países de la región del las Américas las tasas oscilan por debajo de 50 casos por 100000 habitantes, por el contrario países como Mozambique, Sudáfrica y Zimbabwe las tasas están por encima de 500 por 100000 habitantes (3)

En el informe OMS de 2013, la prevalencia mundial de TB para el año 2012 fue de 12 millones de casos (rango, 11 millones - 13 millones), lo que equivalen a 169 casos por 100000 habitantes; es decir que para este año tasa mundial de la enfermedad habría disminuido un 37% desde de 1990. Ahora bien, de los aproximadamente 1,3 millones de muertes registradas por tuberculosis en 2012, habían 170000 casos TB-MDR (rango, 102000 a 242000) y alrededor del 75% se produjeron en África y Asia Sudoriental mientras que India y Sudáfrica representaron cerca de un tercio de las muertes informadas en el mundo por esta causa. En general, la tasa de mortalidad en el mundo excluyendo las muertes entre Personas VIH positivas han descendido en un 45% tomando como base el año 1990 (3) (73).

De un total de 94000 pacientes elegibles para tratamiento de la TB-MDR detectados en 2012, 84000 fueron confirmados, de estos 10000 fueron notificados con resistencia a R mediante la prueba Xpert MTB/RIF, información que es un 42% superior al ser comparada con el reporte del año 2011. En mundo el 3,6% (IC del 95%: 2.1 a 5.1%) de los casos TB-MDR son casos nuevos y el 20.2% (IC 95%: 13,3-27,2%) previamente tratados. Los países con niveles más altos de TB-MDR son Europa del Este, Centro y los países Asiáticos. Las cifras más elevadas de casos nuevos TB-MDR se encuentran en

Azerbaiyán (22,3% en 2007), Bielorrusia (34,8% en 2012), Estonia (19,7% en 2012), Kazajistán (22,9% en 2012), Kirguistán (26,4% en 2011), República de Moldova (23,7% en 2012) entre otros. En casos previamente tratados Azerbaijan (Baku City: 55.8% en 2007), Belarus (68.6% en 2012), Estonia (50.0% en 2012), Kazajistán (55.0% en 2012), Kirguistán (68.4% en 2012), la República de Moldova (62.3% en 2012), Tadjikistán (56.0% en 2012) y Uzbekistán (62.0% en 2011) (3) (73).

Los niveles de resistencia a los medicamentos antituberculosos en casos nuevos ha disminuido (<3%) en muchas partes del mundo, incluyendo casi todos los países de la Región de las Américas y la mayor parte países africanos, a finales de 2012, 92 países reportaron a OMS al menos un caso TB-XDR en tanto que la proporción de casos de TB-MDR con resistencia TB-XDR es de 9,6%(IC del 95%: 8,1% a 11%), estimación que es similar a la reportada en 2011(9,0%), los países con la proporción más alta de casos TB-MDR con TB-XDR fueron Azerbaijan (Baku City: 12.8%), Belarus (11.9%), Latvia (16.0%), Lithuania (24.8%) and Tadjikistán (Dushanbe City y el distrito Rudaki 21.0%), en proporción de casos de TB-MDR con resistencia a las fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea es de 16.5% (IC del 95%: 12,3 a 20,7) y 22,7% (15,4% - 30,0%). Esto sugiere que un total de 32,0%(21,9% - 42,1%) de los pacientes con TB-MDR presentaron resistencia al esquema de segunda línea sea una fluoroquinolona, un inyectable o a ambos (3) (2).

En cuanto al tratamiento el reporte más actual a nivel mundial muestra que solo el 48% de los casos con TB-MDR de la cohorte de 2010 tuvieron éxito, mientras que el 28% de los casos fueron informados como perdidas en el seguimiento al tratamiento o no informaron condición del mismo, razón por la cual se cree que las mortalidad sigue manteniéndose. El seguimiento de casos TB-MDR con tratamiento en 2010 indica que de un total de 107 países 34 informan un seguimiento de 34000 casos, los cuales equivalen al 62% del total TB-MDR notificados en el año (2).

Las mayores tasas de tratamientos exitosos se informaron en la región del Mediterráneo oriental con el 56%, en la región de las Américas el 54%, proporción ha aumentado según lo informado en año 2007. Esta información es importante según lo propuesto en los ODM ya que estaría un poco más cerca de lograr el 75% éxito al tratamiento en al menos los casos TB-MDR en el año 2015 (3) (2).

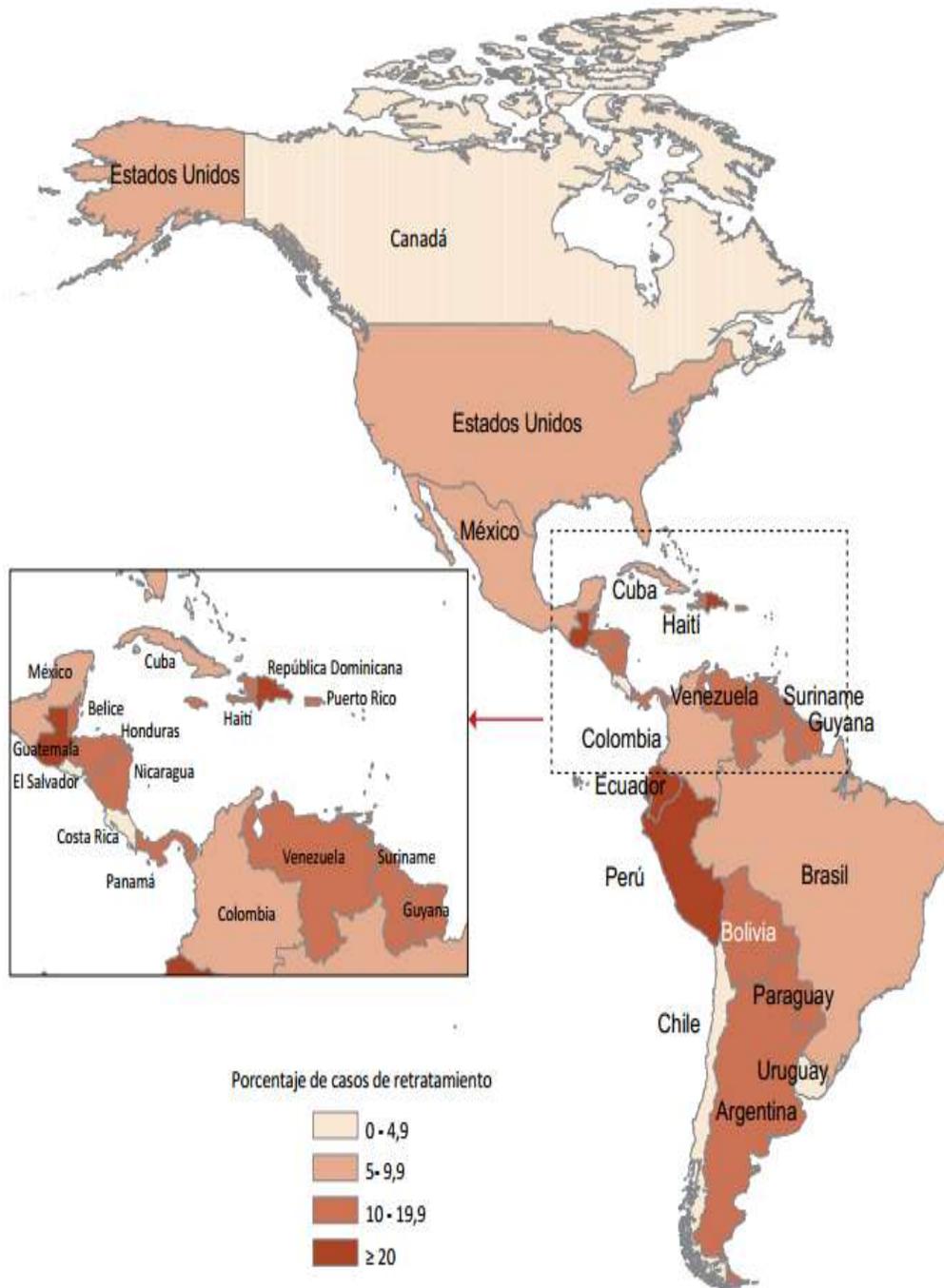
3.2.2 Situación epidemiológica en las Américas

En el reporte regional de tuberculosis de la OPS del año 2012, la situación para la región de las Américas en el año 2011, muestra que se presentaron 268400 casos nuevos de tuberculosis, los cuales equivalen a 28 casos por 100000 habitantes (2).

En cuanto a la carga de TB en relación con la población fue más alta la región Caribe con 75 casos por 100000 habitantes y en América del Sur en la región andina: 60 por 100000 habitantes y en las otras regiones 38 por 100000, en México y América Central 28 por 100000 y América del Norte 3,9 por 100000 habitantes. (74) (2).

En casos TB-MDR, OPS estimó para 2011 un total de 6000 casos en las Américas y su proporción es de 2,1% (rango, 1,4%-3,0%) en casos nuevos y de 11% (rango, 8,0%-15%) en previamente tratados; la mayoría de los casos multirresistentes pertenecen siete países: Perú, Brasil, México, Ecuador, Argentina, República Dominicana y Haití, estos países aportaron el 80% de todos los casos informados para la Región. A nivel de los países, la proporción estimada de TB-MDR pulmonar varió entre 0,2% y 6,8% en casos nuevos y entre 0% y 26% en casos con retratamiento. (74) (2) . Figura 3.2-1. Figura 3.2-2. Figura 3,2-3.

Figura 3.2-1 Porcentaje estimado de casos de TBP en casos previamente tratados que presentaban una TB-MDR, 2011. (74)



Fuente: Regional Report 2012 – Epidemiology, Control and Financing.[Internet].[acceso 9 de octubre de 2014].
Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22954&Itemid=

Figura 3.2-2 Número estimado de casos de TB-MDR pulmonares notificados en el 2011 por OPS en 10 países (74).

(Destacado en rojo: 80% de la carga regional).

N.º	País	Casos de TB-MDR calculados	%	% acumulado
1	Perú	2.100	35%	35%
2	Brasil	1.100	19%	54%
3	México	470	7,9%	62%
4	Ecuador	350	5,9%	68%
5	Argentina	350	5,6%	73%
6	República Dominicana	320	5,4%	79%
7	Haití	310	5,2%	84%
8	Colombia	190	3,2%	87%
9	Bolivia	170	2,9%	90%
10	Guatemala	120	2,0%	92%
	Otros	480	8,1%	100%

Fuente: Regional Report 2012 – Epidemiology, Control and Financing.[Internet].[acceso 9 de octubre de 2014].
Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22954&Itemid=

Figura 3.2-3 Porcentaje estimado de casos pulmonares de TB-MDR notificados en 2011 por OPS. (74)



Fuente: Regional Report 2012 – Epidemiology, Control and Financing.[Internet].[acceso 9 de octubre de 2014].
Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22954&Itemid=

En las Américas, aproximadamente 126400 casos nuevos de TB baciloscopia positiva fueron incluidos en la cohorte de tratamiento del 2010. De estos, 95200 (75%) fueron tratados con éxito (es decir, se curaron o finalizaron el tratamiento). En los últimos años, la tasa de éxito del tratamiento se ha mantenido constante y su disminución es muy leve. En casos nuevos con baciloscopia positiva y que presentaban infección TB/VIH, el éxito del tratamiento fue inferior mostrando un 57% de éxito. Estas cifras pueden explicar las altas tasas de mortalidad (18% y 4,4%) y abandonos al tratamiento (13% y 7,3%) en este grupo poblacional (74).

Las tasas más bajas de éxito al tratamiento en las Américas se presentaron en casos con retratamiento de la TB (49%), principalmente atribuido a las altas tasas de abandonos (20% en comparación con 7% en los casos nuevos con baciloscopia positiva y sin VIH). En casos de TB-MDR tasa de éxito fue de 47%, en casos de TB-XDR solo de 12% y en aquellos casos que registraban fracaso al tratamiento fue de 34%. En cuanto a las muertes informadas, estas representaron al 25%. (74)

3.2.3 Situación Epidemiológica en Colombia

En Colombia los datos más recientes sobre la situación epidemiológica de la TB según el informe epidemiológico de TB Farmacorresistente hasta el periodo epidemiológico VIII de 2014, en los últimos tres años el promedio de casos TB-MDR es 110 y en promedio 200 casos relacionados con otro tipo de resistencia (2) (5).

En el año 2013 a SIVIGILA, fueron confirmados 270 casos TB-FR y de estos 97 correspondían a casos TB-MDR, los cuales 84.4% del total de casos notificados en el país registran confirmación por laboratorio, 14.4% por clínica y 1.1% por nexo epidemiológico. La distribución de casos de TB-FR muestra mayor proporción en hombres con el 62.6 % respecto 37.4% en mujeres, en cuanto a la edad se muestra

mayor frecuencia en el grupo de adultos en edad productiva entre 15 a 54 años con el 73,3 %, seguido de los adultos mayores de 65 años, la proporción de casos en niños de 1 a 4 años fue de 2%. La mayor frecuencia de TB-FR se presentó en 153 casos previamente tratados que corresponden al 56.6%, en estos se observa que el 26,6% corresponden a fracasos categoría I, seguido por recaída categoría I con el 9.2%. Las entidades territoriales que registran el mayor número de FR en casos previamente tratados son Antioquia con el 30% y Valle del Cauca con el 10% (15) (14).

En seguimiento de casos con TB, durante 2009 fueron confirmados como TB-MDR 124, de estos se confirmaron mediante PSF antituberculosos por el laboratorio 112(90%) y 12 casos (9,6%) por clínica dado que la condición de salud de estos requería esquema de tratamiento de segunda línea. En casos TB-XDR hasta 2012 el LNR confirmó 32 casos, razón por la cual en la actualidad se está cumpliendo con el lineamiento internacional que establece la realización de PSF antituberculosos a todos los casos confirmados como resistentes a isoniazida y/o Rifampicina informados en la RNL (2).

En la información registrada con corte a mayo de 2012 del PNCT, se muestra que en el país se pasó de una incidencia de 25,5 casos por 100000 habitante en el año 2002 a 24,8 casos por 100000 habitantes en el año 2011, esto muestra que la incidencia del país presenta un comportamiento constante en los últimos diez años, similar al mostrado a nivel mundial donde se presenta un reducción lenta en el número de casos nuevos (15).

El lineamiento para el manejo programático de la TB farmacorresistente disponible desde 2013, documenta que en 2009 la tasa de incidencia fue de 25,4 casos por 100000 habitantes y la estimada por la OMS para Colombia es de 35 casos por 100.0000, esto muestra como el país presenta una incidencia intermedia según lo establecido mundialmente. En cuanto a la proporción de casos con infección VIH/TB para 2009 fue de 10,42%, esto indica que los casos han aumentado gradualmente en 55,8%, dado que en 2001 se registraron 43 casos y 120 en 2009 (17) (75).

De los casos confirmados TB-MDR en 2009, 79(83%) iniciaron tratamiento en el año, y 16(17%) no iniciaron tratamiento, de estos últimos 12(75%) fallecieron y 4(25%) no cuentan con esta información, 19(15,3%) iniciaron tratamiento años posteriores a su diagnóstico. En cuanto al éxito del tratamiento en el país fue de 43%, dato que es inferior al obtenido a nivel mundial el cual es de 48%(rango, 44%-58%), con respecto a lo informado en las Américas se encuentra 10,4% más bajo. Los casos reportados por abandono al tratamiento se encuentran en un 25% y casos fallecidos en el país para este mismo año se calcularon en 18%, cifra que al ser comparada con la información mundial esta cuatro puntos porcentuales más alta (5) (2).

En el país desde el año 2001 al 2012, los 33 departamentos cuentan con casos TB-MDR, 13,8%(5/48) han detectado más de 22 casos, el 25%(9/48) han diagnosticado entre 9 y 21 casos, el 27,8%(10/48) han diagnosticado de 1 a 8 casos y el 8,3% no diagnostican casos. Las entidades territoriales que no cuentan con casos históricos de TB-MDR son Guainía, Vaupés y Vichada. En el 16,6% de las entidades territoriales del país se ha confirmado al menos un caso de TB-XDR (5).

En Colombia, se han realizado tres estudios de resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos. El estudio inicial que se realizó en él fue realizado en 1992 por Orozco LC y colaboradores con 829 pacientes, este identificó una resistencia global de 14,1% y una resistencia en casos TB-MDR de 1,81% (76).

El segundo estudio fue realizado por León CI y colaboradores entre los años 1999 y 2000 con un total de 1087 pacientes, los resultados identifican una resistencia global de 15,6% y en casos TB-MDR 1,5% (77).

El más reciente fue realizado entre el 2004 y 2005, los resultados muestran tras un análisis de 925 cultivos evaluados una prevalencia global en casos nuevos de 11,78%(IC 95%: 9,86-14,02) y los casos TB-MDR fueron 2,38%(IC 95%: 1,58-3,57), la combinación de la resistencia a los cuatro fármacos H, R, S y el E se presentó en 12(1,30%) cultivos.

También la resistencia a la S fue la más encontrada (4,32%) seguida por la resistencia a Isoniazida (H) con 2,27%. El patrón de resistencia a los fármacos H+R+E no se encontró al igual que combinación S+E y la monoresistencia a R u E. En pacientes previamente tratados se evaluaron 264 cultivos, de los cuales 110(41,7%) fueron abandonos, 72(27,3%) recaídas, 60(22,7%) fracasos, 17(6,4%) cultivos de pacientes con tratamiento terminado y 5(1,9%) en pacientes sin antecedente a tratamientos previos (16).

La prevalencia de la resistencia global en este estudio mostro ser del 44,32%(IC 95%: 38,45-50,35) y la prevalencia en casos TB-MDR fue de 31,44 (IC 95%: 26,14-37,27). En los cultivos evaluados la mayor resistencia fue al fármaco S (5,68%) seguido por la H(1,89%) y la R(0,38%), la resistencia a la combinación de los cuatro fármacos empleados en el tratamiento acortado supervisado se presentó en 32(12,12%) cultivos, así mismo las cepas resistentes a H mostraron resistencia a todas las combinaciones, mientras que la resistencia a R se encontró solo con E y la monoresistencia a E no se halló en este estudio. En TB-MDR se evidencio que el 50,6% fueron evaluados en pacientes con fracaso al tratamiento, 25,3% abandonos y 19,3 fueron recaídas (16).

3.3 Marco Normativo

Como la TB, es una enfermedad de fácil transmisión que a nivel mundial se generan cada año un número significativo de casos, razón por la cual hace necesario implementar normas y estrategias de salud pública para prevención y control de la TB, TB-FR, TB-MDR y TB-XDR.

La normas y lineamientos dirigidos para de lucha contra la TB se basan en la dignidad de las personas y los derechos universales⁵, los cuales se fundamentan en principios de equidad, solidaridad y autonomía (78).

3.3.1 Estrategias y lineamientos internacionales para el control de la TB

La TB sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes que ha cobrado la vida miles de personas desde hace ya varios decenios, Desde 1993 y debido a que a la tuberculosis se ha asociado el VIH/SIDA y la aparición de cepas de M. tuberculosis resistentes a los medicamentos se consideró por la OMS una “emergencia de salud pública mundial”, circunstancias que llevo a que se intensificaran los esfuerzos en implementar la estrategias DOTS/TAES (4).

La estrategia DOTS/TAES fundamenta sus acciones en mejorar aún más los esfuerzos para asegurar compromisos políticos, aumentar el entrenamiento a personal de la salud para mejorar el diagnóstico, el manejo de tratamientos, apoyo para la supervisión del uso de fármacos de primera línea y mejorar los sistemas de información. Por lo expuesto, los resultados obtenidos en el control de la tuberculosis en gran parte se deben a la instauración de esta estrategia por la Liga Internacional de la Lucha Contra la Tuberculosis y las enfermedades pulmonares (IUATLD), que luego fue adoptada por la OMS a principios de los años noventa (79) (80).

⁵ El programa de derechos humanos de ONU hizo la declaración universal de Derechos Humanos el 10 de diciembre de 1948. “Esta fue redactada como “un ideal común por el que todos los pueblos y naciones deben esforzarse”, la Declaración establece, por primera vez en la historia de la humanidad, los derechos civiles, políticos, económicos, sociales y culturales básicos de los que todos los seres humanos deben gozar. Con el tiempo se han aceptado ampliamente como la norma fundamental de derechos humanos que todos los gobiernos deben respetar. El 10 de diciembre se celebra en todo el mundo el Día Internacional de los Derechos Humanos debido a que en esta fecha fueron aprobados. La Declaración Universal, junto con el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos y sus dos protocolos facultativos, y el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, forman la Carta Internacional de Derechos Humanos” (88)

En el 2000 se creó la estrategia “alianza Alto a la Tuberculosis”, en esta se promueven soluciones en salud pública que aceleren acciones sociales y políticas para detener la propagación de la tuberculosis en el mundo. El objetivo principal es eliminar la tuberculosis como problema de salud pública para que en el año 2050 el mundo esté libre de esta enfermedad. La estrategia Alto a la TB es la base sobre la que asienta el Plan Mundial para Detener la TB 2006-2015, el cual fue elaborado por la Alianza Alto a la TB (81).

En 2004, la OMS sacó la política interna sobre actividades colaborativas para el control de la tuberculosis y la infección por VIH, en esta se establecen mecanismos para llevar a cabo la vigilancia, el seguimiento, evaluación, orientación e implementación de tratamientos en este grupo de personas (82).

En el año 2006, La OPS en el Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015 incorporó estrategias costo efectivas que promueven el diagnóstico oportuno y la equidad en la atención en la estrategia DOTS/TAES, igualmente hace énfasis en el control de la TB asociada al VIH y el manejo de la TB-MDR, también hace énfasis en la disminución de costos para el paciente, disminuir tiempos en los diagnósticos, fortalecer los sistemas sanitarios de salud vinculando programas para el control de la TB e implementación de estrategias de abogacía, comunicación y movilización social (83).

En mayo de 2009, se celebró la 62ª asamblea mundial de la salud en la cual todos los estados miembros de salud firmaron la resolución mundial WHA62.12 de la cual Colombia hace parte, en esta se establecen propósitos en su segunda finalidad de acción para combatir el VIH/SIDA, la tuberculosis y el paludismo, esta resolución hace un llamado a los países miembros de la OMS para que se implemente el acceso universal al diagnóstico y tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR y se implemente la atención gratuita de atención, el fortalecimiento en los sistemas de información y la mejora de la RNL junto con la calidad y cobertura de la estrategia DOTS/TAES (84).

En el año 2011, el plan global para el control de TB de 2011 y en el plan mundial stop TB 2010-2015 buscan aumentar la intensidad de atención y esfuerzos para el control de la TB mediante nuevas herramientas que lleven a la eliminación, también estas establecen iniciativas para el acceso universal en salud, diagnóstico y tratamiento con calidad, así mismo proteger las poblaciones vulnerables, velar por la salud de los pacientes con infección TB/VIH y proponer medidas para el manejo de los casos TB-MDR (85) (86) (87).

En los ODM, específicamente en el número seis; tiene como meta combatir el VIH/SIDA, el paludismo y otras enfermedades, dentro de las cuales se incluye la TB. Además tiene otras apoyadas por la alianza Alto a la Tuberculosis, las cuales hacen referencia a que: para el año 2005 hay que detectar al menos el 70% de los casos de tuberculosis infecciosa y curar al menos el 85% de ellos; para el año 2015, reducir la prevalencia de tuberculosis y la mortalidad por esa causa en un 50% respecto a 1990, y para el año 2050, eliminar la TB para que deje de ser un problema de salud pública (1 caso por millón de habitantes) (88) (89) (90).

3.3.2 Estrategias y lineamientos nacionales para el control de la TB

Con la implementación de la Ley 100 de 1993 se organiza el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), cuya dirección, coordinación y control está a cargo del Estado, esta ley pretende garantizar en el país el acceso a los servicios de salud a toda la población (91).

En el año 2002, el Ministerio de Protección Social, mediante la Ley 789 del mismo año y “posterior a la fusión del Ministerio de Salud con el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social conformaron el Ministerio de la Protección Social”, actualmente es el MSPS y mediante este se constituye políticas públicas dirigidas a disminuir las condiciones de

vulnerabilidad y la calidad de vida de la población colombiana y lograr como mínimo derecho a salud, pensión y trabajo (92).

El Ministerio de la Protección Social (MPS) en la resolución 412 del año 2000 adopta las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo y cumplimiento de las acciones de protección específica, detección temprana y atención a las enfermedades de interés en salud pública. En esta para tuberculosis adapta la obligatoriedad de cumplimiento de la estrategia DOTS/TAES (93).

La Ley 715 del año 2001 define las competencias nivel nacional del sector salud y contempla la distribución de los recursos a las entidades territoriales mediante el Sistema General de Participación (SGP) (94)

En el año 2004 el MPS decreto 272 de 2004 donde reestructura el INS en cinco dependencias; Subdirección RNL, Subdirección de Investigación, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública y Subdirección de Producción, y mediante estas subdirecciones se delegan las diferentes actividades de Vigilancia en Salud Pública del país (VSP) (95).

La circular externa 018 expedida MPS en el año 2004, establece como a nivel nación se deben definir las prioridades en materia de salud pública y las acciones de obligatorio cumplimiento del PAB, así como definir y aplicar sistemas de evaluación y control de gestión técnica, financiera y administrativa. En el anexo técnico 1.7 establece la TB como enfermedad prioritaria de interés en salud pública (45).

En el decreto 2323 del año 2006 define la RNL como un sistema técnico gerencial con objetivos dirigidos a la integración funcional de LNR, LSP, laboratorios clínicos, servicios de toma de muestras y microscopia. Establece que la RNL es quien coordina en cooperación con LPS cuatro líneas estratégicas en las cuales se fundamentan sus acciones, estas son VSP, investigación, gestión de la calidad y la prestación de

servicios. También, esta circular especifica las funciones de los LNR del INS e Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (96)

En el decreto 3518 de 2006 se crea y reglamenta el SVIGILA y reglamenta competencias en eventos de interés en salud pública presentes en el país y promueve la estandarización de protocolos y fichas de notificación periódicas (97)

En el año 2007 se presentan las guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública, las cuales proporcionar herramientas que contribuyan al mejoramiento de la salud de la población colombiana. Dentro de las 23 guías propuestas, se encuentra la guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Estas guías impulsan importantes actividades de promoción de la salud y prevención de enfermedades prioritarias (98).

En 2007 el Decreto 3039 establece el Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010, en este la TB se encuentra incluida la como una de las cuatro enfermedades transmisibles de mayor impacto en el país, junto al dengue, la malaria y el VIH. En especial, el objetivo 5 hace alusión a disminuir las enfermedades transmisibles y las zoonosis, establece metas como aumentar la detección, aumentar la tasa de curación de casos TBP BK positivos para poder dar cumplimiento a las estrategias Alto a la TB y los ODM, bajo este decreto es que se garantiza la atención de los pacientes mediante el SGSSS (99)

En el año 2005 mediante el documento CONPES N° 91 se constituyen estrategias para el cumplimiento de los ODM propuestos para 2015 y busca combatir las inequidades del desarrollo humano en Colombia, también fomenta la promoción de la participación social e intersectorial y activa los compromisos del gobierno en para disminuir la pobreza y enfermedades de gran importancia en salud pública de la cuales hace parte la tuberculosis (100).

Para el año 2006 el Ministerio de Salud lanzó el Plan Estratégico “Colombia libre de tuberculosis 2006-2015 para la expansión y fortalecimiento de la Estrategia DOTS”, la cual fue incorporada al Plan Nacional de Salud Pública, puesto que la TB era una de las 10 prioridades en salud pública del cuatrienio 2007-2010 (90).

En 2009 el MSPS instaura el cumplimiento de la circular externa número 058 de 2009, en la cual se fijan lineamientos importantes para el manejo programático de la TB y la implementación de los sistemas de información. En este también se asignan las directrices para las instituciones prestadoras de salud y emite las indicaciones para realizar el cultivo y las pruebas de susceptibilidad (45)

En 2010, el Ministerio de Salud emitió el “Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015”, este busca infundir la expansión y el fortalecimiento de la estrategia DOTS/TAES en todo el territorio nacional, mediante el plan de expansión del manejo clínico programático de la TB-FR, también promueve hacer articulación de todas las medidas propuestas por el país para lograr el acceso universal y el manejo de la farmacoresistencia. Colombia para 2015 espera poder notificar el 70% de los casos nuevos baciloscopia positiva y lograr la curación en al menos del 85% de los casos, adicionalmente con el fin de bajar los índices mortalidad quiere lograr disminuir la prevalencia a un 50% respecto a la 1990 y la incidencia a menos de los casos informados en 1993 (32 casos por 100000 habitantes). Entre otros objetivos propuestos están “garantizar el acceso a los servicios de detección temprana, diagnóstico y tratamiento a toda persona con tuberculosis, hacer la captación de al menos el 80% de los sintomáticos respiratorios y dar tratamiento exitoso en al menos el 85% de los casos con TB, también lograr mantener la asistencia técnica, el acompañamiento a las entidades territoriales y garantizar la capacidad operativa del programa en términos de recursos técnicos, así como la disponibilidad de insumos y medicamentos” (92).

Finalmente en el año 2012, el “Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021” instauro objetivos que buscan garantizar y materializar el derecho de la población colombiana a

vivir libre de enfermedades transmisibles en todas las etapas del ciclo de vida, reducir de manera progresiva y sostenida la exposición a condiciones o factores de riesgo, gestionar planes, programas y proyectos que reduzcan las exposiciones y vulnerabilidades diferenciales de la población a las enfermedades transmisibles. Adicionalmente, el plan tiene una meta específica la cual es “reducir progresivamente la mortalidad por TB a menos de 1,59 casos por 100000 habitantes en todo el territorio nacional”. (101)

4. Metodología

4.1 Tipo de Estudio

El estudio epidemiológico establecido para el análisis es observacional descriptivo retrospectivo. En este, se realizó una descripción del estado de la sensibilidad o resistencia mediante resultados de aislamientos TBP enviados por los diferentes LSP del país para análisis de PSF antituberculosos de primera línea realizados por el LNR por métodos fenotípicos convencionales: el de proporciones en medio de Lowenstein Jensen y Middlebrook 7H9, la metodología Bactec MGIT 960 MT® y la tamización molecular. Actualmente estos métodos se encuentran avalados por OPS/OMS métodos avalados por OPS/OMS. El periodo de análisis comprendido en el estudio fue desde el año 2009 al 2013.

Este tipo de análisis hace parte de las actividades de vigilancia permanente que desarrolla el INS, por tanto en esta observación no se tiene en cuenta intervención directa de los casos dado que solo fueron tomados los datos registrados en el formato único de vigilancia de la resistencia establecido, este formato es enviado por las diferentes entidades territoriales del país (LSP) junto a los aislamientos de muestras pulmonares al LNR del INS para confirmación y realización de PSF antituberculosos (Anexo D)

Se empleó un estudio descriptivo para el desarrollo de este trabajo dado no se conocían antecedentes actuales previos del problema interés, además estos estudios suele ser el primer paso de las investigaciones epidemiológicas.

Los estudios descriptivos no intentan analizar los vínculos entre exposición y efecto, sino más bien suelen basarse en las estadísticas de frecuencias y pueden examinar patrones característicos durante períodos específicos de tiempo en zonas distintas (102).

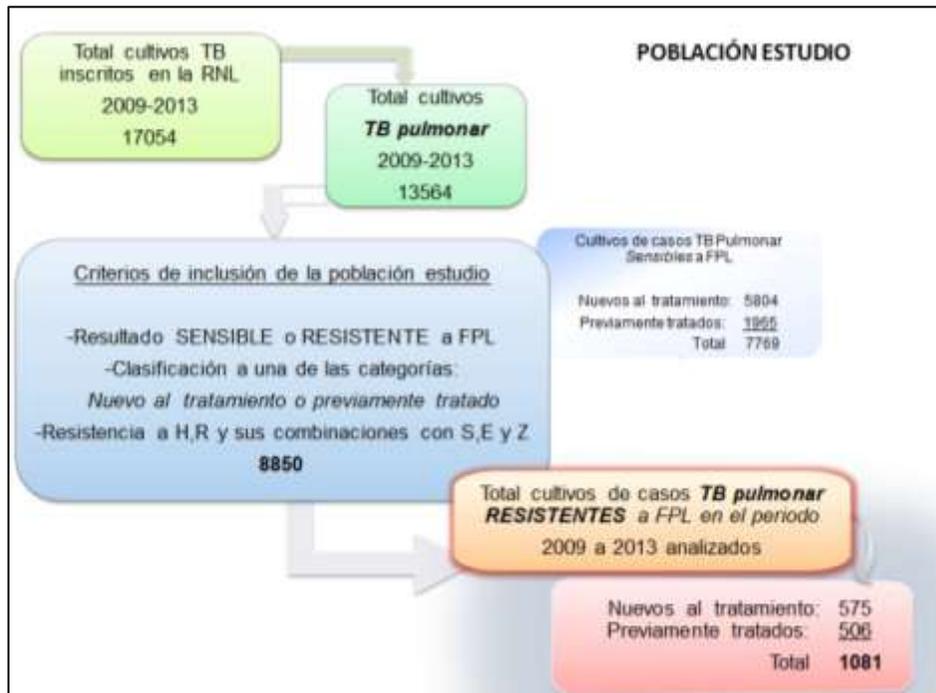
4.2 Población y Muestra

Del total de la información disponible en el “Formato Único de Vigilancia de la Resistencia de las Micobacterias” del periodo 2009-2013 se seleccionaron 10664 registros de casos de TB enviados por los diferentes LSP del país a la RNL para análisis mediante PSF antituberculosos. De este total se seleccionaron los casos que pertenecían a la clasificación TBP y que contaran con el informe de la PSF antituberculosos de primera línea SENSIBLE y/o RESISTENTE e hicieran parte a una de las dos categorías de antecedente al tratamiento: nuevo al tratamiento y previamente tratado para finalmente tomar una población de estudio de 8850 registros de cultivos (Anexo D y E).

De los 8850 registros de casos de TBP, se seleccionaron los casos que fueron identificados como RESISTENTES en la RNL durante el periodo y contaran con la clasificación a una de las dos categorías de antecedente al tratamiento y presentaran al menos uno de los perfiles de resistencia a los fármacos antituberculosos isoniazida y/o rifampicina con sus combinaciones para finalmente tomar un total de **1081 casos que cumplieron los todos los criterios de selección, correspondiendo 575 al grupo de casos nuevos al tratamiento y 506 al grupo de previamente tratados**. Figura 4.2-1.

En cuanto a la monorresistencia a S, E y Z no fue incluida dado que actualmente no es notificable para el sistema de vigilancia de TB establecido en el país por el INS y adicionalmente porque los resultados de las PSF no son del todo concluyentes (6) (7) (8).

Figura 4.2-1 Selección de casos TBP evaluados en la RNL mediante PSF antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones en Colombia durante el periodo 2009 a 2013.



Fuente: Realizado por la autora mediante información de la Base de datos grupo de Micobacterias, RNL- INS: 2009-2013.

4.3 Recolección de la Información

La información de los casos de TBP fue tomada de los registros del “Formato Único de Vigilancia de la Resistencia de las Micobacterias” enviados por los diferentes LSP del país con cada uno de los cultivos remitidos para análisis de PSF antituberculosos de primera línea mediante técnicas de estandarizadas por el LNR de Micobacterias del INS (proporciones en medio de Lowenstein Jensen y Middlebrook 7H9, la metodología Bactec MGIT 960 MT® y la tamización molecular) durante el periodo de 2009 a 2013 (Anexo B y C)

Se tomó la información de las bases de datos existentes en el LNR del INS, estas se unificaron, consolidaron y ajustaron bajo la definición de una única bases de la cual se analizó la información de resultados de las PSF de *M. tuberculosis* a los FPL: S, H, R, E y Z realizadas en el periodo de estudio. La herramienta empleada para este objeto fue Microsoft Excel® 2010.

Los datos contaron con procesos de depuración por año con el fin de poder contar con el número real de casos informados en RNL con PSF antituberculosos con algún tipo de resistencia a los FPL (Mono, Poli y MDR) por primera vez en el periodo, adicionalmente cada uno de estos casos fue clasificado según antecedente al tratamiento y condición de ingreso (población de alto riesgo o población vulnerable).

La información de la identidad de los casos empleados para el estudio fue verificada en la base de datos del Fondo de Solidaridad y Garantía FOSYGA para contar con información veraz y actual.

En la selección se tuvo en cuenta los lineamientos establecidos por el MSPS y el protocolo de vigilancia para el manejo de casos con tuberculosis farmacorresistente (Anexo B y C) (15) (17).

4.4 Variables

Las variables analizadas en el estudio en casos TB-FR fueron clasificadas en tres categorías: sociodemográficas, clínicas y de vigilancia en salud pública. Tabla 4.4-1. Tabla 4.4-2 Tabla 4.4-3.

Tabla 4.4-1 Variables sociodemográficas de análisis para determinar el perfil de resistencia de TBP a los fármacos de primera línea, Colombia 2009-2013

Categoría	Variable	Definición	Escala de Medición
Variables Sociodemográficas	Año	Periodo de observación comprendido para el estudio entre el 1° de enero de 2009 a 31 diciembre de 2013	Nominal
	Entidad territorial	Área geográfica a la que pertenece el caso TBP empleado para el estudio.	Nominal
	Sexo	Atributos <ul style="list-style-type: none"> - Femenino - Masculino 	Nominal
	Edad	Periodo comprendido desde el nacimiento y el momento de la realización del estudio. Para el estudio fueron distribuidas las edades así: <ul style="list-style-type: none"> - Menores de 15 años - 15 a 44 años - 45 a 64 años - Mayor de 65 años - Sin dato 	Discreta
	Grupo poblacional o grupo étnico	Condición que constituye la identidad de un grupo poblacional por sus prácticas socioculturales. Los establecidos para el estudio son: <ul style="list-style-type: none"> - Otros grupos poblacionales - Afrocolombiano - Indígena - Palanquero - Sin dato 	Nominal

Fuente: Realizado por la autora mediante información de la Base de datos grupo de Micobacterias, RNL- INS: 2009-2013.

Tabla 4.4-2 Variables clínicas de análisis para determinar el perfil de resistencia de TBP a los fármacos de primera línea, Colombia 2009-2013

Categoría	Variable	Definición	Escala de Medición
Variables Clínicas	Tipo de tuberculosis	Clasificación para diferenciar las formas presentes de TB: Tuberculosis pulmonar	Nominal
	Condición de alto riesgo	Factores que predisponen el sistema inmune y aumentan la probabilidad de padecer la TB. Los establecidos para el estudio son: <ul style="list-style-type: none"> - Desnutrición - Diabetes - Enfermedad Pulmonar Crónica (EPOC) - Farmacodependencia - Factores inmunosupresores - Caso VIH Condiciones que favorecen el desarrollo de la enfermedad tuberculosa. Los establecidos para el estudio son:	Nominal
	Condición de Vulnerabilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Viven en albergues geriátricos - Fuerzas militares - Habitantes de calle - Población desplazada - Ámbito escolar - Población fronteriza - Personas Privadas de la Libertad (PPL) - Trabajadores en salud Condiciones previas relevantes para evaluación de cultivos de casos TBP mediante PSF antituberculosos.	Nominal
	Otras condiciones	<ul style="list-style-type: none"> - Casos por contacto con paciente TB - Casos por contacto con paciente TB-FR - Muestra pulmonar BK(-) - Muestra pulmonar BK(+) - Muestra pulmonar sin BK - Casos confirmado TB-FR - Caso TB-MDR - Casos en menores de 15 años - Cultivos de casos fallecidos por TB - Prueba para complementar diagnóstico Resultado de la prueba que permite determinar si una persona está infectada o no por el virus de VIH	Nominal
	Resultado VIH	<ul style="list-style-type: none"> - Resultado de la prueba negativo - Resultado de la prueba positivo - Sin dato 	Nominal

Fuente: Realizado por la autora mediante información de la Base de datos grupo de Micobacterias, RNL- INS: 2009-2013.

Tabla 4.4-3 Variables de vigilancia en salud pública de análisis para determinar el perfil de resistencia de TBP a los fármacos de primera línea, Colombia 2009-2013

Categoría	Variable	Definición	Escala de Medición
Variables de Vigilancia en Salud Pública	Clasificación de la resistencia	Condición que designa los casos evaluados mediante PSF antituberculosos en <ul style="list-style-type: none"> - Sensible o - Resistentes 	Nominal
	Categoría para calificación de caso	Condición que permite clasificar los casos en dos grandes categorías <ul style="list-style-type: none"> - Casos Nuevos al Tratamiento - Casos Previamente Tratados 	Nominal
	Fármacos de primera línea	Referencia los dos fármacos más eficaces para el tratamiento de la TB establecidos por la OMS: <ul style="list-style-type: none"> - Isoniazida (H) - Rifampicina (R) - Combinaciones con Estreptomicina, Etambutol y Pirazinamida (S,E,Z) 	Nominal
	Perfil de resistencia	Perfiles establecidos por OMS y el MSPS para expresar la resistencia a fármacos de primera línea: <ul style="list-style-type: none"> - Mono H - Mono R - Poli H - Poli R - MDR 	Nominal

Fuente: Realizado por la autora mediante información de la Base de datos grupo de Micobacterias, RNL- INS: 2009-2013.

4.5 Análisis de la Información

Se realizó un análisis mediante la distribución de frecuencias para determinar la resistencia global de TBP a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones con S, E y Z de aislamientos de *M. tuberculosis* procesados mediante pruebas de susceptibilidad estandarizadas en la RNL. El Nivel de Confianza empleado fue del 95% (IC: 95%).

Se analizaron las variables sociodemográficas, clínicas y de vigilancia en salud pública según los perfiles de resistencia para casos nuevos al Tratamiento y casos Previamente Tratados por grupos de alto riesgo y grupos vulnerables y condiciones relacionadas con el antecedente al tratamiento por entidad territorial.

Para las dos categorías casos nuevos al tratamiento y casos previamente tratados también se realizó la distribución de la información por edad, sexo y grupo poblacional o pertenencia étnica.

Para verificar si existían diferencias significativas entre las proporciones se realizó una prueba con el estadístico para la diferencia de proporciones dado por la siguiente fórmula:

$$Z_c = \frac{\hat{P}_A - \hat{P}_B}{\sqrt{\hat{P}_T(1 - \hat{P}_T)\left(\frac{1}{n_A}\right) + \hat{P}}}$$

Fuente: Realizada por la autora para los datos del estudio

El valor obtenido fue comparado con el valor crítico de una normal estándar, si

$|Z_c| < Z\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$ y $(p > 0,05)$ no hay diferencias estadísticamente significativas.

El programa empleado para el análisis fue Epi Info versión para Windows 3.5, este programa fue seleccionado por su fácil acceso y de dominio público, adicionalmente es una herramienta diseñada por el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) y es especializado en análisis de información en Salud Pública. También se empleó la herramienta Microsoft Excel® 2010.

4.6 Control de sesgos

En el proceso de consolidación, unificación y ajuste se evidencio que el sesgo predominante es el de pérdida de información dado a que el registro de los formatos únicos de la vigilancia de la resistencia de los casos analizados no fueron diligenciados en su totalidad.

Los sesgos de información se introducen en los estudios epidemiológicos cuando se presentan factores que influyen sobre la calidad de las mediciones que se analizan y en algunos casos pueden llegar a subestimar los resultados (103).

4.7 Aspectos éticos

En cuanto a los aspectos éticos, este trabajo por ser parte de las actividades de vigilancia periódica establecidas por el INS ya cuentan con aprobación de la Subdirección Red Nacional de Laboratorios para la elaboración de análisis situacionales. Por tal razón no es necesario contar con aprobaciones adicionales. Adicionalmente la autora firmo el acuerdo de confidencialidad para el manejo de la información establecido por el INS mediante el formato “Compromiso de confidencialidad y protección de la información para terceros” REG-D02-LGL-0000-004.

También el presente trabajo cuenta con la aceptación de las dos instituciones, debido a que mediante la Dirección de Relaciones Exteriores de la Universidad Nacional de Colombia (DRE) se realizó el registro y tramite de aplicación para la movilidad nacional de la autora al Instituto Nacional de Salud (Colombia) como estudiante de Maestría en Salud Pública según el acta No 161 del 26 de agosto de 2014 la cual fue aceptada en el INS y su representante es el codirector del trabajo. (Anexo A)

5. Resultados

5.1 Resistencia global de TBP a FPL en el periodo estudio.

En Colombia, en el periodo de 2009 a 2013 se recibieron en la RNL un total de los 8850 cultivos de TBP procedentes de 32 entes territoriales para evaluación mediante PSF antituberculosos que cumplieron los criterios definidos para el estudio. Fueron analizados un total de 1081 casos de TBP con resultado resistente identificado por primera vez en el periodo estudio a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus posibles combinaciones con S, E y Z según perfil. Tabla 5.1-1.

Tabla 5.1-1 Total de cultivos recibido en la RNL y número de casos informados con resistencia a los fármacos H, R y sus combinaciones, Colombia 2009-2013.

Año	Total cultivos recibidos en la RNL durante el periodo 2009-2013	Total casos informados resistentes	% Resistencia en el periodo
2009	929	168	18,1
2010	1410	221	15,7
2011	1712	196	11,4
2012	1828	195	10,7
2013	2971	301	10,1
Total	8850	1081	12,2

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

Con relación al porcentaje de resistencia en el periodo, se evidencia que la TBP ha tenido un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,05$), dado que en 2009 fue de 18,1% y en el 2013 llegó a 10,1%. Tabla 5.1-1.

5.2 Resistencia de TBP a FPL en casos nuevos al tratamiento y en previamente tratados.

De los 1081 casos inscritos resistentes durante el periodo estudio, se evidencia a nivel general un aumento progresivo en el número de casos que presentaron resistencia debido a que en 2009 era de 15,5% y en el 2013 llegó al 27,8%. Tabla 5.2-1.

Tabla 5.2-1 Distribución de casos resistentes a los fármacos H, R y sus combinaciones en casos nuevos al tratamiento y previamente tratados, Colombia 2009-2013.

Casos resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea, Colombia 2009 a 2013						
Año	Total casos resistentes RNL	% periodo	Nuevos al tratamiento		Previamente tratados	
			No	%	No	%
2009	168	15,5	65	38,7	103	61,3
2010	221	20,4	91	41,2	130	58,8
2011	196	18,1	100	51,0	96	49,0
2012	195	18,0	113	57,9	82	42,1
2013	301	27,8	206	68,4	95	31,6
Total	1081	100	575	53,2	506	46,8

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

El número total de casos resistentes evaluados, se encuentran divididos en dos categorías. Casos nuevos al tratamiento 575 (53,2%) y casos previamente tratados 506(46,8%). En casos nuevos al tratamiento se observa un aumento progresivo en el comportamiento de la resistencia dado que en 2009 fue de 38,7% y en el 2013 llegó a 68,4%. En casos previamente tratados se observa un comportamiento diferente de la resistencia iniciando en el 2009 fue de 61,3% y descendió a 31,6% en el 2013. Tabla 5.2-1.

5.3 Prevalencia de la resistencia global de TBP a FPL en casos nuevos al tratamiento.

De los 575 casos inscritos como nuevos al tratamiento, se identificó una resistencia global de 9,01% (IC 95%: 8,42%-9,61%). En cuanto a la monorresistencia a H (Mono H) fue de 3,42% (IC 95%: 2,82%-4,01%), la multirresistencia (TB-MDR) 2,90% (IC 95%: 2,30%-3,50%), la polirresistencia a H (Polo H) 2,26% (IC 95%: 1,66%-2,85%). La monorresistencia a R (Mono R) 0,41% (IC 95%: 0,0%-1,0%) y la Polirresistencia a R (Poli R) es de tan solo 0,03% (IC 95%: 0,0%-0,63%). Tabla 5.3-1

Tabla 5.3-1 Prevalencia de resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013

Casos nuevos al tratamiento	n	%	IC 95%	
Total cultivos evaluados a FPL	6379	-	-	-
Susceptibilidad Global	5804	90,99	90,80	91,18
Resistencia Global	575	9,01	8,42	9,61
Mono H	218	3,42	2,82	4,01
Mono R	26	0,41	0,00	1,00
Poli H	144	2,26	1,66	2,85
Poli R	2	0,03	0,00	0,63
MDR	185	2,90	2,30	3,50

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.4 Prevalencia de la resistencia global de TBP a FPL en casos previamente tratados.

De los 506 casos inscritos como previamente tratados, la resistencia global fue de 20,48% (IC 95%: 19,88%-21,07%). En cuanto a la TB-MDR fue de 12,46% (IC 95%: 11,87%-13,06%), la Mono H 4,09% (IC 95%: 3,49%-4,68%), Poli H 3,24% (IC 95%: 2,64%-3,83%) y la Mono R es de tan solo 0,69% (IC 95%: 0,09%-1,28%). Tabla 5.4-1.

Tabla 5.4-1 Prevalencia de resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013

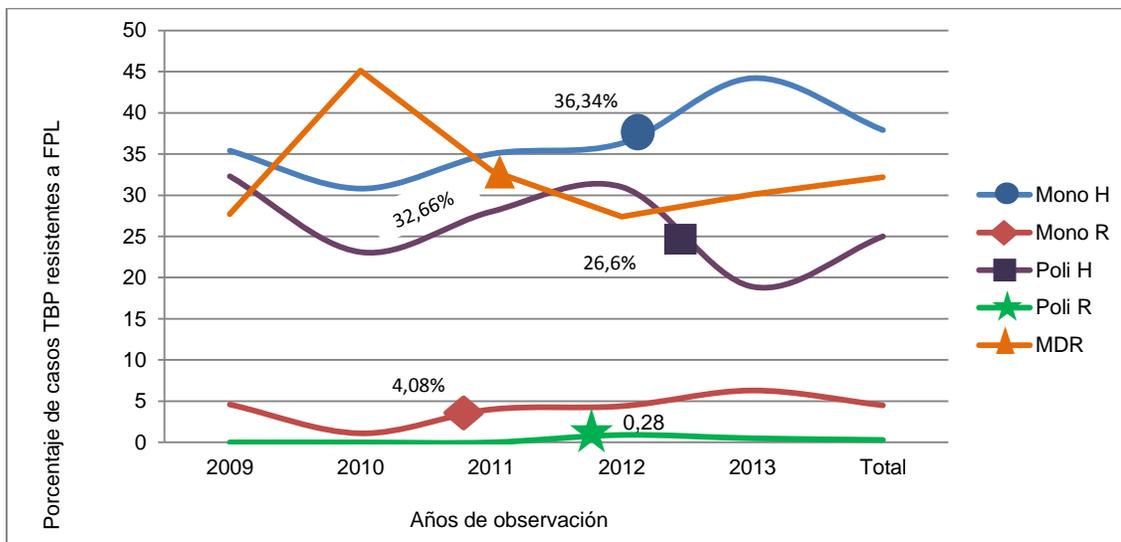
Casos previamente tratados	n	%	IC 95%	
Total cultivos evaluados a FPL	2471	-	-	-
Susceptibilidad Global	1965	79,52	78,93	80,12
Resistencia Global	506	20,48	19,88	21,07
Mono H	101	4,09	3,49	4,68
Mono R	17	0,69	0,09	1,28
Poli H	80	3,24	2,64	3,83
Poli R	0	0,00	0,00	0,00
MDR	308	12,46	11,87	13,06

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.5 Tendencia de la resistencia de TBP por perfil en casos nuevos al tratamiento.

La tendencia en porcentaje de resistencia en casos nuevos al tratamiento muestra que al comparar el año 2009 con el año 2013 la Mono H aumento, mientras que los otros perfiles mostraron un descenso en el periodo. Figura 5.5-1.

Figura 5.5-1 Tendencia de la resistencia a fármacos de primera línea según perfil en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009- 2013.



Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

En el perfil Mono H, al analizar los cambios anuales se observa que desde 2009 a 2011 tenía un comportamiento relativamente estable, pero a partir del año 2012 tiene un aumento gradual el porcentaje, con un promedio en el porcentaje de 36,34%.

Con relación a la TB-MDR, se observa una cifra alta en 2010 y disminuye de forma significativa en 2011, partir de este año el comportamiento es más estable; en promedio el porcentaje de multirresistencia fue de 32,66%.

Para el perfil Poli H se observa que durante los cinco años el comportamiento es muy variable, pero en el año 2009 presento mayor aumento, seguido por el año 2012 y el descenso más significativo se observa en 2013; en promedio en el porcentaje de resistencia es de 26,6%.

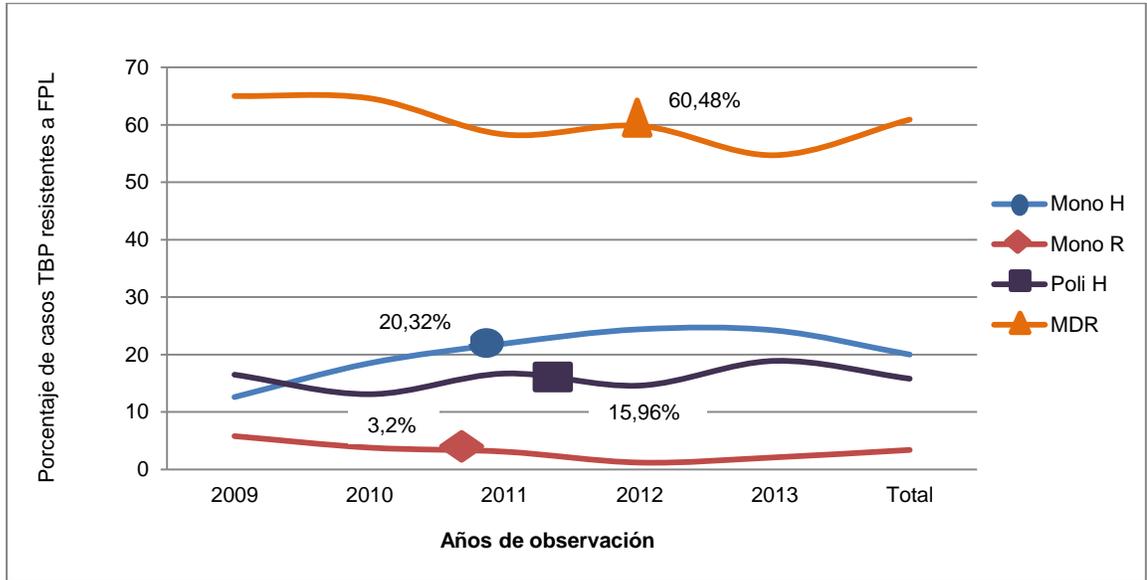
En el perfil Mono R, al comprar el comportamiento de 2009 con el de 2013 se evidencia que durante el año 2010 es cuando presenta el descenso más significativo y es a partir de 2011 cuando aumenta nuevamente la resistencia, en promedio el porcentaje de resistencia fue de 4,08%.

En el perfil Poli R, se observa que es a partir de 2012 cuando se presenta, en promedio el porcentaje de resistencia es fue de 0,28%.

5.6 Tendencia de la resistencia de TBP por perfil en previamente tratados.

La tendencia en porcentaje de resistencia en casos previamente tratados evaluados a FPL, muestra que al comparar el año 2009 con el año 2013 la TB-MDR, la Mono H y la Poli H aumentaron, mientras que la Mono R mostro descenso. Figura 5.6-1.

Figura 5.6-1 Tendencia de la resistencia a fármacos de primera línea según perfil en casos previamente tratados, Colombia 2009- 2013.



Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

Con relación a la TB-MDR, se observa que en el año 2009 es cuando mayor porcentaje presenta y es a partir de 2011 que el comportamiento es más estable; en promedio el porcentaje de resistencia de este perfil es de 60,48%.

En el perfil Mono H, al analizar los cambios anuales en el porcentaje de resistencia, se observa que en el transcurso de los cinco años ha tenido un comportamiento de ascenso año tras año que en promedio es de 20,32%.

Para el perfil Poli H se observa que durante los cinco años el comportamiento es estable y en promedio en el porcentaje de resistencia es de 15,96%

En el perfil Mono R, al comprar el comportamiento de 2009 con el de 2013 mostro una disminución de 3,7 puntos porcentuales durante el periodo, en promedio el porcentaje de resistencia fue de 3,2%.

En cuanto al perfil Poli R no cuenta con informes en esta categoría.

5.7 Resistencia de TBP por perfil en casos nuevos al tratamiento.

En cuanto a la distribución de casos por perfiles de resistencia en el periodo para casos nuevos al tratamiento, se evidencia que el porcentaje de número de casos evaluados con resistencia fue aumentando dado que en 2009 era de 11,3% y en 2013 fue de 35,8%

En cuanto a los perfiles, la Mono H es la que más casos represento con 218 (37,9%), seguido por la TB-MDR con 185 casos (32,2%), la Poli H con 144 casos (25%), la Mono R con 26 casos (4,5%) y la Poli R en 2 casos que representan solo el 0,3%. Tabla 5.7-1.

En cuanto a la Mono H, esta mostro tener un ascenso en el porcentaje de resistencia durante el periodo dado que en el año 2009 fue de 35,4% y en 2013 fue de 44,2%.

En la TB-MDR, se evidencia que para el año 2009 fue de 27,7% y en 2013 de 30,1%, esto indica una acenso de 2,4 puntos porcentuales y es en 2010 cuando más se evaluaron casos con este perfil.

La Poli H, muestra un descenso en el porcentaje de resistencia dado que en 2009 fue de 32,3% y en 2013 de 18,9%, el año con más casos evaluados fue 2013.

En cuanto a la Mono R se observa que tuvo un aumento gradual en el porcentaje de resistencia dado que en 2009 fue de 4,6% y en 2013 fue 6,3%. El año con más casos evaluados fue 2013.

La Poli H tan solo fue encontrada en dos casos durante el periodo estudio que representan el promedio un porcentaje de resistencia de 0,3%.

Tabla 5.7-1 Resistencia general según perfil en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.

Perfil de resistencia de tuberculosis pulmonar en casos nuevos al tratamiento												
Años	Total casos nuevos	% Periodo	Mono H		Mono R		Poli -H		Poli R		MDR	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2009	65	11,3	23	35,4	3	4,6	21	32,3	0	0,0	18	27,7
2010	91	15,8	28	30,8	1	1,1	21	23,1	0	0,0	41	45,1
2011	100	17,4	35	35,0	4	4,0	28	28,0	0	0,0	33	33,0
2012	113	19,7	41	36,3	5	4,4	35	31,0	1	0,9	31	27,4
2013	206	35,8	91	44,2	13	6,3	39	18,9	1	0,5	62	30,1
Total	575	100	218	37,9	26	4,5	144	25,0	2	0,3	185	32,2

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias

5.8 Resistencia de TBP por perfil en casos previamente tratados.

En cuanto a la distribución de casos por perfiles de resistencia en el periodo para casos previamente tratados, se evidencia que el porcentaje de número de casos evaluados con resistencia tuvo un descenso dado que en 2009 era de 20,4% y en 2013 fue de 18,8%

En cuanto a los perfiles de resistencia en el periodo, en casos previamente tratados, muestra que la MDR es la que más casos represento con 308 (60,9%), seguido por la Mono H con 101 casos (20%) y la Poli H con 80 casos (15,8%). En cuanto a la Mono R,

esta fue hallada en 17 casos (3,4%) y la Poli R no represento casos durante el periodo.

Tabla 5.8-1.

En la TB-MDR, se evidencia que para el año 2009 fue de 65% y en 2013 de 54,7%, esto indica una acenso de 10,3 puntos porcentuales y es en 2010 cuando más se evaluaron casos con este perfil.

En cuanto a la Mono H, esta mostro tener un ascenso en el porcentaje de resistencia durante el periodo dado que en el año 2009 fue de 12,6% y en 2013 fue de 24,2%.

La Poli H, muestra un descenso en el porcentaje de resistencia de 0,7 puntos porcentuales dado que en 2009 fue de 16,5% y en 2013 de 18,9%, el año con más casos evaluados fue 2013.

En cuanto a la Mono R se observa que disminuyo gradualmente el porcentaje de resistencia dado que en 2009 fue de 5,8% y en 2013 fue 2,1%. El año con más casos evaluados fue 2009.

Tabla 5.8-1 Resistencia general según perfil en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.

Perfil de resistencia de tuberculosis pulmonar en casos previamente tratados										
Años	Total casos tratados	% periodo	Mono H		Mono R		Poli H		MDR	
			n	%	n	%	n	%	n	%
2009	103	20,4	13	12,6	6	5,8	17	16,5	67	65,0
2010	130	25,7	24	18,5	5	3,8	17	13,1	84	64,6
2011	96	19,0	21	21,9	3	3,1	16	16,7	56	58,3
2012	82	16,2	20	24,4	1	1,2	12	14,6	49	59,8
2013	95	18,8	23	24,2	2	2,1	18	18,9	52	54,7
Total	506	100	101	20,0	17	3,4	80	15,8	308	60,9

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.9 Resistencia a la combinación de FPL en casos nuevos al tratamiento.

Con relación a los 575 casos inscritos resistentes en casos nuevos al tratamiento se evidencia que el año con más casos resistentes evaluados fue 2013 con 206 casos (35,8%), seguido por el año 2012 con 113 casos (19,7%), 2011 con 100(17,4%), 2010 con 91 casos(15,8%) y 2009 con 65 que equivalen al 11,3%.

En cuanto al perfil MDR en el periodo de estudio la combinación de resistencia más frecuente fue H+R+S con 50 casos (8,7%), seguido por H+R con 45 casos (7,8%), H+R+S+E con 38 (6,6%) y H+R+S+E+Z con 29 casos (5%). Los años con el mayor número de casos con informe a la combinación H+R+S son 2010 y 2013.

En cuanto a las combinaciones del perfil Poli H la más frecuente encontrada fue H+S con 128 casos (22,3%), el año con más informe general con esta resistencia fue 2013. En Poli R la única combinación encontrada fue R+S y tan solo representó el 0,3%, el cual corresponde a dos casos informados uno en 2012 y el otro en 2013. Tabla 5.9-1.

Tabla 5.9-1 Resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.

Resistencia a fármacos de primera línea	Perfil de resistencia	Total	%	2009		2010		2011		2012		2013	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
H	Mono H	218	37,9	23	10,6	28	12,8	35	16,1	41	18,8	91	41,7
R	Mono R	26	4,5	3	11,5	1	3,8	4	15,4	5	19,2	13	50,0
H+E	Poli H (144) (25%)	4	0,7	1	25,0	0	0,0	1	25,0	1	25,0	1	25,0
H+S		128	22,3	18	14,1	19	14,8	26	20,3	30	23,4	35	27,3
H+S+E		5	0,9	0	0,0	2	40,0	1	20,0	1	20,0	1	20,0
H+S+E+Z		1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0
H+S+Z		4	0,7	2	50,0	0	0,0	0	0,0	2	50,0	0	0,0
H+Z		2	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0
R+S	Poli R	2	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0
H+R	MDR (185) (32,2%)	45	7,8	1	2,2	9	20,0	8	17,8	5	11,1	22	48,9
H+R+S		50	8,7	10	20,0	13	26,0	7	14,0	7	14,0	13	26,0
H+R+E		7	1,2	0	0,0	0	0,0	2	28,6	0	0,0	5	71,4
H+R+S+E		38	6,6	5	13,2	14	36,8	8	21,1	7	18,4	4	10,5
H+R+S+E+Z		29	5,0	2	6,9	5	17,2	4	13,8	8	27,6	10	34,5
H+R+S+Z		12	2,1	0	0,0	0	0,0	1	8,3	4	33,3	7	58,3
H+R+E+Z		1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	100	0	0,0	0	0,0
H+R+Z		3	0,5	0	0,0	0	0,0	2	66,7	0	0,0	1	33,3
Total		575	100	65	11,3	91	15,8	100	17,4	113	19,7	206	35,8

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.10 Resistencia a la combinación de FPL en casos previamente tratados.

Con relación a los 506 casos inscritos resistentes, en casos previamente tratados se evidencia que el año con mayor frecuencia de casos resistentes evaluados fue 2010 con 130 casos (25,7%), seguido por el año 2009 con 100 casos (20,4%), 2011 con 96 (19%), 2012 con 82 casos (16,2%) y 2013 con 95 que equivalen al 18,8%.

En cuanto perfil MDR la combinación de resistencia a los fármacos antituberculosos más frecuente fue H+R+S con 87 casos (17,2%), seguido por H+R con 86 casos (17%), H+R+S+E con 68 (13,4%) y H+R+S+E+Z con 37 casos (7,3%). El año con el mayor número de casos con informe a la combinación H+R+S es 2010.

En las combinaciones del perfil Poli H, la más frecuente encontrada fue H+S con 59 casos (11,7%) y los años con más informe general con esta resistencia son 2010 y 2013. En este grupo la combinación Poli R no fue encontrada. Tabla 5.10-1.

Tabla 5.10-1 Resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.

Resistencia a fármacos de primera línea	Perfil de resistencia	Total	%	2009		2010		2011		2012		2013	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
H	Mono H	101	20,0	13	12,9	24	23,8	21	20,8	20	19,8	23	22,8
R	Mono R	17	3,4	6	35,3	5	29,4	3	17,6	1	5,9	2	11,8
H+E	Poli H (80) (15,8%)	5	1,0	1	20,0	0	0,0	1	20,0	1	20,0	2	40,0
H+S		59	11,7	9	15,3	15	25,4	12	20,3	8	13,6	15	25,4
H+S+E		8	1,6	5	62,5	2	25,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0
H+S+E+Z		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
H+S+Z		5	1,0	1	20,0	0	0,0	3	60,0	1	20,0	0	0,0
H+Z		3	0,6	1	33,3	0	0,0	0	0,0	1	33,3	1	33,3
H+R		MDR (308) (60,9%)	86	17,0	17	19,8	19	22,1	17	19,8	12	14,0	21
H+R+S	87		17,2	18	20,7	34	39,1	17	19,5	10	11,5	8	9,2
H+R+E	8		1,6	2	25,0	0	0,0	1	12,5	3	37,5	2	25,0
H+R+S+E	68		13,4	24	35,3	17	25,0	11	16,2	9	13,2	7	10,3
H+R+S+E+Z	37		7,3	3	8,1	7	18,9	7	18,9	12	32,4	8	21,6
H+R+S+Z	6		1,2	0	0,0	2	33,3	0	0,0	1	16,7	3	50,0
H+R+E+Z	5		1,0	0	0,0	3	60,0	1	20,0	0	0,0	1	20,0
H+R+Z	11		2,2	3	27,3	2	18,2	2	18,2	2	18,2	2	18,2
Total		506	100	103	20,4	130	25,7	96	19,0	82	16,2	95	18,8

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.11 Casos TBP resistentes por entidad territorial en casos nuevos al tratamiento.

Con relación a los 1081 casos analizados en el periodo de estudio, en casos nuevos al tratamiento, se evidencia que a nivel general las entidades territoriales con más alta frecuencia de casos resistentes durante los cinco años son Valle del Cauca con 34 casos en 2009 (66,7%), 60 en 2013 (87%,) y Antioquia debido que en 2009 informaba 7 casos (19,4%) y paso a 48 casos en 2013. Tabla 5.11-1

Tabla 5.111-1 Casos nuevos al tratamiento y resistencia global a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones por entidad territorial, Colombia 2009-2013.

Casos TB farmacorresistentes en casos nuevos al tratamiento																
Entidad Territorial	Total casos estudio en el periodo	2009			2010			2011			2012			2013		
		Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%	Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%	Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%	Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%	Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%
Amazonas	5	0	0	0,0	3	1	33,3	1	1	100	0	0	0,0	1	0	0,0
Antioquia	273	36	7	19,4	60	26	43,3	50	26	52,0	46	21	45,7	81	48	59,3
Arauca	4	1	0	0,0	1	0	0,0	1	1	100	1	1	100	0	0	0,0
Atlántico	114	11	3	27,3	22	10	45,5	22	10	45,5	20	13	65,0	39	33	84,6
Bogotá D.C.	51	6	5	83,3	7	3	42,9	13	9	69,2	7	4	57,1	18	11	61,1
Bolívar	17	3	0	0,0	1	0	0,0	5	0	0,0	4	1	25,0	4	2	50,0
Boyacá	2	0	0	0,0	1	0	0,0	0	0	0,0	1	0	0,0	0	0	0,0
Caldas	7	1	0	0,0	1	0	0,0	2	2	100	0	0	0,0	3	1	33,3
Caquetá	5	2	1	50,0	2	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	1	1	100
Casanare	8	0	0	0,0	2	0	0,0	3	2	66,7	1	1	100	2	0	0,0
Cauca	13	2	1	50,0	3	1	33,3	5	1	20,0	1	1	100	2	1	50,0
Cesar	27	6	1	16,7	5	0	0,0	4	2	50,0	5	4	80,0	7	4	57,1
Choco	11	2	0	0,0	1	0	0,0	2	0	0,0	1	0	0,0	5	1	20,0
Córdoba	14	3	0	0,0	3	0	0,0	3	1	33,3	3	1	33,3	2	2	100
Cundinamarca	11	1	0	0,0	6	1	16,7	2	0	0,0	2	2	100	0	0	0,0
Guainía	0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Guaviare	3	0	0	0,0	2	2	100	0	0	0,0	0	0	0,0	1	1	100
Huila	15	1	1	100	4	2	50,0	3	0	0,0	3	1	33,3	4	3	75,0
La Guajira	17	1	0	0,0	3	1	33,3	4	3	75,0	5	5	100	4	3	75,0
Magdalena	11	3	1	33,3	1	0	0,0	1	1	100	2	1	50,0	4	4	100
Meta	23	7	0	0,0	6	1	16,7	4	1	25,0	2	2	100	4	1	25,0
Nariño	16	1	0	0,0	1	0	0,0	3	1	33,3	3	1	33,3	8	3	37,5
Norte de Santander	41	13	4	30,8	8	3	37,5	3	1	33,3	10	5	50,0	7	6	85,7
Putumayo	10	1	1	100	1	1	100	2	0	0,0	3	1	33,3	3	2	66,7
Quindío	22	5	1	20,0	6	4	66,7	2	1	50,0	4	1	25,0	5	1	20,0
Risaralda	25	1	1	100	6	1	16,7	5	3	60,0	5	2	40,0	8	5	62,5
San Andrés	2	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	2	1	50,0
Santander	47	8	4	50,0	6	2	33,3	9	5	55,6	10	8	80,0	14	10	71,4
Tolima	15	2	0	0,0	6	1	16,7	0	0	0,0	4	0	0,0	3	2	66,7
Valle del Cauca	271	51	34	66,7	53	31	58,5	46	28	60,9	52	37	71,2	69	60	87,0
Vaupés	0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Vichada	1	0	0	0,0	0	0	0,0	1	1	100	0	0	0,0	0	0	0,0
Total	1081	168	65	38,7	221	91	41,2	196	100	51,0	195	113	57,9	301	206	68,4

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.12 Casos TBP resistentes por entidad territorial en casos previamente tratados.

A nivel general la entidad territorial con más alta frecuencia de casos durante los cinco años es Antioquia debido que en 2009 reporto 29 casos (80,6%) y paso a 33 casos en 2013 que representan 40,7%, seguido por Valle del Cauca con 17 casos en 2009 (33,3%), 22 en 2010 (41,5%), 18 en 2011(39,1%), 15 en 2012 (28,8%) y 9 en 2013 (13%). Tabla 5.12-1.

Tabla 5.12-1 Casos previamente tratados y resistencia global a los fármacos antituberculosos de primera línea H, R y sus combinaciones por entidad territorial, Colombia 2009-2013.

Casos TB farmacorresistentes en casos previamente tratados																
Entidad Territorial	Total casos estudio en el periodo	2009			2010			2011			2012			2013		
		Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%	Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%	Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%	Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%	Casos estudio en el año	Casos Nuevos	%
Amazonas	5	0	0	0,0	3	2	66,7	1	0	0,0	0	0	0,0	1	1	100
Antioquia	273	36	29	80,6	60	34	56,7	50	24	48,0	46	25	54,3	81	33	40,7
Arauca	4	1	1	100	1	1	100	1	0	0,0	1	0	0,0	0	0	0,0
Atlántico	114	11	8	72,7	22	12	54,5	22	12	54,5	20	7	35,0	39	6	15,4
Bogotá D.C.	51	6	1	16,7	7	4	57,1	13	4	30,8	7	3	42,9	18	7	38,9
Bolívar	17	3	3	100	1	1	100	5	5	100	4	3	75,0	4	2	50,0
Boyacá	2	0	0	0,0	1	1	100	0	0	0,0	1	1	100	0	0	0,0
Caldas	7	1	1	100	1	1	100	2	0	0,0	0	0	0,0	3	2	66,7
Caquetá	5	2	1	50,0	2	2	100	0	0	0,0	0	0	0,0	1	0	0,0
Casanare	8	0	0	0,0	2	2	100	3	1	33,3	1	0	0,0	2	2	100
Cauca	13	2	1	50,0	3	2	66,7	5	4	80,0	1	0	0,0	2	1	50,0
Cesar	27	6	5	83,3	5	5	100	4	2	50,0	5	1	20,0	7	3	42,9
Choco	11	2	2	100	1	1	100	2	2	100	1	1	100	5	4	80,0
Córdoba	14	3	3	100	3	3	100	3	2	66,7	3	2	66,7	2	0	0,0
Cundinamarca	11	1	1	100	6	5	83,3	2	2	100	2	0	0,0	0	0	0,0
Guainía	0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Guaviare	3	0	0	0,0	2	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	1	0	0,0
Huila	15	1	0	0,0	4	2	50,0	3	3	100	3	2	66,7	4	1	25,0
La Guajira	17	1	1	100	3	2	66,7	4	1	25,0	5	0	0,0	4	1	25,0
Magdalena	11	3	2	66,7	1	1	100	1	0	0,0	2	1	50,0	4	0	0,0
Meta	23	7	7	100	6	5	83,3	4	3	75,0	2	0	0,0	4	3	75,0
Nariño	16	1	1	100	1	1	100	3	2	66,7	3	2	66,7	8	5	62,5
Norte de Santander	41	13	9	69,2	8	5	62,5	3	2	66,7	10	5	50,0	7	1	14,3
Putumayo	10	1	0	0,0	1	0	0,0	2	2	100	3	2	66,7	3	1	33,3
Quindío	22	5	4	80,0	6	2	33,3	2	1	50,0	4	3	75,0	5	4	80,0
Risaralda	25	1	0	0,0	6	5	83,3	5	2	40,0	5	3	60,0	8	3	37,5
San Andrés	2	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	2	1	50,0
Santander	47	8	4	50,0	6	4	66,7	9	4	44,4	10	2	20,0	14	4	28,6
Tolima	15	2	2	100	6	5	83,3	0	0	0,0	4	4	100	3	1	33,3
Valle del Cauca	271	51	17	33,3	53	22	41,5	46	18	39,1	52	15	28,8	69	9	13,0
Vaupés	0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Vichada	1	0	0	0,0	0	0	0,0	1	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Total	1081	168	103	61,3	221	130	58,8	196	96	49,0	195	82	42,1	301	95	0,3

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.13 Casos TBP nuevos al tratamiento que pertenecen a grupos de alto riesgo.

Del total de casos nuevos al tratamiento evaluados con comorbilidad de alto riesgo en el periodo de estudio muestra que en 60 casos (10,4%), hay coinfección TB/VIH dado que la prueba es positiva, en 125 casos (22%) la prueba fue negativa y en 387 casos (67,4%) se desconoce el registro serológico de la prueba. Otras asociaciones con grupos de riesgo mostraron 10 casos (1,7%) con farmacodependencia, 10 casos (1,7%) con desnutrición, 6 casos (1%) tienen factores inmunosupresores predisponentes, 5 casos (0,9%) con diabetes y en 5 casos (0,9%) EPOC. A nivel general en grupos de alto riesgo la coinfección TB/VIH se presentó con más frecuencia en el 2011 con 17 casos (17%).

Tabla 5.13-1.

Tabla 5.13-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea en grupos de alto riesgo en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos Nuevos		Desnutrición		Diabetes		EPOC		Farmacodependencia		Factores Inmunosupresores		Resultado de la prueba VIH					
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Negativo		Positivo		Sin dato	
													n	%	n	%	n	%
2009	65	11,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	15	23,1	3	4,6	47	72,3
2010	91	15,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	29	31,9	13	14,3	49	53,8
2011	100	17,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	25	25,0	17	17,0	58	58,0
2012	113	19,7	4	3,5	3	2,7	2	1,8	5	4,4	5	4,4	20	17,7	14	12,4	78	69,0
2013	206	35,8	6	2,9	2	1,0	3	1,5	5	2,4	1	0,5	36	17,5	13	6,3	155	75,2
Total	575	100	10	1,7	5	0,9	5	0,9	10	1,7	6	1,0	125	22,0	60	10,4	387	67,4

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.14 Casos TBP previamente tratados que pertenecen a grupos de alto riesgo.

Del total de casos previamente tratados con comorbilidad de alto riesgo en el periodo de estudio, se evidencia que en 27 casos (5,3%) hay coinfección TB/VIH dado que la prueba es positiva, en 179 casos (35,4%) la prueba fue negativa y en 300 casos (67,3%) se desconoce el registro serológico de la prueba. Las otras asociaciones con grupos de riesgo mostraron 8 casos (1,6%) con farmacodependencia, 8 casos (1,6%) con desnutrición, 7 casos (1,4%) con diabetes y 5 casos (1%) tienen factores inmunosupresores y tan solo un caso (0,2%) presento EPOC. A nivel general en grupos de alto riesgo la coinfección TB/VIH se encontró con mayor frecuencia en el año 2013 con 8 casos (8,4%). Tabla 5.14-1.

Tabla 5.14-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea en grupos de alto riesgo en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013

Año	Total casos tratados		Desnutrición		Diabetes		EPOC		Farmacodependencia		Factores Inmunosupresores		Resultado de la prueba VIH					
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	Negativo		Positivo		Sin dato	
													n	%	n	%	n	%
2009	103	20,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	29	28,2	3	2,9	71	68,9
2010	130	25,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	65	50,0	8	6,2	57	43,8
2011	96	19,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	43	44,8	6	6,3	47	49,0
2012	82	16,2	2	2,4	5	6,1	0	0,0	3	3,7	2	2,4	29	35,4	2	2,4	51	62,2
2013	95	18,8	6	6,3	2	2,1	1	1,1	5	5,3	3	3,2	13	13,7	8	8,4	74	77,9
Total	506	100	8	1,6	7	1,4	1	0,2	8	1,6	5	1,0	179	35,4	27	5,3	300	59,3

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.15 Casos de TBP nuevos al tratamiento que pertenecen a los grupos vulnerables.

Del total de casos nuevos al tratamiento evaluados con condición de vulnerabilidad en el periodo estudio se evidencia que en 30 casos (5,2%) pertenecen a población en ámbito escolar, 22 casos (3,8%) a población fronteriza, 22 casos (3,8%) habitantes en situación de calle, 13 casos (2,3%) PPL, 7 casos (1,2%) trabajadores del área de salud, 2 casos (0,3%) a personal de albergues geriátricos y tan solo el 2% pertenecen a personal de fuerzas militares. A nivel general en el año 2013 los grupos escolar y habitantes en situación de calle son los que presentan mayor resistencia a FPL. Tabla 5.15-1.

Tabla 5.15-1. Casos de TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con condición de vulnerabilidad en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos nuevos		Viven en albergues geriátricos		Fuerzas militares		Habitantes de calle		Población desplazada		Población en ámbito escolar		Población fronteriza		PPL		Trabajadores en salud	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2009	65	11,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,5
2010	91	15,8	0	0,0	0	0,0	1	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2011	100	17,4	0	0,0	1	1,0	3	3,0	0	0,0	9	9,0	0	0,0	2	2,0	3	3,0
2012	113	19,7	2	1,8	0	0,0	6	5,3	1	0,9	9	8,0	9	8,0	4	3,5	1	0,9
2013	206	35,8	0	0,0	0	0,0	12	5,8	0	0,0	12	5,8	13	6,3	7	3,4	2	1,0
Total	575	100	2	0,3	1	0,2	22	3,8	1	0,2	30	5,2	22	3,8	13	2,3	7	1,2

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.16 Casos de TBP previamente tratados que pertenecen a los grupos vulnerables.

De los 506 casos registrados en previamente tratados con condición de vulnerabilidad en el periodo estudio, se evidencia que 18 casos (3,6%) pertenecen a población en ámbito escolar y 12 casos (2,4%) a habitantes en situación de calle. En cuanto a las condiciones

población fronteriza y PPL informan cada una tan solo el 0,6%, en trabajadores del área de la salud y población desplazada cada uno representa el 0,4%. A nivel general en el año 2013 los grupos correspondientes a población escolar y habitantes en situación de calle, son los que presentan mayor resistencia a los FPL. Tabla 5.16-1.

Tabla 5.16-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con condición de vulnerabilidad en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos tratados		Fuerzas militares		Habitantes de calle		Población desplazada		Población en ámbito escolar		Población fronteriza		PPL		Trabajadores en salud	
	n	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
2009	103	20,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0
2010	130	25,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,8
2011	96	19,0	0	0,0	4	4,2	0	0,0	5	5,2	0	0,0	1	1,0	0	0,0
2012	82	16,2	0	0,0	3	3,7	0	0,0	7	8,5	1	1,2	0	0,0	0	0,0
2013	95	18,8	1	1,1	5	5,3	2	2,1	6	6,3	2	2,1	1	1,1	1	1,1
Total	506	100	1	0,2	12	2,4	2	0,4	18	3,6	3	0,6	3	0,6	2	0,4

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.17 Casos de TBP nuevos al tratamiento con otras condiciones de ingreso.

En cuanto a la condición de ingreso informada en el Formato Único de la Vigilancia de la Resistencia a las Micobacterias, para evaluación de los cultivos mediante PSF antituberculosos en casos nuevos al tratamiento en el periodo, se evidencia que, 29 casos (5%) habían tenido contacto con un caso TB-FR y 27 casos (4,7%) se informaron como TB-FR, 26 casos (4,5%) eran en menores de 15 años; 13 casos (2,3%) contaban con resultado BK(+), 6 casos (1%) reportaban haber tenido contacto con caso TB y 2 casos (0,3%) eran pacientes fallecidos. Tabla 5.1-15.

Tabla 5.17-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con otras condiciones de ingreso en casos nuevos a tratamiento, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos nuevos		Casos por contacto con paciente		Casos por contacto con paciente TB-FR		Muestra pulmonar BK(-)		Muestra pulmonar BK(+)		Muestra pulmonar sin BK		Casos confirmado TB-FR		Casos en menores de 15 años		Cultivos de casos fallecidos por TB	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2009	65	11,3	0	0,0	5	7,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	4	6,2	0	0,0
2010	91	15,8	0	0,0	10	11,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,2	8	8,8	0	0,0
2011	100	17,4	0	0,0	4	4,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0	1	1,0	2	2,0	0	0,0
2012	113	19,7	0	0,0	8	7,1	6	5,3	8	7,1	1	0,9	13	11,5	4	3,5	2	1,8
2013	206	35,8	6	2,9	2	1,0	5	2,4	4	1,9	1	0,5	10	4,9	8	3,9	0	0,0
Total	575	100	6	1,0	29	5,0	11	1,9	13	2,3	2	0,3	27	4,7	26	4,5	2	0,3

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.18 Casos de TBP previamente tratados con otras condiciones de ingreso.

En cuanto a las otras condiciones de ingreso en el periodo para evaluación mediante PSF en casos previamente tratados se observa que 38 casos (7,5%) están bajo el objeto complementar diagnóstico y 6 (1,2%) como caso TB-MDR.

Las otras condiciones relacionadas, representan un bajo porcentaje respecto al grupo evaluado y el año con más frecuencia de informes con la condición prueba para complementar diagnóstico fue 2013 con 27 casos (28,4%). Tabla 5.18-1.

Tabla 5.18-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con otras condiciones de ingreso en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos tratados		Casos por contacto con paciente TB-FR		Muestra pulmonar BK(-)		Muestra pulmonar BK(+)		Muestra pulmonar sin BK		Caso TB MDR		Casos TB-FR		Casos en menores de 15 años		Prueba para complementar diagnóstico	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2009	103	20,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0	0	0,0	2	1,9
2010	130	25,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,8	0	0,0	2	1,5
2011	96	19,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	5,2
2012	82	16,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	6,1	0	0,0	0	0,0	2	2,4
2013	95	18,8	1	1,1	1	1,1	3	3,2	1	1,1	0	0,0	1	1,1	1	1,1	27	28,4
Total	506	100	1	0,2	1	0,2	3	0,6	1	0,2	6	1,2	2	0,4	1	0,2	38	7,5

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.19 Casos de TBP previamente tratados con otras condiciones de ingreso relacionadas al seguimiento del tratamiento.

En los casos inscritos como previamente tratados en el periodo de estudio, se evidencia que las condiciones de ingreso del cultivo relacionadas con el seguimiento del tratamiento; en 145 casos (28,7%) presentaban recaída a la enfermedad, 145 casos (28,7%) fracaso al tratamiento en su mayoría a categoría I, 95 casos (18,8%) con pérdida del seguimiento, 67 casos (13,2%) con sospecha de fracaso y en tan solo el 0,2% se informó pérdida al seguimiento del tratamiento antituberculoso categoría IV.

En general el año con más casos informados con la condición perdida en el seguimiento fue 2010. Tabla 5.19-1.

Tabla 5.19-1. Casos de TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea con otras condiciones de ingreso relacionadas al seguimiento del tratamiento en casos previamente tratados, 2009-2013.

Año	Total casos tratados		Pérdida de seguimiento		Fracasos al tratamiento		Recaída a la enfermedad		Sospecha de fracaso		Tratamiento categoría IV regular o incompleto	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2009	103	20,4	20	19,4	28	27,2	32	31,1	20	19,4	0	0,0
2010	130	25,7	28	21,5	37	28,5	44	33,8	18	13,8	0	0,0
2011	96	19,0	22	22,9	28	29,2	25	26,0	16	16,7	0	0,0
2012	82	16,2	16	19,5	15	18,3	32	39,0	11	13,4	1	1,2
2013	95	18,8	9	9,5	37	38,9	12	12,6	2	2,1	0	0,0
Total	506	100	95	18,8	145	28,7	145	28,7	67	13,2	1	0,2

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.20 Casos de TBP nuevos al tratamiento según edad y sexo.

Al analizar el comportamiento de la resistencia de TBP por grupos de edad y sexo en casos nuevos al tratamiento, se observa que la mayor proporción se encuentran en el grupo de 15 a 44 años con 166 casos (28,9%) del sexo masculino y 124 casos (21,6%) del sexo femenino y la frecuencia más alta de casos TB-FR por año se encuentra en 2013.

En el grupo de menores de 15 años en total se analizaron 26 casos (4,5%), de estos 16 (2,8%) fueron del sexo masculino y 10 (1,7%) femenino. En el grupo de 45 a 64 años 118 casos (20,5%) fueron del sexo masculino y 52 (9%) femenino. En adultos mayores de 65 años 44 casos (7,7%) fueron del sexo masculino y 21 casos (3,7%) corresponden al sexo femenino.

Adicionalmente; también se evidencia que en un total de 24 casos (4,1%) se desconoce la edad. Tabla 5.20-1.

Tabla 5.20-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea distribuidos por edad y sexo en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos nuevos		Menores de 15 años				15 a 44 años				45 a 64 años				Mayor de 65 años				Sin dato de edad			
			F		M		F		M		F		M		F		M		F		M	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2009	65	11,3	4	6,2	0	0,0	14	21,5	22	33,8	2	3,1	17	26,2	1	1,5	4	6,2	1	1,5	0	0,0
2010	91	15,8	3	3,3	5	5,5	21	23,1	22	24,2	19	20,9	14	15,4	2	2,2	4	4,4	0	0,0	1	1,1
2011	100	17,4	2	2,0	0	0,0	26	26,0	28	28,0	7	7,0	20	20,0	3	3,0	8	8,0	5	5,0	1	1,0
2012	113	19,7	3	2,7	1	0,9	22	19,5	37	32,7	5	4,4	27	23,9	3	2,7	10	8,8	2	1,8	3	2,7
2013	206	35,8	4	1,9	4	1,9	41	19,9	57	27,7	19	9,2	40	19,4	12	5,8	18	8,7	6	2,9	5	2,4
Total	575	100	16	2,8	10	1,7	124	21,6	166	28,9	52	9,0	118	20,5	21	3,7	44	7,7	14	2,4	10	1,7

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.21 Casos de TBP previamente tratados según edad y sexo.

La resistencia de TBP por grupos de edad y sexo en casos previamente tratados durante el periodo de estudio muestra que la mayor proporción se encuentra en el grupo de 15 a 44 años con 141 casos (27,9%) del sexo masculino y 116 casos (22,9%) femenino y la frecuencia más alta de casos TB-FR por año se encuentra en 2010.

En el grupo de 45 a 64 años, 132 casos (26,1%) fueron del sexo masculino y en 39 (7,7%) femenino. En adultos mayores de 65 años 41 casos (8,8%) correspondían al sexo masculino y 16 (3,2%) al femenino y en el grupo de menores de 15 años en total se analizaron 7 casos, de estos 4 eran del sexo masculino (0,8%) y 3 femenino (0,6%).

Adicionalmente; también se evidencia que en un total de 10 casos (2%) se desconoce esta información y en 4 casos que representan el 0,8% del total no informaron el sexo.

Tabla 5.21-1.

Tabla 5.21-1. Casos de TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea distribuidos por edad y sexo en casos previamente tratados, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos tratados		Menores de 15 años		15 a 44 años				45 a 64 años				Mayor de 65 años				Sin dato de edad							
			F		M		F		M		F		M		F		M		Sin dato					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	No	%		
2009	103	20,4	0	0,0	0	0,0	25	24,3	32	31,1	6	5,8	26	25,2	4	3,9	9	8,7	1	1,0	0	0,0	0	0,0
2010	130	25,7	2	1,5	1	0,8	33	25,4	35	26,9	14	10,8	30	23,1	5	3,8	10	7,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2011	96	19,0	0	0,0	0	0,0	21	21,9	31	32,3	5	5,2	22	22,9	2	2,1	7	7,3	1	1,0	3	3,1	4	4,2
2012	82	16,2	1	1,2	1	1,2	21	25,6	18	22,0	7	8,5	27	32,9	2	2,4	4	4,9	0	0,0	1	1,2	0	0,0
2013	95	18,8	0	0,0	2	2,1	16	16,8	25	26,3	7	7,4	27	28,4	3	3,2	11	11,6	1	1,1	3	3,2	0	0,0
Total	506	100	3	0,6	4	0,8	116	22,9	141	27,9	39	7,7	132	26,1	16	3,2	41	8,1	3	0,6	7	1,4	4	0,8

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.22 Casos de TBP nuevos al tratamiento según grupo poblacional o pertenencia étnica.

En cuanto a los 575 casos registrados como nuevos al tratamiento se evidencia que la distribución por grupo poblacional o pertenencia étnica, predomina “otros grupos poblacionales” con 127 casos (22,1%), seguido por la clasificación “afrocolombiano” con 37 casos (6,4%) e indígena con 18 casos (3,1%).

Así mismo durante el estudio se observa que 393 casos (68,3%) no contaban con este registro en el formato único y es a partir del año 2012 cuando se empieza a diligenciar esta variable. A nivel general el año 2013 es el que cuenta con mayor información. Tabla 5.22-1.

Tabla 5.22-1. Casos TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea distribuidos por grupo poblacional y pertenencia étnica en casos nuevos al tratamiento, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos nuevos		Otros grupos poblacionales		Afrocolombiano		Indígena		Sin dato	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
2009	65	11,3	1	1,5	0	0,0	0	0,0	64	98,5
2010	91	15,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	91	100,0
2011	100	17,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	100	100,0
2012	113	19,7	30	26,5	14	12,4	10	8,8	59	52,2
2013	206	35,8	96	46,6	23	11,2	8	3,9	79	38,3
Total	575	100	127	22,1	37	6,4	18	3,1	393	68,3

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

5.23 Casos de TBP previamente tratados según grupo poblacional o pertenencia étnica.

En cuanto a la clasificación según grupo poblacional o pertenencia étnica en casos previamente tratados durante el periodo de estudio se evidencia que la clasificación otros grupos poblacionales cuenta con 68 casos (13,4%), afrocolombiano con 18 casos (3,6%), indígena con 11 casos (2,2%) y palanquero con tan solo un caso que corresponde al 0,2%. Así mismo se evidencia en que 408 casos (80,6%) no registraron dicha información en el formato único y es a partir del año 2012 cuando se empieza a diligenciar esta información. A nivel general el año con más registros es 2013. Tabla 5.23-1.

Tabla 5.23-1 Casos de TBP resistentes a fármacos antituberculosos de primera línea distribuidos por grupo poblacional y pertenencia étnica en pacientes previamente tratados, Colombia 2009-2013.

Año	Total casos tratados		Otros grupos poblacionales		Afrocolombiano		Indígena		Palanquero		Sin dato	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
2009	103	20,4	1	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	102	99,0
2010	130	25,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	130	100
2011	96	19,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	96	100
2012	82	16,2	21	25,6	3	3,7	4	4,9	0	0,0	54	65,9
2013	95	18,8	46	48,4	15	15,8	7	7,4	1	1,1	26	27,4
Total	506	100	68	13,4	18	3,6	11	2,2	1	0,2	408	80,6

Fuente: Base de datos INS, LNR grupo Micobacterias.

6. Discusión

La tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor importancia en salud pública en el mundo debido a la circulación de cepas resistentes de *M. tuberculosis* a los fármacos anti tuberculosos, situación que dificulta actualmente el éxito de control de la enfermedad (104).

La farmacorresistencia está dada principalmente por mutaciones presentes de forma natural en las cepas, sin embargo; hay factores del entorno que podrían propiciar la aparición más rápida de la resistencia por una inadecuada toma de la dosis del medicamento y el tiempo de duración del tratamiento (4) (17).

Los resultados del presente trabajo corresponden a un ejercicio académico en el cual se muestra una aproximación del comportamiento de la TB-FR, mas estos no son representativos para la totalidad de casos con resistencia notificados en el país, debido que las diferentes secretarias de salud no envían al LNR del INS la totalidad de casos para evaluación mediante PSF antituberculosos.

Los hallazgos del trabajo y los encontrados en la encuesta nacional realizada en 2004-2005 por Garzón y Colaboradores (16) no son del todo comparativos, dado que estadísticamente la selección de la muestra en la encuesta fue realizada por criterios diferentes a los establecidos en este. Sin embargo los resultados fueron comparados debido a que estos datos constituyen la línea de base y es único trabajo con el que cuenta el país para comparar y hacer aproximaciones de la TB.

En cuanto a los perfiles de resistencia, a diferencia del estudio de Garzón MC y colaboradores (16), en el presente trabajo no se incluyeron los análisis de Mono S, E y Z por razones que fueron explicadas en la metodología (105).

6.1 Discusión de los resultados de TBP resistente a H, R y sus combinaciones mediante PSF antituberculosos en el periodo 2009-2013

6.1.1 Resistencia global de TBP en el periodo de estudio

Los resultados muestran un porcentaje de resistencia global general durante el periodo de 12,2%, Durante el año 2009 el porcentaje de resistencia fue de 18,1% en un total de 929 aislamientos evaluados, de los cuales 168 fueron resistentes a FPL y en 2013 el porcentaje bajó a 10,1% en un total de 2971 aislamientos, de los cuales 301 fueron resistentes. Al aplicar las pruebas de significancia estadística para la comparación de proporciones se encuentra que esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En casos inscritos como nuevos al tratamiento, se evidencia que los cultivos evaluados en promedio representaron el 53,2% de un total de 575 aislados evaluados y en previamente tratados fue de 46,8% de un total de 506 aislados. Al aplicar la prueba de significancia estadística se evidencia diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p < 0,05$).

Los resultados muestran que hay mayor porcentaje de resistencia en casos nuevos con relación a los previamente tratados, información sugiere que los casos nuevos pueden estar relacionados a una posible resistencia primaria y los tratados a una resistencia secundaria.

En el porcentaje de resistencia en casos nuevos al tratamiento, se observa que en el año 2009 se evaluaron 65 casos (38,7%) y en 2013 se aumentaron a 206 casos (68,4%); mientras que en los casos previamente tratados el comportamiento fue diferente, en 2009 eran 103 casos (61,3%) y en 2013 descendieron a 95 casos (31,6%). Estadísticamente estos datos mostraron tener diferencia significativas para los grupos estudio ($p < 0,05$).

Al comparar los resultados de resistencia global de TBP hallados en este estudio (12,21%) con el realizado por Orozco LC y Colaboradores 1992 (n=829 pacientes) el cual identifico una resistencia de 14,1% no muestra diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$) (16).

Los resultados de resistencia global hallados en este trabajo (12,21%) al ser compararlos con el estudio de León IC realizado entre 1999-2000 (n=1087 pacientes) el cual identifico una resistencia global de 15,6% muestra que el porcentaje de resistencia disminuyo. Estos hallazgos que mediante la prueba de diferencia de proporciones son estadísticamente significativos ($p < 0,05$) (16).

6.1.2 Prevalencia de la resistencia global en casos nuevos y previamente tratados

La prevalencia de la resistencia global en casos nuevos al tratamiento fue de 9,01%, y en casos previamente tratados de 20,48%, estas cifras muestran una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p < 0,05$) durante el periodo estudio.

Los resultados de resistencia global hallados en este trabajo indican un descenso en casos nuevos al tratamiento al ser comparados con la encuesta nacional realizada entre 2004–2005 (n=925 pacientes) la cual identifico una resistencia de de 11,8% y en el actual de 9,01%. Estos resultados muestran tener diferencia estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Los hallazgos por perfil en casos nuevos al tratamiento tienen mayor porcentaje de resistencia global para la Mono H(3,42%), TB-MDR(2,90%) y Poli H(2,26%). En previamente tratados el perfil TB-MDR es el que presenta más alto porcentaje de resistencia seguido por la Mono H (4,09%) y la Poli H (3,24). Al aplicar la prueba de significancia estadística se evidencian entre los grupos hay diferencias significativas ($p < 0,05$).

La resistencia global TB-MDR, en el realizados en el 1992 fue de 1,81% y en el estudio de 1999-2000 de 1,5%, pero estos datos no pudieron ser comparados con los resultados actuales para establecer significancias estadísticas porque no se discrimina el número total de casos con perfil multirresistente (15) y es a partir del estudio nacional del año 2004-2005 que se clasifican los casos en nuevos al tratamiento y previamente tratados.

Con relación al estudio nacional de 2004-2005 (16), el comportamiento de la prevalencia de la resistencia global de TB en nuevos al tratamiento muestra una reducción de 2,77 puntos porcentuales y de 23,84 en previamente tratados porque eran 11,78% y 44,32% y en el estudio actual fue 9,01% y 20,48%. Estadísticamente este descenso es significativo ($p < 0,05$).

Al comparar los perfiles con el estudio nacional de 2004-2005 (16), en casos nuevos al tratamiento se evidencia que:

El resultado Mono H fue de 2,27% y en el presente estudio es de 3,42%, lo cual indica un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de 1,15 puntos porcentuales.

El resultado TB-MDR fue de 2,38% y en el presente trabajo es de 2,90%, lo cual aumento 0,52 puntos porcentuales que no representan diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

La Poli H fue de 2,81% y en el presente trabajo es de 2,26%, observándose una disminución de 0,55 puntos porcentuales que no representan diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$).

A diferencia del estudio nacional, en el presente trabajo se hallaron resultados con los perfiles Mono R (0,41%) y Poli R (0,03%). Al aplicar la prueba de significancia estadística se evidencia diferencia estadísticamente significativa solo en el perfil Poli H entre los dos estudios ($p<0,05$).

En casos previamente tratados se evidencia que:

El resultado para el perfil TB-MDR en el estudio nacional fue de 31,44% y en el presente trabajo es de 12,46%, esto muestra un descenso de 18,9 puntos porcentuales los cuales representan de más de la mitad (53,8%) de casos. Esta reducción es estadísticamente significativa mediante la prueba de diferencia de proporciones ($p<0,05$).

La Poli R en el estudio nacional fue de 0,38% y en el presente trabajo no fue hallado este perfil. Este cambio de comportamiento indica diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

La Mono H fue de 1,89% en el estudio nacional y en el presente de 4,09%, lo cual muestra un aumento de 2,2 puntos porcentuales en el porcentaje de resistencia. Al aplicar la prueba de proporciones este aumento no es estadísticamente significativo ($p>0,05$).

La Poli H fue de 4,55% y en el presente trabajo es de 3,24%, observándose una disminución de 1,31 puntos porcentuales que no representan diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$) mediante la prueba de diferencia de proporciones.

En el perfil Mono R en el estudio nacional fue 0,38% y en este fue de 0,69%, esto indica un aumento de 0,31% puntos porcentuales que no son estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

A nivel mundial, el estudio de Bautista P y colaboradores (106) sobre la “Resistencia a fármacos de *M. tuberculosis* aislados en un hospital universitario de Andalucía en el periodo 2001 a 2010” con un $n=650$ cultivos evaluados mediante la tecnología MGIT® 960 detectaron una resistencia de 21,85% en 142 cepas y la TB-MDR fue de 2%. Al comparar estos resultados con los hallazgos de casos nuevos al tratamiento del presente estudio, se evidencia que la resistencia MDR en Colombia es superior 0,9 puntos porcentuales. Lo cual mediante el estadístico para la diferencia de proporciones es estadísticamente significativo este valor ($p < 0,05$).

6.1.3 Tendencia de la resistencia de TBP

En cuanto a la tendencia de la farmacoresistencia, los datos indican en casos nuevos al tratamiento que ha habido un más aumento en el país del perfil Mono H y en promedio el porcentaje de resistencia de este durante el periodo fue de 36,34%.

En casos tratados la TB-MDR, la Mono H y la Poli H fueron los perfiles que presentaron aumento en el porcentaje de resistencia, en promedio el porcentaje de resistencia de estos fue 60,48%, 20,32% y 15,96%.

6.1.4 Resistencia de TBP por perfil

En cuanto a la distribución de casos por perfiles de resistencia en el periodo para casos nuevos al tratamiento, se evidencia que el porcentaje de número de casos evaluados con resistencia fue aumentando dado que en 2009 era de 11,3% y en 2013 fue de 35,8%, esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En la TB-MDR, indica una acenso de 2,4 puntos porcentuales dado que en año 2009 fue de 27,7% y en 2013 de 30,1%, el cual no es significativo ($p > 0,05$).

La Poli H, muestra un descenso significativo ($p < 0,05$) en el porcentaje de resistencia dado que en 2009 fue de 32,3% y en 2013 de 18,9%.

En cuanto a la Mono R se observa que tuvo un aumento gradual en el porcentaje de resistencia dado que en 2009 fue de 4,6% y en 2013 fue 6,3%. El cual no es significativo ($p > 0,05$).

La distribución de casos por perfiles de resistencia en el periodo para casos previamente tratados, muestra que el porcentaje de número de casos evaluados con resistencia tuvo un descenso dado que en 2009 era de 20,4% y en 2013 fue de 18,8%. Al aplicar la prueba de significancia esta reducción no es significativa ($p > 0,05$).

En la TB-MDR, se evidencia que para el año 2009 fue de 65% y en 2013 de 54,7%, esto indica una acenso de 10,3 puntos porcentuales el cual no es significativo ($p > 0,05$).

En cuanto a la Mono H, esta mostro tener un ascenso en el porcentaje de resistencia durante el periodo dado que en el año 2009 fue de 12,6% y en 2013 fue de 24,2% el cual es estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

La Poli H, muestra un descenso en el porcentaje de resistencia de 0,7 puntos porcentuales dado que en 2009 fue de 16,5% y en 2013 de 18,9%. Al aplicar la prueba de significancia este aumento no es significativo ($p>0,05$)

En cuanto a la Mono R se observa que disminuyo gradualmente el porcentaje de resistencia dado que en 2009 fue de 5,8% y en 2013 fue 2,1%. Este descenso no es significativo estadísticamente ($p>0,05$).

En el análisis de significancia estadística en casos nuevos y previamente tratados en el periodo estudio relacionado a los perfiles de resistencia entre las dos categorías: nuevos al tratamiento y previamente tratados, se evidencia que los perfiles Mono H, Poli H y MDR tienen diferencias significativas entre grupos ($p<0,05$).

6.1.5 Resistencia a la combinación de FPL

Al comparar los resultados hallados con el estudio de Garzón y Colaboradores (16), en casos nuevos al tratamiento, se observa que:

Para el perfil TB-MDR, la combinación de fármacos H+R+S+E fue la más frecuente encontrada en el estudio nacional con 12 casos (1,30%) y en el presente estudio se halló en 38 casos (6,6%). En cuanto a la combinación de los fármacos H+R+S fue encontrada en el estudio nacional en 7 (0,76%) casos y en el presente trabajo en 50 casos (8,7%) y la resistencia combinada entre H+R en el estudio nacional se presentó en 3(0,32%) y el este se halló en 45 casos (7,8%).

En cuanto al perfil Poli H informado con mayor frecuencia en el estudio nacional fue H+S con 21 casos (2,27%) y en este estudio igualmente se mostró el mismo comportamiento pero con un total de 128 casos (23,3%).

En el perfil Poli R para el presente estudio la única combinación hallada fue R+S con 2 casos que representan tan solo el 0,3%.

Al comprar los datos de la combinación de fármacos entre los dos estudios por perfil de resistencia no muestran tener diferencias estadísticas significativas ($p>0,05$).

En casos previamente tratados se observa que:

El perfil TB-MDR, la combinación de fármacos más frecuentemente encontrada en el estudio nacional fue H+R+S con 37 casos (14,02%) y en el presente trabajo 87 casos (17,2%). En cuanto a la combinación de fármacos H+R+S+E fue hallada en 32 casos (12,12%) y en el presente trabajo en 68 casos que representaron el 13,4% y la combinación de los fármacos H+R se encontró en 9 casos (3,41%) en el estudio nacional y en este estudio en 86(17%) casos. Al aplicar la prueba de diferencia de proporciones para comparar los resultados de los dos estudios indica que hay diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Para el perfil Poli H con la combinación H+S con 8 casos (3,03%) fue la más frecuente hallada en el estudio nacional y en el presente trabajo fue en 59 casos (11,7%), estos resultados no indican tener alguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos estudios ($p>0,05$).

6.1.6 Resistencia de TBP por entidad territorial.

En cuanto a las entidades territoriales con más aislados de cultivos de TBP resistentes evaluados tanto para casos nuevos al tratamiento como para casos previamente tratados se encuentran: Antioquía, Valle del Cauca, Bogotá D.C, Atlántico, Santander y Norte de Santander. Estos resultados se relacionan con la información del MSPS del año 2012, en la que se evidencia que entre los años 2000 a 2012 estas regiones concentraron más del 50% de la carga de la enfermedad del país, adicionalmente de acuerdo a los informes de SIVIGILA estos departamentos históricamente han reportado casos (15) (107).

Estos resultados serían cuestionables, debido a que algunos departamentos tienen un informe bajo en el reporte de casos y se sugiere indagar si estas secretarías de salud en la realidad estas no cuentan con casos o presentan algunas falencias en el programa que les impide el envío de cultivos para evaluación mediante PSF antituberculosos al LNR del INS.

6.1.7 Resistencia de TBP por grupos de alto riesgo y grupos vulnerables

La coinfección TB/VIH en casos nuevos al tratamiento evaluados en el periodo de estudio fue registrada en 60 casos (10,4%) y en previamente tratados fue en 27 casos (5,3%). Estos resultados hallados al ser comparados entre los dos grupos presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En cuanto a las otras condiciones de alto riesgo como: desnutrición, farmacodependencia, diabetes y EPOC no mostraron tener diferencias estadísticas significativas entre los grupos ($p > 0,05$).

En cuanto a las condiciones de vulnerabilidad, a nivel general para las dos categorías; nuevo al tratamiento y previamente tratados las poblaciones de ámbito escolares y habitantes en situación de calle son los que presentan mayor resistencia, pero estos datos no representan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Entre el grupo de nuevos y previamente tratados se evidencio que la condición PPL si tiene diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

A modo de comparación, en condiciones de vulnerabilidad y alto riesgo el estudio realizado por Fescina PM y Colaboradores (108) en el periodo de abril de 1997 a marzo de 2010 en San José de San Martín con $n = 687$ casos previamente tratados para TB muestra que: el 14% de los casos TB presentaban condición relacionada al tabaquismo, 3,3% neoplasias, 3,3% EPOC y 5,6% asma, 3,3% enfermedades autoinmunes, 3% diabetes, 1,2% insuficiencia renal crónica y el 6,5% coinfección TB/VIH. Al comparar estos datos con los resultados del presente estudio se evidencia que en Colombia estas cifras son inferiores, dado en diabetes la frecuencia fue de 1,4%, EPOC 0,2% y factores inmunosupresores el 1%. Con relación a los resultados TB/VIH entre los dos estudios hay diferencia de 1,2 puntos porcentuales, mostrando ser inferior en Colombia.

En cuanto a casos TB/VIH, el estudio de Villarroel L en Chile (109), muestra tras el análisis de 1661 personas, que a mayor edad y en el sexo masculino es cuando más se presentan los casos con coinfección, situación que se explica dado a la susceptibilidad a la reactivación de la TB L, con progresión a enfermar en la edad adulta es mayor que en los jóvenes por el deterioro en la inmunidad, sin embargo esta información en el presente estudio es muy incompleta y requiere que la RNL del país se mejore en estricto cumplimiento del diligenciado de las variables del formato único de la vigilancia para poder dar cumplimiento a los lineamientos que establecen descartar a todo casos VIH positivo la infección por TB y viceversa.

En la condición ámbito escolar los resultados se relacionan directamente al conjunto de determinantes sociales (grado de convivencia) y las probabilidades de infectarse al estar en agrupaciones dado que un riesgo de desarrollar la TB por contacto es alto, Pero esta clasificación debe ser bien discutida porque además intervienen otros factores que predisponen y no solamente es específica de este grupo, debido a que el ámbito escolar incluye una gran cantidad de población. Esto indica que aún no son suficientemente claras las razones para explicar esta clasificación definida por el PNCT para la vigilancia de la TB. .

Sin embargo es necesario mencionar que los casos evaluados en el estudio no contaron con la totalidad de la información en las variables definidas, enviándose un sesgo de información por falta de registros en el formato único de la vigilancia de la resistencia de las micobacterias por parte de las entidades territoriales en al momento de remitir el cultivo para evaluación mediante PSF al LNR del INS.

Este sesgo hallado, limitó en parte el resultado final de la evaluación en los grupos de riesgo y vulnerables, lo cual hace que estos sean subjetivos y tan solo aproximen a la realidad la condición más registrada (110) (102) (111).

6.1.8 Casos de TBP con otras condiciones de ingreso

En otras condiciones de ingreso durante el periodo; en casos nuevos al tratamiento, se evidencia que el 5% de los casos habían tenido contacto con casos TB-FR, el 4,7% habían sido informados como TB-FR, el 4,5% pertenecían a población menor de 15 años y el 2,3% contaban con resultado BK (+).

En previamente tratados el 7,5% de los casos contaban con condición prueba para complementar diagnóstico y el 1,2% como caso TB-MDR.

En este hallazgo es relevante indagar si la condición “Contacto con caso TB-FR” registrada, el programa realizo la búsqueda de estos o si aún están sin seguimiento. Y en la condición “caso TB-FR” en pacientes nuevos al tratamiento verificar si realmente, estos no cuentan con algún registro por el PNCT.

6.1.9 Condiciones relacionadas al seguimiento del tratamiento

En cuanto a otras condiciones de ingreso relacionadas al seguimiento del tratamiento se observa que:

Los casos con informe “perdidas en el seguimiento” en el estudio nacional fueron 110(41,7%) y en el presente trabajo fueron 95(18,8%).

Las recaídas en el estudio nacional se informaron en 72(27,3%) casos y en el presente trabajo 145 (28,7%).

Los casos con fracaso al tratamiento en el estudio nacional fueron 60(22,7%) y en presente trabajo 145(1,9%).

Estos datos muestran tener significancia estadística ($p < 0.05$) entre los dos estudios en la condición relacionada a la perdida en el seguimiento. Por tanto habría que revisar cuales fueron las condiciones que llevaron a que estos casos fueran perdidos dado que el seguimiento de los casos constituyen una base fundamental para el control de la TB, puesto que a futuro estos poden evolucionar de casos TB-FR a TB-XDR de mal pronóstico (3) (112) (113).

6.1.10 Resistencia de casos TBP según edad y sexo.

Al analizar el comportamiento de la resistencia de TBP por grupos de edad y sexo en casos nuevos al tratamiento como en previamente tratados, se observa que la mayor proporción de casos se encuentran en el grupo de 15 a 44 años y es más frecuente la enfermedad en el sexo masculino.

En casos nuevos al tratamiento, en menores de 15 años en total se analizaron 26 casos (4,5%), de estos 16 (2,8%) fueron del sexo masculino y 10 (1,7%) femenino.

En previamente tratados, los casos menores de 15 años en total fueron 7, de estos 4 eran del sexo masculino (0,8%) y 3 femenino (0,6%).

Con relación a la edad un estudio realizado por Caminero JA (4), demostró que los menores de 5 años y mayores de 65 años son población más vulnerable de padecer la enfermedad por el discreto grado de inmunodeficiencia, las edades entre 6 y 14 tienen menor predisposición de padecerla. En cuanto al sexo la TB en todas las series estudiadas a nivel mundial se encuentra con más frecuencia en varones (60-70%) que en mujeres, este hallazgo es confirmado con los datos de este estudio tanto en casos nuevos como en previamente tratados. Adicionalmente al comparar esta información con el informe global de TB 2013 las personas del sexo masculino son las que más carga de la enfermedad tienen (3).

En un estudio realizado en Colombia por Llerena C y colaboradores en menores de 15 años (114), muestra el comportamiento de la TBP y extrapulmonar entre 2001 a 30 de junio de 2009 con un n=128 pacientes, 66(52%) correspondían a mujeres y 62 (48 %) a hombres, la forma pulmonar se presentó en 89 casos (69,6%) y la coinfección TB/VIH represento para las dos formas el 5,4% y la resistencia Mono H fue de 3,3% y Mono R 1,6%. Al comparar estos resultados con el presente estudio, se observa que el

comportamiento es diferente debido a que se informan con más frecuencia casos del sexo femenino y la Mono H tanto en el grupo de casos nuevos al tratamiento como en previamente tratados en promedio fue de 3,75%. La diferencia en el porcentaje de resistencia para el perfil Mono H entre los dos estudios fue de 0,45 puntos porcentuales.

En otro estudio preliminar de susceptibilidad antimicrobiana realizado por Miranda J y colaboradores en el Caribe colombiano (115), con un n=67 personas con tuberculosis pulmonar Bk (+) y con más de 2 meses de tratamiento mostró que: en 59 casos (88%) la edad más frecuente fue entre 14 y 83 años (media 41.5 años), la resistencia global fue 29.2% (14/48), y la MDR fue 6.7% (3/48). Al comparar estos resultados con el presente estudio se observa un comportamiento similar respecto al grupo de edad, pero en porcentaje de resistencia global es superior en 17 puntos porcentuales y la TB-MDR es más baja.

6.1.11 Resistencia de casos TBP según grupo poblacional o pertenencia étnica.

En cuanto a la pertenencia étnica o grupos poblacional, se evidencia que, otros grupos poblacionales fue informado en 195 casos (18,03%) y en el afrocolombiano 55 casos (5,08%), al comparar estos datos tanto para nuevos y previamente tratados se observa que hay diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,05$)

El grupo indígena, presento en total 29 casos (2,68%) durante el periodo para las dos categorías pero no mostro tener diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$) entre estas.

Estos hallazgos tienen poca relevancia y sirven más para dar orientación del comportamiento del registro de la variable dado que en un total de 801 casos (74,09%) fue omitido el llenado de esta información.

7. Conclusiones y Recomendaciones

7.1 Conclusiones

Con el análisis de resultados realizado en este trabajo se puede concluir que la TBP ha mostrado un descenso en el porcentaje de resistencia global, debido a que en 2009 era de 18,1% y en 2013 llegó a 10,1%.

De los 575 casos inscritos nuevos al tratamiento, la prevalencia de resistencia global a *M. tuberculosis* fue de 9,01% (IC 95%: 8,42%-9,61%) y en los 506 casos previamente tratados fue de 20,48%.

En casos nuevos al tratamiento los perfiles con mayor porcentaje de resistencia fueron la Mono H con un promedio en el periodo de 37,9% y la TB-MDR con 32,2%.

En casos previamente tratados los perfiles con mayor porcentaje de resistencia fueron la TB-MDR con un promedio en el periodo de 60,9% y la Mono H con 20%.

En cuanto a las combinaciones de resistencia de los FPL para TB-MDR y Poli H el comportamiento es similar tanto en nuevos al tratamiento y previamente tratados.

En cuanto a las entidades territoriales con más aislamientos resistentes de TBP evaluados tanto para casos nuevos al tratamiento como para previamente tratados fueron: Antioquía, Valle del Cauca, Bogotá D.C, Atlántico, Santander y Norte de Santander

En casos nuevos y previamente tratados 87 (7,85%) informaron tener informe positivo a la prueba de VIH.

En condición de vulnerabilidad durante el periodo de estudio, se evidencia que para las dos categorías la mayoría de los casos informados pertenecen a grupos en ámbito escolar y población habitante de calle, sin embargo se recomienda hacer una revisión más detallada de la condición escolar dado que no hay suficiente evidencia del porque este grupo es esta considerado bajo esta condición por el PNCT del país.

La condición relacionada a perdida en el seguimiento fue evaluada en 95 casos (18,8%) durante el periodo estudio.

Se determinó en este trabajo que el mayor número de casos se encuentran el grupo de edad entre 15 a 44 años y del sexo masculino, lo cual muestra un comportamiento similar a lo informado el los reportes de la OMS y SIVIGILA.

En cuanto a la pertenencia étnica o grupos poblacional, se evidencia que en el total de la población estudio, otros grupos poblacionales registro 195 casos (18,3%), el afrocolombiano 55 casos (5,08%) y el indígena 29 casos (2,68%) durante el periodo, pero estos resultados pueden ser empleados como orientación del registro de esta variable mas no es representativa para el estudio, dado que es a partir del año 2012 cuando se empezó a diligenciar formato único de la vigilancia de la resistencia de las micobacterias.

En términos del logro de los objetivos de este trabajo se evidencia que el principal sesgo encontrado fue el de perdida de información. Lo cual indica que el cumplimiento de la normatividad en el llenado de las variables del formato único no es lo suficientemente rigurosa para el programa y la RNL.

7.2 Recomendaciones

De acuerdo a los resultados hallados en este trabajo se recomienda seguir los lineamientos establecidos en el sistema de vigilancia y tomar acciones necesarias para que todo caso de TBP pueda contar con resultado de PSF antituberculosos y se le administre de acuerdo a las guías establecidas en el país.

Se requiere que el MSPS haga vigilancia del cumplimiento de las políticas y normas establecidas en la guía de manejo y control de TB en todas las secretarías de salud del país, velar por la articulación del programa en el sistema de salud tanto del sector público y privado y lograr sistematizar la información.

El MSPS debe implementar estrategias que permitan tener un manejo directo de los casos de TB a través de las instituciones públicas (ESE), lo cual permitirá mejorar la búsqueda, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos con TB presentes en el país.

El ministerio debe velar por la consecución de más recursos económicos para fortalecer las actividades que realiza la RNL en diagnóstico, capacitación, vigilancia y seguimiento de los casos.

Verificar en los casos registrados con condición “perdida de seguimiento” cuál fue el cumplimiento en el esquema de tratamiento establecido y las condiciones que llevaron al paciente a evadir la administración del medicamento.

Se debe fortalecer el cumplimiento del lineamiento que establece que todo caso TB debe contar con prueba y resultado de la prueba de VIH, por tanto se recomienda al PNCT y a los sistemas de vigilancia ser más estrictos con el llenado de esta variable.

En casos TB-RF y TB-MDR se recomienda realizar análisis de cohortes periódicas que permitan dirigir acciones para el manejo eficaz de pacientes.

Desde la RNL, se sugiere hacer monitoreo a los departamentos que mostraron bajo informe de casos en este trabajo y poder establecer las causas por las cuales no envían cultivos para evaluación de PSF antituberculosos al LNR.

A las entidades territoriales que presentan un informe elevado de casos se les recomienda establecer un monitoreo estricto para determinar si a estos se les administro el tratamiento completamente y cuántos de ellos evolucionaron de TB-FR a TB-MDR. Adicionalmente debido a la problemática en salud pública y la fácil transmisión de la enfermedad hacer búsqueda activa de contactos y promover la participación comunitaria para la búsqueda activa y atención de la tuberculosis.

Es necesario mejorar el sistema de información establecido en la RNL debido a que durante el análisis se encontraron muchos casos que no contaban con el correcto diligenciamiento de las variables.

Anexos

A. Anexo: Documentos de la Dirección de Relaciones Exteriores – DRE.

Documentos de movilidad nacional como estudiante Universidad Nacional de Colombia - Instituto Nacional de Salud 2014.

B. Anexo: Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis Farmacorresistente. INS, 2014.

Remitirse al documento:

Instituto Nacional de Salud [Internet]. Direcciones. Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Sistema Nacional de Vigilancia - SIVIGILA. Documentación. Protocolos. Tuberculosis farmacorresistente [10 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/líneas-de-accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tuberculosis-Resistente.pdf>

C. Anexo: Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. OPS-MSPS-INS, Colombia 2013.

Remitirse al documento:

Instituto Nacional de Salud [Internet]. Direcciones. Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Lineamientos y documentos. Micobacterias. Lineamientos manejo de tuberculosis farmacorresistente [10 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Lineamientos%20y%20Documentos/Lineamientos%20manejo%20de%20Tuberculosis%20Farmacorresistente.pdf>

D. Anexo: Formato Único de Vigilancia de la Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los Fármacos – Antituberculosos. REG-R01.001.5020-001

Documento del Instituto Nacional de Salud modificado por versión FOR-R01.5320-001 del año 2013

E. Anexo: Formato Único de vigilancia de las micobacterias. FOR-R01.5320-001

Disponible en:

Instituto Nacional de Salud [Internet]. Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Tuberculosis. [10 de octubre de 2014]. Disponible en: <file:///C:/Users/MARGYE/Desktop/DOCUMENTOS%20LISTOS%20TEIS%20TB%202014/Anexo%20C.%20Formato%20%C3%9Anico.pdf>

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Plan Mundial para detener la tuberculosis 2006-2015. In. Geneva; 2006.
2. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública Tuberculosis Frarmaco-rresistente. Bogotá D.C.; 2014.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva; 2013.
4. Caminero J. Guia de tuberculosis para médicos especialistas Paris: Compogravure; 2003.
5. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento de tuberculosis farmacorresistente hasta el periodo epidemiológico VIII, Colombia 2014. Bogotá D.C; 2014.
6. Instituto Nacional de Salud. Lineamiento de vigilancia y control en salud pública 2013. In. Bogotá D.C; 2013.
7. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el control de la tuberculosis en poblaciones privadas de la libertad de América Latina y el Caribe; 2008. p. 38-41.
8. Arráiz N, Bermúdez V, Urdaneta B. Resistencia a Drogas en *M. Tuberculosis*: Bases Moleculares. Scielo. 2005; 24(1): p. 23-31.
9. Vélez H, Borrero J, Restrepo J, Rojas W. Fundamentos de medicina. 5th ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 1996.
10. Morán-López, Lazo Amador. Tuberculosis. Rev Cubana Estomatol. 2001; 38(1): p. 33-51.
11. Murcia MI, Gómez JE, Alvarado F, Bustillo JE, Gómez B, León CI, et al. Prevalencia de Micobacterias en paciente VIH/SIDA positivos en Bogotá D.C. Revista Colombiana de Neumología. 2001; 13: p. 249-261.

- 12.Mendoza A, E. G. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. *Acta Med Per.* 2008; 25(4): p. 236-246.
- 13.Palomino JC, Cardoso S, Rotacco V. Tuberculosis. 2007 from basic science to patient care. 2007; p. 25-45.
- 14.Instituto Nacional de Salud. Informe del evento tuberculosis año 2013. In. Bogotá D.C; 2014. p. 1-27.
- 15.Instituto Nacional de Salud. Informe final de tuberculosis farmacorresistente en Colombia 2013. Bogotá D.C; 2013.
- 16.Garzón M, Angée D, Llerena C, Orjuela D. Vigilancia de la resistencia de tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. *Rev. Biomédica.* 2008;(28): p. 319-26.
- 17.Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. Bogotá D.C; 2013.
- 18.Baguena Caballera MJ. La tuberculosis en la historia. In Colección histórica de ciencias de la salud. Valencia: Fundación Uriach; 1992. p. 1-8.
- 19.Portal Universidad de Sonora. [Online]. [cited 2014 Agosto 13. Available from: Disponible en <http://tesis.uson.mx/digital/tesis/docs/5316/capitulo1.pdf>.
- 20.Lugones Botell M. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* [Online]; 2007 [cited 2014 Junio 19. Available from: Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032007000200007&lng=es.
- 21.Neira-Ramírez J. La tuberculosis a través de la historia. *Rev. Facultad Medicina Humana Universidad Ricardo Palma.* 2004; 1(4): p. 46-48.
- 22.Comstock G. Advances Toward the Conquest of Tuberculosis. *Public Health Reports.* 1980 Setiembre 5; 45(5): p. 444-459.
- 23.Mitchison JD. The Diagnosis and Therapy of Tuberculosis During the Past 100 years. *Respir Crit Care Edición 005.* 2005; 171: p. 699-706.
- 24.Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo del Milenio, informe 2014. Nueva York; 2014.
- 25.Cortes Sierra E. Descripción de técnicas fenotípicas y moleculares para a identificación de *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas en el

- laboratorio clínico. In. Bogotá D.C: Servicio de publicaciones e intercambio científico; Pontificia Universidad Javeriana; 2009. p. 19-29.
- 26.Cercenado E, Cantón. Procedimientos en microbiología clínica, Recomendaciones de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. In Micobacterias. 9th ed.; 2005. p. 6-38.
- 27.Laboratorios Britania S.A. Ziehl Neelsen. [Online].; 2012 [cited 2004 octubre 11. Available from: http://www.britanialab.com/productos/183_inserto_es.pdf.
- 28.Gorocica P, Jimenez Martínez MdC, Garfias Y, COL y. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. 2005; p. 1-12.
- 29.Jawetz M. Microbiología médica. In. Derechos México: Mc Graw Hill; 2010. p. 289-297.
- 30.Abbas K, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 6th ed.: Esevier.
- 31.Chaves D, Sandoval A, Rodríguez. Análisis comparativo de seis genomas del complejo *M. tuberculosis*. Biomédica. 2010; 30: p. 23-31.
- 32.Ministerio de la Protección Social. Guía II, Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. [Online]. Bogotá D.C [cited 2014 agosto 16. Available from: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/libros/guiamps/guias11.pdf>.
- 33.Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de tuberculosis, norma y guía técnica. In.; 2008. p. 20-38.
- 34.Álvarez Sánchez J. Complejo *M. tuberculosis*, Diagnóstico, caracterización molecular e interferencia con el diagnóstico de la tuberculosis Madrid; 2008.
- 35.Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Clinical and Taxonomic Status of Pathogenic Nonpigmented or Late-Pigmenting Rapidly Growing Mycobacteria. Clinical Microbiology Reviews. 2002; 15(4): p. 716–746.
- 36.Kösern CK, Piñero Fernández S, Niemann S, Summers DK. Aplicación de métodos moleculares para la identificación de las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2009 Noviembre; 27(9): p. 496–502.
- 37.Abalos P, Retamal P. Tuberculosis: ¿una zoonosis re-emergente? Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 2004; 23(2): p. 583-594.
- 38.Alcalde Fernández F, Moreno JE, González Martín J, Palacios JJ. Recomendaciones de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Micobacterias. CIMC. 2005;(9): p. 2-9.

39. Sociedad Argentina de Pediatría. Criterios de diagnóstico y tratamiento de tuberculosis pulmonar. Arch argent pediatr. 2002; 2(100): p. 159-178.
40. Ministerio de Salud Dirección de Promoción y Prevención. Guía de atención de la Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar Bogotá D.C; Editores Ltda; 2004.
41. Huaroto L, Espinoza M. Recomendaciones para el control de la transmisión de tuberculosis en hospitales. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2009; 3(26): p. 364-369.
42. Rojas W, Anaya M, Aristizabal B, Cano LE, Lopera D. Inmunología de Rojas. 16th ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 2012.
43. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa, Tuberculosis Nota descriptiva No 104. [Online]: [Acceso 19 mayo de 2014]. Disponible en; marzo 2014 [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>.
44. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis Cuadernillo técnico No 3. 2005; p. 9.
45. Ministerio de la Protección Social. Circular externa 000058 de 2009. Documento Oficial de Estado. República de Colombia.
46. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades CDC. Tuberculosis. [Online]; 2011 [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/risk.htm>.
47. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades CDC, Tuberculosis. [Online]; 2012 [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/default.htm>.
48. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Tuberculosis. [Online]. Bogotá D.C.; 2014 [cited 2014 octubre 5. Available from: http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/pr_o_tuberculosis_2014.pdf.
49. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis Revisión 2013. 2013;: p. 3-5.
50. Organización Mundial de la Salud. Coinfección TB/VIH: Guia Clínica. Washington, D.C; 2003.

51. Organización Mundial de la Salud. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH. Guía para programas nacionales y otros interesados directos. 2012; p. 10-20.
52. Organización Panamericana de la Salud. Casos de Tuberculosis en poblaciones vulnerables y de difícil acceso. [Online]. [cited 2014 mayo 19. Available from: <http://www.paho.org/blogs/esp/?p=1129>.
53. Pere C. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Enferm Infecc Microbiol Clin. Barcelona; 2009;27(8):474–480. .
54. Castillo A. Medicamentos antituberculosos. Rev. Peruana de pediatría. 2004;: p. 52-56.
55. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. Respir Res. 2001; 2:164–8. .
56. Telenti A. Genetics and pulmonary medicine. Genetics of drug resistant tuberculosis. Thorax. 1998; 53:793–7. .
57. Rouse DA, DeVito JA, Li Z, Byer H, Morris SL. Site-directed mutagenesis of the *katG* gene of *Mycobacterium tuberculosis*: Effects on catalase-peroxidase activities and isoniazid resistance. Mol Microbiol. 1996; 22:583–92. .
58. Larsen MH, Vilcheze C, Kremer L, Besra GS, Parsons L. Overexpression of *inhA*, but not *kasA*, confers resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium smegmatis*, *M. bovis* BCG and *M. tuberculosis*. Mol Microbiol. 2002; 46:453–66. .
59. David H. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. Appl Microbiol. 1970; 20:810–14. .
60. Mensa J, Gatell J, Azanza JR, Dominguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana, 17 ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2007. .
61. Morgan M, Kalantri S, Flores L. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases. 2005;5:62–71. .
62. McClure W, Cech CL. On the mechanism of rifampicin inhibition of RNA synthesis. J Biol Chem. 1978; 253:8949–56. .
63. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. Lancet. 1993; 341:647–50. .
64. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. Clin Microbiol Rev. 1995; 8:496–14. .

65. March F, Garriga X, Rodríguez P, Moreno C, Garrigo M. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered from compliant patients with human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1997; 25:104. .
66. Meier A, Sander P, Schaper KJ, Scholz M, Bottger E. Correlation of molecular resistance mechanisms and phenotypic resistance levels in streptomycin resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40:2452–4. .
67. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of embB in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41: 2270–2273. .
68. Belanger A, Besra GS, Ford ME, Mikusova K. The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93:119 19–24.
69. Zimhony O, Vilcheze C, Arai M, Welch JT, Jacobs J. Pyrazinoic acid and its n-propyl ester inhibit fatty acid synthase type I in replicating tubercle bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:752–4. .
70. Raynaud C, Laneelle MA, Senaratne RH, Draper P. Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria: Importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity. *Microbiology*. 1999; 145:1359–67. .
71. Instituto Nacional de Salud. Reseña grupo de micobacterias. [Online]. [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://ins.gov.co:81/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Documents/RESE%C3%91A%20MICOBACTERIAS.pdf>.
72. Ugarte Gil , Ponce Alvarez , Moore DA. Drug susceptibility tests for *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Med Per*. 2008; 3(25): p. 171-175.
73. Organización Mundial de la Salud- Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en la Región de las Américas, Informe regional 2012. Washington, DC; 2013.
74. World Health Organization. Tuberculosis in the Americas Regional Report 2012. Washington, DC; 2013.
75. Instituto Nacional de Salud- Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente, Colombia 2013. In. Bogotá D.C.; 2013. p. 37-155.

76. Orozco LC, Aparicio G, Quintero O, COL y. Resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos. *Biomédica*. 1981; 1(130): p. 1-4.
77. León CI, Sierra C, Naranjo M, Garzón MCyC. Segundo estudio nacional de resistencia primaria de *M. tuberculosis* a las drogas antituberculosas en Colombia. *Rev. Infectio*. 2002;(6): p. 83.
78. United Nations. Universal Declaration of Human Rights. [Online].; 2005 [cited 2014 octubre 13. Available from: <http://www.ohchr.org/EN/UDHR/Pages/Language.aspx?LangID=spn>.
79. Santos Preciado J, Franco Paredes. Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES o DOTS) para tuberculosis en poblaciones con niveles moderados de farmacoresistencia: perspectiva del impacto Internacional. *Rev de investigación clínica*. 2005; 57(3): p. 488-490.
80. Escandón SP. DOTS/TAES Una estrategia de atención para la tuberculosis. Proyecto fortalecer la estrategia alto a la tuberculosis en 46 municipios priorizados. DOTS/TAES Una estrategia de atención para la tuberculosis. Proyecto fortalecer la estrategia alto a la tuberculosis en 46 municipios priorizados del litoral pacífico Colombiano- Fondo Mundial. Financiado por el Fondo Mundial. [Internet tipo presentación]. Barranquilla; 2013. p 1-10. .
81. Organización Mundial de la Salud. Plan Mundial para detener la tuberculosis 2006-2015. In. Geneva; 2006.
82. World Health Organization. Políticas de las actividades conjuntas contra la tuberculosis y la infección por el VIH; 2008. [Internet] Documento resumen. [Acceso 25 junio de 2014]. Disponible en. http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/12%20TB%20HIV%20Collaborative%20Activities%20-%20SPANISH.pdf. .
83. Organización Panamericana de la Salud. Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015. Washington DC, 2006; p. 10-30.
84. Organización Mundial de la Salud. 62a Asamblea Mundial de la Salud 22 de Mayo de 2009. In. Geneva; 2009.
85. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Alto a la TB, Construyendo y mejorando del DOTS para lograr los Objetivos de Desarrollo del Milenio relacionados con la tuberculosis. 2006; p. 5-50.
86. Organización Mundial de la Salud. Global Report Tuberculosis 2011. 2011: p. 12-60.

87. World Health Organization. The Global Plan To Stop TB 2011-2015. 2010.
88. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo del Milenio, Informe de 2013. [Online].; 2013 [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/mdg-report-2013-spanish.pdf>.
89. Ruiz Navarro M. La tuberculosis en los albores del siglo XXI. Rev Esp Salud Pública. 2003;(77): p. 183-187.
90. Ministerio de Protección Social. Plan Estratégico "Colombia Libre de Tuberculosis 2006-2015 para la expansión y fortalecimiento de la Estrategia DOTS/TAS". In. Bogotá D.C.; 2006.
91. Decreto Ley 100 de noviembre 23 de 1993. 1993. Congreso de la Republica de Colombia.
92. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan estratégico Colombia libre de tuberculosis 2010-2015. In. Bogotá D.C.; 2010. p. 16-25.
93. Ministerio de Salud. Resolución Oficial de Estado 412 del 25 de febrero de 2000. República de Colombia. Bogotá D.C. 2000.
94. Decreto Ley 715 del 21 de diciembre de 2001. República de Colombia. Documento Oficial de Estado. 2001.
95. Decreto 272 del 29 de enero 2004. República de Colombia. Documento de Estado. 2004.
96. Ministerio de Salud. Decreto 2323 del junio de 2006. Documento Oficial de Estado. 2006.
97. Ministerio de la Protección Social. Decreto 3518 del 9 de octubre de 2006. Documento Oficial de Estado de la República de Colombia. 2006.
98. Ladino Gil LE. Creencias y prácticas sobre la tuberculosis en un grupo de pacientes y sus familiares de la ciudad de Bogotá, D. C. Una aproximación cualitativa [Tesis Doctoral] Bogotá D.C.: Servicio de publicaciones e intercambio científico de la Universidad Nacional de Colombia; 2011.
99. Ministerio de la Protección Social. Decreto 3039 del 10 de agosto de 2007. 2007. Documento oficial de Estado de la Republica de Colombia.
100. Departamento Nacional de Planeación. Conpes 91 del 14 de marzo de 2005. Documento Oficial de la República de Colombia.
101. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021. In. Bogotá D.C; 2013.

102. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Epidemiología Básica. Segunda edición ed. OMS-OPS, editor. Washington; 2008.
103. Hernández Ávila M, Garrido F, Salazar Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud Pública. 2000; 42(5): p. 438-446.
104. Ollé Goig JE, Sandy R. Pronostico de la tuberculosis pulmonar mono y polirresistente en la ciudad de Santa Cruz. Arch Bronconeumol. 2003; 39(9): p. 382-6.
105. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogorresistente. Geneve; 2006.
106. Bautista Gutiérrez J, Ruiz P, Casal M. Resistencia a fármacos en *M. tuberculosis*. Esp Quimioter. 2013; 26(4): p. 332-336.
107. Vera N, Moreno E. Situación de la TB en Colombia. Marzo 23. Celebración día mundial de la TB. Presentación, Programa Nacional de TB y Lepra; 2014.
108. Fescina M, Membriani E, Limongi L, Putruele A. Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su asociación con comorbilidades en pacientes tratados en un hospital universitario. 2013; 2: p. 64-70.
109. Villarroel L, Rabagliati , Balcells , Karzulovic , Pérez. Tuberculosis en individuos con infección por VIH en Chile: Estudio de prevalencia e impacto sobre la mortalidad. Med Chile. 2008; 136: p. 578-586.
110. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. Bogotá D.C; 2013.
111. Blanco Restrepo JH, Maya Mejía JM. Fundamentos de Salud Pública, Epidemiología básica y principios de investigación. II ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 2006.
112. Llamas González Y, Flores Valdez. Tuberculosis extensivamente resistente a antibióticos (TB-XDR): terapias utilizadas con éxito en la clínica para curar la enfermedad. Rev Investigación clínica. 2013; 65(3): p. 255-262.
113. Ríos Hipólito M, Suárez Nole C, Muñoz Cope D, Gómez M. Factores asociados a recaídas por tuberculosis en Lima Este- Perú. Rev Perú Mex Salud Pública. 2002; 19(1): p. 35-39.
114. Llerena C, Fadul SE, Garzón MC, Mejía G L, Garcia LM. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia. Biomédica. 2010; 30(362): p. 70.

-
115. Estudio preliminar de la susceptibilidad antimicrobiana y variabilidad genética de *Mycobacterium tuberculosis* en un área del Caribe colombiano. Colombia Médica. 2006; 37(4): p. 275-286.

