

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Hoyos D, Meza R, Forero L, Moreira C, Ferro BE, Pacheco R. Tratamiento para tuberculosis RR/MDR: un análisis comparativo de indicadores programáticos de resultado entre Buenaventura y otros municipios del Valle del Cauca-Colombia.

Biomédica. 2024;44 (3).

Recibido: 30-08-23

Aceptado: 07-06-24

Publicación en línea: 13-06-24

Tratamiento para tuberculosis RR/MDR: un análisis comparativo de indicadores programáticos de resultado entre Buenaventura y otros municipios del Valle del Cauca-Colombia.

Treatment for RR/MDR tuberculosis: a comparative analysis of programmatic outcome indicators between Buenaventura and other municipalities of Valle del Cauca-Colombia

Resultados de tratamiento para tuberculosis multiresistente 2013-2016

Diana Hoyos ¹, Rossi Meza ¹, Liliana Forero ¹, César Moreira ², Beatriz E. Ferro ³, Robinson Pacheco ⁴

¹ Secretaría de Salud del Valle del Cauca, Cali, Colombia

² Berlin School of Public Health, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Alemania

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

⁴ Grupo Interdisciplinario de Investigación en Epidemiología y Salud Pública, Universidad Libre, Cali, Colombia

Correspondencia:

Beatriz E. Ferro, Cl.18 #122-135 Cali, Colombia.

Teléfono: 3155504963

bferro@icesi.edu.co

Contribuciones de los autores:

Diana Hoyos, Rossi Meza y Robinson Pacheco: concepción del estudio, diseño de la metodología, recolección de datos, y redacción del manuscrito. Todos los autores participaron en el análisis e interpretación de datos, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Introducción. El manejo adecuado de la tuberculosis multiresistente es una estrategia priorizada para el control de la tuberculosis en el mundo.

Objetivo. Evaluar diferencias con respecto a características demográficas, clínicas e indicadores programáticos de la cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar RR/MDR de Buenaventura frente a la cohorte de los demás municipios del Valle del Cauca entre 2013-2016.

Materiales y métodos Estudio analítico de cohortes que comparó registros de ≥ 15 años con TB RR/MDR del programa de tuberculosis de Buenaventura (usa ácido para-amino salicílico - PAS) frente a los demás municipios del Valle del Cauca (no usan PAS).

Resultados. Se registraron 99 casos, la mediana de edad fue 40 años (RIC 26-53); en Buenaventura 56% eran mujeres, en los demás municipios predominaron hombres con 67%; 95% tenía aseguramiento en salud. La comorbilidad más frecuente fue diabetes (14%). las reacciones adversas a medicamentos antituberculosis (RAFAS) en Buenaventura fueron 1,3 veces superiores que en los demás municipios (OR 2,3 IC95% 0,9933-5,568; $p=0,04$). En Buenaventura falleció el 5% de los casos frente al 15% reportado en los demás municipios. No hubo fracasos al tratamiento en Buenaventura, pero se reportó 35% de pérdida en el seguimiento. El éxito de tratamiento fue superior en Buenaventura, con 56%.

Conclusión. Un programa fortalecido de Buenaventura presentó mejores resultados programáticos que los demás municipios del Valle del Cauca. El acceso a pruebas moleculares, la disponibilidad de tratamientos acortados y el seguimiento continuo para identificar RAFAS es un derrotero para todos los programas de control.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; terapéutica, programa; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Colombia.

Introduction. Proper management of multi-resistant tuberculosis is a prioritized strategy for the tuberculosis control worldwide.

Objective. To evaluate differences with respect to demographic, clinical characteristics and programmatic indicators of the cohort of patients with confirmed diagnosis of RR/MDR TB from Buenaventura, compared to a cohort of the other municipalities from the state of Valle del Cauca – Colombia, 2013-2016.

Materials and methods. Analytical cohort study that compared records of >15 years of age with RR/MDR TB from Buenaventura tuberculosis program (uses para-aminosalicylic acid -PAS) versus the other municipalities of Valle del Cauca (do not uses PAS).

Results. 99 cases were recorded, the median age was 40 years (IQR 26-53); in Buenaventura 56% were women, in the other municipalities men predominated 67%; 95% had health insurance. The most common comorbidity was diabetes (14%). Adverse Reactions to Antituberculosis Medications (AFR) in Buenaventura were 1.3 times higher than in the other municipalities (OR 2.3 95% CI 0.9933-5.568; p=0.04). In Buenaventura, 5% of the cases died compared to the 15% reported in the other municipalities. There were no treatment failures in Buenaventura, but 35% loss to follow-up was reported. Treatment success was higher in Buenaventura, with 56%.

Conclusion. A strengthened program in Buenaventura presented better programmatic results than the other municipalities of Valle del Cauca. Access to molecular tests, the availability of shortened treatments and continuous monitoring to identify RAFAS is a path forward for all other control programs.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; tuberculosis, multidrug-resistant; therapeutics; program; drug-related side effects and adverse reactions; Colombia.

La detección temprana y tratamiento oportuno de casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR) es una de las actividades priorizada por las estrategias para el control de la tuberculosis en el mundo (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente 3,3% de los casos nuevos con tuberculosis y 18% de los previamente tratados se reportan con tuberculosis resistente a rifampicina (TB RR) o resistente a rifampicina e isoniazida (TB MDR), lo que representa alrededor de 500.000 casos en el mundo. Infortunadamente, sólo la tercera parte accede a tratamiento, con un éxito al terapéutico de 59% (2,3). En Colombia 2,4% de casos nuevos y 14% en previamente tratados son TB MDR y el éxito terapéutico es 45%. El departamento del Valle del Cauca aportó 25% en 2019 y 14% en 2020 de la farmacorresistencia (4) mientras que el puerto de Buenaventura aporta 6% de los casos nuevos, siendo una de las más altas de Latinoamérica (5).

Hasta el 2020, las guías colombianas de atención recomendaban la realización de pruebas de susceptibilidad a fármacos (PSF) prioritariamente en la población de mayor riesgo, y en los casos de TB RR/MDR el inicio de tratamiento estandarizado categoría IV que incluye kanamicina, levofloxacina, etionamida, cicloserina, etambutol y pirazinamida, y de esquemas individualizados acorde a las PSF una vez disponibles (6). En Buenaventura el esquema fue ajustado al perfil de resistencia del municipio, reemplazando kanamicina por capreomicina, y levofloxacina por moxifloxacina, y adicionando ácido para-amino salicílico recomendación del Comité de Evaluación Regional de Casos Especiales de Tuberculosis (CERCET 2011), procurando mayor éxito terapéutico (7). Teniendo en cuenta que la administración de un mayor número de medicamentos, además de representar mayores costos, puede aumentar la

toxicidad, reducir la adherencia y consecuentemente afectar los resultados programáticos. El objetivo de esta investigación fue evaluar las diferencias con respecto a las características demográficas, clínicas y los indicadores programáticos de la cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de TB pulmonar RR/MDR pulmonar de Buenaventura frente a la cohorte de los demás municipios del Valle del Cauca - Colombia en el periodo 2013-2016.

Materiales y métodos

Estudio analítico de cohortes en el que se compararon variables sociodemográficas, clínicas y programáticas de registros de ≥ 15 años con TB RR/MDR del programa de tuberculosis de Buenaventura frente a los demás municipios del departamento del Valle del Cauca.

Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por los registros de casos de TB con perfiles de resistencia RR/MDR, registrados en el programa de control de TB del departamento del Valle del Cauca.

Criterios de selección

Se analizó información de registros que cumplieron criterios de inclusión de ser pacientes con TB pulmonar confirmada, con edad ≥ 15 años y a quienes se les confirmó perfil de resistencia RR/MDR por prueba fenotípica o molecular *GenoType MTBDR plus* para rifampicina e isoniacida (perfil MDR), o prueba molecular GeneXpert MTB/RIF para resistencia a rifampicina (perfil RR) y que iniciaron tratamiento bajo categoría IV entre 2013 y 2016. Si bien es claro que las dos pruebas mencionadas no general resultados iguales, las limitaciones de acceso a otras pruebas durante el tiempo de referencia de este estudio, impedía la confirmación y para los programas el perfil RR se aproximaba al de

MDR para su manejo. Se excluyeron registros que presentaran diferente patrón de resistencia a RR/MDR, aquellos que no tuvieran confirmación bacteriológica de la resistencia o los que no tuvieran información de seguimiento.

Variables y fuentes de información

La información sobre edad, género, régimen de afiliación, comorbilidades y coinfección TB/VIH, uso de ácido paraaminosalicílico (PAS), Reacciones adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFAS), condición de ingreso, presentación al CERCET, tipo de resistencia y métodos diagnósticos, así como los siguientes desenlaces programáticos: fallecido, persona afectada por TB que fallece por cualquier razón antes de iniciar tratamiento o durante el tratamiento; pérdida de seguimiento, persona afectada por TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 1 mes o más; curado, persona con tratamiento completo sin evidencia de fracaso y 3 o más cultivos negativos con intervalo de 30 días en los últimos meses de tratamiento; y tratamiento terminado: persona con tratamiento completo sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de cultivos negativos consecutivos en los últimos meses de tratamiento, fueron extraídas de las fuentes de información “Libro de pacientes Farmacorresistentes del Valle del Cauca”, historias clínicas, tarjetas individuales de tratamiento, reportes del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), actas del CERCET y bases de datos de Laboratorio Departamental de Salud Pública del Valle del Cauca, facilitadas por el Programa de Tuberculosis Departamental del Valle del Cauca.

Análisis estadístico

La información fue recolectada en Microsoft Office Excel® 2016 y analizada con Stata 12 TM (Stata Corp, College Station, TX, USA). Usando estadística

descriptiva, se resumieron las características clínicas, demográficas y programáticas; las variables numéricas se presentan a través de la mediana y los rangos intercuartílicos (RI) y las cualitativas se presentan como proporciones en tablas de frecuencias. Para evaluar diferencias con respecto a las características demográficas y a los indicadores programáticos en la cohorte de Buenaventura frente a la cohorte de los demás municipios del departamento del Valle del Cauca se aplicaron pruebas estadísticas como el Chi2 para comparar proporciones y la prueba de Mann-Whitney para comparar medianas; la significancia estadística se asumió con valores de p inferiores a 0,05. Finalmente, para determinar la magnitud y la dirección de la fuerza de asociación se usó el OR con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Usamos el OR al ser una medida de asociación más versátil que el RR y que con mucha prudencia en su interpretación puede usarse en cualquier diseño, aun en los transversales y en los experimentales; adicionalmente los eventos evaluados presentan una frecuencia menor al 10%, situación en la que las dos medidas dan resultados similares, otra ventaja del uso del OR en este tipo de diseño analítico de cohortes, es que de ser necesario un ajuste multivariado puede modelarse el OR a través de una regresión.

Consideraciones éticas

El estudio fue avalado como una investigación sin riesgo por el Comité de Ética de la Universidad Libre (acta 006-2019).

Resultados

Durante el período de estudio se evidenció algún tipo de resistencia en 310 registros, pero solo 276 fueron incluidos; los demás no ingresaron por ser registros de pacientes con enfermedad extrapulmonar (6; 2,6%), no tener

información de seguimiento (19; 9,0%) o no tener confirmación bacteriológica (9; 4,3%), lo cual representa una potencial baja calidad de los datos. De los 276 incluidos, 177 registros fueron excluidos por las siguientes razones: monoresistencia a Isoniazida (118; 55,9%), monoresistencia a Rifampicina (20; 9,5%), poliresistencia (27; 12,8%) y casos pre XDR (12; 5,7%), quedando un total de 99 registros para el análisis; 39 registros (39,4%) corresponden a pacientes del programa de Buenaventura y 60 (60,6%), a los demás municipios del Valle del Cauca: 46 de Cali, 6 de Palmira, 2 de Tuluá y 1 de Cartago, Guacarí, El Cerrito, Jamundí, Restrepo y Yumbo Con respecto a la condición de ingreso (figura 1).

El comportamiento temporal de los casos de RR/MDR fue estable, excepto para 2015 cuando se observó disminución, principalmente debido a un menor número de casos en la cohorte de Buenaventura, mientras en la cohorte de los demás municipios hubo ligera tendencia al aumento (figura 2).

Las características demográficas y clínicas mostraron que la mediana de edad fue 40 años (RI 26-53), sin diferencias significativas entre Buenaventura (42 años, RI 32-51) y los demás municipios (40 años, RI 26-53); el género femenino predominó en Buenaventura (22/39; 56%), el masculino (40/60; 67%) en los demás municipios. El 5% de los pacientes no se encontraba asegurado. En 45% (45/99) de los registros se documentó al menos una comorbilidad, siendo diabetes la más frecuente con 14% (14/99), seguida de desnutrición con 11% (11/99); Buenaventura aportó seis casos de diabetes y tres de desnutrición, los demás municipios aportaron ocho casos de diabetes y de desnutrición respectivamente. De la totalidad de la cohorte, a 94 pacientes se les realizó asesoría y prueba voluntaria para VIH, cinco ya presentaban

diagnóstico previo. En total, ocho personas viviendo con VIH (8%) fueron ingresados a la cohorte (tres en Buenaventura, cinco en los demás municipios: tres de Cali y dos de Palmira), de los cuales tres fueron diagnosticados de novo con dicha condición; sólo en uno de ellos no se obtuvo información de administración de terapia anti-retroviral (cuadro 1).

En relación a los indicadores programáticos, con la condición de ingreso, de acuerdo con la historia de tratamiento previo para tuberculosis, Buenaventura reportó una mayor proporción de casos nuevos (27/39; 69%); en el resto del departamento la proporción de casos nuevos y previamente tratados fue similar (29/60; 51%). Con referencia al método diagnóstico usado primariamente para la detección de la resistencia, en 32 de los 39 casos registrados en Buenaventura, se usó GeneXpert MTB/RIF (82%) con el cual se identificó el perfil TB RR. En los demás municipios, el método de detección de resistencia más frecuentemente fue GenoType MTBDR plus en 57% (34/60), con el cual se identificó el perfil TB MDR. El tiempo promedio transcurrido desde diagnóstico hasta el inicio de tratamiento de tratamiento fue 37 días en Buenaventura y 72 días en los demás municipios.

Se evidenciaron diferencias con respecto la frecuencia de RAFAS; en Buenaventura fueron más frecuentes que en los demás municipios (OR 2,3 IC95% 0,9933-5,568; $p=0,04$). Otras variables como la valoración por el CERCET (OR 1,952 IC95% 0,5879-7,606; $p=0,275$) y el re ajuste de esquema de medicamentos antituberculosos (OR 2,071 IC95% 0,8653-5,005; $p=0,093$) no fueron significantes, tampoco hubo diferencias en la duración del tratamiento (mediana: 452,69 días para Buenaventura vs 416,11 días para los demás municipios; $p=0,2523$). Sin embargo, 30 de los 31 pacientes que

tuvieron ajustes al tratamiento, fueron presentados al CERCET, de éstos, 16 pacientes (53%) eran de Buenaventura (cuadro 2).

Al comparar las condiciones de egreso se observó una proporción menor de pacientes fallecidos durante el tratamiento en Buenaventura (2/39; 5%) frente a los demás municipios (9/60; 15%). Entre los 11 pacientes fallecidos en tratamiento (mortalidad global 11%), tres eran diabéticos, cuatro registrados con desnutrición y uno con VIH (tabla 3). Igualmente 15 (38%) casos egresaron como pérdida de seguimiento en Buenaventura y 22 (35%) en los demás municipios. El éxito del tratamiento (condición curado o tratamiento terminado) se reportó en 22 casos (56%) en Buenaventura frente a 29 (49%) en los demás municipios). Ninguno de los pacientes fracasó al tratamiento.

Discusión

Este estudio expone la evaluación de las diferencias sociodemográficas, clínicas e indicadores programáticos de pacientes con diagnóstico de TB RR/MDR entre Buenaventura y los demás municipios del departamento del Valle del Cauca. Este agrupamiento se realiza teniendo en cuenta que por decisión administrativa el esquema de tratamiento estandarizado administrado empíricamente a los pacientes con dicha condición en Buenaventura difiere del esquema convencional usado en Colombia.

Entre los pacientes confirmados microbiológicamente con tuberculosis RR/MDR, una proporción importante no fue objeto del seguimiento programático (19/125;15,2%); si bien esta proporción es menor que el estimado 26% para el país en el 2015, denota la necesidad de seguir trabajando en aumentar la disponibilidad de equipos con mayor capacidad para la gestión del monitoreo, seguimiento y evaluación de los casos; como ejemplo, el

seguimiento permite conocer entre otros la conversión bacteriológica, condición que contribuye a determinar la probabilidad de un resultado favorable con la farmacoterapia instaurada y que ha sido asociada a resultados no favorables de tratamiento en cohortes analizadas en Colombia (8) y en otras regiones del mundo (9).

Si bien de manera general, las características sociodemográficas edad y género de estas cohortes no difieren notablemente de las descritas global y localmente en la era de tratamiento de la tuberculosis RR/MDR con esquemas prolongados que incluían inyectables (9,10), aunque vale la pena resaltar que en la cohorte de Buenaventura predominó el género femenino. Tampoco se encontraron proporciones de comorbilidades mayores a las estimadas previamente en la región y en el país (8,10). Sin embargo, dichas comorbilidades han inferido en los resultados programáticos no favorables, en particular en la mortalidad. Estos datos son consistentes con los mostrados en cohortes nacionales y de otras latitudes (8,10,11).

Aunque no es el objetivo de este estudio describir las diferencias en la vigilancia epidemiológica realizada en las dos cohortes pertenecientes a una región con heterogeneidad en la misma, los hallazgos las exponen y encontramos una explicación por la gran diferencia entre las proporciones de pacientes diagnosticados con diferentes metodologías para determinar resistencia y la prevalencia de casos entre pacientes nuevos y previamente tratados.

Ciertamente, ya para el periodo del estudio, la OMS recomendaba la realización sistemática de una prueba rápida molecular para diagnóstico de tuberculosis RR/MDR a pacientes con alto riesgo de farmacorresistencia (12), condición que aplicada en Buenaventura contribuyó al diagnóstico del 82% (32/39), frente a

sólo un 23% (26/43) en el resto de la región, en donde primariamente se diagnosticaron los casos a partir de aislados a los que se les realizaron pruebas fenotípicas (12/60;20,0%) u otras pruebas moleculares (34/60;56,7%).

Otras variaciones en la vigilancia se identificaron a través del comportamiento de notificación que no fue regular durante el periodo del estudio, mostrando diferencias para Buenaventura, en donde disminuyó el número de casos detectados en el 2015, mientras que el resto del departamento mantuvo un constante aumento en todo el periodo. Para el año en mención el Valle del Cauca, un departamento que tradicionalmente contribuía con una proporción no inferior al 20% a los casos nacionales, disminuyó al 15%, probablemente por efecto de la disminución en la vigilancia de la resistencia en Buenaventura. Este hecho evidencia la necesidad de mantener dicha vigilancia con sostenido aumento hacia la universalidad en PSF como era recomendado en dicho periodo por la OMS y fue adaptado por el programa nacional en 2020 (13). De hecho, recientemente se ha encontrado una tendencia al aumento de cobertura de uso de GenXpert en Santiago de Cali en el periodo 2013-2019, con una fidelidad global en realización de la prueba en pacientes con riesgo de multirresistencia del 46,8%, lo que efectivamente ha contribuido al aumento de casos tuberculosis RR/MDR detectados en dicha ciudad (14). No encontramos reportes de esta tendencia en Buenaventura o en el resto del departamento para dicho periodo, lo que evidencia la necesidad de realizar estudios que contribuyan al conocimiento de los resultados de la implementación de estas medidas de vigilancia de la farmacoresistencia y su impacto en el control de la tuberculosis en diferentes entornos.

Uno de los intereses de este estudio fue evaluar si la frecuencia de RAFAS en Buenaventura eran más frecuentes en comparación con el resto de municipios del Valle del Cauca y si esta diferencia también se observaba en desenlaces programáticos como la pérdida en el seguimiento en los grupos comparados. Nuestros hallazgos demostraron que, con un valor de $p=0.04$, la frecuencia de Rafas fue significativamente mayor en Buenaventura, aunque la fuerza de asociación reportó un OR de 2,3 (IC95% 0.9933-5.568) el límite inferior del intervalo de confianza se aproximó al valor nulo diluyendo la asociación posiblemente por el efecto del tamaño de la muestra. Esta asociación, aunque leve, puede ser explicada por el uso combinado de Etionamida y PAS que hace parte del esquema de Buenaventura y que en otros estudios de la región previos al tiempo de análisis de las presentes cohortes ya asociaban estos medicamentos a mayores RAFAS, principalmente de índole gastrointestinal, y a mayor chance de pérdida de seguimiento (15), hallazgo reportado con respecto al PAS en un metaanálisis reciente (16). Sin embargo, la pérdida de seguimiento, que globalmente fue de 36,4% (36/99), sólo fue ligeramente mayor en Buenaventura (15/39; 38,5%) con respecto al resto del departamento (21/60; 35%). En tanto, sólo el uso de un número mayor de medicamentos y mayor probabilidad de efectos adversos, especialmente gastrointestinales, no explica la elevada tasa de pérdida de seguimiento observada. De hecho, entre los 36 pacientes que abandonaron la terapia, en 13 se reportaron efectos adversos, 8 de los mismos de índole gastrointestinal, sin embargo, sólo tres eran de Buenaventura, justo el municipio con mayor reporte de efectos adversos, pero también el municipio con mayor proporción de casos objeto de monitoreo y gestión del tratamiento por parte del CERCET. El estudio no

dispone de información suficiente para explicar el impacto de dicho comité en la prevención de posibles pérdida de seguimiento asociado al reporte oportuno y manejo de eventos adversos, pero el que casi la totalidad de los cambios en la terapia registrados fueran realizados por dicho comité y una mayor proporción de los casos de Buenaventura fueron objeto de dichos ajustes, denota su potencial impacto y su contribución a un mejor registro en el monitoreo y seguimiento de los casos, el cual consideramos debe ser evaluado, socializado y eventualmente replicado en otros lugares.

En el mundo se ha descrito una mayor proporción de pérdida de seguimiento en pacientes con comorbilidades al compararse con las cohortes de pacientes sin comorbilidades (17). En nuestro caso fue evidente entre personas que viven con VIH, en quienes fue mucho mayor (4/8; 50%), como se ha descrito en cohortes de la región de las Américas (15,18) más no así entre pacientes con DM en los cuales las proporciones fueron similares a la cohorte general (5/14;35,7%). Otras cohortes analizadas en el país y las Américas han encontrado elevadas tasas de pérdida de seguimiento en personas que viven con VIH y en personas farmacodependientes, pero con proporciones globales más bajas en comparación con las analizadas en el Valle del Cauca (8,18). La información registrada no permite la evaluación de componentes psicosociales asociados a la pérdida de seguimiento, aspecto muy relevante a la hora de realizar futuros análisis de cohortes dado que otros estudios han identificado la necesidad de intervenir los determinantes sociales para el control de la tuberculosis en la región y específicamente aquellos asociados a la adherencia al tratamiento (19), tal como recomienda actualmente OMS al promover un cuidado centrado en el paciente (1,2).

Entre los pacientes que no se registró pérdida de seguimiento, en Buenaventura se registraron mayores proporciones de resultados favorables (22/39; 56,4%) en comparación con el conjunto de los demás municipios (29/60; 48,3%), pero las diferencias no fueron significantes. Esta proporción es también mayor a lo reportado a nivel nacional, que en el mismo periodo fue de 52% en tuberculosis MDR (10), y similar al éxito de tratamiento reportado en las Américas en 2015 (20). La tendencia a favor de Buenaventura de presentar mejores resultados en cifras absolutas puede explicarse por el efecto de una mayor disponibilidad de herramientas diagnósticas moleculares durante el periodo analizado, favoreciendo un diagnóstico más temprano e ingreso a terapia para tuberculosis RR/MDR tal como se ha encontrado en revisiones sistemáticas y metaanálisis (21,22); en los demás municipios, no se realizaba sistemáticamente una proporción de pruebas moleculares comparable con Buenaventura. Un hallazgo que refuerza esta premisa fue el menor tiempo transcurrido entre la realización de la prueba de susceptibilidad a fármacos y el inicio del tratamiento, (37 vs 75 días) cuando se comparó con los otros municipios. Adicionalmente, dado el conocimiento previo de patrones de resistencia,(5,23) en Buenaventura se ajustó el esquema de tratamiento ante la mayor probabilidad de resistencia a fármacos de segunda línea contenidos en el esquema IV, como Kanamicina y Levofloxacina, resistencia que no fue evidenciada a través de pruebas de susceptibilidad fenotípicas dado que 69% (27/39) de los casos TB MDR/RR no disponían de PSF para estos medicamentos, es posible en tanto que los cambios en el esquema pudiesen tener un potencial beneficio para prevenir amplificación y contribuir en la obtención de los resultados de tratamiento descritos. Los cambios

farmacológicos introducidos entre pacientes de dicha cohorte incluyeron medicamentos que posteriormente demostraron mejores resultados terapéuticos en un metaanálisis (24). A su vez, los elementos descritos pueden haber contribuido igualmente a la ausencia de fracasos entre los casos ingresados a terapia en Buenaventura, y a que la mortalidad entre los mismos (2/39; 5,1%) fuera inferior a las proporciones encontradas en el resto del departamento (9/60;15%) y la estimada de 13% en el país para entonces (25). En años recientes el manejo farmacológico de la tuberculosis MDR/RR ha cambiado y tanto la OMS como la OPS, promueven la incorporación esquemas de tratamiento con medicamentos que ahora reportan menor toxicidad,(16,26) permiten acortar la terapia (27), y resultan subsecuentemente menos costosos. De modo entonces que estos esquemas podrían mejorar la adherencia de pacientes y programas al mismo y obtener mayores proporciones de resultados favorables. Desde 2019 se recomienda la implementación de regímenes con medicamentos 100% orales, que recientemente fueron acortados; no obstante este tipo de esquema corto está condicionado a pacientes nuevos, no expuestos a medicamentos de segunda línea y sin resistencia confirmada a fluoroquinolonas (27). Todo esto representa el gran reto de implementar dichas pruebas entre pacientes diagnosticados con resistencia a fármacos de primera línea. En Colombia, basado en las recomendaciones de la OMS, el Programa Nacional de Control de Tuberculosis emitió y está en proceso de incorporar los nuevos lineamientos para el manejo terapéutico de los casos Tuberculosis MDR/RR. La implementación del esquema corto completamente oral trae consigo dos claras ventajas para la región en términos de mejorar los resultados de tratamiento descritos. Una con una posible mayor adherencia al

tratamiento relacionada a la menor cantidad de medicamentos y de toxicidad asociada a los mismos; y la otra con mayor eficacia dado que la bedaquilina no se ha usado antes en la región y con pocas excepciones el linezolid y la clofazimina, en tanto la probabilidad de su resistencia es muy baja disminuyendo cualquier riesgo de amplificación mientras se dispone de la PSF. Más recientemente, OMS ha recomendado el uso de esquemas de seis meses para el tratamiento de tuberculosis MDR/RR. Su futura implementación en el programa departamental traería consigo beneficios adicionales en la terminación del tratamiento. Sin embargo, la introducción de nuevos esquemas y medicamentos requiere la preparación adecuada de la red de servicios para optimizar su uso y contribuir al control adecuado la tuberculosis MDR/RR en la región, así como el revisar las lecciones aprendidas.

Los hallazgos de esta investigación muestran las diferencias programáticas relacionadas a los esquemas de tratamiento para el manejo de casos tuberculosis MDR/RR en los Programas de Control Departamental de tuberculosis del Valle del Cauca y el Distrito de Buenaventura, y sirven como línea de base para la conducción de otras investigaciones operativas que permitan generar la evidencia necesaria para la toma de decisiones programáticas frente al diagnóstico, seguimiento y tratamiento necesarios para optimizar las medidas de prevención y control de la Tuberculosis MDR y las potenciales debilidades y fortalezas para la implementación de las actuales recomendaciones en términos de vigilancia de la farmacorresistencia y su control farmacológico hechas por OMS y adaptadas recientemente por el programa nacional (13). El estudio de alguna forma evidenció debilidades en la vigilancia de la farmacorresistencia por su heterogeneidad, que demandan la

identificación de cómo se realiza el diagnóstico de tuberculosis y su confirmación bacteriológica, y cómo ello afecta los resultados programáticos, de manera que el programa regional pueda enfocar sus esfuerzos para la identificación temprana de farmacorresistencia entre todos los pacientes ingresados al mismo y su direccionamiento hacia la mejor terapia farmacológica disponible. Dada la fortaleza de disponer de una red diagnóstica que dispone de pruebas moleculares y convencionales para el diagnóstico de la resistencia, se debe avanzar en el uso de algoritmos que favorezcan la universalidad de las pruebas entre los pacientes ingresados para tratamiento al programa control de tuberculosis.

Este estudio presenta varias limitaciones: a. Es un análisis de registros históricos de fuentes secundarias. Por lo anterior, el carácter retrospectivo de los datos puede comprometer la calidad de la información y representar un subregistro principalmente en los RAFAS y seguimientos bacteriológicos, debido a que las tarjetas de tratamiento categoría IV en su gran mayoría fueron físicas y diligenciadas de manera manual por el personal de atención, quienes no realizaban la totalidad de los registros (probablemente por la complejidad y extensión del formato). b. El alcance de este estudio no permite determinar factores asociados a los resultados favorables, ni se hizo un análisis diferencial por historia de tratamiento, tipo de prueba diagnóstica de la condición resistente, ni por cada medicamento. c. No se realizó un cálculo de tamaño de muestra, dado que se incluyeron todos los registros disponibles, por lo tanto, los resultados brindan un panorama real del comportamiento del evento, pero el limitado número de los registros disponibles representa intervalos de confianza amplios que pueden comprometer la precisión de los datos. d.

Siendo un estudio de cohorte retrospectiva, no se utilizó como medida de asociación el RR sino el OR, por considerar que es más versátil que el RR y que con una adecuada interpretación puede usarse en cualquier diseño; además para eventos como la tuberculosis multirresistente en este escenario con una frecuencia menor al 10%, los resultados con ambas medidas pueden ser similares, y de requerirse un ajuste multivariado, el OR se puede modelar con regresión logística, lo que no permite el RR.

Finalmente, el estudio permite concluir que, en un mismo programa departamental de control de TB, como el del Valle del Cauca, se presentan algunas diferencias demográficas, clínicas y de desenlaces programáticos que ameritan abordajes diferenciales, toda vez que la tuberculosis farmacorresistente continúa siendo un obstáculo para el control de la tuberculosis en el Valle del Cauca y en el ahora distrito de Buenaventura: la identificación temprana y el óptimo manejo integral de casos con multirresistencia debe seguir siendo parte de sus prioridades. De otro lado, se evidenció que, aunque el esquema de tratamiento de Buenaventura representaba una tendencia a presentar mayor proporción de RAFAS, cuando se cuenta con un programa fortalecido, que hace seguimiento permanente a los pacientes, apoyado por el acceso a pruebas diagnósticas y a comités de expertos como el CERCET, los resultados son mejores, lo que refuerza la importancia de las estrategias mencionadas como un derrotero para todos los programas de control de tuberculosis.

A manera de recomendación, a pesar de describirse resultados de tratamiento favorables comparables con el nivel nacional y regional, las elevadas tasas de pérdida de seguimiento disminuyen ostensiblemente la probabilidad que los

resultados sean mejores. La tuberculosis continúa siendo un problema social que requiere un abordaje integral.

Agradecimientos

Agradecemos al Programa de Control de Tuberculosis de la Secretaría Departamental de Salud del Valle del Cauca.

Conflictos de interés

Los autores no presentan conflicto de intereses.

Financiamiento

Investigación autofinanciada

Referencias

1. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva: WHO; 2015. Fecha de consulta: incluir día, mes y año. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/implementing-the-end-tb-strategy>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO; 2021. Fecha de consulta: incluir día, mes y año. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/implementing-the-end-tb-strategy><https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
3. World Health Organization. TB country, regional and global profiles 2021. Fecha de consulta: incluir día, mes y año. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22EN%22&entity_type=%22group%22&group_code=%22global%22
4. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Informe de evento Tuberculosis 2021. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2021.

5. Villegas SL, Ferro BE, Perez-Velez CM, Moreira CA, Forero L, Martinez E, et al. High initial multidrug-resistant tuberculosis rate in Buenaventura, Colombia: a public-private initiative. *Eur Respir J.* 2012;40:1569-72.
<https://doi.org/10.18046/EUI/ee.1.2021>
6. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan estratégico. Colombia libre de Tuberculosis 2010-2015. Para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2009.
7. Secretaría Departamental de Salud del Valle. Acta Comité de Evaluación Regional de Casos Especiales de Tuberculosis (CERCET). Cali: Alcaldía de Cali; 2011.
8. Tobon A, Rueda J, Caceres DH, Mejia GI, Zapata EM, Montes F, et al. Adverse treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis go beyond the microbe-drug interaction: Results of a multiple correspondence analysis. *Biomedica.* 2020;40:616-25. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5072>
9. Chaves Torres NM, Quijano Rodriguez JJ, Porras Andrade PS, Arriaga MB, Netto EM. Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0226507.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226507>
10. Chaves-Torres NM, Fadul S, Patino J, Netto E. Factors associated with unfavorable treatment outcomes in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in Colombia 2013-2015: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2021;16:e0249565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249565>
11. Puerto Castro GM, Montes Zuluaga FN, Alcalde-Rabanal JE, Perez F. Patient- and provider-related factors in the success of multidrug-resistant

tuberculosis treatment in Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2021;45:e74.

<https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.74>

12. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy statement 2011. Fecha de consulta: incluir día, mes y año. Disponible en:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44586>

13. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2020.

14. Agredo F, Osorio L. Coverage and fidelity of the Xpert MTB/RIF implementation in a high-burden area for pulmonary tuberculosis in Colombia. Biomedica. 2020;40:626-40. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5272>

15. Palmero D, Cruz V, Museli T, Pavlovsky H, Fernandez J, Waisman J. Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis. Medicina (B Aires). 2010;70:427-33.

16. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020;8:383-94. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3)

17. Walker IF, Shi O, Hicks JP, Elsey H, Wei X, Menzies D, et al. Analysis of loss to follow-up in 4099 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients. Eur Respir J. 2019;54. <https://doi.org/10.1183/13993003.00353-2018>

18. Bhering M, Duarte R, Kritski A. Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil,

2000-2016. PLoS One. 2019;14:e0218299.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218299>

19. Mateus-Solarte JC, Carvajal-Barona R. Factors predictive of adherence to tuberculosis treatment, Valle del Cauca, Colombia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:520-6.

20. PAHO. Tuberculosis in the Americas, 2018. Washington, D.C.: PAHO; 2018. Fecha de consulta: incluir día, mes y año. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/10665.2/49510>.

21. Haraka F, Kakolwa M, Schumacher SG, Nathavitharana RR, Denkinger CM, Gagneux S, et al. Impact of the diagnostic test Xpert MTB/RIF on patient outcomes for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD012972. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012972.pub2>

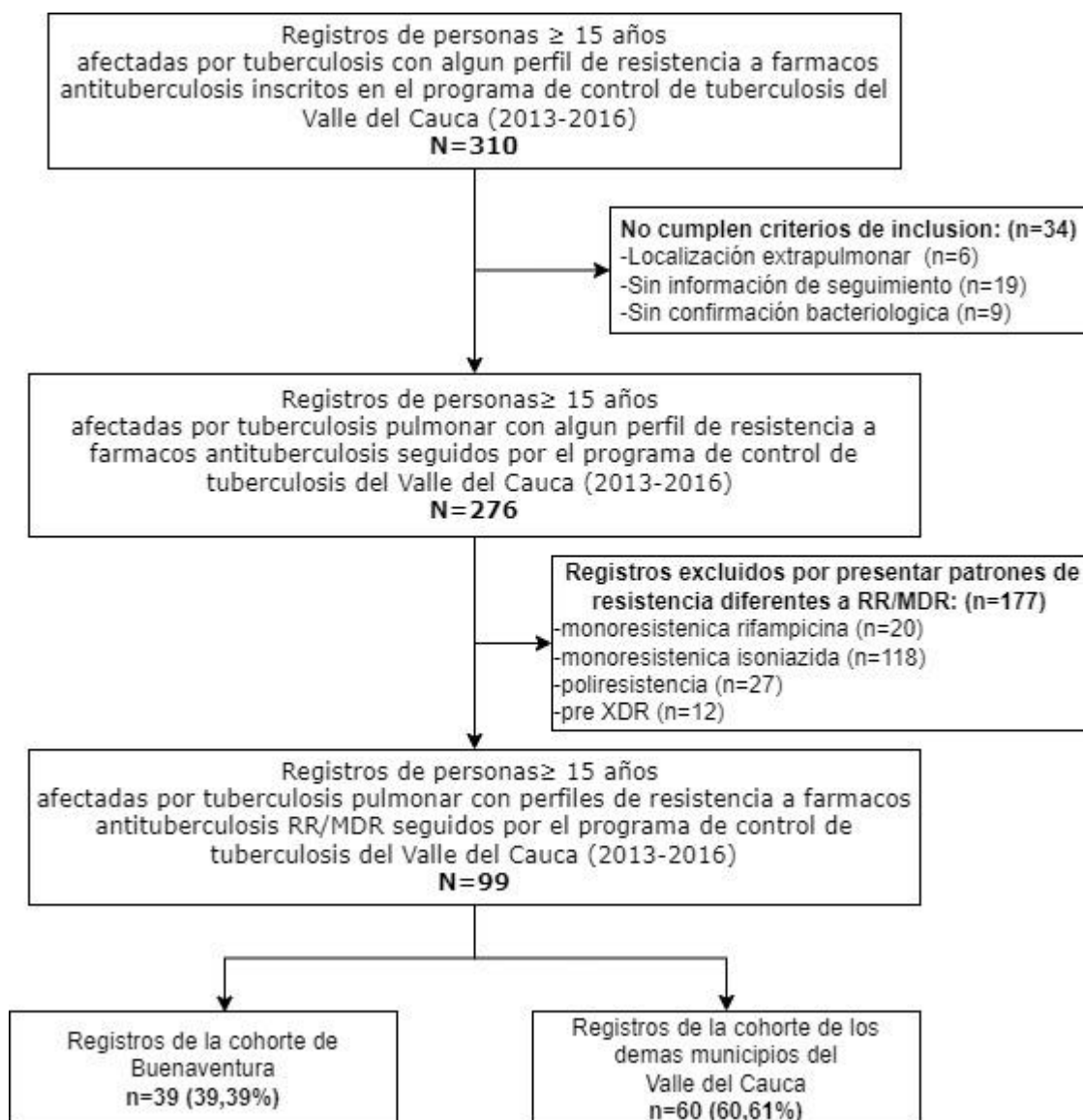
22. Schumacher SG, Sohn H, Qin ZZ, Gore G, Davis JL, Denkinger CM, et al. Impact of molecular diagnostics for tuberculosis on patient-important outcomes: a systematic review of study methodologies. *PLoS One*. 2016;11:e0151073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151073>

23. Moreira CA, Hernandez HL, Arias NL, Castano MC, Ferro BE, Jaramillos E. Resistencia inicial a drogas antituberculosas en Buenaventura, Colombia. *Biomedica*. 2004;24 (Supl. 1):73-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v24iSupp1.1305>

24. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDRTBt, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392:821-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1)

25. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan Estratégico "Hacia el fin de la Tuberculosis" Colombia 2016-2025. Bogotá, D.C.: Minsalud; 2016.
26. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. Eur Respir J. 2019;54.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>
27. World Health Organization. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Fecha de consulta: incluir día, mes y año. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>

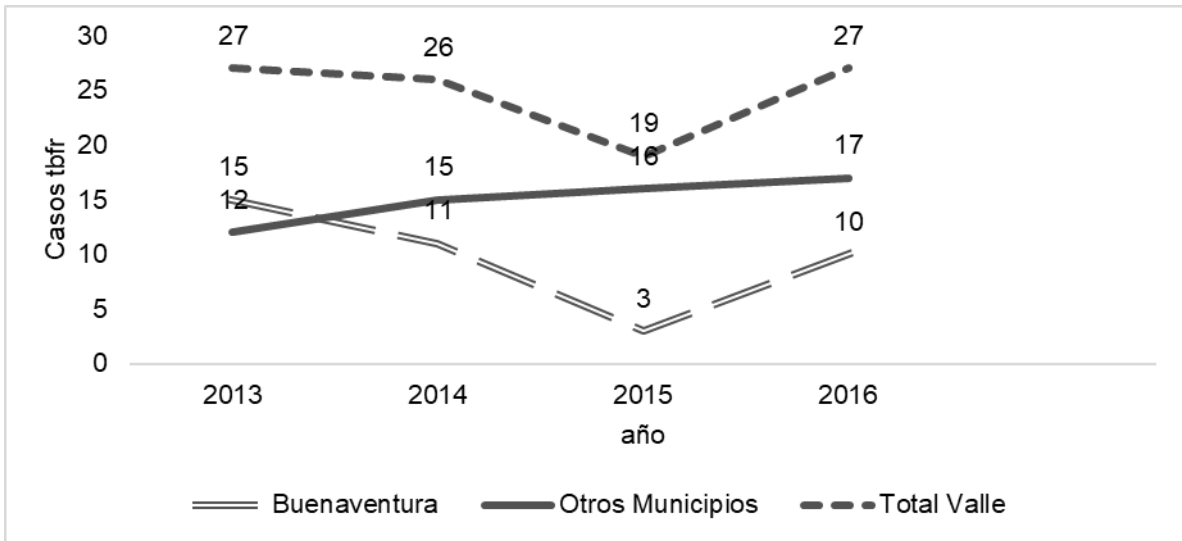
Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Farmacorresistente registrados en el programa de control de TB del Valle durante el periodo 2013-2016 que ingresaron a tratamiento estandarizado para Tuberculosis RR/MDR y su historia de tratamiento.



*Condición de ingreso nuevo: Pacientes sin tratamiento previo para Tuberculosis o haber recibido por menos de 30 días.

** Previamente tratado: Pacientes que habían recibido esquema terapéutico para Tuberculosis por más de 30 días

Figura 2. Tendencia de casos de Tuberculosis RR y MDR de Buenaventura y otros municipios del departamento del Valle del Cauca, notificados en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica SIVIGILA entre los años 2013-2016. N= 99 casos.



Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de registros de pacientes incluidos en los esquemas de tratamiento para Tuberculosis RR/MDR en el Valle del Cauca, Colombia, 2013-2016

| Característica | Descripción | N (n=99) | Buenaventura (n=39) | Demás municipios (n=60) | Valor p |
|---------------------------------------|-----------------------|----------|---------------------|-------------------------|---------|
| Edad en años | Mediana | 40 | 42 | 40 | 0,492 |
| | Rango Intercuartílico | 26 - 53 | 32 - 51 | 26 -53 | |
| Género | Masculino | 57 | 17(43,58%) | 40(66,66%) | 0,023 |
| | Femenino | 42 | 22(56,41%) | 20(33,33%) | |
| Afiliación | Asegurados | 94 | 37(94,87%) | 57(95,00%) | 0,977 |
| | No Asegurado | 5 | 2(5,12%) | 3(5,00%) | |
| Comorbilidades | Si | 45 | 14(35,89%) | 31(51,66%) | 0,124 |
| | No | 54 | 25(64,10%) | 29(48,33%) | |
| Tipos de Comorbilidades | Diabetes | 14 | 6(42,85%) | 8(57,14) | 0,775 |
| | Desnutrición | 11 | 3(27,27%) | 8(72,73%) | 0,388 |
| | VIH | 8 | 3(37,50%) | 5(62,50%) | 0,909 |
| | Otras | 12 | 2(16,66%) | 10(83,34%) | 0,104 |
| Coinfección TB/VIH | Negativo | 91 | 36(92,30%) | 55(91,66%) | 0,385 |
| | Positivo | 8 | 3(7,69%) | 5(8,33%) | |
| Condición de Ingreso | Nuevo | 56 | 27(69,23%) | 29(48,33%) | 0,040 |
| | Previamente Tratado | 43 | 12(30,76%) | 31(51,66%) | |
| Asesoría y prueba voluntaria para VIH | Si | 94 | 39(100%) | 55(91,66%) | 0,064 |
| | No | 5 | 0 | 5(8,33%) | |
| Tipo de Resistencia | MDR | 80 | 28(71,79%) | 52(86,66%) | 0,066 |
| | RR | 19 | 11(28,20%) | 8(13,33%) | |
| Método diagnóstico de resistencia | Con BACTEC MGIT | 17 | 5(12,82%) | 12(20,00%) | 0,355 |
| | Sin BACTEC MGIT | 82 | 34(87,17%) | 48(80,00%) | |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---|----|------------|------------|--------|
| Método diagnóstico de resistencia | Con LiPA (GenoType MTBDR plus) | 36 | 2(5,12%) | 34(56,66%) | 0,000 |
| | Sin LiPA (GenoType MTBDR plus) | 63 | 37(94,87%) | 26(43,33%) | |
| Método diagnóstico de resistencia | Con real PCR en T real (GeneXpert MTB/RIF) | 46 | 32(82,05%) | 14(23,33%) | <0,000 |
| | Sin real PCR en T real (GeneXpert MTB/RIF) | 53 | 7(17,94%) | 46(76,66%) | |

BACTEC MGIT El método de cultivo no reactivo automatizado, sensibilidad de 100% para las cuatro drogas (isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomycin) y un rango de especificidad de 89,8% para estreptomycin hasta 100% para rifampicina.

LiPA: test molecular que se basa en la tecnología de sondas en línea y permite la identificación mediante genética molecular del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de las mutaciones de los genes *rpoB*, *katG* e *inhA* que confieren resistencia a rifampicina e isoniazida.

PCR en T. real: técnica que permite la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras pulmonares mediante metodología molecular (PCR en tiempo real) y mutaciones más frecuentes en el gen *rpoB* para demostrar resistencia a Rifampicina.

Cuadro 2. Diferencias Programáticas de los esquemas de tratamiento para Tuberculosis RR/MDR en el Valle del Cauca, Colombia, 2013-2016

| Característica | Descripción | N | Buenaventura (n=39) | Otros municipios del Valle del Cauca (n=60) | OR | IC (95%) | Valor p |
|--|--|-----------------|---------------------|---|--------|---------------|---------|
| Tiempo promedio de inicio de tratamiento | Diferencia de días entre inicio de tratamiento y fecha de diagnóstico (DS) | 63 | 37 | 72 | - | - | 0,118 |
| | | 120,6 | 73,2 | 142,1 | | | |
| Presentado en CERCET | NO | 15 | 4(10,25%) | 11(18,33%) | 1.952 | 0.5879, 7,606 | 0,275 |
| | NO | 77 | 17(43,58%) | 60(100%) | | | |
| RAFAS | SI | 34 | 18(46,15%) | 16(26,66%) | 2,336 | 0.9933, 5,568 | 0,046 |
| | NO | 65 | 21(53,84%) | 44(73,33%) | | | |
| Reajuste tratamiento | SI | 31 | 16(41,02%) | 15(25,00%) | 2,071 | 0.8653, 5,005 | 0,093 |
| | NO | 68 | 23(58,97%) | 45(75,00%) | | | |
| Días en tratamiento | Mediana (RIC) | 430.5 (178-628) | 452,69 (156-645) | 416.11 (186-600.5) | - | - | 0,252 |
| Fallecido | SI | 11 | 2 (5,12%) | 9(15,00%) | 3,264 | 0.6167,32,455 | 0,127 |
| | NO | 88 | 37(94,87%) | 51(85,00%) | | | |
| Pérdida en el seguimiento | SI | 37 | 15(38,46%) | 22(35,00%) | 0,926 | 0.3455,2,1692 | 0,857 |
| | NO | 62 | 24(61,53%) | 38(65,00%) | | | |
| Curado | SI | 40 | 18(46,15%) | 22(36,67%) | 0.6754 | .2750, 1,6636 | 0,347 |
| | NO | 59 | 21(53,84%) | 38(63,33%) | | | |
| Tratamiento terminado | SI | 11 | 4(10,25%) | 7(11,67%) | 11.556 | .2693, 5,785 | 0,827 |
| | NO | 88 | 35(89,74%) | 53(88,33%) | | | |

Condiciones de egreso

*Fallecido: Persona afectada por Tuberculosis que fallece por cualquier razón antes de iniciar tratamiento o durante el tratamiento.

**Pérdida de seguimiento: Persona afectada por TB que no inicio tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 1 mes o más.

***Curado: Persona con tratamiento completo sin evidencia de fracaso y 3 o más cultivos negativos con intervalo de 30 días en los últimos meses de tratamiento.

****Tratamiento terminado: Persona con tratamiento completo sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de cultivos negativos consecutivos en los últimos meses de tratamiento.

Cuadro 3. Distribución de casos fallecidos con Tuberculosis RR/MDR por comorbilidad y sexo en el Valle del Cauca, Colombia, 2013-2016

| Característica | Descripción | N | Buenaventura (n=2) | Otros municipios del Valle del Cauca (n=9) |
|-------------------------|------------------|---|-----------------------|--|
| Tipos de Comorbilidades | Diabéticos | 3 | 1(33,33%) | 2(66,67%) |
| | Desnutrición | 4 | 1(25,00%) | 3(75,00%) |
| | VIH | 1 | 0(0,00%) | 1(100,00%) |
| | Otras | 1 | 0(0,00%) | 1(100,00%) |
| | Sin comorbilidad | 2 | 0(0,00%) | 2(100,00%) |
| Sexo | Femenino | 6 | 2(33,33%) | 4(66,67%) |
| | Masculino | 5 | 0(0,00%) | 5(100,00%) |

*los datos corresponden a las comorbilidades identificadas y su distribución porcentual entre ambos grupos por lo cual la suma dará 100%.

** Distribución de casos con comorbilidades por sexo.