

Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a quinolonas y fármacos inyectables en el departamento del Atlántico, 2013-2016

Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to quinolone and injectable drugs in Atlántico department, 2013-2016

Fernando Javier Ruíz Martín Leyes¹ <https://orcid.org/0000-0003-4689-046X>

Laura Arzuza Ortega¹ <https://orcid.org/0000-0003-4986-8356>

Marlene Guerra Sarmiento¹ <https://orcid.org/0000-0002-6935-8436>

Carlos Hernando Parga Lozano² <https://orcid.org/0000-0001-5062-5699>

Christian Daniel Calonge-Solano^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-1339-0816>

¹Laboratorio de Salud Pública del Atlántico, Secretaría de Salud del Atlántico, Barranquilla, Colombia.

²Universidad Libre Barranquilla, Facultad Ciencias de la Salud, Programa Medicina. Atlántico, Barranquilla, Colombia.

*Autor para la correspondencia: cristiancalonge38@gmail.com

RESUMEN

Introducción: En el departamento del Atlántico los estudios de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* se han limitado a drogas de segunda línea.

Objetivo: Determinar prevalencia de resistencia a amikacina, kanamicina, capreomicina y ofloxacina en casos de tuberculosis resistente a isoniacida, rifampicina o a ambas drogas, en el periodo 2013 a 2016 en el departamento del Atlántico.

Métodos: Estudio transversal de 194 aislamientos resistentes a isoniacida, rifampicina o ambas, por metodología Genotype MTBDR plus versión 2, enviados al Instituto Nacional de Salud en el periodo 2013 al 2016 para ser confirmados y

procesados para drogas de segunda línea. La proporción de resistencia, se hizo según variables sociodemográficas, clínica y de vigilancia en salud pública.

Resultados: Las comorbilidades frecuentes encontradas fueron desnutrición con el 18,56 %, seguido de infección concomitante VIH-tuberculosis con el 13,40 %. La ofloxacina en casos no tratados obtuvo la mayor resistencia global con el 1,50 % (IC 95 % 0,18-5,33). En los que fueron previamente tratados la resistencia global a capreomicina fue del 8,10 % (IC 95 % 2,7-17,8). En los resistentes a rifampicina, un caso fue extensivamente resistente y dos casos resistentes en los multidrogosresistente.

Conclusiones: Se encontró baja resistencia a fluoroquinolonas y fármacos inyectables en pacientes no tratados resistentes a isoniacida, rifampicina o ambas, que muestra que todavía no constituye un problema mayor en el departamento del Atlántico. Se debe complementar su seguimiento con buen manejo tanto físico como psicológico y un equipo de salud fortalecido que actúe prontamente y ayude a la adherencia del paciente a los tratamientos.

Palabras clave: fluoroquinolonas; isoniacida; rifampicina; tuberculosis farmacorresistente; tuberculosis extensivamente resistente a drogas.

ABSTRACT

Introduction: In Atlántico department, resistance studies of *Mycobacterium tuberculosis* have been limited to second-line drugs.

Objective: Determine prevalence of resistance to amikacin, kanamycin, capreomycin and ofloxacin in cases of tuberculosis resistant to isoniazid, rifampicin or both, in the period 2013 to 2016 in Atlántico department.

Methods: Cross-sectional study of 194 isolations resistant to isoniazid, rifampicin or both, by Genotype MTBDR plus version 2 methodology, that were sent to the National Institute of Health from 2013 to 2016 to be confirmed and processed for second-line drugs. The resistance ratio was made according to sociodemographic, clinical and public health surveillance variables.

Results: The common comorbidities found were malnutrition with 18.56%, followed by concomitant HIV-tuberculosis infection with 13.40%. Ofloxacin in non-treated cases achieved the highest overall resistance with 1.50% (95% CI 0.18-5.33). In those previously treated, global resistance to capreomycin was 8.10% (95% CI 2.7-17.8). In the ones resistant to rifampicin, one case was extensively resistant and two cases were resistant in multi-drugs resistant.

Conclusions: Low resistance to fluoroquinolones and injectable drugs was found in non-treated patients who were resistant to isoniazid, rifampicin or both, showing that it is not yet a major problem in Atlántico department. Its follow-up should be complemented with good physical and psychological management and a strengthened health team that acts promptly and helps the patient adherence to treatments.

Keywords: fluoroquinolones; isoniazid; rifampicin; drug-resistant tuberculosis; extensively drug-resistant tuberculosis.

Recibido: 17/06/2019

Aceptado: 14/02/2020

Introducción

La tuberculosis farmacorresistente (TB/FR) se ha convertido en un importante problema de salud pública debido a su creciente incidencia a nivel mundial, pese a todos los esfuerzos, la tuberculosis (TB) continúa siendo la causa principal de muerte en las personas con asociación tuberculosis-virus de inmunodeficiencia humana (TB/VIH), que influye además en la transmisión de cepas con resistencia a los fármacos antituberculosos.^(1,2,3) La amplificación genética a resistencia es consecuencia de errores humanos cuando durante la monoterapia el consumo de medicamentos es irregular, a pesar de que lo indicado para el tratamiento es la multiterapia, errores en la prescripción médica y no adherencia al tratamiento. Cuando se produce una acumulación secuencial de mutaciones de genes se origina un fenotipo multidrogoresistentes/extensivamente drogoresistentes (MDR/XDR) en el individuo.^(4,5)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2016 hubo 600 000 casos nuevos resistentes a rifampicina (RIF), de los cuales 490 000 eran tuberculosis multidrogoresistentes (TB/MDR). Es importante resaltar que el 47 % de estos casos ocurrieron en la India, China y la Federación de Rusia.^(6,7,8) Según la OMS la TB/MDR representa el 26 % de todos los casos de TB/FR, en lo referente a los casos extensivamente resistentes (TB/XDR) se estimó su presencia para el año 2014 en 105 países.⁽⁹⁾ En la región de las Américas según el “Informe de Tuberculosis de la OMS del 2018”, se reportaba para el año 2017, una tasa de incidencia de TB de 28 por 100 000 habitantes y de TB/MDR de 1,1 por 100 000 habitantes.⁽¹⁰⁾

En Colombia el Instituto Nacional de Salud (INS) informó una tasa de TB en 26,9 casos por 100 000 habitantes para el año 2018; el departamento del Amazonas fue el que mantuvo la tasas más alta del país, con 78,7 por 100 000.⁽¹¹⁾ La situación de TB/MDR muestra que en los últimos siete años en Colombia existen en promedio 110 casos MDR por año, con una tendencia al aumento en la tasa. Sin embargo para el 2018 se evidencia una disminución en la tasa, calculándose en 0,81 por 100 000 habitantes.⁽¹²⁾

En consecuencia, en Colombia varios de los fármacos de segunda línea fueron implementados y estandarizados a partir del año 2009 en el Instituto Nacional de Salud, se confirmaron 37 casos de TB/XDR entre el 2009 y el 2014. Asimismo, se

confirmaron casos con resistencia a quinolonas o fármacos inyectables, lo que sugiere aumentar la cobertura de pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea, para cumplir con los lineamientos nacionales e internacionales que ordenan realizar estas pruebas a todos los casos confirmados resistentes a isoniazida (INH) y a RIF. Además, se deben plantear estrategias para mejorar el sistema de salud, coordinación entre clínicos, microbiólogos y epidemiólogos para dar paso al avance en investigación e innovación científica.^(9,13,14,15,16)

En el departamento del Atlántico los estudios del comportamiento de la TB/FR a medicamentos de segunda línea han sido limitados. El INS estimó una tasa de incidencia de TB en 26,7 por 100 000 habitantes y de TB/MDR en 1,0 por 100 000 habitantes para el 2018.^(11,12) Sin embargo, es necesario determinar el patrón de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a las drogas kanamicina, ofloxacina (OFX), amikacina, y capreomicina en casos de tuberculosis resistente a INH, RIF o a ambas, de las muestras recibidas en el Laboratorio Departamental de Salud Pública para el año 2013-2016, con el propósito de proporcionar información que permita implementar estrategias para el control de la resistencia.

Por lo que el presente estudio tiene como objetivo determinar prevalencia de resistencia a amikacina, kanamicina, capreomicina y ofloxacina en casos de tuberculosis resistente a isoniacida, rifampicina o a ambas drogas, en el periodo 2013 a 2016 en el departamento del Atlántico.

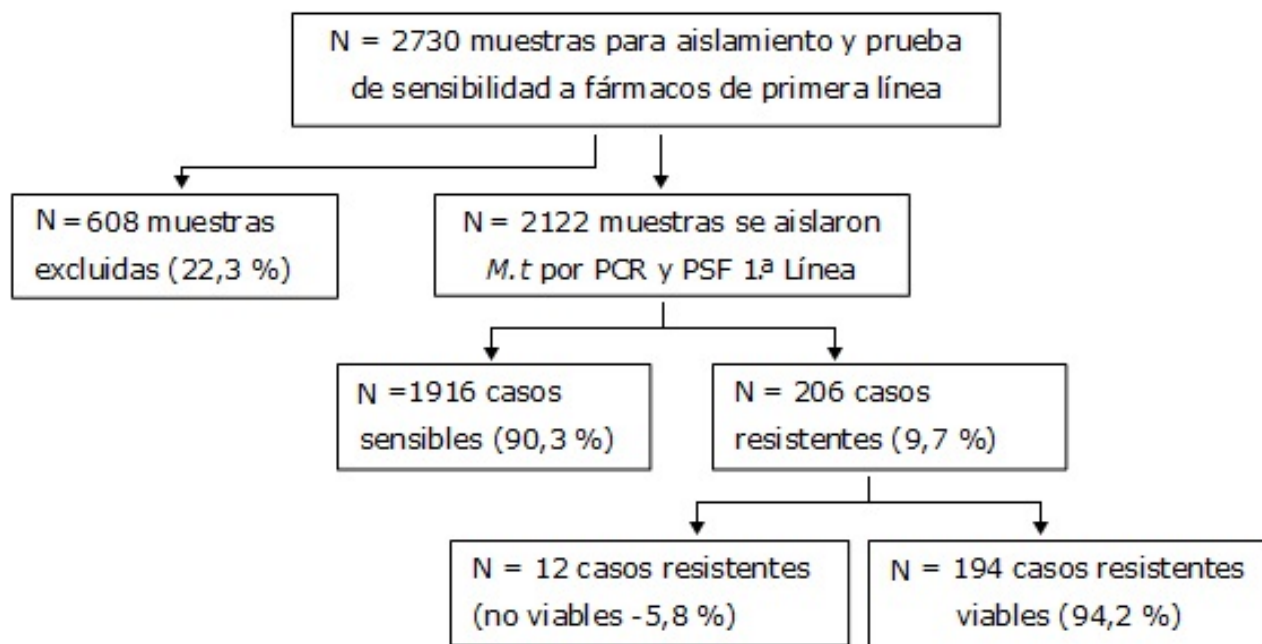
Métodos

Estudio de corte transversal de 194 casos con aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a INH, RIF, o ambas, procedentes del departamento del Atlántico, Colombia, identificados en el periodo comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2016. El departamento del Atlántico para el periodo de estudio diagnosticó un total de 2810 casos de tuberculosis. En consecuencia, y en el marco del cumplimiento del lineamiento del programa de tuberculosis, el Laboratorio departamental de salud pública del Atlántico (LDSPA), recepcionó 2730 muestras de estos casos para la identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y su respectiva prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea.

Se excluyeron 608 muestras por los siguientes motivos: contaminación, no viable el cultivo y pacientes repetidos, quedando 2122 muestras, una por cada paciente diagnosticado. Posteriormente se procedió a la identificación de las muestras y se les realizó prueba de sensibilidad por metodología Genotype MTBDR plus versión

2.^(14,17) De las que resultaron, 1916 aislamientos sensibles y 206 resistentes a fármacos de primera línea. Los 206 aislamientos resistentes fueron enviados al Instituto Nacional de Salud (INS) para la ejecución de pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea, se les anexaron copia del formato único de vigilancia de las micobacterias y del resultado de los patrones de resistencia a INH, RIF o ambos, efectuado por el LDSPA.

De las 206 enviadas, el INS invalidó 12 muestras por no ser viable el cultivo y estar contaminada, quedando en total 194 aislamientos resistentes válidos, los cuales son el objeto de este estudio. Las muestras fueron procesadas con la utilización de la técnica semiautomatizada Bactec MGIT™. (Fig.). De estos casos resistentes, 62 eran casos previamente tratados y 132 nuevos en el tratamiento.



PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa, PSF: Fusión de Dispersión de Punto, M.t: *Mycobacterium tuberculosis*.

Fig. - Flujograma de los casos resistentes.

Análisis de la información

Los datos y las variables sociodemográficas, clínicas y de vigilancia en salud pública se tomaron del formato único de vigilancia de las micobacterias. Esta información fue enviada y diligenciada por las diferentes Instituciones Prestadoras

de Salud (IPS) públicas y privadas, junto con las muestras o aislamientos para confirmación y realización de pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF) antituberculosos de primera línea en el LDSPA. La información incluida fue: sexo, edad, forma clínica de la enfermedad, laboratorio que hacía la remisión, antecedentes de tratamiento con fármacos antituberculosos, condición de ingreso nuevo y previamente tratado, factores de riesgo asociados e información del laboratorio; y de la base de datos de resultados de las pruebas de sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos del Laboratorio Departamental de Salud Pública Atlántico.

Para el análisis de la información en los 23 municipios del departamento del Atlántico, se seleccionaron los municipios donde se encontró resistencia a quinolonas y fármacos inyectables en alguna de sus formas, los cuales fueron Barranquilla capital del Departamento y Soledad. Se clasificaron como resistentes a INH, RIF o como multidrogorresistente (MDR), y si habían recibido tratamiento a medicamentos de segunda línea. El análisis de los datos fue realizado utilizando el software Epi info 7.2.2.6.; se calcularon las proporciones de resistencia a los fármacos, sus combinaciones y la resistencia global con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Se utilizó la prueba de diferencia de proporciones entre la resistencia global para quinolonas y fármacos inyectables de los pacientes no tratados y de los previamente tratados con fármacos de segunda línea, con un intervalo de confianza del 95 % y una significación estadística de $p < 0,05$.

Las variables del estudio fueron clasificadas como sociodemográfica, clínica y de vigilancia en salud pública.

Resultados

El 67,01 % de los pacientes eran de género masculino y el 47,42 % de los casos pertenecían al grupo de edad entre 15-44 años. El 97,94 % (190) correspondieron a tuberculosis pulmonar; el 68,04 % (132 casos) fueron no tratados y el 31,96 % (62 casos) previamente tratados. Se encontró que el 6,19 % (12 pacientes) eran contactos de pacientes con TB/FR. Dentro de las comorbilidades encontradas las más frecuentes eran la desnutrición con 18,56 % (36 casos), seguido de infección concomitante VIH-tuberculosis con 13,40 % (26 casos), farmacodependencia con 2,58 % (5 casos). El 3,61 % (7 casos) eran habitantes de la calle y el 2,06 % (4 casos) eran persona privadas de libertad (Tabla 1).

Tabla 1 - Características sociodemográficas, aspectos clínicos y condiciones de riesgo de los casos de tuberculosis farmacorresistente, año 2013-2016 en el departamento del Atlántico

Variable	Categoría	N = 194	%
Sociodemográficas			
Género	Femenino	64	32,99
	Masculino	130	67,01
Régimen de afiliación	Subsidiado	136	70,01
	contributivo	50	25,77
	No afiliado	7	3,61
	Especial	1	0,52
Grupo edad	Menores 15 años	2	1,04
	14-44 años	92	47,42
	45-65 años	78	40,02
	> 65 años	22	11,34
Antecedentes clínicos TB			
Tipo de TB	Extrapulmonar	4	2,06
	Pulmonar	190	97,94
Condiciones de ingreso al programa	Casos no tratados	132	68,04
	Previamente tratados a fármacos de 2. ^a línea	62	31,96
Condiciones de riesgo	Contacto de paciente con TB/FR	12	6,19
	Desnutrición	36	18,56
	Diabetes	3	1,55
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	1,55
	Farmacodependencias	5	2,58
	Otros factores inmunosupresores	4	2,06
	Virus de inmunodeficiencia humana	26	13,40
	Personal de la salud	3	1,55
	Insuficiencia renal crónica	1	0,51
	Ninguna	113	58,24
	Ninguna	179	92,26
	Población escolar	2	1,03
	Habitantes de calle	7	3,61
	Privados de la libertad	4	2,06
	Fuerzas armadas	1	0,52
	Población desplazada	1	0,52

La resistencia global de *Mycobacterium tuberculosis* a quinolonas y fármacos inyectables en los 132 casos no tratados, en los 4 años estudiados, fue para la OFX de 1,52 % (IC 95 % 0,18-5,33), seguido de amikacina y kanamicina con 0,76 % (IC 95 % 0,02-4,12) y capreomicina que no mostró resistencia global. No se encontraron casos TB/XDR, ni combinaciones entre ellos (Tabla 2).

Resistentes a INH se hallaron 102 casos, 98 (96,1 %) resultaron sensibles a los medicamentos de segunda línea; uno (0,98 %) presentó resistencia a kanamicina, uno (0,98 %) a amikacina, y dos (1,96 %) a OFX. No se presentó resistencia a capreomicina ni resistencia combinada a quinolonas y fármacos inyectables (Tabla 2).

Tabla 2 - Resistencia de *M. tuberculosis* a las quinolonas y fármacos inyectables en los casos de tuberculosis resistente, no tratados con fármacos de segunda línea, año 2013-2016 en el departamento del Atlántico

Casos no tratados					
Perfil de resistencia	Resistentes a isoniacida (N = 102)	Resistentes a Rifampicina (N = 11)	Multidrogorresistente (N = 19)	Total (N = 132)	IC 95 %
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Sensible a quinolonas y fármacos inyectables	98 (96,1)	11 (100)	19 (100)	128 (97)	92,5- 99,2
Resistencia a un medicamento					
Kanamicina	1 (0,98)	0	0	1 (0,76)	0,02-4,12
Amikacina	1 (0,98)	0	0	1(0,76)	0,02-4,12
Capreomicina	0	0	0	0	0
Ofloxacina	2 (1,96)	0	0	2 (1,52)	0,18-5,33
Resistencia global por medicamento					
Resistencia a Kanamicina	1 (0,98)	0	0	1 (0,76)	0,02-4,12
Resistencia a Amikacina	1 (0,98)	0	0	1 (0,76)	0,02-4,12
Resistencia a Capreomicina	0	0	0	0	0
Resistencia a Ofloxacina	2 (1,96)	0	0	2 (1,52)	0,18-5,33

Fuente: Laboratorio de Salud Pública del Atlántico.

En RIF y MDR, el 100 % de los casos fueron sensibles a los medicamentos de segunda línea (Tabla 2 y 3). En los 62 casos reportados en los cuatro años como previamente tratados la resistencia global para la droga kanamicina fue del 4,8 % (IC 95 1,0-13,5), para amikacina del 6,4 % (IC 1,8- 15,7), capreomicina con un 8,1 % (IC 95

% 2,7-17,8) y OFX un 4,8 % (IC 95 % 1,0- 13,5) (Tabla 3). En INH se identificaron 40 casos resistentes, y de estos 39 (97,5 %) fueron sensibles a los medicamentos de segunda línea. Se encontró un único caso (2,5 %) con resistencia a kanamicina. No hubo resistencia combinada a los fármacos evaluados. De los ocho casos resistentes a RIF, uno (12,5 %) presentó una TB/XDR (Tabla 3).

En los 14 casos MDR 9 (64,3 %) fueron sensibles a las drogas evaluadas. Se encontró un caso (7,1 %) resistente a amikacina y dos casos (14,3 %) resistentes a apreomicina. Se detectaron también dos casos (14,3 %) con resistencia a todos los fármacos evaluados (Tabla 2).

Tabla 3 - Resistencia de *M. tuberculosis* a las quinolonas y fármacos inyectables en los casos de tuberculosis resistente, previamente tratados con fármacos de segunda línea, año 2013-2016 en el departamento del Atlántico

Previamente tratados					
Perfil de resistencia	Resistentes a isoniacida (N = 40)	Resistentes a rifampicina (N = 8)	Multidrogorresistente (N = 14)	Total (N = 62)	IC 95 %
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sensible a quinolonas y fármacos inyectables	39 (97,5)	7 (87,5)	9 (64,3)	55 (88,7)	78,1-95,3
Resistencia combinada					
Kanamicina + amikacina + capreomicina + ofloxacina	0	0	2(14,3)	2 (3,2)	0,4-11,8
Amikacina + capreomicina + ofloxacina	0	1(12,5)	0	1 (1,6)	0,04-8,6
Resistencia a un medicamento					
Resistencia amikacina	0	0	1 (7,1)	1 (1,6))	0,04-8,6
Resistencia capreomicina	0	0	2 (14,3)	2 (3,2)	0,4-11,8
Resistencia kanamicina	1 (2,5)	0	0	1 (1,60)	0,04-8,88

Resistencia global por medicamento					
Resistencia kanamicina	1 (2,5)	0	2 (14,3)	3 (4,8)	1,0-13,5
Resistencia amikacina	0	1 (12,5)	3 (21,4)	4 (6,4)	1,8-15,7
Resistencia capreomicina	0	1 (12,5)	4 (28,6)	5 (8,1)	2,7-17,8
Resistencia ofloxacina	0	1 (12,5)	2 (14,3)	3 (4,8)	1,0-13,5

Según condición de ingreso, de las 28 pérdidas en el seguimiento, dos casos (7,1 %) presentaron resistencia a kanamicina, amikacina, capreomicina y OFX; y un caso (3,6 %) a amikacina, capreomicina y OFX. (Tabla 3). En los 10 fracasos, dos de estos (20 %) presentaron resistencia a capreomicina y uno (10 %) a amikacina. En las 16 recaídas solo un caso (6,3 %) fue resistente a kanamicina (Tabla 4).

En sospecha de fracaso no se encontró resistencia a quinolonas y fármacos inyectables (Tabla 4).

Tabla 4 - Resistencia de *M. tuberculosis* según condición de ingreso en previamente tratados en el periodo 2013-2016 en el Departamento del Atlántico

Perfil de resistencia	Resistentes Isoniacida	Resistentes Rifampicina	Multidrogorresistente s	Total	IC 95 %
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Pérdida en el seguimiento					
Número de casos (N)	21	5	2	28	---
Kanamicina más amikacina mas capreomicina mas ofloxacina	0	0	2 (100)	2 (7,1)	0,9-23,5
Amikacina mas capreomicina mas ofloxacina	0	1 (20)	0	1 (3,6)	0,1-18,4
Fracaso					
Número de casos	N = 2	N = 1	N = 7	N = 10	---

Amikacina	0	0	1 (14,3)	1 (10)	0,3-44,5
Capreomicina	0	0	2(28,6)	2(20)	2,5-55,6
Recaída categoría I					
Número de casos	N = 9	N = 2	N = 5	N = 16	---
Resistencia kanamicina	1 (11,1)	0	0	1(6,3)	0,2-30,2
Resistencia global por medicamento					
Resistencia kanamicina	1 (2,5)	0	2 (14,3)	3 (4,8)	1,0-13,5
Resistencia amikacina	0	1 (12,5)	3 (21,4)	4 (6,5)	1,8-15,7
Resistencia capreomicina	0	1 (12,5)	4 (28,6)	5 (8,1)	2,7-17,8
Resistencia ofloxacina	0	1 (12,5)	2 (14,3)	3 (4,8)	1,0-13,5

Fuente: Laboratorio de Salud Pública del Atlántico.

Para el municipio Soledad, entre los 16 resistentes a INH se halló un caso (6,3 %) con resistencia a OFX. En el resto de los municipios no se evidenció resistencia a quinolonas y fármacos inyectables en el periodo 2013-2016 en casos nuevos (Tabla 5).

Tabla 5 - Resistencia de *M. tuberculosis* a las quinolonas y fármacos inyectables en pacientes no tratados con tuberculosis resistente, año 2013-2016

Municipio	Perfil de resistencia	Resistente isoniacida	Resistente rifampicina	Multidrogorresistentes	Total	IC 95 %
		n %	n %	n %	n %	
Barranquilla	Número de casos (N)	73	10	11	94	---
	Sensible quinolonas y fármacos inyectables	70 (95,9)	10 (100)	11 (100)	91 (96,8)	91,0 - 99,3
	Resistentes a una droga					
	Kanamicina	1 (1,4)	0	0	1 (1,1)	0,03-5,8
	Amikacina	1 (1,4)	0	0	1 (1,1)	0,03-5,8
	Capreomicina	0	0	0	0	

	Ofloxacina	1 (1,4)	0	0	1 (1,1)	0,03-5,8	
Resistencia global por medicamento							
	Kanamicina	1 (1,4)	0	0	1 (1,1)	0,03-5,8	
	Amikacina	1 (1,4)	0	0	1 (1,1)	0,03-5,8	
	Capreomicina	0	0	0	0	0,03-5,8	
	Ofloxacina	1 (1,4)	0	0	1 (1,1)	0,03-5,8	
Soledad	Número de casos (N)	16	0	4	20	---	
	Sensible quinolonas y fármacos inyectables	15 (93,8)	0	4 (100)	19 (95,0)	75,1 - 99,9	
	Resistentes a una droga						
		Kanamicina	0	0	0	0	
		Amikacina	0	0	0	0	
		Capreomicina	0	0	0	0	
		Ofloxacina	1 (6,3)	0	0	1 (5,0)	0,13 - 24,9
	Resistencia global por medicamento						
		Kanamicina	0	0	0	0	
		Amikacina	0	0	0	0	
	Capreomicina	0	0	0	0		
	Ofloxacina	1 (6,3)	0	0	1 (5,0)	0,13 - 24,9	

Fuente: Laboratorio de Salud Pública del Atlántico.

En los casos previamente tratados, entre los 30 resistentes a INH en Barranquilla se detectó solo un caso (3,3 %) resistente a kanamicina. En los 8 resistentes a RIF se evidenció también un caso (12,5 %) con resistencia combinada a amikacina, capreomicina y OFX. En los 11 MDR un caso (9,1 %) presentó resistencia a amikacina; dos (18,2 %) resistentes a capreomicina y uno (9,1 %) resistente a quinolonas y fármacos inyectables evaluados (Tabla 6).

En el municipio Soledad solo entre los MDR se observó un caso (50 %) con resistencia a quinolonas y fármacos inyectables evaluados (Tabla 6).

En los municipios restantes del departamento del Atlántico no se detectó resistencia a quinolonas y fármacos inyectables en el periodo 2013-2016.

Tabla 6 - Resistencia de *M. tuberculosis* a las quinolonas y fármacos inyectables en pacientes previamente tratados con tuberculosis resistente año 2013-2016.

Municipio	Perfil de resistencia	Resistente isoniacida	Resistente rifampicina	Multidrogorresistente s	Total	IC 95 %	
		n %	n %	n %	n %		
Barranquilla	Número de casos (N)	30	8	11	49	---	
	Sensible quinolonas y fármacos inyectables	29 (96,7)	7 (87,5)	6 (54,5)	43(87,8)	75,2 -95,4	
	Resistentes a una droga						
	Kanamicina	1 (3,3)	0	0	1 (2,0)	0,05 - 10,9	
	Amikacina	0	0	1 (9,1)	1 (2,0)	0,05 - 10,9	
	Capreomicina	0	0	2 (18,2)	2 (4,1)	0,5 -13.9	
	Ofloxacina	0	0	0	0		
	Resistencia combinada						
	Amikacina + capreomicina + ofloxacina	0	1 (12,5)	0	1(2,0)	0,05 - 10,9	
	Kanamicina + amikacina + capreomicina + ofloxacina.	0	0	1 (9,1)	2(4,1)	0,5 -13.9	
	Resistencia global por medicamento						
	Resistencia kanamicina	1 (3,3)	0	1 (9,1)	2 (4,1)	0,5-13,9	
	Resistencia amikacina	0	1 (12,5)	2 (18,2)	3 (6,1)	1,3-16,9	
	Resistencia capreomicina	0	1 (12,5)	3 (27,3)	4 (8,2)	2,3-19,6	
	Resistencia ofloxacina	0	1 (12,5)	1 (9,1)	2(4,1)	0,5-13,9	
Soledad	Perfil de resistencia	Resistente isoniacida	Resistente rifampicina	Multidrogorresistentes	Total	IC 95 %	

	n %	n %	n %	n %	
Número de casos (N)	6	0	2	8	47,4 - 99,7
Sensible quinolonas y fármacos inyectables	6 (100)	0	1 (50)	7(87,5)	
Resistentes a una droga					
Kanamicina	0	0	0	0	
Amikacina	0	0	0	0	
Capreomicina	0	0	0	0	
Ofloxacina	0	0	0	0	
Resistencia combinada					
Amikacina + capreomicina + ofloxacina	0	0	0	0	
Kanamicina + amikacina + capreomicina + ofloxacina	0	0	1 (50 %)	1 (12,5)	0,32-52,65
Resistencia global					
Resistencia kanamicina	0	0	1	1 (12,5)	0,32-52,65
Resistencia amikacina	0	0	1	1 (12,5)	0,32-52,65
Resistencia capreomicina	0	0	1	1 (12,5)	0,32-52,65
Resistencia ofloxacina	0	0	1	1 (12,5)	0,32-52,65

Fuente: Laboratorio de Salud Pública del Atlántico.

Discusión

En el departamento del Atlántico la información acerca de la prevalencia de la resistencia de *M. Tuberculosis* a las quinolonas y fármacos inyectables, en el periodo 2013-2016 ha sido escasa, por lo que el estudio realizado constituye un aporte para un seguimiento más estricto de la resistencia a dichas drogas. Se pone en evidencia que pacientes con desnutrición y coinfectados con VIH presentan un mayor riesgo de presentar infección por *M. tuberculosis*.

En los pacientes no tratados no se evidencia resistencia combinada a quinolonas y fármacos inyectables ni TB/XDR en el periodo estudiado. Los tres casos encontrados con TB/XDR en previamente tratados constituyen una forma grave en epidemiología y se caracterizan por presentar repetidas pérdidas en el seguimiento en su tratamiento categoría cuatro, que probablemente predispuso a incrementar el uso de las drogas de segunda línea. La tramitología del sistema de salud y algunas veces el compromiso del paciente y del personal de salud, pueden haber influido, también, en estos resultados.⁽¹⁸⁾

En los casos no tratados, los fármacos con mayor resistencia fueron kanamicina, que según los lineamientos para el manejo programático del “Programa Nacional de Tuberculosis” es el aminoglucósido preferente en el manejo de la TB/MDR. Además, a la amikacina, que está contemplada en los tratamientos individualizados y casos especiales, también se encontró resistencia.^(13,19) El encontrar resistencia a quinolonas o a fármacos inyectables en pacientes no tratados como tratados, enciende la alerta generando un supuesto que propone que en el Departamento del Atlántico y especialmente Barranquilla y Soledad no se debe descuidar el seguimiento y adherencia al tratamiento de los pacientes.^(20,21)

En un estudio realizado para estudiar la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en cepas peruanas a drogas de segunda línea en pacientes MDR, año 2004, de un total de 444 pacientes examinados con tuberculosis pulmonar, se obtuvieron 14 cepas resistentes a INH y RIF de pacientes que no habían recibido previamente tratamiento para TB, con resistencia a todos los inyectables en 4 cepas (36,4 %).⁽²²⁾ Lo que difiere con el presente trabajo que en 19 pacientes MDR no se presentó resistencia a quinolonas y fármacos inyectables.

En la investigación de *Llerena* y otros, para los previamente tratados se observó que la resistencia global a kanamicina fue del 27,5 %, a OFX y capreomicina del 21,6 % y amikacina con el 17,6 %. Estas cifras difieren del presente estudio en el cual se encontró una resistencia global más baja a kanamicina y OFX de un 4,8 %, a capreomicina del 8,1 % y a amikacina del 6,5 %.⁽²⁰⁾

Si se revisan los datos de la prevalencia de la resistencia a fluororoquinolonas durante el año 2010 a 2014, *Nafees* y otros en un Hospital de Pakistán encontraron en 243 casos con TB/MDR una alta resistencia a: OFX (52,7 %), amikacina (0,8 %), kanamicina (0,8 %) y capreomicina (1,2 %).⁽²³⁾ Estos datos comparados con la resistencia a OFX en el Atlántico es mucho mayor en los pacientes Pakistaníes. Esto podría deberse a la alta carga de tuberculosis y resistencia a las drogas tanto de primera como segunda línea en ese país que dificulta el control y el manejo de la propagación de sus cepas resistentes.⁽²⁴⁾

En una provincia de Pakistán, *Abdul Ghafoor* y otros estudiaron la prevalencia de MDR en 113 pacientes previamente tratados con resistencia alta a OFX, los que presentaron una tasa del 22,2 %, ⁽²⁵⁾ este dato difiere del presente trabajo, porque evidencia una resistencia mucho más baja a OFX (4,8 %). También se observa que las recaídas y fracasos presentan resistencia a OFX del 23,5 % y 28 %, respectivamente, lo que contrasta con los resultados del presente estudio, en el que no se encontró resistencia a esta droga. Las demás drogas presentan un perfil similar.⁽²⁶⁾

En la investigación realizada entre enero de 2015 y agosto de 2016, en 39 distritos del municipio Chongqing, China, en el cual solo se tuvieron en cuenta los pacientes MDR, se observó que la resistencia global en los 156 pacientes para OFX fue del 42,3 %, ⁽²⁷⁾ muy por encima del actual estudio, en el cual la resistencia global fue del 9,1 %. En las otras drogas la resistencia fue similar en los dos estudios. Sin embargo, se debe mantener una vigilancia estricta en todos los casos resistentes, especialmente porque las quinolonas son una alternativa terapéutica importante en la curación y reducción del tiempo establecido en los esquemas de tratamiento en muchos países, en los que se incluye Colombia.^(24,28)

Se puede concluir que se encontró una baja resistencia a fluoroquinolonas y fármacos inyectables en pacientes no tratados resistentes a INH, RIF o ambas en el Departamento del Atlántico, lo que indica que aún no constituye un problema de gran magnitud en el departamento. Sin embargo, se debe mantener una vigilancia estricta en el comportamiento de la resistencia y debe analizarse de manera periódica para evitar que el uso y manejo inadecuado de la antibioticoterapia disminuya la efectividad farmacológica aumentando los índices de resistencia, que pueda conllevar a un manejo y curación mucho más difícil para el paciente.

En los previamente tratados es importante minimizar la pérdida en el seguimiento, ya que esta fue una de las principales causas de los casos encontrados con TB/XDR en el estudio, lo que probablemente produjo la amplificación y mutación de la cepa. Se debe complementar su seguimiento con un buen manejo tanto físico como psicológico y un equipo de salud fortalecido que actúe rápidamente y ayude a la adherencia del paciente a los tratamientos.

El laboratorio tiene como compromiso continuar con la vigilancia de la resistencia a INH, RIF o ambas y continuar con métodos rápidos por biología molecular para las drogas de segunda línea que permita establecer esquemas acordes con su patrón de resistencia.

Limitaciones del estudio

Debido a las características descriptivas del estudio no ha sido posible establecer asociaciones explicativas de los hallazgos encontrados. Además, se pudo obtener muestras del 97 % de los casos de tuberculosis diagnosticados, ya que hubo casos que no fueron enviados para ser analizados por el LDSPA por muestra deficiente, contaminación o no crecimiento del complejo *M. tuberculosis*.

Agradecimientos

Al Laboratorio de Micobacterias del Laboratorio Departamental de Salud Pública del Atlántico y al Laboratorio de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud.

Referencias bibliográficas

1. Ordóñez S, López F. Tuberculosis en Colombia, de la historia al entendimiento de la enfermedad. MedUNAB. 2014 [acceso 29/02/2018];16(3):127-42. Disponible en:
<https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/download/2084/1872/>
2. Caminero JA, Matteelli A, Lodenkemper R. Tuberculosis: Are we making it incurable? Eur Respir J. 2013;42(1):5-8. DOI: [10.1183/09031936.00206712](https://doi.org/10.1183/09031936.00206712)
3. Mitnick CD, Rodriguez CA, Hatton ML, Brigden G, Cobelens F, Grobusch MP, et al. Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: An Updated Research Agenda. PLoS ONE. 2016;11(5):e0155968 1-10. DOI: [10.1371/journal.pone.0155968](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155968)
4. Vareldzis BP, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. Tuber Lung Dis. 1994 Feb;75(1):1-7. DOI: [10.1016/0962-8479\(94\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90096-5)

5. Zabaleta A, Llerena C. Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016. *Biomédica*. 2019;39(4):707-14. DOI: [10.7705/biomedica.4842](https://doi.org/10.7705/biomedica.4842)
6. Caminero J. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology, risk factor and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 [acceso 29/02/2018];14(4):382-90. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202293>
7. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali, *et al*. Determinantes de la tuberculosis farmacorresistente: análisis de 11 países. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 [acceso 04/01/2018];5(10):887-93. Disponible en: https://www.theunion.org/journals/french/article/ijtld_spanish_december2005.pdf
8. World Health Organization, Global tuberculosis report-2017; Ginebra: WHO; 2017 [acceso 04/01/2018]. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2017>
9. Fadul S. Instituto Nacional de Salud, informe del evento tuberculosis farmacorresistente periodo epidemiológico IX, Colombia. Colombia: INS; 2017. [acceso 04/01/2018]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Info-Evento.aspx>
10. World Health Organization. Global. Tuberculosis Report 2018. Reporte. Geneva: WHO; 2018. [acceso 04/01/2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Salud INd. Informe de evento de Tuberculosis, Colombia, 2018. Bogotá, D.C; 2018.
12. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento Tuberculosis Farmacorresistencia, Colombia, 2018. Bogotá, D.C: Cundinamarca; 2018.
13. Torres C, Awad C, Dennis R, Varón F. Lineamiento para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. Colombia: Minsalud; 2013 p. 1-223. [acceso 04/01/2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/.../lineamientos-tb-farmacorresistente.pdf>
14. Llerena C, Rojas M. Informe de actividades realizadas por la Red Nacional de Laboratorios para la vigilancia de la resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antiuberculosos. Colombia: INS; 2013. [acceso 04/01/2018]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Informe%20vigilancia%20de%20resistencia%20de%20Mycobacterium%20tuberculosis.pdf>

15. Fadul S, López M. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Tuberculosis. Bogotá, Colombia: Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública; 2016. [acceso 01/02/2018]. Disponible en: [https://www.casanare.gov.co/Dependencias/Salud/Normas%20yo%20lineamientos%20TB%20sensible%20TBFR%20TB%20latente/5.%20Protocolo%20de%20vigilancia%20en%20salud%20p%C3%ABlica%20para%20\(Tuberculosis%20sensible\).pdf](https://www.casanare.gov.co/Dependencias/Salud/Normas%20yo%20lineamientos%20TB%20sensible%20TBFR%20TB%20latente/5.%20Protocolo%20de%20vigilancia%20en%20salud%20p%C3%ABlica%20para%20(Tuberculosis%20sensible).pdf)
16. Navas E, Moreno S. Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente. Rev. esp. sanid. Penit. 2010;12(3):91-8. DOI: [10.4321/s1575-06202010000300005](https://doi.org/10.4321/s1575-06202010000300005)
17. Alvis NJ, Carrasquilla M, Jhajaira V, Robledo J, Alvis NR, Hernández JM. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. Biomédica. 2017;37(3)97-407. DOI: [10.7705/biomedica.v37i3.3437](https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3437)
18. Günther G, Van F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, *et al.* Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010-2011. Emerg Infect Dis. 2015;21(3):409-416. DOI: [10.3201/eid2103.141343](https://doi.org/10.3201/eid2103.141343)
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular 001 del 8 de enero de 2013. Lineamientos para el manejo programático de los medicamentos de segunda línea para tuberculosis; 2003. [acceso 01/02/2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-001-2013.pdf>
20. Llerena C, Zabaleta A, Valbuena A, Murcia M. Prevalencia de la resistencia de Mycobacterium tuberculosis a quinolonas y fármacos inyectables en Colombia, 2012-2013. Biomédica 2017;37(1):96-103. DOI: [10.7705/biomedica.v37i2.3204](https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3204)
21. Caminero JA. Likely hood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate national Tuberculosis control programme implementation. Int J Tuberc Lung. 2008 [acceso 05/02/2018];12(8):869-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647445>
22. Barletta F, Zamudio C, Rigouts L, Seas C. Resistencia a drogas de segunda línea en cepas peruanas de Mycobacterium tuberculosis multidrogosresistentes. Rev. perú. med. exp. salud pública 2014 [acceso 08/04/2018];31(4):676-82. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000400009&lng=es
23. Mendoza A, Gotuzzo E. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. Acta Médica Peruana. 2008 [acceso 23/05/2018];25(4):236-46. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96625411>

24. Ahmad N, Javaid A, Sulaiman SAS, Ming LC, Ahmad I, Khan AH. Resistance patterns, prevalence, and predictors of fluoroquinolones resistance in multidrug resistant tuberculosis patients. *Braz J Infect Dis* 2016;20(1). DOI: [10.1016/j.bjid.2015.09.011](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.09.011)
25. Hu Y, Xu L, He YL, Pang Y, Lu N Liu J, *et al.* Prevalence and Molecular Characterization of Second-Line Drugs Resistance among Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in Southwest of China. *BioMed Research International*. 2017;(2017):1-9. DOI: [10.1155/2017/4563826](https://doi.org/10.1155/2017/4563826)
26. Ghafoor A, Mehraj J, Afridi ND, Rafiq Y, Wendl HU, Hasan R. Multidrugresistant Mycobacterium tuberculosis amongst Category I & II failures and Category II relapse patients from Pakistan. *Int J Mycobacteriol*. 2012;1(3):118-23. DOI: [10.1016/j.ijmyco.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2012.07.004)
27. Cremades R, Rodríguez JC, Galiana A, Royo G. Frecuencia de la resistencia a fluoroquinolonas en Mycobacterium tuberculosis en Elche (Alicante). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):337-8. DOI: [10.1016/j.eimc.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.08.004)
28. Coll P. Farmacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(8):474-80. DOI: [10.1016/j.eimc.2009.06.010](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.06.010)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Fernando Javier Ruíz Martín Leyes: conceptualización; investigación; análisis formal; discusión; adquisición de fondos y redacción-borrador original.

Laura Arzuza Orteaga: metodología; curación de datos; análisis formal.

Marlene Guerra Sarmiento: redacción-borrador original; análisis formal.

Carlos Hernando Parga Lozano: redacción-revisión y edición; análisis formal.

Christian Daniel Calonge Solano: redacción-revisión y edición; análisis formal.

Financiación

Este proyecto fue financiado por la Secretaria de Salud Departamental del Atlántico.