

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN



“Asociación del contacto con TB-MDR, tratamiento previo y privación de la libertad con la presentación de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en Trujillo, 2005-2008.”

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN “MEDICINA INTERNA”**

AUTOR:

RAMÍREZ AGUILAR, MIGUEL ÁNGEL

ASESOR:

Dr. ALQUÍZAR HORNA, ÓSCAR MIGUEL

CO-ASESOR:

Dr. CASTAÑEDA SABOGAL, ALEX NAPOLEÓN

TRUJILLO – PERÚ

2012

Dedicado a todas las personas que padecen enfermedad y a sus familiares, con el deseo de poder ser reconfortados en el cuidado que les prodigamos con amor y constancia, y en la esperanza de que Dios les dé fortaleza para ser pacientes.

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

Agradezco a Silvia por la paciencia de tantas horas, tantos días y noches... TE AMO, SIEMPRE.

Agradezco a Bruno y a Marcelo, por amarme pese a las horas y días de ausencia y distancia.

Agradezco a mis padres Miguel Ángel e Hilda, pues soy el reflejo de su inmenso amor, su empeño y su esperanza puesta en el futuro, que fue – y es – el mío. Espero nunca defraudarlos.

Agradezco infinitamente al Dr. Alex Castañeda, amigo y mentor, y al Dr. Oscar Alquízar, eterno MAESTRO.

Agradezco a la Srta. Lucy Barrantes, de la ESR-PCT de la Gerencia Regional de Salud La Libertad, por la confianza puesta en el resultado de este humilde aporte a la salud de la comunidad.

**Asociación del contacto con TB-MDR, tratamiento previo y
privación de la libertad con la presentación de Tuberculosis
pulmonar multidrogorresistente en Trujillo. 2005-2008.**

RESUMEN

Se propuso llevar a cabo un estudio entre los pacientes de Tuberculosis pulmonar (TB), reportados entre los años 2005 y 2008 en la provincia de Trujillo, para determinar cómo se asocian las variables: 1) contacto con paciente con antecedente de Tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), 2) abandono de tratamiento previo, 3) tratamiento con Esquema 2 de Programa de Control de Tuberculosis (PCT), 4) multitratamiento y 5) privación de la libertad, con la probabilidad de presentar TB-MDR.

Para tal fin, se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles con selección aleatoria, cuya población estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de TB-MDR y Tuberculosis pulmonar drogo sensible, registrados en la Oficina de la Estrategia Sanitaria Regional de Prevención y Control de Tuberculosis (ESR-PCT) y en la red de establecimientos asistenciales de la Gerencia Regional de Salud de La Libertad.

El estudio muestra asociación positiva entre contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB y multitratamiento por TB

y la probabilidad de desarrollar TB-MDR. Se observó que el antecedente de abandono de tratamiento previo fue más frecuente en el grupo de pacientes con Tuberculosis drogossensible. No se encontró asociación entre el tratamiento previo con Esquema 2 del PCT ni privación de la libertad y TB-MDR.

Se recomienda realizar estudios de cohorte para seguimiento de pacientes que inician tratamiento antituberculoso y vigilancia de aparición de resistencia, así como considerar el empleo previo de drogas de manera específica y el tiempo acumulado en tratamientos previos.

(PALABRAS CLAVE: Tuberculosis Multidrogorresistente, TB-MDR, Contacto con TB-MDR, Tratamiento previo de Tuberculosis, Privación de la libertad)

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

Association between contact with MDR-TB, prior treatment, and deprivation of freedom with the presentation of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in Trujillo. 2005-2008.

SUMMARY

It is proposed to perform a study among patients with pulmonary tuberculosis (TB), reported between years 2005 and 2008 in the province of Trujillo, to determine how : 1) the contact with patients with a history of tuberculosis multidrug-resistant (TB-MDR), 2) the withdrawal of previous treatment, 3) treatment with Scheme 2 of Tuberculosis Control Program (PCT), 4) multi treatment, and 5) deprivation of liberty are associated with the likelihood of MDR-TB. To this aim, we conducted a retrospective case-control study with random selection, whose population consisted of patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and pulmonary tuberculosis sensitive druggie, reported in the province of Trujillo between 2005 and 2008, and registered with the Office of the Regional Health Strategy for Prevention and Control of Tuberculosis (ESR-PCT) and the network of health care facilities of the Regional Management of Health from La Libertad.

The study shows positive association between contact with a patient with history of tuberculosis multidrug-resistant (TB-MDR) or died of TB and the multi treatment for TB and the likelihood of developing MDR-TB. It was noted that a history of abandonment of previous treatment was more frequent in the group of patients with TB drogosensible. No association was found between pretreatment with PCT Scheme 2 or deprivation of liberty and MDR-TB.

It is recommended for follow-up cohort studies of patients starting TB treatment and surveillance of emerging resistance, and to consider the pre-employment drug-specific manner and the time accumulated in previous treatments.

(KEY WORDS: Tuberculosis multidrug-resistant, MDR-TB, Previous treatment of Tuberculosis, Deprivation of Liberty)

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis multidrogo-resistente (TB-MDR) es la tuberculosis debida a organismos que muestran alto nivel de resistencia tanto a isoniazida como a rifampicina, con o sin resistencia a otras drogas anti-tuberculosas (1-8).

La presión selectiva inducida por mecanismos provocados por el hombre es la causa primaria de la TB-MDR. La resistencia a drogas antituberculosis (a isoniazida, ácido para-aminosalicílico, estreptomina y capreomicina) fue documentada poco después del advenimiento de estos agentes quimioterapéuticos, y de acuerdo a ello se propusieron los principios para el manejo de esos pacientes (5).

En *M. tuberculosis*, las mutaciones que confieren resistencia ocurren espontáneamente en una frecuencia muy baja. La terapia inadecuada o los niveles de drogas sub-terapéuticos podrían proporcionar una ventaja para crecimiento selectivo y, así, podrían favorecer el crecimiento de un fenotipo resistente que finalmente predomina en personas en las cuales la enfermedad era causada originalmente por cepas drogo sensibles. Además, en pacientes con TB-MDR, la selección para mutaciones adicionales podría ser lograda por la adición de una sola droga a un régimen que ha fallado (12). El uso sub óptimo de las medicaciones antituberculosas crea un ambiente selectivo en los tejidos del huésped donde los mutantes drogo-resistentes inicialmente escasos son capaces de replicarse, reemplazando eventualmente a la población *M. tuberculosis* inicialmente drogo-susceptible.

La selección de *M. tuberculosis* drogo-resistente depende de la frecuencia de mutantes drogo-resistentes específicas en la población bacteriana drogo-sensible inicial. Como consecuencia, la oportunidad de seleccionar tales mutantes es más alta en el caso de usar una monoterapia. Mientras que los mutantes resistentes a una sola droga podrían ser bastante fácilmente seleccionados por una monoterapia, la probabilidad de seleccionar mutantes que son resistentes a múltiples drogas disminuye exponencialmente por el aumento en el número de drogas a las que el *M. tuberculosis* es simultáneamente expuesto. Lo racional para la terapia combinada fue proporcionado por una serie de demostraciones clínicas que proporcionaron evidencia inequívoca de cómo la administración de múltiples drogas conlleva una oportunidad significativamente menor tanto de recrudescencia de la enfermedad así como de selección de cepas drogo-resistentes comparada con la monoterapia. Tal investigación clínica eventualmente brindó la estrategia terapéutica actual, la cual consiste en tres o cuatro drogas en la fase inicial de la terapia, seguida por una fase de consolidación de dos drogas una vez que la biomasa bacteriana inicial ha sido reducida, tanto que la oportunidad de seleccionar mutantes drogo-resistentes residuales es extremadamente baja (3). Todos los regímenes actualmente recomendados están basados sobre las drogas de primera línea isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina (5).

Dentro de las causas potenciales de resistencia a drogas, los factores relacionados a tratamientos previos comprenden un tratamiento incompleto e inadecuado, así como una adherencia inadecuada al tratamiento. Además de bajos índices de curación y la

diseminación continua de la tuberculosis en la comunidad, una consecuencia mayor del tratamiento inapropiado es la selección de aislados de *M. tuberculosis* que son resistentes a las drogas antituberculosas.

El Cuarto Reporte Global de Resistencia a Drogas Anti-Tuberculosas en el Mundo, publicado el año 2008, proporciona los datos más recientes sobre la magnitud de resistencia a las drogas. Guatemala y Perú mostraron la más alta proporción de MDR entre casos nuevos, 3.0% (95 % de nivel de confianza, 1.8 - 4.6) y 5.3% (95 % de nivel de confianza, 4.2 - 6.4) respectivamente. Perú ha mostrado una tendencia al incremento en TB-MDR, alguna resistencia y resistencia a isoniazida entre los nuevos casos, pero nunca se encontró que el incremento en resistencia a isoniazida o resistencia alguna fueran estadísticamente significativos. En el Perú, el índice de notificación cayó de 172 por 100 000 en 1996 a 117 en 2003. Desde el 2004 hasta el 2006 el índice de notificación se ha mantenido entre 123 y 124 por 100 000 (13).

Mitnick, Bayona y col. (8) reportan que en el Perú es responsable del 3% de los casos entre pacientes sin tratamiento previo por Tuberculosis, y alrededor del 15% de los casos entre aquellos previamente tratados. Tal estudio evaluó, entre los años 1996 y 1998, 731 pacientes referidos para evaluación por TB-MDR por Socios en Salud. En el estudio de Franke, Appleton y col. (9), señalan que aunque la incidencia de nuevos casos de TB en el Perú se estimaba en 110 casos por 100 000 personas en el 2005, la incidencia en los suburbios densamente poblados que rodean Lima era reportada como 2 a 3 veces más alta que los estimados nacionales, así como una prevalencia nacional de TB-MDR entre pacientes con TB de 3% (9). En el trabajo realizado por

Shin, Yagui y col. (14), se señala la incidencia de TB en el Perú como la más alta en América Latina, en 102.8 por 100 000 personas en el 2005. En la periferie densamente poblada de Lima, donde la mitad de todos los casos nacionales son detectados, el riesgo de infección con *M. tuberculosis* podría estar entre los más altos recientemente documentados (14). En el estudio de Del Río, Guillén y col. (10), publicado en Diciembre del 2005, se cita en los estudios de vigilancia de resistencia a los medicamentos antituberculosos en el Perú entre 1995 y 1996 una resistencia inicial de 15.4%, en la que la TB-MDR afectó al 2.4%; la resistencia adquirida era de 36%, en donde la multidrogorresistencia alcanzaba el 15.7%; del total de casos de Tuberculosis notificados en 1997, eran multidrogorresistentes el 0.6 - 0.8%. Siempre citados por el mismo estudio, para el año 1999 se encontró una multidrogorresistencia primaria de 3%, y una multidrogorresistencia adquirida de 12.3% (10).

Al no disponerse de información respecto al tema en nuestro medio local, se planteó la realización del presente trabajo de investigación.

El problema planteado fue:

¿Cómo se asocian el contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB, el antecedente de abandono de tratamiento previo, el antecedente de tratamiento previo con Esquema 2 de PCT, el antecedente de multitratamiento y el estar o haber estado privado de la libertad, con la presentación de TB-MDR entre los pacientes tratados por Tuberculosis pulmonar reportados en Trujillo entre los años 2005 y 2008?

La hipótesis propuesta para el problema fue la siguiente:

El contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB, el antecedente de abandono de tratamiento previo, el antecedente de tratamiento previo con Esquema 2 del PCT, el antecedente de multitratamiento y el estar o haber estado privado de su libertad, se asocian positivamente con la aparición de TB-MDR entre los pacientes tratados por Tuberculosis pulmonar reportados en Trujillo entre los años 2005 y 2008.

El objetivo general del trabajo fue:

Determinar cuál es la asociación entre el contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB, el antecedente de tratamiento previo con Esquema 2 de PCT, el antecedente de multitratamiento, el antecedente de abandono de tratamiento previo y el estar o haber estado privado de la libertad, y la aparición de Tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) entre los pacientes tratados por Tuberculosis pulmonar reportados en Trujillo entre los años 2005 y 2008.

Los objetivos específicos fueron:

- Determinar la asociación de TB-MDR con el antecedente de contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB.
- Determinar la asociación de TB-MDR con el antecedente de tratamiento previo con Esquema 2 del PCT.

- Determinar la asociación de TB-MDR con el antecedente de multitratamiento TB.
- Determinar la asociación de TB-MDR con el antecedente de abandono de tratamiento previo.
- Determinar la asociación de TB-MDR con la condición o antecedente de privación de la libertad.

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles con selección aleatoria (1 de cada 2), cuya población de estudio estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de TB-MDR y Tuberculosis pulmonar drogo sensible, reportados en la Provincia de Trujillo entre los años 2005 y 2008 y registrados en la Oficina de la Estrategia Sanitaria Regional de Prevención y Control de Tuberculosis (ESR-PCT) y en la red de establecimientos asistenciales de la Gerencia Regional de Salud de La Libertad.

La población fue subdividida en dos grupos:

Grupo I: Pacientes con diagnóstico de TB-MDR pulmonar con aislamiento de *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina en su prueba de sensibilidad antibiótica correspondiente.

Grupo II: Pacientes con diagnóstico de TB pulmonar con aislamiento de *M. tuberculosis* drogo sensible en su prueba de sensibilidad antibiótica correspondiente.

La población cumplió con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

Pacientes de 15 a más años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de TB-MDR pulmonar establecido por aislamiento de *M. tuberculosis* y su prueba de sensibilidad antibiótica correspondiente (Grupo I), y pacientes con TB pulmonar con sospecha de TB-MDR, con aislamiento de *M. tuberculosis* drogo sensible en su prueba de

sensibilidad antibiótica (Grupo II), reportados en la Provincia de Trujillo entre los años 2005 y 2008 y registrados en la Oficina de la Estrategia Sanitaria Regional de Prevención y Control de Tuberculosis (ESR-PCT) y en la red de establecimientos asistenciales de la Gerencia Regional de Salud de La Libertad.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de TB-MDR pulmonar sin confirmación por cultivo y prueba de sensibilidad.
- Pacientes en cuya Historia clínica o en cuyos registros clínicos no se hayan consignado los datos respecto a:
 - ✓ contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB,
 - ✓ antecedente de abandono de tratamiento previo,
 - ✓ antecedente de tratamiento previo con Esquema 2 del PCT,
 - ✓ antecedente de multitratamiento, y
 - ✓ estar privado de su libertad o con antecedentes de privación de la libertad.

Se revisó la base de datos de la Estrategia Sanitaria Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESR-PCT), con la finalidad de precisar los pacientes identificados con TB-MDR. Se identificó la procedencia de los pacientes con diagnóstico confirmado de TB-MDR, para precisar el establecimiento de salud en donde fueron atendidos. Se revisaron las historias clínicas de los establecimientos de origen, así

como sus registros médicos de cada establecimiento al que hubieran sido referidos y en la Oficina de la Unidad de Salud de las Personas, correspondiente a la Estrategia Sanitaria Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESR-PCT), según el caso, para precisar sus datos correspondientes a edad, sexo, lugar de procedencia, ocupación, antecedente de tratamientos previamente recibidos antes de su diagnóstico de TB-MDR, antecedente de abandono de tratamiento de TB o tratamiento incompleto, antecedente de haber recibido tratamiento con Esquema 2 del PCT, contacto con pacientes con diagnóstico de TB-MDR, con fracaso a tratamiento anti TB o fallecidos por tuberculosis, y antecedente de estar en prisión o haber sido privado de su libertad, datos que fueron recolectados en un Protocolo de Recolección de Datos de Investigación, elaborado para tal fin (Ver ANEXO). Del mismo modo, se revisaron los reportes de las pruebas de sensibilidad de cada uno de los pacientes participantes del estudio, realizadas en el Laboratorio de Referencia de Lambayeque y en el Laboratorio Nacional de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud, según fuera el caso. Tales pruebas fueron realizadas por el método de las Proporciones en Agar Placa, según recomendaciones de la normatividad vigente (28).

Con relación a los controles, éstos fueron establecidos con aleatoriedad, seleccionándolos 1 de cada 2 (31). La recolección de datos se realizó en el mismo modelo de Protocolo de Recolección de Datos de Investigación.

El tamaño de la muestra se calculó según el diseño de muestra para estudios clínicos de casos y controles (31) con variable cualitativa que, según el antecedente más cercano (10) fue factible realizar el cálculo para 3 de los 5 criterios que se estudiaron:

- Antecedente de contacto con paciente con TB-MDR: 31.4% y 2.9%, respectivamente.
- Antecedente de tratamiento previo para Tuberculosis: 62.7% y 19.6%, respectivamente.
- Antecedente de abandono de tratamiento: 23.5% y 3.9%.

En todos los casos, se consideraron z_{α} 1.96 y z_{β} 1.96, que corresponden a un error muestral de 5%.

Para el criterio 1, el tamaño muestral correspondía a 47 historias clínicas de cada grupo; para el criterio 2, 33 historias clínicas; y para el criterio 3, 87 historias clínicas para cada grupo. Según el criterio muestral, el n máximo de los factores estudiados satisface la exigencia de los menores y del suyo propio, de modo que, el presente estudio consistió en la selección aleatoria de 87 casos de TBC-MDR y 87 controles de TB drogo sensible.

Para fines de recabar la información de interés para la investigación, se recurrió al mismo tipo de fuente de información, es decir, historias clínicas y registros médicos de los establecimientos de la red asistencial de la Gerencia Regional de Salud de La Libertad.

El procedimiento para seleccionar los casos y controles fue el siguiente: se confeccionaron dos listas, una de casos candidatos y otra de controles candidatos, enumerando de manera correlativa con números arábigos empezando por el número uno hasta el número máximo de los pacientes candidatos para ambas listas; en el caso de los controles, teniendo en cuenta la procedencia y establecimiento de salud de

donde procede el caso al que se le asignó el control. Usando la función de generación de números aleatorios de la hoja de cálculo Excel, se confeccionaron sendas listas para los casos y los controles. Tanto en la lista de números aleatorios para los casos y los controles se inició la selección empezado por la primera columna de la izquierda desde la parte superior hacia la inferior de la misma continuando de igual manera en las siguientes columnas hasta completar el número establecido según el tamaño de muestra calculado para los casos y controles.

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA

Las variables utilizadas en la realización del trabajo se describen en la siguiente tabla:

Variable	Tipo	Categoría	Escala de Medición
Tipo de Tuberculosis	Cualitativa	Sensible TB-MDR	Nominal
Contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB	Cualitativa	Sí No	Nominal
Tratamiento previo con Esquema 2 del PCT	Cualitativa	Sí No	Nominal
Multitratamiento TB	Cualitativa	Sí No	Nominal
Abandono de tratamiento previo	Cualitativa	Sí No	Nominal
Privación de la libertad o antecedente de privación de la libertad	Cualitativa	Sí No	Nominal

Definiciones Operacionales:

1. Paciente con Tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR): Paciente que padece de Tuberculosis pulmonar provocada por bacilos multidrogorresistentes (bacilos resistente a por lo menos isoniazida y rifampicina) comprobado por prueba de sensibilidad (3, 28).
2. Paciente con Tuberculosis drogo sensible: Paciente con Tuberculosis pulmonar cuya prueba de sensibilidad demuestre bacilos sensibles a drogas antituberculosas (28).
3. Multitratamiento TB: Persona que ha recibido más de dos tratamientos por Tuberculosis pulmonar (11, 28).
4. Abandono: Pacientes que no concurren a recibir su tratamiento por más de treinta días consecutivos (9, 28).
5. Esquema 2: Esquema de terapia combinada diseñado con medicamentos de primera línea para aquellas personas con tuberculosis Antes Tratados (AT) quienes tienen el antecedente de haber recibido tratamiento anti TB por más de 30 días, incluye recaídas y abandonos recuperados (28).
6. Persona privada de su libertad: Persona que por disposición judicial o por delito flagrante está o ha sido internada en un centro de reclusión penitenciario.

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución poblacional según sexo.

		Condición					
		Caso		Control		Total	
		N	%	N	%	N	%
	mujer	47	42.7%	28	32.6%	75	38.3%
Sexo	hombre	63	57.3%	58	67.4%	121	61.7%

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

Tabla 2. Distribución poblacional según grupo etáreo.

		Condición					
		Caso		Control		Total	
		N	%	N	%	N	%
	15 a 20	16	14.5%	13	15.1%	29	14.8%
	21 a 30	46	41.8%	21	24.4%	67	34.2%
	31 a 40	13	11.8%	34	39.5%	47	24.0%
Grupos	41 a 50	13	11.8%	12	14.0%	25	12.8%
etéreos	51 a 60	10	9.1%	6	7.0%	16	8.2%
	61 a 70	7	6.4%	0	.0%	7	3.6%
	71 a más	5	4.5%	0	.0%	5	2.6%
	Total	110	100.0%	86	100.0%	196	100.0%

Tabla 3. Distribución según condición y expresión de variable del estudio.

	Condición				p
	Caso		Control		
	SI	NO	SI	NO	
Contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB	35 (31.82%)	75 (68.18%)	12 (13.95%)	74 (86.05%)	< 0.05
Tratamiento previo con Esquema 2 del PCT	34 (30.91%)	76 (69.09%)	22 (25.58%)	64 (74.42%)	> 0.05
Multitratamiento TB	23 (20.91%)	87 (79.09%)	3 (3.49%)	83 (96.51%)	< 0.05
Abandono de tratamiento previo	20 (18.18%)	90 (81.82%)	36 (41.86%)	50 (58.14%)	< 0.05
Privación de la libertad o antecedente de privación de la libertad	3 (2.73%)	107 (97.27%)	3 (3.49%)	83 (96.51%)	> 0.05

Tabla 4. Análisis multivariado de variables con asociación significativa.

Condición								Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
		B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Límite inferior	Límite superior
Control	Intersección	-2.110	1262.732	.000	1	.999			
	[conttbsi=0]	.946	.426	4.939	1	.026	2.577	1.118 5.937	
	[conttbsi=1]	0	.	.	0	.	.	.	
	[ttoprevsi=0]	1.041	.393	7.010	1	.008	2.832	1.310 6.119	
	[ttoprevsi=1]	0	.	.	0	.	.	.	
	[abandsi=0]	-1.348	.382	12.480	1	.000	.260	.123 .549	
	[abandsi=1]	0	.	.	0	.	.	.	

DISCUSIÓN

En relación a las características según edad y sexo, se observa mayor porcentaje de pacientes de sexo masculino, y con una edad comprendida entre la segunda y quinta décadas. Tales hallazgos son similares a los descritos en la publicación de Palomino, Leño y Ritacco (44), que señalan un porcentaje de 75 % de pacientes con Tuberculosis dentro del grupo de edad entre los 15 a 54 años, así como de mayor cantidad de casos entre los hombres que en mujeres. En relación a la asociación entre edad y TB-MDR, al realizar el análisis univariado correspondiente, Espinal, Laserson y col. (27) describen en todos los grupos de edad mayor a 15 años una probabilidad significativamente mayor de tener resistencia al menos a una droga, comparados con la categoría de referencia de 0 a 14 años. En su estudio observacional internacional, con datos representativos basados en población, establecen que es más probable que pacientes entre 35 a 44 y entre 55 a 64 años tengan TB-MDR comparados al rango de 0 a 14 años. Datos similares son observados en nuestra población de casos, según la Tabla 2.

Respecto a la asociación entre TB-MDR con el antecedente de contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB, se estableció asociación significativa (OR: 2.577; I.C. 95%: 1.118-5.973). Hallazgos similares fueron reportados por Del Río, Guillén y col. (10), quienes describieron que el contacto intradomiciliario o extradomiciliario con pacientes TB-MDR o con pacientes fallecidos por TB era mayor entre los multidrogoresistentes frente a sus controles, así como por Vargas, Bernabé y col. (26), en cuyo análisis multivariado establecen como

factores de riesgo asociados significativos el contacto estrecho con otro paciente con TB. Tal rasgo es mencionado también en la revisión realizada por Sampathkumar (34), al señalar las características de los grupos con riesgo aumentado de Tuberculosis drogo-resistente. De igual modo, al desarrollar una Regla de predicción clínica para estratificar el riesgo de TB-MDR, Martínez y col. (41) identificaron al contacto con TB-MDR en el entorno familiar como un factor predictor, con una sensibilidad de 18.3 % y una especificidad de 91.6 %. Meza y col. (43) señalan al contacto de alto riesgo como factor que interviene independientemente en la condición de fracaso al tratamiento, considerando como tal el contacto con pacientes enfermos con tuberculosis pulmonar comprobada, con cualquiera de los siguientes requisitos: abandono del tratamiento tuberculoso, retratamiento y fallecimiento por tuberculosis estando en tratamiento. Dicho contacto se demostró en 50 % de sus casos y 5.1 % de sus controles (OR 18.5 al 95 %, IC 5 a 81), especificando aún más que en la población de casos habían fallecido aparentemente por tuberculosis un 54 % de los contactos de alto riesgo. Las referencias anteriormente citadas difieren de lo hallado por Barroso, Salani y col. (11), quienes en el análisis univariado de las características de 319 pacientes con TB no encontraron diferencia significativa en la expresión del contacto con pacientes con TB en casa como factor de riesgo para TB-MDR adquirida.

Con relación al antecedente de tratamiento previo con Esquema 2 del PCT, no se aprecia diferencia significativa entre ambos grupos. Debe considerarse que el Esquema 2 fue establecido a partir de 1996 para el tratamiento de pacientes con

recaída, ampliándose posteriormente a los pacientes considerados fracaso a un esquema primario. Con el tiempo se demostró que los pacientes expuestos de manera repetida a este esquema tenían un mayor deterioro en su condición clínica, a lo que se llamó el "efecto amplificador". Es decir, en el transcurso de la exposición a este esquema, que consistía en los mismos 4 medicamentos de primera línea más estreptomycin, se pasó de tener resistencia a dos medicamentos a una resistencia de 3, 4 o más medicamentos antituberculosos de primera línea (45). Jave (4) cita el informe del programa de TB de Comas que reporta al programa nacional de TB los resultados de la aplicación de los Esquemas Dos y Dos reforzado, aplicados a los fracasos del Esquema Uno en 1997, obteniendo 87 % de fracaso repetido y 4 % de fallecidos, es decir, 91 % de los sometidos a este tratamiento fracasaron una vez más o fallecieron. Esto fue admitido, finalmente, por el Ministerio de Salud, que señala en una publicación hecha el año 2006 (35) que "...es probable que éste sea otro de los factores asociados a la epidemia de TB-MDR en el país." Similares observaciones fueron mencionadas por Ormerod (1), quien señala que "...el esquema de retratamiento está siendo reevaluado, ya que podría estar amplificando el problema...". Dado que los pacientes que fallan o recaen después del tratamiento inicial esbozan un riesgo aumentado de 10 a 15 veces de TB-MDR, el régimen de retratamiento, que consiste en estreptomycin, rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por dos meses, seguido por rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por 1 mes, seguido por rifampicina, isoniazida y etambutol por 5 meses, sólo agrega una droga al régimen previo de 6 meses de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por 2 meses, seguido por rifampicina e isoniazida por 4

meses. No se han encontrado estudios realizados en nuestro medio con los cuales contrastar el antecedente de tratamiento previo con Esquema 2 del PCT como factor de riesgo para desarrollar TB-MDR, por cuanto esperamos que el hallazgo descrito en nuestro estudio pueda ser contrastado con futuras investigaciones. No se dispone así mismo de información similar de otros entornos, señalando que el esquema Dos que corresponde al Programa de Control de Tuberculosis a nivel nacional tiene similitudes con esquemas análogos de pacientes previamente tratados entre otros países de nuestra región.

El rasgo de multitratado ha sido descrito como riesgo para desarrollar TB-MDR (9, 11, 32, 33,40). Franke y col. (9), al describir las características basales de su población de estudio de pacientes con TB-MDR, encuentran un número de tratamientos mayor a 2 en el 70.8 % de sus pacientes. De manera similar, Mitnick y col. (32) describen en la comparación hecha entre pacientes con TB-MDR y TB-XDR un promedio de 4.2 ± 1.9 y 3.2 ± 1.6 tratamientos previos, con diferencia significativa entre ambos grupos, al igual que Jeon y col. (40) al hacer la descripción de un grupo de pacientes con resistencia en un centro referencial. Barroso y col. (11) establecen incluso una diferencia significativa con respecto al carácter en mención entre sus dos grupos de estudio (TB-MDR y TB drogosensible), que le brinda característica de factor de riesgo (OR 4.5815, IC al 95 % 2.2598 a 9.2886). Esta diferencia también fue significativa en nuestra población de estudio (OR 2.832, I.C. al 95%: 1.310 a 6.119).

El antecedente de abandono de tratamiento previo, considerado como no adherencia al tratamiento prescrito, es a menudo subestimado por el médico y difícil de predecir (2). En el presente estudio, el rasgo de abandono de tratamiento previo se identificó más en el grupo de controles que en el de casos, con diferencia significativa. Hallazgos disímiles son encontrados por Francke y col. (9), quienes describen tal rasgo con una frecuencia de 17.1 % en su población de estudio de pacientes TB-MDR. Del Río y col. (10) señalan que el antecedente de abandono de tratamiento estuvo presente en 23.5 % de los casos y 3.9 % de los controles de su población de estudio, con diferencia significativa (OR 7.54, IC al 95 % 2.06 a 30.08). Barroso y col. (11) también encuentran diferencia significativa entre sus grupos de estudio (TB-MDR frente a TB drogossensible), debiendo señalar que la característica observada en su estudio es el tratamiento abandonado o irregular, manteniendo su diferencia entre los pacientes que abandonaron hasta dos tratamientos previos, pero tal diferencia ya no fue significativa para un tercer abandono al comparar ambos grupos. Kritski y col. (23) establecen que su estudio sugiere que la evolución clínica y la probabilidad de desarrollar TB-MDR pueden ser predichas agrupando a los pacientes previamente tratados en aquellos que abandonan el tratamiento o sufren recaída después de cumplirlo, aquellos que fallan al régimen terapéutico con drogas de primera línea y aquellos que fallan al régimen terapéutico con drogas de segunda línea. Telles y col. (25) describen en su estudio de factores de riesgo para TB-MDR en una comunidad urbana en Río de Janeiro, un 70.6 % y un 50 % de abandono de tratamiento previo, respectivamente, entre pacientes TB-MDR y no TB-MDR, pero dicha diferencia no fue significativa. De los estudios contrastados, aquellos que consideran el número de

tratamientos abandonados previamente (11) y su tiempo total de uso acumulado por cada paciente (23) brindan información más precisa asociando tales factores con la aparición de TB-MDR. Del mismo modo, una de las fuentes contrastadas consideró en su diseño los fármacos utilizados en tratamientos previos y su tiempo de uso acumulado, asociándolos a la aparición de resistencia (40). En nuestro estudio, la información disponible en las historias clínicas y sus respectivos expedientes de las oficinas de la ESR-PCT brindan la información correspondiente a si hubo o no abandono de tratamiento previo, sin detallar los fármacos empleados en los esquemas instaurados ni el tiempo durante el cual fueron recibidos. Este podría ser un limitante y a la vez ejercer influencia sobre los resultados obtenidos.

Respecto a ser o haber sido persona privada de la libertad, el número de pacientes con tal condición fue insuficiente en ambos grupos del estudio como para llegar a conclusiones respecto a diferencias significativas entre los mismos. Pueden citarse estudios en los que se ha establecido asociación entre la privación de la libertad y el riesgo de desarrollar TB MDR, tal como lo señalan Ruddy y col. (16), Faustini y col. (17) y Casal y col. (42). Sin embargo, aún no se dispone de datos suficientes correspondientes a tal condición en nuestro medio para llegar a conclusiones significativas. A conclusión similar arriban Martínez y col. (41) al no disponer de un tamaño de muestra suficiente para llegar a conclusiones válidas.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De la investigación realizada se concluye que:

- Existe diferencia significativa entre los integrantes del grupo con TB drogo sensible y los del grupo con TB-MDR con respecto a la variable de contacto con paciente con TB-MDR o fallecido por TB, multitratamiento TB y abandono de tratamiento previo, asociadas de manera positiva al rasgo de TB-MDR.
- No se encontró diferencia significativa entre los integrantes del grupo con TB drogo sensible y los del grupo con TB-MDR con respecto a las variables de tratamiento previo con Esquema 2 del PCT ni privación de la libertad, no demostrando asociación alguna con el rasgo de TB-MDR.

Así mismo, se recomienda:

- Realizar estudios de cohorte para seguimiento de pacientes que inician tratamiento antituberculoso y vigilancia de aparición de resistencia.
- Considerar el registro de empleo previo de drogas de manera específica y el tiempo acumulado en tratamientos ya recibidos para asociarlos con la aparición de resistencia.
- Optimizar el flujo del proceso de detección y reporte en tiempo real de TB-MDR a nivel de los establecimientos de salud intersectoriales.
- Sistematizar de manera operativa el registro de datos de los casos TB-MDR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ormerod L. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment. Br Med Bull. 2005; 73-74:17-24.
2. Sharma S, Mohan A. Multidrug-Resistant Tuberculosis. Chest. 2006; 130: 261-272.
3. Di-Perri G, Bonora S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis? J Antimicrob Chemother. 2004; 54: 593-602.
4. Jave O. La Tuberculosis Multiresistente en el Perú. Cuaderno de Trabajo N° 1. Lima: Foro Salud y Observatorio del derecho a la salud - CIES; 2003.
5. Stop TB Working Group on DOTS-Plus for MDR-TB. A prioritised research agenda for DOTS-Plus for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7 (5): 410-414.
6. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Biella: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2006.
7. Schluger N. Tuberculosis drug resistance in Europe: sunny days, but clouds on the horizon? Eur Respir J. 2007; 30: 825-827.

8. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F et al. Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med.* 2003; 348: 119-28.
9. Franke M, Appleton S, Bayona J, Arteaga F, Palacios E, LLaro K et al. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment. *CID.* 2008; 46: 1844-51.
10. Del Río J, Guillén G, Torres J, Del Río J. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogosresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de Salud. Ica. 2000-2002. *Revista de la Sociedad Peruana de Neumología.* 2005; 49(3): 171-74.
11. Barroso E, Salani R, Oliveira R, Oliveira A, Brasileiro A, Nobre J. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. *J Pneumol.* 2003; 29(2): 89-97.
12. Post F, Willcox R, Mathema B, Steyn L, Shean K, Ramaswamy S et al. Genetic Polymorphism in *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Patients with Chronic Multidrug-Resistant Tuberculosis. *JID.* 2004; 190: 99-106.
13. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis. ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN THE WORLD. Fourth Global Report. Geneva: WHO Press, 2008.
14. Shin S, Yagui M, Asencios L, Yale G, Suárez C, Quispe N et al. Scale-Up of Multidrug-Resistant Tuberculosis Laboratory services, Peru. *Emerging Infectious Diseases.* 2008; 14 (5): 701-08.

15. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant Tuberculosis in France. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 587-593.
16. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova E et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax.* 2005; 60: 130-135.
17. Faustini A, Hall A, Perucci A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax.* 2006; 61: 158-163.
18. García M, Ponce-de-León A, Jiménez M, Jiménez A, Palacios M, Balandrano S et al. Clinical Consequences and Transmissibility of Drug-Resistant Tuberculosis in Southern Mexico. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 630-636.
19. Manangan L, Jarvis W. Preventing Multidrug-Resistant Tuberculosis and Tuberculosis and Errors in Tuberculosis Treatment Around the Globe. *Chest.* 2000; 117: 620-623.
20. Bashar M, Alcabes P, Rom W, Condos R. Increased Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Diabetic Patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest.* 2001; 120: 1514-1519.
21. Granich R, Oh P, Lewis B et al. Multidrug Resistance Among Persons With Tuberculosis in California, 1994-2003. *JAMA.* 2005; 293(22): 2732-2739.

22. Kawai V, Soto G, Gilman R, Bautista C, Caviedes L, Huaroto L et al. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75(6): 1027-1033.
23. Kritski A, Rodrigues-de-Jesus L, Andrade M, Werneck-Barroso E, Monteiro M, Hoffner A et al. Retreatment Tuberculosis Cases. *Chest.* 1997; 111: 1162-1167.
24. Sheno S, Friedland G. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A New Face to an Old Pathogen. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 307–20.
25. Telles M, Ferrazoli L, Waldman E, Giampaglia C, Martins M, Ueki S et al. A population-based study of drug resistance and transmission of tuberculosis in an urban community. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9 (9): 970-976.
26. Vargas D, Bernabé A, Gilman R, Kawai V, Soto G, Moore D et al. Factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients, Peru. En: Libro de Ponencias: 16th International AIDS Conference. Toronto; International AIDS Society (AIS); 2006.
27. Espinal M, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim S, Tlali E et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5(10): 887-893.
28. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis / Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las

- Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Lima: Ministerio de Salud; 2006.
29. Zárate E, Lobón I, Saavedra C, Castañeda M. Tuberculosis en nuevos escenarios: establecimientos penitenciarios. *An Fac Med Lima*. 2005; 66(2): 148-158.
30. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Santiago: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2003.
31. Schaberg T, Gloger G., Reichert B, Mauch H, Lode H. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in Berlin, Germany, 1987 – 1993. *Eur Resp J*. 1995; 8: 278-284.
32. Mitnick C, Shin S, Seung K, Rich M, Atwood S et al. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 563-74.
33. Chiang C, Enarson D, Yu M, Bai K, Huang R et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J*. 2006; 28: 980-985.
34. Sampathkumar P. Managing Health Risks of Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Pulm Med*. 2009; 16: 10-15.
35. Ministerio de Salud. Construyendo alianzas estratégicas para detener la tuberculosis: la experiencia peruana / Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Lima: Ministerio de Salud; 2006.

36. Velásquez G, Yagui M, Cegielski P, Asencios L, Bayona J et al. Targeted Drug-Resistance Testing Strategy for Multidrug-Resistant Tuberculosis Detection, Lima, Peru, 2005-2008. *Emerg Inf Dis.* 2011; 17(3): 432-440.
37. Tounghousova O, Caugant D, Sandven P, Mariandyshev A, Bjune G. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Archangels, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(5): 406-414.
38. Gotuzzo E. The epidemiology of MDR-TB in Peru. 13th International Congress of Infectious Diseases Abstracts (Invited Papers). *Int J Inf Dis.* 2008; 12 (S): e32-e33.
39. Kimerling E, Kluge H, Vezhnina N, Iacovazzi T, Demenulenaere T, et al. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3(5): 451-453.
40. Jeong C, Hwang S, Min J, Prevots R, Goldefer L, et al. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Korea: Risk Factors and Treatment Outcomes among Patients at a Tertiary Referral Hospital. *CID.* 2008; 46: 42-9.
41. Martínez D, Heudebert G, Seas C, Henostroza G, Rodriguez et al. Clinical Prediction Rule for Stratifying Risk of Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. *PLoS ONE.* 2010; 5(8): e12082.

42. Casal M, Vaquero M, Rinder H, Tortoli E, Grosset J et al. A Case-Control Study for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Risk Factors in Four European Countries. *Microbial Drug Resistance*. 2005; 11(1): 62-67.
43. Meza M, Accinelli R, Campos J, Mendoza D. Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. *Rev Soc Per Med Int*. 2002; 15(1).
44. www.TuberculosisTextbook.com. Tuberculosis 2007. From basic science to patient care. Palomino J, Cardoso S, Ritacco V, Ed. BourcillierKamps.com; 2007.
45. Farmer P, Bayona J, Becerra M, Furin J, Henry C et al. The dilemma of MDR-TB in the global era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2(11): 869-876.

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA

ANEXOS DE LA TESIS

PROTOCOLO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS DE INVESTIGACIÓN

PROYECTO: FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS

MULTIDROGORRESISTENTE EN TRUJILLO. 2005-2008.

Autor: Dr. Miguel Ángel Ramírez Aguilar.

N° de Ficha:

GRUPO:

Iniciales del paciente (*):

(*): Considerar apellido paterno, apellido materno y nombre, con mayúsculas.

Edad: años

Sexo: M ()

F ()

Ocupación:

Procedencia (señalar distrito de procedencia):

Establecimiento de salud de procedencia:

TIPO DE ENFERMEDAD:

TB-MDR: ()

TB DROGO SENSIBLE: ()

ANTECEDENTES:

- Contacto con paciente con antecedente de TB-MDR o fallecido por TB. (SI) (NO)
- Tratamiento previo con Esquema 2 del PCT. (SI) (NO)
- Multitratamiento TB. (SI) (NO)
- Abandono de tratamiento previo. (SI) (NO)
- Privación de la libertad o antecedentes de privación de la libertad. (SI) (NO)

EVALUACIÓN DE LA TESIS

El Jurado deberá:

- a. *Consignar las observaciones y objeciones pertinentes relacionados a los siguientes ítems*
- b. *Anotar el calificativo final*
- c. *Firmar los tres miembros del Jurado*

TESIS:.....
.....
.....

1. **DE LAS GENERALIDADES :**
El Título.....
.....
Tipo de Investigación :
.....
2. **DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN :**
Antecedentes :
Justificación :
Problema :
Objetivos :
Hipótesis :
Diseño de Contrastación :
Tamaño Muestral :
Análisis Estadístico :
3. **RESULTADOS :**
4. **DISCUSIÓN :**
.....
5. **CONCLUSIONES :**
6. **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS :**
.....
7. **RESUMEN :**
.....

8. **RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN** :

9. **ORIGINALIDAD** :

10. SUSTENTACIÓN

10.1 *Formalidad* :

10.2 *Exposición* :

10.3 *Conocimiento del tema* :

CALIFICACIÓN

(Promedio de las 03 notas del Jurado)

JURADO :	Nombre	Código Docente	Firma
Presidente:	Dr.
Grado Académico:
Secretario:	Dr.
Grado Académico:
Miembro:	Dr.
Grado Académico:

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

RESPUESTAS DE TESISISTA A OBSERVACIONES DEL JURADO

El Tesisista deberá responder en forma concreta a las observaciones del Jurado a manuscrito en el espacio correspondiente:

- a) *Fundamentando su discrepancia*
- b) *Si está de acuerdo con la observación también registrarla.*
- c) *Firmar*

TESIS:.....
.....
.....

1. DE LAS GENERALIDADES :

El Título.....
.....

Tipo de Investigación :
.....

2. DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN :

Antecedentes :

Justificación :

Problema :

Objetivos :

Hipótesis :

Diseño de Contrastación :

Tamaño Muestral :

Análisis Estadístico :

3. RESULTADOS :

4. DISCUSIÓN :

5. CONCLUSIONES :

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

7. RESUMEN :

8. **RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN** :
9. **ORIGINALIDAD** :
10. **SUSTENTACIÓN**
 - 10.1 *Formalidad* :
 - 10.2 *Exposición* :
 - 10.3 *Conocimiento del tema* :

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA