Universidad Peruana De Ciencias Aplicadas

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

**Asociación entre tratamiento previo y drogorresistencia en
tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Trébol Azul – San Juan
de Miraflores, Lima-Perú**

TESIS

Para optar el Título de Médico Cirujano

AUTORES

Alfaro Cespedes, Kerly Marisell (0000-0002-41701618)

Cochachin Luna, Fiorella Denys (0000-0002-5629-8710)

ASESOR DE TESIS

Hernandez Díaz, Adrian (0000-0002-9999-4003)

Lima, 30 de Octubre del 2018

Agradecimientos

A nuestros padres y hermanas por su apoyo incondicional.

*A la Doctora Maria Felix y al Doctor Adrian Hernandez por su
asesoramiento en nuestro proyecto.*

*A Emil Zarzosa por su apoyo constante durante todo el proceso del
proyecto.*

Resumen

Objetivos: Determinar la asociación entre tratamiento previo antituberculoso (antiTB) y el desarrollo de drogorresistencia a los fármacos antituberculosos en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tuberculosis (TB) pulmonar. **Métodos:** Estudio de casos y controles. Los pacientes tuvieron prueba de sensibilidad rápida y recibieron tratamiento antiTB en el Puesto de Salud Trébol Azul, Lima, Perú, entre 2010 y 2015. La drogorresistencia fue clasificada como Monorresistencia a Isoniazida o Rifampicina y Multidrogorresistencia. Se empleó el modelo de regresión logística y odds ratio (OR), con intervalo de confianza al 95% (IC 95%). **Resultados:** Evaluamos 129 pacientes (58 casos y 71 controles). 44 (34%) de pacientes tuvieron tratamiento antiTB previo. Las prevalencias de resistencia a isoniazida, rifampicina y multidrogorresistencia fueron 12%, 4%, y 29%, respectivamente. En el análisis multivariado los pacientes con tratamiento antiTB previo tuvieron 14 veces más riesgo de desarrollar drogorresistencia en comparación a aquellos sin tratamiento previo (OR ajustado 14,42; IC 95% 4,40-47,21; $p < 0,001$). **Conclusiones:** En este estudio unicéntrico el antecedente de tratamiento previo antiTB estuvo asociado a 14 veces más riesgo de presentación de drogorresistencia. Ningún otro potencial factor de riesgo definido a priori estuvo asociado con mayor riesgo de drogorresistencia.

Palabras clave : Tuberculosis, Tuberculosis Multidrogorresistente, Multidrogorresistencia, Tratamiento Previo.

Association between previous treatment and drug resistance in pulmonary tuberculosis at the Trébol Azul Health Center - San Juan de Miraflores, Lima-Peru

Abstract

Objectives: To determine the association between previous antituberculous treatment (anti-TB) and the development of drug resistance to antituberculous drugs in patients older than 18 years with a diagnosis of pulmonary tuberculosis (TB). **Methods:** Case and control study. The patients had a rapid sensitivity test and received anti-TB treatment at the Trébol Azul Health Post, Lima, Peru, between 2010 and 2015. The drug resistance was classified as Isoniazid Monoresistance or Rifampicin and Multidrug Resistance. The logistic regression model and odds ratio (OR) were used, with a 95% confidence interval (95% CI). **Results:** We evaluated 129 patients (58 cases and 71 controls). 44 (34%) of patients had previous anti-TB treatment. The prevalences of resistance to isoniazid, rifampicin and multidrug resistance were 12%, 4%, and 29%, respectively. In the multivariate analysis, patients with previous anti-TB treatment had a 14-fold greater risk of developing drug-resistance compared to those without prior treatment (adjusted OR 14.42, 95% CI 4.40-47.21, $p < 0.001$). **Conclusions:** In this single-center study, the history of previous anti-TB treatment was associated with a 14-fold increased risk of drug resistance. No other potential risk factor defined a priori was associated with a greater risk of drug resistance.

Key words: Tuberculosis, Multidrug-Resistant Tuberculosis, Multidrug Resistance, Previous Treatment.

Tabla de Contenido

Introducción.....	7
Objetivos.....	8
a. Objetivo General	8
b. Objetivo Específicos	8
Métodos	9
Diseño de estudio y población	9
Definición de variables.....	10
Recolección de datos.....	10
Cálculo del tamaño de muestra	11
Análisis estadístico	11
Aspectos éticos.....	11
Resultados.....	12
Descripción de la población.....	12
Asociación cruda entre características de los pacientes y drogoresistencia	13
Asociación ajustada entre tratamiento previo y drogoresistencia	14
Discusión	14
Hallazgos Principales	14
Qué se conoce en la literatura acerca de la pregunta de investigación	14
Qué agrega este estudio a la literatura.....	16
Limitaciones.....	17
Conclusiones.....	18
Referencias Bibliograficas	23
Cronograma	¡Error! Marcador no definido.

Indice de Tablas

Tabla 1. Características generales de los pacientes de acuerdo a tratamiento previo...	196
Tabla 2. Asociación bivariada entre características de los pacientes y drogorresistencia.	21
Tabla 2.1. Asociación bivariada entre características de los pacientes y TB MDR	21
Tabla 2.2. Asociación bivariada entre características de los pacientes y monoresistencia.	22
Tabla 3. Asociación multivariada entre tratamiento antiTB previo y drogorresistencia.	23

Indice de Figuras

Figura 1. Flujograma.....	24
---------------------------	----

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis (TB) es la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa por encima del VIH a nivel mundial. 1-3 En el Reporte Global de Tuberculosis del 2017 se registraron 10,4 millones de nuevos casos de tuberculosis en el 2016 y 1,3 millones de muertes a nivel mundial.^{3,4} Asimismo, existe un incremento en los casos de drogoresistencia a los fármacos antituberculosos. Los tipos de drogoresistencia incluyen a la TB monorresistente, la TB polirresistente, la TB multidrogoresistente (TB MDR) y la TB extremadamente resistente (TB XDR).⁵ La resistencia a isoniazida representa del 4 a 12% de todos los casos de tuberculosis; mientras que existe menor evidencia para la monorresistencia a rifampicina.⁶ Por otro lado, a nivel mundial se reportaron 490 mil casos de tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) en el año 2016.³

Según un estudio realizado en Henan, China con 578 individuos se identificaron diversos factores de riesgo para adquirir multidrogoresistencia a fármacos antituberculosos: haber presentado tratamiento previo para tuberculosis, sexo masculino, bajo grado de educación, desempleo, larga distancia entre el lugar de residencia y el establecimiento de salud, tabaquismo, escaso conocimiento sobre la tuberculosis multidrogoresistente, viajar a pie para llegar al centro de salud, tiempo estimado para llegar al centro de salud mayor a tres horas, estigma social, infección oportunista, más de tres focos TB en pulmones, tiempo total del primer tratamiento mayor a ocho meses, efectos adversos de medicamentos anti-TB y más de tres episodios previos de tratamiento anti-TB.¹

En varios estudios previos^{2, 7, 8, 9} se concluyó que haber presentado tratamiento previo para tuberculosis es el principal factor de riesgo de adquirir algún tipo de drogoresistencia (OR ajustado = 4.51, 95 % CI: 3.55–5.56 según Zhang C et al.¹; OR sin ajustar =17.3; 95% CI 4.51-72.7 según Olusoji D et al.⁸). Chuchottaworn C et al.¹⁰ realizaron otro estudio en Tailandia en el cual se asociaron como factores de riesgo para TB MDR la presencia de dos o más tratamientos previos anti-TB, duración de la enfermedad mayor a sesenta días, prueba de esputo con bacilo de más de tres cruces, presencia de cavitaciones en el pulmón y presencia de efusión pleural.¹⁰ Sin embargo,

existen estudios que no encontraron asociación significativa entre el tratamiento previo anti-TB y el desarrollo de TB multidrogorresistente.^{11,12,13} Un estudio realizado por Biao X, et al en cinco provincias de China señala que el uso de fármacos de segunda línea se asoció significativamente con la frecuencia de tratamientos previos pero no con los perfiles de resistencia a los medicamentos antiTB.¹⁴

En el Perú, se ha registrado desde 1990 hasta la actualidad una tendencia creciente y progresiva de la incidencia de drogorresistencia a los fármacos antituberculosos.¹⁵ Hay un aumento del número de casos por año de TB MDR: desde 300 casos/año antes del 2000 hasta 1100 casos/año en la actualidad (83.1% en Lima)⁴. Existen estudios realizados en Callao¹⁶, Lima¹⁷, Ica⁹ y Tacna¹⁸ sobre los factores asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en los cuales se encontraron que el tener contacto con pacientes TB MDR/XDR, el fracaso al tratamiento anterior con esquemas uno (2HREZ/4H2R2) o dos (2REZS/5R2H2E2), antecedente de tratamiento previo y la imposibilidad de mantener un tratamiento adecuado como factores de riesgo.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre haber recibido tratamiento antituberculoso previo y desarrollo de drogorresistencia a los fármacos antituberculosos. Secundariamente investigamos dicha asociación en solo dos tipos de drogorresistencia: multidrogorresistencia (MDR) y monorresistencia (Isoniazida o Rifampicina).

Objetivos

Objetivo General

Identificar la asociación entre haber recibido tratamiento previo antituberculoso y el desarrollo de drogorresistencia (monorresistente + MDR).

Objetivo Específicos

Determinar el número de pacientes con tuberculosis pulmonar con algún tipo de drogorresistencia (monorresistencia + MDR) al tratamiento convencional en Centro de Salud Trébol Azul – San Juan de Miraflores.

Determinar el número de pacientes con tuberculosis pulmonar sensible al tratamiento convencional en Centro de Salud Trébol Azul – San Juan de Miraflores.

Conocer el número de tratamientos previos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar del Centro de Salud Trébol Azul – San Juan de Miraflores.

Evaluar la asociación entre el número de tratamientos previos antituberculosos y el desarrollo de drogorresistencia (monorresistencia + MDR).

Métodos

Diseño de estudio y población

El presente trabajo fue un estudio observacional, tipo casos y controles. La población seleccionada fueron los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, con baciloscopia positiva, con prueba de sensibilidad rápida positiva (MODS y Genotype) y/o con prueba de proporciones, que recibieron tratamiento en el puesto de salud Trébol Azul del Ministerio de Salud del Perú, entre los años 2010 y 2015. Se excluyeron a todos los pacientes menores de edad, con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, que tengan baciloscopia negativa o que presenten diagnóstico de tuberculosis pulmonar drogorresistente del tipo extremadamente resistente (XDR) o polirresistente (Debido a que los pacientes con diagnóstico de TBC XDR son enviados para manejo al Hospital Maria Auxiliadora; por lo que se tornaba mas complicado el seguimiento de los mismos. Asimismo, los pacientes con diagnóstico de TBC polirresistente, tenían resistencia a una variedad de fármacos que no podían agruparse debido a su diversidad y, por lo mismo, no era factible generalizar los resultados). Los casos fueron definidos como: Pacientes con tuberculosis pulmonar, con o sin antecedente de tratamiento previo antiTB, que hayan desarrollado algún tipo de drogorresistencia (TB monorresistente o TB MDR) demostrado por prueba de sensibilidad rápida (MODS y Genotype) y/o por prueba de proporciones. Asimismo, los controles fueron definidos como: Pacientes con tuberculosis pulmonar que tengan o no antecedente de tratamiento previo antiTB y que no hayan desarrollado drogorresistencia

(TBC monorresistente o MDR) demostrado por prueba de sensibilidad rápida (MODS y Genotype) y/o por prueba de proporciones.

Definición de variables

La variable independiente fue tratamiento previo definido como el antecedente de haber recibido medicación farmacológica antituberculosa, independientemente del esquema recibido y de la culminación del mismo. Asimismo, se consideró como variable dependiente a la drogorresistencia: disminución parcial o total de la eficacia farmacológica de un medicamento. La drogorresistencia fue determinada por prueba rápida de sensibilidad y a la vez fue clasificada en dos categorías: monorresistente (isoniazida o rifampicina) y multidrogorresistente (resistente a isoniazida y rifampicina). Utilizamos la Norma Técnica de Salud del Ministerio de Salud⁵ para las definiciones de otras variables: tipo de tratamiento antiTB previo (basado en el tipo de esquema utilizado por el Ministerio de Salud del Perú, se categorizó en esquema TBC sensible (consta de un tiempo de duración de 6 meses, compuesto por dos fases. Fase 1: comprende 4 fármacos (Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida), con un tiempo de duración de 2 meses, con administración de fármacos de forma diaria. Fase 2: comprende 2 fármacos (Isoniacida y Rifampicina), tiene un tiempo de duración de 4 meses, con la administración de fármacos 3 veces por semana), esquema TBC resistente (consta de un tiempo de duración de 18 meses o más, compuesto por 2 fases. Fase 1: consta de 6 a 8 meses de terapia diaria, excepto los domingos, donde se administran 6 fármacos (Etambutol, Pirazinamida, Levofloxacina, Kanamicina, Etionamida, Cicloserina). Fase 2: consta de 12 a 16 meses de terapia diaria excepto los domingos, donde se administran 5 fármacos (Etambutol, Pirazinamida, Levofloxacina, Etionamida, Cicloserina)) o ambos), tiempo total del primer tratamiento previo (clasificado en menos de seis meses o mayor o igual a seis meses) y efectos adversos a los tratamientos antiTB previos.

Recolección de datos

El proceso de recolección de información de pacientes, se realizó entre los meses de enero y febrero 2017. En primer lugar, se revisaron los libros de registro de pacientes con TB pulmonar sensible y con TB drogorresistente a fin de obtener el total de pacientes atendidos durante los años 2010 a 2015. Posteriormente, se solicitaron las

historias clínicas al personal encargado del archivo del lugar de estudio. Cada una de las historias fue revisada detalladamente para determinar si cumplía con los criterios de inclusión o si presentaba algún criterio de exclusión. Subsecuentemente, se procedió al llenado de las fichas de recolección de información con la información registrada en las historias clínicas. Los datos extraídos fueron ingresados al programa Microsoft Excel 2013, de forma independiente por ambas investigadoras, y posteriormente cada base de datos fue comparada para disminuir en lo posible el margen de error.

Cálculo del tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra de estudios de casos y controles no pareados y la metodología de Fleiss con corrección de continuidad, se procedió a utilizar openepi.com (versión 3.01). Considerándose un nivel de confianza del 95%, valor de alfa de 5%, poder estadístico 80% y una relación caso vs control de 1:1. Se usó un OR de 5.42 de asociación entre tratamiento previo y drogoresistencia, un porcentaje de controles expuestos de 8% y un porcentaje de casos con exposición de 33% en base a un estudio previo⁷. Obtuvimos como tamaño de muestra un total de 96 pacientes (48 casos y 48 controles). Asimismo, asumiendo un 20% de pérdida, incluiremos finalmente un total de 120 pacientes (60 casos y 60 controles).

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron descritas como número y porcentaje. La asociación bivariada entre cada una de las características de los pacientes (incluyendo tratamiento previo) y drogoresistencia se hizo con modelos de regresión logística. Las variables con $p < 0.2$ en el análisis bivariado se incluyeron conjuntamente con la variable tratamiento previo antiTB en un modelo de regresión logística multivariado. La asociación entre las otras variables y drogoresistencia se expresaron como odds ratios (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Un $p < 0,05$ fue considerado como significativo en el modelo multivariado. Los análisis se realizaron con el programa STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EEUU).

Aspectos éticos

Obtuvimos la aprobación del protocolo por el comité de ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) y el permiso del Puesto de Salud Trébol Azul. El presente

estudio no solicitó consentimiento informado por escrito, debido a que se realizó a partir del análisis de datos de historias clínicas y libros de registros de atención previamente desarrolladas. Toda información recolectada del paciente fue manejada solamente por las investigadoras, bajo estrictos parámetros de confidencialidad y exclusivamente para fines académicos.

Resultados

Descripción de la población

Encontramos 181 pacientes registrados entre los años 2010-2015 en el Puesto de Salud Trébol Azul, de los cuales fueron seleccionados 129 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo finalmente 58 casos y 71 controles (Figura 1). De los 129 pacientes, 58 (45%) presentaron drogorresistencia y 71 (55%) fueron sensibles a fármacos antituberculosis. Asimismo, del total de pacientes con drogorresistencia, se observó que 37 (64%) fueron multidrogorresistentes y 21 (36%) fueron monorresistentes, de éstos el 15 (71%) fueron resistentes a Isoniazida. Además, observamos que de los 44 participantes con antecedente de al menos un tratamiento previo, 38 (86%) desarrolló drogorresistencia en comparación con 6 (14%) que se mantuvieron sensibles.

El grupo más frecuente fueron los menores de 29 años, 80 (62%) (Tabla 1). Asimismo, 75 (58%) de los pacientes de la población estudiada eran solteros. Además, 106 (82%) personas de la población tenía un nivel de educación secundario o menor y 66 (51%) eran desempleados. En cuanto a hábitos nocivos se encontró que del total de la población, 73 (57%) habían consumido alcohol, 23 (18%) drogas y 44 (34%) tabaco. Los pacientes con antecedente de infección por VIH eran 7 (5%) y 73 (57%) de las personas presentaban el antecedente de contacto con tuberculosis. Hubo 85 (65%) hombres en la población estudiada, de los cuales 28 (33%) de ellos presentaron el antecedente de tratamiento previo antiTB.

Por otro lado, se observó que las variables estado civil soltero y nivel de educación secundario o menor comparten la característica de no contar en su mayoría, con antecedente de tratamiento previo antiTB (48 [57%] y 68 [80%], respectivamente). Respecto a la edad de los pacientes del estudio, la mayoría, 49 (58%) tuvieron ≤ 29 años de edad y no presentaron tratamiento previo antiTB. Además, esta variable se categorizó en base a un estudio previo¹. Del mismo modo, las variables hábitos nocivos que incluye al consumo de alcohol, drogas y tabaco; tienen en común que no presentaron tratamiento previo antiTB (46 [54%], 11 [13%], 28 [33%] respectivamente).

Del total de pacientes que si presentaron tratamiento previo antiTB, 30 (68%) registraron 1 tratamiento previo; de los cuales, 38 (86%) recibieron esquema TBC sensible, 31(70%) por al menos 6 meses y 20 (45%) presentaron efectos adversos al tratamiento antiTB.

Asociación cruda entre características de los pacientes y drogorresistencia

En el análisis bivariado los pacientes con tratamiento previo tuvieron 21 veces mayor riesgo de desarrollar drogorresistencia respecto a los pacientes que no tuvieron tratamiento previo (OR 20,58; IC 95% 7,60-55,74; $p < 0,001$) (Tabla 2). Asimismo, los pacientes que contaban con empleo presentaron un odds 59% veces mayor de desarrollar drogorresistencia respecto a los que no contaban con empleo (OR 1,59; IC 95% 0,79-3,20; $p = 0,194$).

El uso de drogas estuvo asociado a tres veces más riesgo de desarrollar drogorresistencia en comparación a aquellos que no usaron drogas (OR 3,48; IC 95% 1,32 – 9,19; $p = 0,012$). El uso de alcohol estuvo asociado a un 71% mayor odds de desarrollar drogorresistencia frente a aquellos que no consumieron alcohol (OR 1,71; IC 95% 0,84-3,48; $p = 0,137$).

Las variables politómicas número de tratamiento previo, tipo de tratamiento previo y tiempo total de primer tratamiento previo tuvieron ceros en algunas categorías, por lo tanto la interpretación de sus ORs bivariados fue hecha con cuidado. Debido a colinearidad de las tres variables, con la variable tratamiento antiTB previo, estas tres variables no se incluyeron en el análisis multivariado.

El contacto con una persona con TB presentó 95 veces mayor riesgo de desarrollar drogorresistencia respecto a los pacientes que no tuvieron contacto con una persona con TB (OR 1.95; IC 95% 0.96-3.99; p 0,066). Por último, los pacientes que presentaron algún tipo de reacción adversa a fármacos antiTB tuvieron 34 veces mayor riesgo de desarrollar drogorresistencia frente a los que no presentaron algún tipo de reacción adversa a fármacos antiTB (OR 34,10; IC 95% 4,40-264,55; p<0,001).

Asociación ajustada entre tratamiento previo y drogorresistencia

La asociación significativa entre tratamiento antiTB previo y el desarrollo de drogorresistencia se mantuvo en el análisis multivariado, lo cual indicó que la presencia de tratamiento previo presentó 14 veces mayor riesgo de presentar drogorresistencia frente a los pacientes que no tuvieron tratamiento previo (OR 14,42; IC 95% 4,40-47,21; p<0,001) (Tabla 3).

En el análisis multivariado las variables drogas, ocupación, alcohol, contacto TB y efectos adversos en los tratamientos antiTB, perdieron asociación significativa respecto al desarrollo de drogorresistencia.

Discusión

Hallazgos Principales

En este estudio de casos y controles de un único centro de salud encontramos que el antecedente de tratamiento previo antiTB estuvo asociado con 14 veces más riesgo de presentación de drogorresistencia en comparación a aquellos sin tratamiento previo. Ningún otro potencial factor de riesgo definido a priori estuvo asociado con mayor riesgo de drogorresistencia.

Qué se conoce en la literatura acerca de la pregunta de investigación

Estudios previos encontraron asociación significativa entre tratamiento previo antiTB y drogorresistencia e incluso el antecedente de tratamiento previo fue considerado como

principal factor de riesgo asociado al desarrollo de drogorresistencia. 2, 7-9 Un estudio llevado a cabo en 5 hospitales de China entre junio del 2012 y diciembre del 2013 en un total de 287 casos (pacientes con TB MDR) y 291 controles (pacientes con TB no MDR) encontraron que los pacientes con antecedente de tratamiento previo presentaron 4,5 veces mayor riesgo de presentar TB MDR frente a los pacientes sin antecedente de tratamiento previo¹. Asimismo, un estudio realizado en los estados de Oyo y Osun, al Suroeste de Nigeria entre el julio del 2007 y diciembre del 2009 obtuvo que de 134 pruebas de esputo, 88 (66%) fueron cultivo positivo y de estos, 55 (63%) presentaron algún tipo de drogorresistencia a fármacos antiTB (monorresistente, multidrogorresistente, polirresistente o resistencia en general).

Se encontró que el más significativo factor asociado con cualquier tipo de drogorresistencia fue la historia de tratamiento antiTB previo, con un registro de 17,3 veces más riesgo frente a la falta de historia de tratamiento antiTB previo⁸.

Por otro lado, se realizó un estudio en dos hospitales de Calabar, Nigeria entre Febrero del 2011 y Abril del 2012. Dicho estudio de tipo transversal, obtuvo que de las 100 muestras de esputo sometidos a cultivo por Lowenstein-Jensen (LJ), 42 eran resistentes al menos a un fármaco antiTB. Sin embargo, no se encontró dicha asociación significativa entre tratamiento previo y el desarrollo de drogorresistencia¹¹. A ello, se suma otro estudio tipo transversal realizado en cinco provincias del centro, este, oeste, sur y norte de China en diez clínicas durante abril a noviembre del 2011. La muestra del estudio fue seleccionada a partir del sistema de registro de pacientes en el sistema de vigilancia de TB. Se encontró en el análisis multivariado que el uso de fármacos de segunda línea se asoció significativamente con la frecuencia de los tratamientos previos ($p < 0,01$; OR 4,59 para dos tratamientos y OR 16,18 para cuatro tratamientos), pero no con los perfiles de resistencia a los fármacos de los pacientes¹⁴.

En cuanto a estudios peruanos, existe un estudio realizado entre 2009-2010 en diversos centros de salud del Callao y cuyos participantes incluyeron a 29 pacientes con TB MDR (casos) y 37 pacientes con TB sensible (controles). Se obtuvo como resultado que tener contacto con pacientes TB MDR/XDR presentó 5,56 veces más riesgo para TB MDR (OR 5,56; IC 95% 1,05- 29,27). Del mismo modo, se encontró las personas con 40 o menos años estuvo asociado a un 6% menor odds de desarrollar TB MDR (OR 0,94; IC 95% 0,90-0,99)¹⁶. Sin embargo, en este estudio no se encontró esta variable

como factor protector ni una asociación significativa con el desarrollo de drogorresistencia.

Otro estudio realizado en seis establecimientos de salud urbano marginales de Lima Este entre los años 2006 y 2008 reportó a 126 casos (paciente con diagnóstico y tratamiento de TB MDR) y 126 controles (paciente con TB no MDR, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar curado al término del tratamiento con drogas de primera línea-esquemas TBC sensible o TBC resistente). Se encontró como asociación significativa tanto el antecedente personal y el antecedente familiar de TB con un incremento de riesgo de TB MDR en 28 veces y un 68% mayor odds, respectivamente¹⁷. En cuanto a estudios realizados al Sur del Perú, se encontró un estudio en los pacientes que estuvieron inscritos en el Programa de control de Tuberculosis de la Dirección de salud del año 2000-2002 en la provincia de Ica. En este estudio, se analizaron 51 casos (paciente con TB MDR) y 102 controles (paciente con TB pulmonar que egresó al término de tratamiento como curado). Se encontró que presentar tratamiento antiTB previo incrementó 6,91 veces el riesgo de presentar TB MDR⁹.

Del mismo modo, se registró un estudio en la Red de Salud Tacna tipo transversal que empleó a 177 pacientes que formaron parte del Programa de Control de la Tuberculosis entre Agosto del 2010 y Julio del 2012. Se obtuvo como resultado que 16,4% presentó monorresistencia, 9,6% presentó MDR y 4% presentó polirresistencia¹⁸.

Qué agrega este estudio a la literatura

El presente estudio tiene como fin aportar a la literatura peruana evidencia sobre la asociación entre el antecedente de tratamiento previo antiTB y el desarrollo de drogorresistencia (monorresistencia a Isoniazida o Rifampicina/ multidrogorresistencia). Asimismo, se presentó un tipo de estudio adecuado a los objetivos planteados, una recolección de datos en base a historias clínicas completa al 100% a partir de los cálculos de tamaño de muestra realizados antes de ejecutar el estudio (60 casos y 60 controles). Cabe resaltar que se escogió el lugar de estudio debido a que es un Centro de Excelencia (CENEX) para el control de la transmisión de Tuberculosis (TB), creado como parte de la estrategia nacional para combatir la TB en el Perú, enfocado en Lima Sur. Por ello, este sería el primer estudio realizado en un área que cuenta con un CENEX.

Del mismo modo, la elección de los pacientes que presentaron monorresistencia y multidrogorresistencia (MDR) se realizó en base al significativo porcentaje de casos que se registran según la OMS³. Además, fue representativo realizar el presente estudio en Lima, ya que concentra el 83.1% casos de TB MDR⁴ y existe una creciente monorresistencia al núcleo del tratamiento antiTB (Isoniazida y Rifampicina), de los cuales la monorresistencia a isoniazida representa del 4 a 12% de todos los casos de TB pulmonar⁶. Respecto al análisis de variables, estas se seleccionaron a priori en base a investigaciones previas^{1, 2, 5,6-10,17}

Limitaciones

El presente estudio se desarrolló con algunas limitaciones. Se encontraron registros incompletos en las historias clínicas de algunos pacientes. Sin embargo, debido a la cantidad de pacientes atendidos en el lugar de estudio, se logró alcanzar la muestra esperada para realizar el análisis. Por otro lado, el estudio fue realizado en un solo centro de salud por lo que los resultados obtenidos no podrán generalizarse. Pese a ello, la presente investigación será la base de futuras investigaciones en diversos centros de salud, a fin de obtener resultados a nivel local y nacional. Además, se esperó que a mayor número de tratamiento previo se debiera presentar mayor posibilidad de padecer algún tipo de drogorresistencia. Sin embargo, nuestro estudio no presentó significación estadística al realizar el análisis de drogorresistencia como variable politómica. Asimismo, al convertir la variable a dicotómica, se obtuvo un resultado similar al antecedente de tratamiento previo, por lo cual no se pudo cumplir con el objetivo planteado al inicio de la investigación. No se encontró asociación entre el número de tratamientos previos y el desarrollo de algún tipo de drogorresistencia, ya sea monorresistencia o multidrogorresistencia. Del mismo modo, se encontró asociación entre contacto TB y drogorresistencia; sin embargo, no se detalló el tipo de contacto TB, lo cual es considerado relevante para adoptar medidas que, a futuro, podrían tomarse a partir de dicha información específica. Respecto a la selección de variables, si bien se realizaron en base a estudios previos y de acuerdo a la realidad nacional, existe la posibilidad haberse omitido algunas variables importantes; tanto clínicas como sociodemográficas, tales como: hallazgos radiográficos, tipo de TB del contacto, baja de peso, entre otros, que podrían ser objetivo de futuras investigaciones. Asimismo, el diseño de estudio del tipo casos y controles representa una limitación por sí misma,

debido a que podría haber añadido mayor información si se hubiera elegido estudios prospectivos o del tipo cohorte. El motivo por el cual se decidió elegir el presente diseño de estudio, fue porque inicialmente se sostuvo la teoría de que se tendría un número pequeño de casos, pero al final los casos resultaron no ser raros (58 de casi 130), por lo que los OR obtenidos podrían estar sobre-estimando la magnitud de los riesgos encontrados. Finalmente se determinó seleccionar solo a los pacientes con TBC drogoresistente del tipo MDR o morresistente, y excluir a aquellos con TBC poliresistente o XDR, lo cual podría constituir un sesgo del estudio, debido a que representan casi el 30% de la población estudiada. En adición, el presente estudio fue realizado durante un periodo de transición, en donde se adoptaron nuevas medidas y se desfasaron a otras; debido a que, hasta antes de noviembre del 2013, se trabajó en base a lo dispuesto por la Norma Técnica del Ministerio de Salud del Perú 2006 y, posteriormente, se consideró lo establecido por la Norma Técnica 2013; ello, en base al uso de pruebas rápidas de sensibilidad y al esquema de tratamiento utilizado entre los años 2010 a 2013 y la variación entre los años 2014 a 2015, por lo que se podría estar generando algún sesgo debido a la falta de uniformidad en el manejo.

Conclusiones

En este estudio unicéntrico, el antecedente de tratamiento previo antiTB estuvo asociado con 14 veces más riesgo de presentación de drogoresistencia en comparación a aquellos sin tratamiento previo. Ningún otro potencial factor de riesgo definido a priori estuvo asociado con mayor riesgo de drogoresistencia. Asimismo, los resultados del presente estudio servirán de base para futuras investigaciones en diversos CENEX a nivel nacional e incluso se podría realizar un estudio comparativo con los resultados obtenidos en los diversos CENEX a fin de tener data sobre la realidad y actualidad nacional, así como el correcto funcionamiento y cumplimiento de metas de esta estrategia nacional para combatir la tuberculosis en el país.

Tabla 1. Características generales de los pacientes de acuerdo a tratamiento previo

Variables	Total n=129	Tratamiento Previo		Valor p chi2
		Si n=44	No n=85	
Edad				
≤29	80 (62%)	31 (70%)	49 (58%)	0,155
>29	49 (38%)	13 (30%)	36 (42%)	
Género				
Masculino	85 (66%)	28 (64%)	57 (67%)	0,697
Femenino	44 (34%)	16 (36%)	28 (33%)	
Estado Civil				
Soltero	75 (58%)	27 (62%)	48 (57%)	0,755
Casado	13 (10%)	5 (11%)	8 (9%)	
Conviviente	35 (27%)	11 (25%)	24 (28%)	
Divorciado/Viudo	6 (5%)	1 (2%)	5 (6%)	
Grado de instrucción				
Escuela Secundaria o más	106 (82%)	38 (86%)	68 (80%)	0,371
Escuela primaria o menor	23 (18%)	6 (14%)	17 (20%)	
Ocupación				
Empleado	63 (49%)	22 (50%)	41 (48%)	0,849
Desempleado	66 (51%)	22 (50%)	44 (52%)	
Tabaco				
Si	44 (34%)	16 (36%)	28 (33%)	0,697
No	85 (66%)	28 (64%)	57 (67%)	
Alcohol				
Si	73 (57%)	27 (61%)	46 (54%)	0,431
No	56 (43%)	17 (39%)	39 (46%)	
Drogas				
Si	23 (18%)	12 (27%)	11 (13%)	0,044
No	106 (82%)	32 (73%)	74 (87%)	
Infección por VIH				
Si	7 (5%)	2 (5%)	5 (6%)	0,751
No	122 (95%)	42 (95%)	80 (94%)	
Contacto TB				
Si	73 (57%)	27 (61%)	46 (54%)	0,431
No	56 (43%)	17 (39%)	39 (46%)	
Número de Tratamientos Previos				
Ninguno	85 (66%)	0 (0%)	NA	NA
1 Tratamiento previo	30 (23%)	30 (68%)		
2 Tratamientos previos	12 (9%)	12 (27%)		
>2 Tratamientos previos	2 (2%)	2 (5%)		

Tipo de Tratamientos Previos				
Ninguno	85 (66%)	0 (0%)	NA	NA
Esquema TBC sensible ^a	38 (29%)	38 (86%)		
Esquema TBC resistente ^b	6 (5%)	6 (14%)		
Duración del Primer Tratamiento				
Ninguno	85 (66%)	0 (0%)	NA	NA
Menor de 6 meses	31 (24%)	31 (70%)		
Mayor de 6 meses	13 (10%)	13 (30%)		
Efectos adversos en los Tratamientos Previos				
No Tratamiento Previo	85 (66%)	0 (0%)	NA	NA
No Efectos Adversos	24 (19%)	24 (55%)		
Si Efectos Adversos	20 (16%)	20 (45%)		
Tipo de Drogorresistencia (Al momento de ser incluido en el estudio)				
Ninguna	71 (55%)	6 (13%)	65 (77%)	<0.001
TB Monorresistente	21 (16%)	13 (30%)	8 (9%)	
TB MDR	37 (29%)	25 (57%)	12 (14%)	

a Esquema TBC sensible: 2HREZ/4H3R3

b Esquema TBC resistente: 2REZLfx/7RELfx

Tabla 2. Asociación bivariada entre características de los pacientes y drogoresistencia.

Variables	Drogoresistencia		OR Bivariado (IC 95%)	Valor p chi2
	Si n=58	No* n=71		
Tratamiento Previo				
Si	38 (66%)	6 (9%)	20,58 (7,60 – 55,74) Referencia	<0,001
No	20 (34%)	65 (91%)		
Edad				
≤29	41 (71%)	39 (55%)	1,31 (0,33 – 5,25)	0,699
30 – 59	13 (22%)	26 (37%)	0,60 (1,14 – 2,62)	0,499
≥60	4 (7%)	6 (8%)	Referencia	
Genero				
Masculino	39 (67%)	46 (65%)	1,12 (0,54 – 2,32) Referencia	0,770
Femenino	19 (33%)	25 (35%)		
Estado civil				
Soltero	34 (59%)	41 (58%)	0,96 (0,48 – 1,95) Referencia	0,920
Otros	24 (41%)	30 (42%)		
Grado Instruccion				
Escuela secundaria o mayor	48 (83%)	58 (82%)	0,99 (0,37 – 2,31) Referencia	0,875
Escuela primaria o menor	10 (17%)	13 (18%)		
Ocupación				
Empleado	26 (45%)	40 (56%)	1,59 (0,79 – 3,20) Referencia	0,194
Desempleado	32 (55%)	31 (44%)		
Tabaco				
Si	21 (36%)	23 (32%)	1,18 (0,57 – 2,46) Referencia	0,650
No	37 (64%)	48 (68%)		
Alcohol				
Si	37 (64%)	36 (51%)	1,71 (0,84 – 3,48) Referencia	0,137
No	21 (36%)	35 (49%)		
Drogas				
Si	16 (28%)	7 (10%)	3,48 (1,32 – 9,19) Referencia	0,012
No	42 (72%)	64 (90%)		
Infección por VIH				
Si	3 (5%)	4 (6%)	0,91 (1,20 – 4,26) Referencia	0,908
No	55(95%)	67 (94%)		
Contacto TB				
Si	38 (66%)	35 (49%)	1,95 (0,96 – 3,99) Referencia	0,066
No	20 (34%)	36 (51%)		

* Incluye sólo TB sensible

Tabla 2.1. Asociación bivariada entre características de los pacientes y TB MDR

Variables	TB MDR		OR Bivariado (IC 95%)	Valor p chi2
	Si n=37	No* n=92		
Tratamiento Previo				
Si	25 (68%)	19 (21%)	8,00 (3,41 – 18,79) Referencia	<0,001
No	12 (32%)	73 (79%)		
Edad				
≤29	26 (70%)	54 (59%)	1,66 (0,73 – 3,80) Referencia	0,223
>29	11 (30%)	38 (41%)		
Genero				
Masculino	25 (68%)	60 (65%)	1,11 (0,49 – 2,50) Referencia	0,799
Femenino	12 (32%)	32 (35%)		
Estado civil				
Soltero	15 (40%)	39 (42%)	0,93 (0,43– 2,01) Referencia	0,847
Otros	22 (60%)	53 (58%)		
Grado Instrucción				
Escuela secundaria o mayor	4 (11%)	19 (21%)	0,47 (0,15 – 1,48) Referencia	0,194
Escuela primaria o menor	33 (89%)	73 (79%)		
Ocupación				
Empleado	17 (46%)	46 (50%)	0,85 (0,40 – 1,83) Referencia	0,667
Desempleado	20 (54%)	46 (50%)		
Tabaco				
Si	15 (40%)	29 (32%)	1,48 (0,67 – 3,26) Referencia	0,330
No	22 (60%)	63 (68%)		
Alcohol				
Si	23 (62%)	50 (54%)	1,38 (0,63 – 3,01) Referencia	0,419
No	14 (38%)	42 (46%)		
Drogas				
Si	11 (30%)	12 (13%)	2,82 (1,11 – 7,15) Referencia	0,029
No	26 (70%)	80 (87%)		
Infección por VIH				
Si	3 (8%)	4 (4%)	1,94 (0,41 – 9,13) Referencia	0,401
No	34 (92%)	88 (96%)		
Contacto TB				
Si	23 (62%)	50 (54%)	1,38 (0,63 – 3,01) Referencia	0,419
No	14 (38%)	42 (46%)		

* Incluye TB sensible y TB Monorresistente

Tabla 2.2. Asociación bivariada entre características de los pacientes y monoresistencia

Variables	TB Monorresistente		OR Bivariado (IC 95%)	Valor p chi2
	Si n=21	No* n=71		
Tratamiento Previo				
Si	13 (68%)	6 (11%)	1,77 (1,42 – 2,22) Referencia	0,001
No	8 (32%)	65 (89%)		
Edad				
≤29	15 (71%)	32 (45%)	1,13 (0,95 – 1,33) Referencia	0,160
>29	6 (29%)	39 (55%)		
Genero				
Masculino	14 (67%)	46 (65%)	1,01 (0,85–1,21) Referencia	0,874
Femenino	7 (13%)	25 (35%)		
Estado civil				
Soltero	9 (43%)	30 (42%)	1,00 (0,84– 1,19) Referencia	0,961
Otros	12 (57%)	41 (58%)		
Grado Instrucción				
Escuela secundaria o mayor	6 (29%)	13 (18%)	1,12 (0,89–1,41) Referencia	0,347
Escuela primaria o menor	15 (71%)	58 (82%)		
Ocupación				
Empleado	15 (71%)	31 (44%)	1,23 (1,03– 1,44) Referencia	0,022
Desempleado	6 (29%)	40 (56%)		
Tabaco				
Si	6 (29%)	23 (32%)	0,96 (0,81 – 1,16) Referencia	0,737
No	15 (71%)	48 (68%)		
Alcohol				
Si	14 (67%)	36 (51%)	1,12 (0,95 – 1,33) Referencia	0,188
No	7 (33%)	35 (49%)		
Drogas				
Si	5 (24%)	7 (10%)	1,24 (0,93– 1,66) Referencia	0,149
No	16 (76%)	64 (90%)		
Infección por VIH				
Si	0 (0%)	4 (6%)	0,00 (No definido) Referencia	0,266
No	21 (100%)	67 (94%)		
Contacto TB				
Si	15 (71%)	35 (49%)	1,17 (0,99– 1,38) Referencia	0,064
No	6 (22%)	36 (51%)		

* Incluye sólo TB sensible

Tabla 3. Asociación multivariada entre tratamiento antiTB previo y drogorresistencia.

Variables	OR Multivariado (95% CI)	Valor p*
Tratamiento Previo Si No	14,42 (4,40 – 47,21) Referencia	<0,001
Ocupación Empleado Desempleado	2,09 (0,81 – 5,39) Referencia	0,129
Alcohol Si No	1,51 (0,55 – 4,14) Referencia	0,427
Drogas Si No	2,35 (0,63 – 8,84) Referencia	0,205
Contacto TB Si No	1,69 (0,66 – 4,37) Referencia	0,276

* Regresion Logistica Multivariada

Figura 1. Flujograma

Del total de la poblacion atendida, entre los años 2010 a 2015, en el centro de salud Trébol Azul, se excluyeron a 52 pacientes, debido a que 17 de ellos contaba con el diagnóstico de TBC extrapulmonar, 15 eran menores de edad y 20 tenían diagnóstico de TBC XDR y TBC polirresistente (debido a que el seguimiento de los primeros resulta complicado por ser manejados en el Hospital Maria Auxiliadora; y, por la diversidad de resistencias en los segundos, por lo que los resultados no podrían generalizarse sin enmascarar un sesgo u otro factor de riesgo asociado).

Referencias Bibliográficas

1. Zhang C, Wang Y, Shi G, Han W, Zhao H, and Zhang H, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control Study. BMC Public Health 2016; 16:42.
2. Salad O, Hasan H, Abdullah S, Jeab MZ, Alwi ZB and Naing NN. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. J InfectDev. Ctries 2015; 9(10):1076-1085.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Global tuberculosis report 2017; 20. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23360en/s23360en.pdf>
4. Ministerio de salud del Perú (MINSA). Análisis de la situación epidemiológica de tuberculosis en el Perú 2015. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/tbc/asistbc.pdf>
5. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. 2013. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/dgsp/observatorio/documentos/infecciones/RM715-2013_MINSA_TB.pdf
6. Villegas L, Otero L, Sterling TR, Huamán MA, Van der Stuyft P, Gotuzzo E, et al. Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin-Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. PLoS One 2016; 11(4): e0152933.
7. Adane k, Ameni G, Bekele S, Abebe M and Aseffa A. Prevalence and drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis isolated from pulmonary tuberculosis patients attending two public hospitals in East Gojjam zone, Northwest Ethiopia. BMC Public Health 2015; 15:572.
8. Olusoji D and Eltayeb O. Prevalence and risk factors associated with drug resistant TB in South West, Nigeria. AsianPacificJournal of Tropical Medicine 2011; 148-151.

9. Del Rio JR, Guillen G. Torres JH and Del Rio JA. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en la provincia de Ica, 2000 -2002. *Revista de la Sociedad Peruana de Neumología* 2005; 49(3): 72-4.
10. Chuchottaworn C, Thanachartwet V, Sangsayunh P, Than TZM, Sahassananda D, Surabotsophon M, et al. Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. *PLoS ONE* 10(10): e0139986
11. Otu, A., Umoh, V., Habib, A. and Ansa, V. Prevalence and clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in three clinical settings in Calabar, Nigeria. *ClinRespir J* 2014; 8(2): 234–9.
12. Melzer M, Gupta N, Petersen I, Cook S and Hall B. Previous treatment in predicting drug-resistant tuberculosis in an area bordering East London, UK. *International Journal of Infectious Diseases* 2010; 14: e717–e722.
13. Dávila D. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Universidad San Martín de Porres Facultad de ciencias de la salud. 2014.
14. Biao X, Zhao Q, Hu Y, Shi Y, Wang W and Diwan VK. Experiences in anti-tuberculosis treatment in patients with multiple previous treatments and its impact on drug resistant tuberculosis epidemics. *Global Health Action* 2014; 7: 1-7.
15. Bonilla C. Situación de la tuberculosis en el Perú. *Revista de Acta Med Per* 2008; 25(3): 163-170.
16. Avalos AC, Imán FJC, Virú MA, Cabrera J, Zárate AE, Meza MC, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *AnFacMed* 2014; 75(3):233-6.
17. Crispín V, Roque M, Salazar ME and Ruiz J. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006-2008. *Revista Ciencia e Investigación* 2011; 14(1): 35-8

18. Pongo NF. Factores de riesgo que condicionan el desarrollo de la tuberculosis multidrogorresistente en la red de salud Tacna 2010-2012. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann-Tacna Facultad de Ciencias de la Salud. 2012
19. Johnson J. Plan Estratégico Sectorial Multianual – PESEM 2012-2016. Documento de trabajo 2012; 28-31.
20. Cuevas B y Zenteno R. Tuberculosis drogo resistente: mecanismos moleculares y métodos diagnósticos. *EnfInfeccMicrobiolClin* 2010; 28(9):621–8.
21. Ferro BE, García PK, Nieto LM y Soolingen DV. Predictive Value of Molecular Drug Resistance Testing of Mycobacterium tuberculosis Isolates in Valle del Cauca, Colombia. *JCM* 2013; 51 (7): 2220–4.
22. Custsem GV, Isaakidis P, Farley J, Nardell E, Volchenkov G and Cox H. Infection Control for Drug-Resistant Tuberculosis: Early Diagnosis and Treatment Is the Key. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (suppl3): 238-324.

Cronograma

Fecha estimada de solicitud y envío a la revista	Del 06 al 13 de Noviembre del 2018
Pendiente sobre la investigación	Ninguno
Versión Final	Presentada el 30 de Octubre del 2018