



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Factores asociados a tuberculosis
multidrogoresistente (TB-MDR) en pacientes con
tuberculosis de la región Callao**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en
Epidemiología

AUTOR

Walter José Del Carmen PORTUGAL BENAVIDES

ASESOR

Dr. Jorge Odón ALARCON VILLAVERDE

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Portugal W. Factores asociados a tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) en pacientes con tuberculosis de la región Callao [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2021.

Hoja de metadatos complementarios

| | |
|---|---|
| Código ORCID del autor | https://orcid.org/0000-0003-4055-203X |
| DNI o pasaporte del autor | 08805500 |
| Código ORCID del asesor | https://orcid.org/0000-0002-0800-2380 |
| DNI o pasaporte del asesor | 07215467 |
| Grupo de investigación | Salud Pública |
| Agencia financiadora | Universidad Nacional Mayor de San Marcos Vicerrectorado de Investigación y Posgrado Programa de Promoción de Tesis de Posgrado para Docentes de la UNMSM |
| Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación | Callao Latitud -12.05659 y longitud -77.11814 |
| Año o rango de años en que se realizó la investigación | 2018 |
| Disciplinas OCDE | Epidemiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09 |



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina



ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 19 días del mes de mayo del año dos mil veintiuno siendo las 02:00 pm, bajo la presidencia del Dr. Carlos Alberto Saavedra Leveau con la asistencia de los Profesores: Mg. Mary Felissa Reyes Vega (Miembro), Mg. Héctor Pereyra Zaldívar (Miembro), y el Dr. Jorge Odón Alarcón Villaverde (Asesor); el postulante al Grado de Magister en Epidemiología, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **“FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE (TB-MDR) EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DE LA REGIÓN CALLAO”** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Epidemiología. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 18**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA** al postulante **WALTER JOSÉ DEL CARMEN PORTUGAL BENAVIDES**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo la **03:00 pm**, se da por concluido el acto académico de sustentación.

Mg. Mary Felissa Reyes Vega
Profesora Invitada
Miembro

Mg. Héctor Pereyra Zaldívar
Profesor Principal
Miembro



Dr. Jorge Odón Alarcón Villaverde
Profesor Principal
Asesor

Dr. Carlos Alberto Saavedra Leveau
Profesor Principal
Presidente

Dedicatoria

A la memoria de mi señor padre Ing. Walter Hugo quien gracias a sus sabias enseñanzas me permitió ver el sentido y la orientación de la vida.

A mi amada madre Emma quién con su ternura, siempre fue el estímulo permanente para salir adelante.

A mi Blanquita quién con su amor, es motor y motivo para lograr que los sueños se hagan realidad.

A mi Alma Mater, la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, tanto me distes y siempre haré todo lo necesario para que estés orgullosa de tu discípulo.

Agradecimientos

A mi asesor el Dr. Jorge Alarcón, maestro, colega y amigo, quien siempre me brindó el apoyo constante y me dio la palabra de aliento para continuar la tarea emprendida.

Al Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales (CITBM), Centro de Excelencia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, de quien desde el primer momento recibí la colaboración para desarrollo de esta investigación.

Al Laboratorio Research Center Borstel (Centro de investigación Borstel - Leibniz, Alemania), que a través del CITBM apoyó con el análisis genómico de las muestras seleccionadas de pacientes TB-MDR del Callao.

A la Dirección Regional de Salud del Callao (DIRESA Callao) por el apoyo de la Estrategia Sanitaria Regional de Tuberculosis con la información de la base de datos del SIGTB y el Laboratorio Regional con la selección de las muestras obtenidas de los pacientes TB-MDR.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| Página de Jurado..... | ii |
| Dedicatoria | iii |
| Agradecimiento..... | iv |
| Índice General | v |
| Lista de Cuadros..... | vii |
| Lista de Figuras | vii |
| Resumen | viii |
| Abstract | ix |
| | |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1. Situación problemática | 1 |
| 1.2. Formulación del problema..... | 2 |
| 1.3. Justificación teórica..... | 3 |
| 1.4. Justificación práctica | 3 |
| 1.5. Objetivos | 4 |
| 1.5.1. Objetivo general..... | 4 |
| 1.5.2. Objetivos específicos | 4 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 5 |
| 2.1. Antecedentes | 5 |
| 2.1.1. Antecedentes internacionales | 5 |
| 2.1.2. Antecedentes nacionales | 10 |
| 2.2. Bases teóricas..... | 20 |
| 2.3. Marcos conceptuales | 22 |
| 3. METODOLOGÍA..... | 24 |
| 3.1. Tipo y diseño de investigación | 24 |
| 3.2. Población y muestreo | 24 |
| 3.2.1. Población | 24 |
| 3.2.2. Unidad de análisis | 24 |
| 3.2.3. Marco muestral | 24 |
| 3.2.4. Determinación de tamaño muestral..... | 24 |
| 3.2.5. Selección de la muestra | 24 |
| 3.2.6. Procedimiento para el estudio genético de las cepas de TB-MDR: | 25 |
| 3.2.7. Análisis e interpretación de la información | 25 |

| | |
|--|----|
| 4. RESULTADOS | 26 |
| 4.1. Análisis e interpretación | 26 |
| 5. DISCUSION | 33 |
| 6. CONCLUSIONES | 36 |
| 7. RECOMENDACIONES | 37 |
| 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 39 |

Lista de cuadros

| Tabla | Pág. |
|--|------|
| Tabla 1. Características generales de la muestra | 26 |
| Tabla 2. Casos de tuberculosis (TB sensible y TB MDR) por 100 mil habitantes | 26 |
| Tabla 3. Características de los pacientes con TBDS y TBMDR en la región Callao en el año 2018 | 27 |
| Tabla 4. Casos de TBMDR respecto del total de casos de TB por cada distrito de la región Callao 2018 | 28 |
| Tabla 5. Características asociadas con TBMDR en la región Callao (OR crudo) | 30 |
| Tabla 6. Características asociadas con TBMDR en la región Callao (OR ajustado) | 30 |
| Tabla 7. Linajes identificados en casos TBMDR en la región Callao | 32 |

Lista de figuras

| Figura | Pág. |
|--|------|
| Figura 1. Diagnóstico de VIH en pacientes con TBDS y TBMDR | 28 |
| Figura 2 Consumo de drogas en casos TBDS y TBMDR. | 29 |
| Figura 3. Factores asociados a TBMDR (OR crudo) | 31 |
| Figura 4. Factores asociados a TBMDR (OR ajustados) | 31 |

Resumen

Introducción

La tuberculosis multidrogo-resistente (TBMDR) es una de las más importantes causas de mortalidad en el mundo. Sin embargo, son pocos los datos sobre los factores asociados a resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a antibióticos en la región Callao.

Objetivos

Determinar los factores asociados a TBMDR en pacientes con TB en la región Callao en el año 2018.

Métodos

Estudio de tipo transversal. Se usó la base de datos y el repositorio de muestras de esputo de la Dirección Regional de Salud del Callao. Se utilizó un modelo de regresión logística para estimar los *odds ratio* y los intervalos de confianza al 95%. Las muestras de esputo de TBMDR fueron analizadas para determinar el linaje.

Resultados

Los casos de TB sensible fueron 893 (81,6%) y 202 fueron casos TBMDR (18,4%). Los pacientes nuevos tuvieron menor riesgo de presentar TBMDR (OR = 0,7; IC95%: 0,4 – 0,9; $p < 0,05$). En cambio, los pacientes que reportaron haber consumido drogas tuvieron mayor riesgo (OR = 2,1; IC95%: 1,4 – 3,3; $p < 0,001$). El linaje más frecuente fue el LAM (75%).

Conclusiones

La TBMDR es un problema de salud pública en el Callao. Las estrategias de prevención y control de TBMDR debe estar enfocada en completar el tratamiento de pacientes nuevos y pacientes que reportaron consumo de drogas.

Palabras clave: tuberculosis, tuberculosis resistente a múltiples medicamentos, Perú

Abstract

Introduction

Multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) is one of the most important causes of mortality globally. However, there are few information about factors associated with *Mycobacterium tuberculosis* antibiotic resistance in Callao region.

Objective

To determine the factors associated with MDRTB in TB patients in Callao region in 2018.

Methods

A cross-sectional study. The database of the Regional Direction of Health and the repository of sputum samples of Callao was used. A logistic regression model was used to estimate the odds ratio and the 95% confidence intervals. MDRTB sputum samples were analyzed to determinate the lineage.

Results

There were 893 (81.6%) drug-sensitive TB cases and 202 (18.4%) MDRTB cases. New patients had lower risk to present MDRTB (OR = 0,7; CI95%: 0,4 – 0,9; $p < 0,05$). However, the patients who reported drug use had higher risk (OR = 2.1; CI95%: 1.4 – 3.3; $p < 0.001$). The lineage most frequent was LAM (75%).

Conclusions

MDRTB is a public health concern in Callao. MDRTB prevention and control strategies must be focused on complete treatment of new patients and patients who reported drug use.

Keywords: tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, Peru

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Situación problemática

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. En el año 2015, más de diez millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,8 millones murieron a causa de esta enfermedad (World Health Organization, 2017). En el Perú, para el mismo año, se notificaron 30 988 casos de TB y la cantidad de sintomáticos respiratorios (SR) ha alcanzado su máximo en los últimos años valor con 1 774 000 SR (Alarcon, Alarcon, Figueroa, & Mendoza-Ticona, 2017). En la actualidad, la tuberculosis multidrogo-resistente (TBMDR) es la complicación más importante de la TB y se estimó que para el año 2015 hubo 480 000 personas en el mundo con esta enfermedad (World Health Organization, 2017). En el país, el número de personas con TBMDR incrementa anualmente. En el año 2015 se registraron 1 365 nuevos casos notificados de TBMDR (Alarcon et al., 2017). El Callao es una de las regiones más afectadas por la TB y la TBMDR, en el año 2015 se encontraron 1 525 nuevos casos de TB (Dirección Regional de Salud del Callao, 2015); en el año 2019, la tasa de incidencia de TB frotis positivo fue 50,8 x100,000 habitantes y se registraron 106 nuevos casos de TBMDR (Ministerio de Salud, 2020).

La TBMDR es uno de los problemas de salud pública más importantes del país y es necesario investigar su impacto, su distribución poblacional y las características epidemiológicas y moleculares, con el fin de modificar el curso de la enfermedad en la población. Numerosas investigaciones se realizaron en el país en búsqueda de asociaciones entre factores socio-económicos y biológicos con la ocurrencia de TBMDR. Los resultados más importantes fueron que la TBMDR está asociada con el antecedente de tratamiento previo de TB; el consumo de drogas; el contacto con personas infectadas por TBMDR, y las personas con antecedentes de privación de libertad (Alarcon et al., 2017; Grandjean et al., 2015; Otero et al., 2016; Shah et al., 2014). La mayoría de investigaciones se realizaron en Lima Metropolitana, la capital del Perú (Bui et al., 2019; Caceres et al., 2014; Chung-Delgado, Guillen-Bravo, Revilla-Montag,

& Bernabe-Ortiz, 2015; Otero et al., 2015). Sin embargo, son pocas las investigaciones sobre los factores asociados a resistencia a TB en la región Callao (Ávalos Rodríguez et al., 2014; Baldeviano V et al., 2003; Jaramillo-Valverde, 2015; Rivera, Benites, Mendigure, & Bonilla, 2019), a pesar de que el Callao es una región de importancia epidemiológica, debido a la alta concentración de casos de TB, que en el 2019 presentó una morbilidad de 118,7 casos por 100,000 habitantes (Ministerio de Salud, 2020).

Asimismo, la investigación en epidemiología molecular de la TB y la TBMDR está en aumento en el Perú y en el mundo. Su importancia radica en que se puede conocer la distribución de la enfermedad y sus patrones genéticos en la población; se puede identificar genes que estén asociados a ciertos rasgos de importancia patológica, por ejemplo, los genes asociados a resistencia antibiótica de la TBMDR; se pueden desarrollar tecnologías para diagnóstico que sean más efectivas y seguras, y se puede evaluar la interacción entre los genes de los agentes patógenos y la resistencia antibiótica, en el caso de la TBMDR. Se están realizando más investigaciones sobre la epidemiología molecular de la TB en el Perú y se encontró que el clado latinoamericano mediterráneo (LAM) es el más frecuente en los casos de TBMDR (Jaramillo-Valverde, 2015) y está significativamente asociado con resistencia antimicrobiana (Baldeviano V et al., 2003; Grandjean et al., 2015).

Sin embargo, a pesar de los avances en la epidemiología molecular de la TBMDR en el país, aún resulta necesario incrementar los conocimientos sobre las cepas de TB que son resistentes, así como es importante evaluar los grupos que son más propensos a desarrollar resistencia antimicrobiana. Por tal motivo, la presente investigación busca evaluar las características asociadas a TBMDR en pacientes con tuberculosis en la región Callao en el año 2018.

1.2. Formulación del problema

¿Cuáles son los factores (demográficos, características clínicas, hábitos nocivos y linaje de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis*) asociados a la mutidrogo-resistencia en pacientes con TB en la región Callao en el año 2018?

1.3. Justificación teórica

La presente investigación es necesaria porque aporta con nuevos conocimientos sobre los factores asociados a multidrogo-resistencia en la región Callao. Se evaluaron aspectos demográficos, hábitos nocivos como consumo de drogas y características clínicas tales como comorbilidad TB y diabetes mellitus (DM), entre otros. En ese aspecto, la información de esta investigación es un aporte original en el estudio de la TBMDR en el Callao.

Asimismo, brinda información genética y molecular de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes. Esta información es nueva en comparación con las investigaciones realizadas previamente en el país y en la región del Callao. Es un aporte a la investigación de la TB y la TBMDR desde la epidemiología molecular que recientemente se está implementando en el país.

1.4. Justificación práctica

La tuberculosis multidrogo-resistente es un problema de salud pública que compromete la vida y la salud de los peruanos. Anualmente, se registran más de 30 000 casos de TB y más de 1000 casos de TBMDR a nivel nacional (Ministerio de Salud, 2020). La región más comprometida es el Callao, cuyos indicadores muestran que la tasa de incidencia de TB fue 92,2 x100,000 habitantes y registró 106 casos de TBMDR (Ministerio de Salud, 2020). Por lo tanto, es necesario realizar intervenciones basadas en evidencia para reducir el impacto de la TB y la TBMDR en la región Callao.

La información que esta investigación proporciona será de utilidad para identificar factores asociados a multidrogo-resistencia y con ello poder establecer mejores estrategias de prevención y control de TB y TBMDR. Asimismo, se identificaron los linajes de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, de tal manera que se pueda obtener mayor información genética de estas cepas, lo cual es útil con fines de investigación e implementación de nuevos métodos de diagnóstico molecular de TB y TBMDR, pero también de nuevos métodos de determinación de resistencia. La información que esta investigación ofrece tiene como utilidad identificar grupos de riesgo que puedan desarrollar TBMDR, pero también tiene utilidad para identificar el linaje del

Mycobacterium tuberculosis de tal manera que en el futuro se puedan desarrollar fármacos y estrategias de tratamiento más acorde con las características genéticas del *Mycobacterium tuberculosis*.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

- Determinar los factores asociados a TBMDR en pacientes con TB en la región Callao en el año 2018.

1.5.2. Objetivos específicos

- Determinar los factores demográficos asociados a TBMDR en pacientes con TB en la región Callao en el año 2018.
- Determinar las características clínicas asociadas a TBMDR en pacientes con TB en la región Callao en el año 2018.
- Determinar los hábitos nocivos asociados a TBMDR en pacientes con TB en la región Callao en el año 2018.
- Describir el linaje de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes con diagnóstico de TBMDR.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes internacionales

Bakula, Z., et al. (2016). "Second-line anti-tuberculosis drug resistance and its genetic determinants in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates." J Microbiol Immunol Infect 49(3): 439-444.

La investigación tuvo como objetivo conocer la prevalencia de la resistencia a fármacos de segunda línea y su asociación con mutaciones específicas en pacientes con TBMDR. Se aislaron 46 muestras de pacientes con TBMDR; se amplificaron, y se secuenciaron seis genes (*gyrA/gyrB*, *rrs*, *tlyA* y *ethA/ethR*) cuyas mutaciones están relacionados con la resistencia a la ofloxacina, amikacina, capreomicina y etionamida, respectivamente. Los resultados mostraron que el 30,4% mostraron resistencia a al menos uno de los cuatro fármacos evaluados y que las mutaciones en el gen *gyrA* ocurrieron en 34 cepas. El aminoácido más afectado fue Ser95Thr. Las sustituciones Asp94Asn y Ala90Val en el gen *gyrA* estuvieron presentes exclusivamente en las cepas resistentes a ofloxacina; la única mutación en el gen *gyrB* fue la sustitución Ser447Phe, detectado en una muestra resistente a ofloxacina (Bakula et al., 2016).

Elmi, O. S., et al. (2015). "Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study." J Infect Dev Ctries 9(10): 1076-1085.

En Malasia, se desarrolló un estudio de tipo casos y controles que tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo asociado a TBMDR. El estudio se basó en el análisis de datos de las historias clínicas de cinco hospitales especializados en tuberculosis. Se recolectó la información de 105 casos de TBMDR y 209 controles. Se encontró que los factores de riesgo fueron: tratamiento previo a TB, co-infección con VIH, ser inmigrante y tener una alta

carga de bacilos ácido-alcohol resistentes en el frotis de esputo (Elmi et al., 2015).

Young, B. N., et al. (2014). "Social and clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in a public hospital, Monterrey, Mexico." *Ann Epidemiol* 24(10): 771-775.

En México, se realizó un estudio de casos y controles para determinar los factores asociados a TBMDR. Se extrajo el ADN para evaluar el efecto del linaje sobre la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* usando un panel de más de 290 mil marcadores; además de realizar entrevistas a los pacientes y revisar historias clínicas para identificar factores de riesgo. Se encontró que el tratamiento previo (OR = 4,5; IC95%: 0,9 – 21,1) y el uso de cocaína (OR = 4,6; 1,1 – 18,7) están asociados con TBMDR (Young et al., 2014). No se encontraron genes predictores de resistencia.

Kempker, R. R., et al. (2015). "Acquired Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis." *Emerg Infect Dis* 21(6): 992-1001.

Se realizó un estudio retrospectivo en Georgia. La población fueron pacientes con TBMDR tratados en el Centro Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares. Se incluyeron 158 pacientes, de los cuales se excluyeron 17 por pérdida en el seguimiento o por tener diagnóstico de TBXDR. Los pacientes con resistencia adquirida a *Mycobacterium tuberculosis* presentaron un riesgo incrementado de resultados pobres de tratamiento (Kempker et al., 2015).

Chen, Y., et al. (2016). "Prevalence of mutations conferring resistance among multi- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in China." *J Antibiot (Tokyo)* 69(3): 149-152.

En China, el objetivo de una investigación fue identificar las mutaciones en casos de TBMDR y TBXDR. Se analizaron 257 muestras de TBMDR y TBXDR y 64 muestras de TB sensible provenientes de 23 provincias. Se identificaron siete loci asociados a resistencia a medicamentos, incluido *rpoB* para rifampicina, *katG*, *inhA* y *oxyR-ahpC* para isoniacida, *gyrA* y *gyrB* para

ofloxacina y *rrs* para kanamicina. Las mutaciones identificadas más frecuentes en las muestras resistentes fueron Ser531Leu en *rpoB* para rifampicina (48,2%); Ser315Thr en *katG* para isoniacida (49,8%); Ala90Val en *gyrA* para ofloxacina, y 1401A-G en *rrs* para kanamicina (Chen et al., 2016).

Al-Mutairi, N. M., et al. (2019). "Molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) isolates identifies local transmission of infection in Kuwait, a country with a low incidence of TB and MDR-TB." Eur J Med Res 24(1): 38.

Estudio descriptivo que tuvo como objetivo detectar las mutaciones en los genes que predicen resistencia a rifampicina, isoniacida, etambutol, pirazinamida y estreptomina en cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. Se tomaron 93 muestras TBMDR y 50 muestras de TB pansensible. Se detectaron mutaciones en los genes *rpoB* y *katG* en todas las muestras, mientras que se detectó mutaciones en el gen *inhA* en 92 de las 93 muestras. El genotipo Beijing fue el más frecuente en 32 de 93 cepas (Al-Mutairi, Ahmad, & Mokaddas, 2019).

Dantas, N. G., et al. (2015). "Genetic diversity and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Minas Gerais State, Brazil." BMC Infect Dis 15: 306.

El objetivo del estudio fue caracterizar la diversidad genética de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes e investigar la epidemiología molecular en Brasil. Se seleccionaron 104 aislados de *M. tuberculosis* que fueron evaluados a través de la técnica MIRU-VNTR y TB-SPRINT. De las 104 muestras, 86 fueron identificadas como TBMDR, 12 fueron resistentes solamente a rifampicina, una fue resistente solo a isoniacida, tres fueron resistentes a ambos fármacos. Las muestras fueron clasificadas filogenéticamente como LAM (66,3%), T (14,4%), Haarlem (5,8%), X (1,9%), S (1,9%) y U (8,7%) (Dantas et al., 2015).

Gonzalo, X., et al. (2011). "Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*, Buenos Aires, Argentina." Emerg Infect Dis 17(3): 528-531.

El objetivo del estudio fue analizar la epidemiología molecular de *Mycobacterium tuberculosis* en un hospital de Buenos Aires, Argentina. Se realizó un estudio de casos y controles prospectivo donde se compararon los grupos TBMDR y TB susceptible. Se enrolaron 57 pacientes TBMDR y 100 pacientes TB susceptible. Las familias más frecuentes fueron T1 (18%), Haarlem 1 (10%), 2 (16%), 3 (11%), LAM 3 (10%) y LAM 9 (13%). De las 57 cepas TBMDR, 43 tuvieron una mutación en el locus *katG315* y 6 en la región *inhA*. Se detectaron mutaciones en el gen *rpoB*, la más frecuente fue S531L. Los factores asociados a resistencia fueron la localización en Buenos Aires e infección por VIH (Gonzalo et al., 2011).

Zhang, J., et al. (2012). "Genotypes and drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Shihezi, Xinjiang Province, China." BMC Res Notes 5: 309.

El objetivo del estudio fue genotipificar, a través del análisis MIRU-VNTR-24, las cepas de TBMDR circulantes en la región Shihezi, en la provincia de Xinjiang, en China y evaluar la diversidad genética de las cepas Beijing y no Beijing. Se aislaron 55 muestras de *Mycobacterium tuberculosis*. La cepa Beijing representó el 85,5% de las muestras estudiadas (Zhang et al., 2012).

Yuan, X., et al. (2013). "Genotyping and clinical characteristics of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in a tertiary care tuberculosis hospital in China." BMC Infect Dis 13: 315.

El objetivo del estudio fue analizar las características clínicas de los pacientes con TBMDR y TBXDR y evaluar el método MIRU-VNTR para 15 loci en la provincia de Jiangxi, China. El método consistió en un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Jiangxi. Para determinar las características genéticas de las cepas, se utilizó el método MIRU-VNTR para 15 loci y la reacción en cadena de polimerasa PCR multiplex RD105. Se aislaron 804 muestras de *Mycobacterium tuberculosis*, el 19,8% fueron identificados como TBMDR y, de 123 muestras disponibles de TBMDR, el 10,6% fueron TBXDR. La cepa más frecuente fue tipo Beijing para TBMDR (77,3%) y para TBXDR (92,3%). La característica más frecuente fue el antecedente de tratamiento

contra TB (79,1% de los pacientes TBMDR y 76,9% de los pacientes TBXDR). Diabetes mellitus fue la comorbilidad más frecuente, tanto para TBMDR (14,5%), como para TBXDR (15,4%) (Yuan et al., 2013).

Wang, Q., et al. (2014). "Molecular epidemiology and clinical characteristics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in a tuberculosis referral hospital in China." PLoS One 9(10): e110209.

Se evaluaron las mutaciones asociadas con resistencia a fármacos en cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. Se evaluó la resistencia a fármacos en aspectos de genotipo y fenotipo de 115 muestras de *M. tuberculosis* de un hospital en Beijing, China. La genotipificación se evaluó a través del método MIRU-VNTR de 28 loci. Se evaluaron también las características sociodemográficas y clínicas. Se identificaron 78 tipo de mutaciones (42 reportadas y 36 nuevas) (Q. Wang et al., 2014).

Nimri, L., et al. (2011). "Detection of mutations associated with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates." FEMS Immunol Med Microbiol 62(3): 321-327.

La resistencia a antimicrobianos se evaluó en 100 cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, a través del test de susceptibilidad y PCR alelo-específico. El 19% de las muestras fueron identificadas como resistentes a al menos un antibiótico por medio de PCR, mientras que, según el test de susceptibilidad, se identificó el 14% de cepas TBMDR. Se identificaron 31 mutaciones en el gen *rpoB* que estuvieron asociados con la resistencia a rifampicina; 14 mutaciones en el gen *katG* que están asociados con la resistencia a isoniacida, y nueve mutaciones asociadas a resistencia en el gen *embB* que están asociados a la resistencia por etambutol (Nimri, Samara, & Batchoun, 2011).

2.1.2. Antecedentes nacionales

Grandjean, L., et al. (2015). "The Association between *Mycobacterium Tuberculosis* Genotype and Drug Resistance in Peru." PLoS One 10(5): e0126271.

A nivel nacional, el objetivo un estudio fue determinar cuáles son los genotipos de *Mycobacterium tuberculosis* que están asociados con resistencia a antibióticos. El tipo de estudio fue prospectivo. La sensibilidad a fármacos se evaluó a través de genotipificación de 2139 muestras de diferentes pacientes de Lima. El clado latinoamericano mediterráneo (LAM) está significativamente asociado con resistencia (OR = 2,4; $p < 0,001$). Los pacientes tratados anteriormente (OR = 2,5; $p < 0,001$); las personas privadas de libertad (OR = 2,4; $p < 0,05$) y los casos genéticamente agrupados (OR = 1,8; $p < 0,001$) mostraron una asociación con TBMDR (Grandjean et al., 2015).

Contreras, C. C., et al. (2017). "Addressing tuberculosis patients' medical and socio-economic needs: a comprehensive programmatic approach." Trop Med Int Health 22(4): 505-511.

El objetivo un estudio fue describir la prevalencia de comorbilidades médicas y necesidades socio-económicas en una población con TBMDR localizada en Carabaylo, en la zona norte de Lima Metropolitana. De los 192 pacientes evaluados, el 43% tuvo al menos una comorbilidad además de la tuberculosis. Las comorbilidades fueron HIV (4%), diabetes (6%), y problemas de salud mental (32%). Fueron 126 pacientes que completaron la evaluación socioeconómica y se encontró que el 46% recibió apoyo en forma de canastas por parte de la municipalidad y el 63% recibió otra forma de apoyo, como vales por alimentación (Contreras et al., 2017).

Ávalos Rodríguez, A. C., et al. (2014). "Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú." *Anales de la Facultad de Medicina* 75(3).

El objetivo de un estudio fue determinar los factores de riesgo para TBMDR primaria en pacientes atendidos en centros de salud localizados en el Callao. El tipo de estudio fue de casos y controles. Se analizaron 29 pacientes con TBMDR primaria y 37 con TB sensible, según los registros de las historias clínicas del Programa de Control de Tuberculosis. Se encontró que el contacto previo con un paciente TB MDR o XDR es un factor de riesgo; la edad mayor de 40 años mostró menor riesgo de TBMDR primaria, en comparación con los casos de TB sensible (Ávalos Rodríguez et al., 2014).

Baldeviano V, C., et al. (2003). "Perfiles genéticos (RFLP-IS6110) y resistencia a drogas en aislamientos de *M. tuberculosis* de pacientes internados en un hospital referencial del Callao, Perú " *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 20: 72-77.

Otra investigación tuvo como objetivo evaluar la frecuencia y el agrupamiento de los perfiles genéticos y los niveles de resistencia a drogas en muestras de *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes hospitalizados con tuberculosis pulmonar frotis positivo en un hospital de la región Callao. La resistencia a drogas en nunca tratados fue 45,2% y pacientes tratados anteriormente fue 71,1%. La resistencia a múltiples fármacos en pacientes nunca tratados fue 16,1% y en pacientes anteriormente tratados fue 36,8%. No se encontró evidencia de un genotipo predominante en la población estudiada (Baldeviano V et al., 2003).

Jaramillo-Valverde, L. J. (2015). *Genotipificación de cepas de Mycobacterium tuberculosis* obtenidas en una región de alta incidencia mediante la técnica molecular 24 MIRU-VNTR. *Biología*. Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Tesis de Bachiller: 109.

El objetivo de la tesis fue identificar los linajes de *Mycobacterium tuberculosis* en la región Callao, utilizando el método MIRU-VNTR. Se analizaron 133 muestras de ADN aislados de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que fueron cultivadas en medio sólido Löwenstein-Jensen. La genotipificación se realizó a través del método MIRU-VNTR para 24 loci. El linaje LAM fue el más frecuente (51,1%), luego fue el linaje Haarlem (18,8%) y el linaje Beijing fue el siguiente (8,3%), luego se identificaron los linajes Uganda (6%), el linaje T (2,3%) y S (0,8%) (Jaramillo-Valverde, 2015).

Barletta, F., et al. (2013). "Genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* complex in patients with no known risk factors for MDR-TB in the North-Eastern part of Lima, Peru." *BMC Infect Dis* 13: 397.

El objetivo del estudio fue evaluar la diversidad genética entre las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que circulan en individuos sin factores de riesgo conocidos de TBMDR, que viven en una región de Lima con alta carga de TBMDR. Las muestras fueron evaluadas, a través del método MIRU para 15 loci. Se analizaron 199 muestras. Se identificó que los linajes más frecuentes fueron Haarlem (29,6%), T (15,6%), Beijing (14,1%), LAM (12,6%) y U (8,5%). El 31,5% fue resistente a al menos un antibiótico; 7,5% fueron identificados como TBMDR y 22,3% mostraron resistencia a isoniacida (Barletta et al., 2013).

Becerra, M. C., et al. (2011). "Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study." *Lancet* 377(9760): 147-152.

El objetivo del estudio fue evaluar la carga de TBMDR y TBXDR en los contactos intradomiciliarios de los pacientes con estas enfermedades. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con pacientes tratados por TBMDR y TBXDR en Lima en el periodo 1996-2003. Se evaluaron 693 hogares con pacientes índice de TBMDR y 48 hogares con pacientes índice de TBXDR, con un total de 4503 contactos. El 2,6% presentaron tuberculosis activa al momento del inicio del tratamiento contra TB del paciente índice. Durante el periodo de seguimiento, 242 pacientes desarrollaron tuberculosis activa, la frecuencia de

tuberculosis activa fue mayor en los contactos de los pacientes con TBXDR, en comparación con los contactos de los pacientes TBMDR (HR = 1,88; IC95%: 1,1 – 3,2) (Becerra et al., 2011).

Becerra, M. C., et al. (2010). "Recurrence after treatment for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis." *Clin Infect Dis* 51(6): 709-711.

Se evaluó la proporción de recurrencia de TBMDR en un grupo de pacientes tratados con esquemas personalizados de TBMDR, durante un periodo de dos años (1999-2002) en Lima Metropolitana. Se enrolaron 310 participantes y después de dos años de seguimiento se registraron 16 casos de recurrencia de TB. La tasa de incidencia de recurrencia al primer año fue 3,2 casos por 1000 personas-mes (IC95%: 0,1-1,9 personas-mes) (Becerra et al., 2010).

Bui, D. P., et al. (2019). "A Case-Control Study to Identify Community Venues Associated with Genetically-clustered, Multidrug-resistant Tuberculosis Disease in Lima, Peru." *Clin Infect Dis* 68(9): 1547-1555.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre la exposición a lugares comunitarios y TBMDR. Se reclutaron casos de TBMDR y controles sanos que fueron pareados por edad y sexo. Se utilizó el método de secuenciación completa de genoma (WGS) para identificar conglomerados. Los lugares de contacto fueron identificados a través de entrevistas de rastreo de lugares. Los lugares asociados a transmisión de TBMDR fueron los establecimientos de salud, escuelas y medios de transporte (Bui et al., 2019).

Caceres, O., et al. (2014). "Characterization of the genetic diversity of extensively-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from pulmonary tuberculosis patients in Peru." *PLoS One* 9(12): e112789.

El objetivo del estudio fue caracterizar la diversidad genética de las cepas de TBXDR aisladas de las muestras de los pacientes con TB pulmonar en el Perú. La caracterización genética se evaluó con el MIRU para 15 loci. Se analizaron 142 muestras. Los linajes más frecuentes fueron Haarlem (43,7%), T (27,5%), LAM (16,2%), Beijing (9,2%) y X (1,4%). El 90,9% de las muestras perteneció a pacientes con antecedentes de tratamiento (Caceres et al., 2014).

Chung-Delgado, K., et al. (2015). "Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors." PLoS One 10(3): e0119332.

El objetivo del estudio fue evaluar las diferencias de la mortalidad entre los pacientes con TBMDR y TB sensible a fármacos. El diseño de estudio fue de tipo cohortes retrospectivo. La información provino de la estrategia nacional de prevención y control de TB en Lima. Se analizaron los casos de 1232 pacientes. La TBMDR incrementa el riesgo de morir durante el tratamiento (HR = 7,5; IC95%: 4,1-13,4), respecto de los pacientes con TB sensible. El nivel educativo, el antecedente de TB, la comorbilidad con diabetes mellitus e infección por VIH fueron factores asociados a la mortalidad entre los pacientes con TBMDR (Chung-Delgado et al., 2015).

Otero, L., et al. (2011). "High prevalence of primary multidrug resistant tuberculosis in persons with no known risk factors." PLoS One 6(10): e26276.

El objetivo del estudio fue evaluar la presencia de TBMDR en un grupo sin factores de riesgo conocidos en Lima, Perú. Se enrolaron a pacientes que no presentaron factores de riesgo para TBMDR (exposición ante pacientes con TBMDR que no cumplieron su tratamiento, exposición ante pacientes TBMDR que fallecieron, exposición ante pacientes con antecedente de TBMDR, comorbilidades inmunosupresivas como diabetes o infección por VIH, trabajadores de salud, trabajadores de establecimientos penitenciarios, antecedentes de personas privadas de libertad, personas con antecedentes de adicciones a sustancias). Se analizaron a 875 participantes. El 23,2% presentaron factores de riesgo reportados luego del enrolamiento. En el grupo de las personas que no reportaron factores de riesgo, se encontró una tasa de TBMDR de 6,3%; por lo tanto, la transmisión en este grupo se dio sin factores de riesgo identificables (Otero et al., 2011).

Rivera, O., et al. (2019). "Abandonment of therapy in multidrug-resistant tuberculosis: Associated factors in a region with a high burden of the disease in Peru." *Biomedica* 39(Supl. 2): 44-57.

El objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a abandono de tratamiento en pacientes con TBMDR en una región de alta carga de TBMDR en el Perú. El método de estudio es de tipo casos y controles con 80 casos y 180 controles. Los factores de riesgo identificados fueron no tener conocimiento de la enfermedad; no creer en la curación; no tener apoyo social; no considerar adecuado el horario de atención, y no recibir los resultados de laboratorio (Rivera et al., 2019).

Resumiendo, la TBMDR es un problema de salud pública a nivel internacional. Se realizaron numerosas investigaciones en diferentes países que reportan diferentes grados de impacto de la TBMDR. Los factores de riesgo reconocidos de resistencia fueron el antecedente de tratamiento previo por tuberculosis; la co-infección con VIH; el consumo de drogas; el contacto con personas con TBMDR, y las personas privadas de libertad. La mortalidad en los casos de TBMDR es mayor que los pacientes con TB sensible y los factores de riesgo asociados a mortalidad son el nivel educativo bajo; la co-infección con VIH; la comorbilidad con diabetes mellitus, y el antecedente de tratamiento por TB. Molecularmente, se identificaron algunos linajes que están asociados con la resistencia a antibióticos, como el linaje LAM. Asimismo, se identificaron genes asociados a resistencia como el *rpoB* en la resistencia a la rifampicina; *inhA* y *katG* en la resistencia a la isoniacida; *gyrA* y *gyrB* en la resistencia a la ofloxacina y *rrs* en la resistencia a la kanamicina. En el caso peruano, el linaje LAM está asociado con resistencia. En Lima Metropolitana, el linaje Haarlem, T, Beijing y LAM son los más frecuentes; mientras que en la región Callao, se identificó que el linaje LAM es el más frecuente, seguido por Haarlem y Beijing.

| Antecedentes internacionales | | |
|------------------------------|---------|--|
| Autor | País | Resultados |
| Young | México | Objetivo: determinar los factores de riesgo asociados a TBMDR. Métodos: se recolectó información de 25 casos de TBMDR y 70 controles con diagnóstico de TB sensible a tratamiento. Se recolectó el DNA para determinar el linaje de las cepas de <i>M tuberculosis</i> . Resultados: tratamiento previo (OR: 4,5; IC95%: 0,9 – 21,1) y uso de cocaína (OR: 4,6; IC95%: 1,1 – 18,7) están asociados con TBMDR (Young et al., 2014). |
| Kempker | Georgia | Objetivo: determinar los factores de riesgo asociados a TBMDR. Métodos: Estudio longitudinal, se evaluó la susceptibilidad a fármacos cada tres meses de los cultivos de <i>M tuberculosis</i> . Resultados: de 141 pacientes, la resistencia adquirida se encontró en el 14%. La prevalencia de resistencia fue de 9,1% para ofloxacina, 9,8% para capreomicina o kanamicina. Los pacientes con TBMDR tienen mayores probabilidades de tener resultados desfavorables en el tratamiento (Kempker et al., 2015). |
| Chen | China | Objetivo: identificar las mutaciones en las cepas de TBMDR. Métodos: Se evaluaron las cepas de <i>M tuberculosis</i> resistentes y sensibles a través de secuenciamiento de DNA. Resultados: las mutaciones más frecuentes en rpoB (rifampicina) fue Ser531Leu (48,2%), en katG fue Ser315Thr (49,2%) (Chen et al., 2016). |
| Bakula | Polonia | Objetivo: determinar la prevalencia de resistencia a drogas de segunda línea y su asociación con mutaciones específicas en cepas de <i>M tuberculosis</i> . Métodos: se incluyeron 46 muestras de <i>M tuberculosis</i> , las mutaciones fueron determinadas a través del secuenciamiento y amplificación de los genes gyrA/gyrB, rrs, tlyA y ethA/ethB. Resultados: El 30,4% de las muestras presentaron resistencia a al menos uno de los fármacos de segunda línea. Mutaciones en el gen gyrA ocurrieron en el 73,9% de los casos y el aminoácido más frecuentemente modificado fue Ser95Thr (Bakula et al., 2016). |
| Elmi | Malasia | Objetivo: determinar los factores asociados a TBMDR. Métodos: Estudio de casos y controles. Los datos fueron recolectados de las historias clínicas de cinco hospitales de referencia. Resultados: Los factores de riesgo de TBMDR fueron el antecedente de tratamiento previo contra TB, infección por VIH, ser inmigrante (Elmi et al., 2015) |

| Antecedentes internacionales (continuación) | | |
|---|-----------|---|
| Autor | País | Resultados |
| Al-Mutairi | Kuwait | Se detectaron mutaciones en los genes <i>rpoB</i> y <i>katG</i> en todas las muestras. Se detectaron mutaciones en el gen <i>inhA</i> en 92 de 93 cepas. El genotipo Beijing fue el más frecuente (Al-Mutairi et al., 2019). |
| Dantas | Brasil | De 104 muestras, 86 fueron identificadas como TBMDR. Los linajes más frecuentes fueron LAM (66,3%), T (14,4%), Haarlem (5,8%), X (1,9%), S (1,9%) y U (8,7%) (Dantas et al., 2015) |
| Gonzalo | Argentina | Los linajes más frecuentes de TBMDR fueron T1, Haarlem y LAM. Las mutaciones más frecuentes fueron en los genes <i>rpoB</i> , <i>katG</i> e <i>inhA</i> (Gonzalo et al., 2011) |
| Zhang | China | El objetivo del estudio fue evaluar la diversidad genética de las cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a antibióticos. La cepa Beijing representó el 85,5% de las muestras analizadas (Zhang et al., 2012) |
| Yuan | China | La cepa más frecuente de TBMDR fue tipo Beijing (77,3%). Las características más frecuentes fueron antecedente de tratamiento contra TB y diabetes mellitus (Yuan et al., 2013) |
| Wang | China | Se evaluaron las mutaciones asociadas con la resistencia a fármacos en cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Se identificaron 78 tipos de mutaciones en genes asociados a resistencia a antibióticos (Q. Wang et al., 2014). |
| Nimri | Jordania | Se evaluó la resistencia a antibióticos en 100 cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Se identificaron 31 mutaciones en el gen <i>rpoB</i> , 14 mutaciones en el gen <i>katG</i> y 9 mutaciones asociadas al gen <i>embB</i> (Nimri et al., 2011) |

| Antecedentes nacionales | | |
|-------------------------|--------|---|
| Autor | Región | Resultados |
| Grandjean | Lima | Objetivo: determinar los genotipos de M tuberculosis que están asociados a resistencia. Método: estudio prospectivo. Resultados: el clado latinoamericano mediterráneo (LAM) está significativamente asociado con resistencia. Los pacientes con antecedente de tratamiento, las personas privadas de libertad estuvieron asociados con resistencia (Grandjean et al., 2015). |
| Contreras | Lima | Objetivo: describir la prevalencia de comorbilidades médicas y necesidades socioeconómicas. Métodos: estudio descriptivo. Resultados: Las comorbilidades fueron VIH (4%), diabetes (6%) y problemas de salud mental (32%) (Contreras et al., 2017). |
| Ávalos | Callao | Objetivo: determinar los factores de riesgo para TBMDR. Métodos: estudio de casos y controles. Resultados: factores de riesgo fueron contacto previo con paciente TBMDR o XDR (Ávalos Rodríguez et al., 2014). |
| Baldeviano | Callao | Objetivo: evaluar frecuencia y agrupamiento de perfiles genéticos y niveles de resistencia a drogas. Resultados: la resistencia a drogas en pacientes nunca antes tratados fue 45,2% y en pacientes con antecedentes de tratamiento fue 71,1%. No se encontró un genotipo predominante en la población estudiada (Baldeviano V et al., 2003) |
| Shah | Lima | Objetivo: examinar los conglomerados de las residencias de los casos de TBMDR y su proximidad a lugares de alto riesgo. Resultados: La proximidad al centro de salud fue un predictor de TBMDR primaria (Shah et al., 2014) |
| Jaramillo | Callao | Objetivo: identificar los linajes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Se analizaron 133 muestras, el 49,6% fueron TBMDR. El linaje LAM fue el más frecuente (51,1%), seguido del linaje Haarlem (18,8%) y el Beijing (8,3%) (Jaramillo-Valverde, 2015) |
| Barletta | Lima | Objetivo: evaluar la diversidad genética entre las cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> que circulan en individuos sin factores de riesgo. Los linajes más frecuentes fueron Haarlem (29,6%), T (15,6%), Beijing (14,1%) y LAM (12,6%) (Barletta et al., 2013) |
| Becerra | Lima | Objetivo: evaluar la proporción de recurrencia de TBMDR. Después de dos años de seguimiento, se encontró que la tasa de incidencia de recurrencia al primer año fue 3,2 por 1000 personas-mes (Becerra et al., 2010) |

| Antecedentes nacionales (continuación) | | |
|--|--------|--|
| Autor | Región | Resultados |
| Bui | Lima | Objetivo: evaluar la asociación entre la exposición a lugares comunitarios y TBMDR. Los lugares de contacto asociados a transmisión de TBMDR fueron los establecimientos de salud, escuelas y medios de transporte (Bui et al., 2019) |
| Cáceres | Lima | Objetivo: caracterizar la diversidad genética de las cepas de TBXDR aisladas de pacientes del Perú. Los linajes más frecuentes fueron Haarlem (43,7%), T (27,5%), LAM (16,2%) y Beijing (9,2%) (Caceres et al., 2014) |
| Chung | Lima | Objetivo: evaluar las diferencias de la mortalidad entre los pacientes con TBMDR y TB sensible a fármacos. Los pacientes con TBMDR tuvieron mayor riesgo de morir durante el tratamiento en comparación con los pacientes TB sensible. Los factores asociados a mortalidad fueron el nivel educativo, el antecedente de TB, la comorbilidad con diabetes mellitus e infección por VIH (Chung-Delgado et al., 2015) |
| Otero | Lima | Objetivo: evaluar la presencia de TBMDR en un grupo sin factores de riesgo conocidos. Se identificó que la tasa de TBMDR en un grupo de pacientes sin factores de riesgo reconocidos fue 6,3% (Otero et al., 2011) |
| Rivera | Callao | Objetivo: determinar los factores de riesgo asociados a abandono de tratamiento en pacientes con TBMDR. Los factores de riesgo identificados fueron no tener conocimiento de la enfermedad, no creer en la curación, no tener apoyo social, no considerar adecuado el horario de atención y no recibir los resultados de laboratorio (Rivera et al., 2019) |

2.2. Bases teóricas

Tuberculosis multidrogo-resistente

Se define como tuberculosis multidrogo-resistente (TBMDR) al caso de tuberculosis debida a muestras de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniacida (Pontali et al., 2018). Es la primera causa de muerte atribuible a un microorganismo y se estimó que para el año 2015 hubo 480 000 casos de TBMDR en el mundo (World Health Organization, 2017). La OMS estima que anualmente son aproximadamente 600 000 nuevos casos de TBMDR, pero solo la cuarta parte son detectadas y notificadas (World Health Organization, 2017).

Es una de los problemas de salud más importantes en el mundo debido a los múltiples factores asociados. Por ejemplo, uno de los principales problemas de la TBMDR es la identificación de los casos debido a la deficiencia de métodos de diagnóstico rápidos, mientras que otro problema identificado es la dificultad del uso de los medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis (Falzon et al., 2017; Yang et al., 2017). Por ejemplo, se encontró que el 54% de los pacientes con TBMDR completaron su tratamiento exitosamente, mientras que el 30% de los pacientes con TBXDR completaron su tratamiento (World Health Organization, 2017).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de pruebas moleculares como la herramienta inicial en caso de presunción de TB. La prueba recomendada es el *Xpert Mycobacterium tuberculosis (MTB)/RIF assay* (World Health Organization, 2017). Esta herramienta ha demostrado ser la más eficiente y es utilizable en los lugares de atención médica de recursos limitados. Sin embargo, las pruebas de sensibilidad tradicionales en medios sólidos o líquidos son esenciales para confirmar el diagnóstico de TBMDR (Liu et al., 2017). Aun así, Xpert MTB/RIF demostró reducir significativamente el tiempo de tratamiento de los casos TBMDR en zonas rurales de escasos recursos (Iruedo, O'Mahony, Mabunda, Wright, & Cawe, 2017).

Respecto a los mecanismos de resistencia, se identificaron mecanismos tales como la resistencia adquirida que consiste en mutaciones o transferencia de material genético mediados por plásmidos o transposones (Nguyen, 2016). En el caso de *Mycobacterium tuberculosis* la transferencia horizontal de genes asociados a resistencia no ha sido reportada, pero la resistencia generalmente ha sido reportada en mutaciones cromosomales. Los genes son los siguientes: *katG*, *inhA*, *ndh* y *ahpC* están asociados a resistencia a isoniacida; *rpoB* está asociado a resistencia a rifampicina; *pncA* y *rspA* están asociados a resistencia a pirazinamida; *embCAB* y *embR* están asociados a resistencia a etambutol; *rpsL*, *rrs*, *gidB* y *whiB7* están asociados a resistencia a estreptomicina (Nguyen, 2016).

Modelo multicausal del proceso salud enfermedad

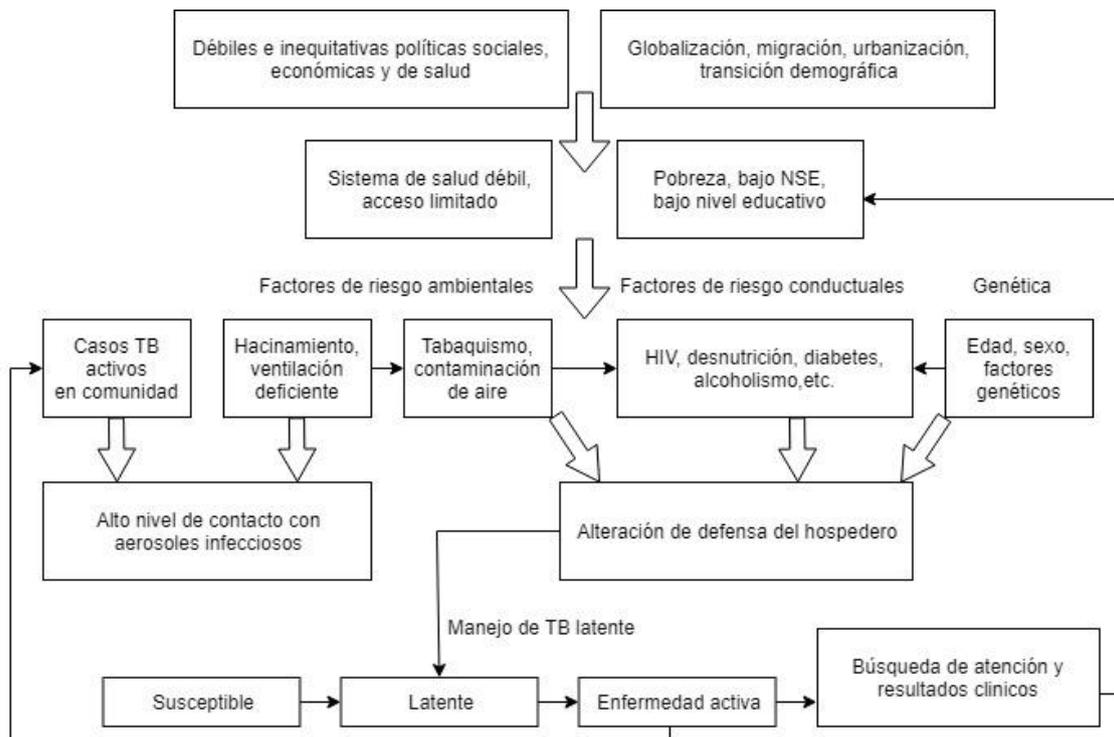
Son varios los factores que, actuando simultáneamente, influyen en el proceso, bajo la premisa que la salud está relacionada al equilibrio entre el agente, huésped y el medio ambiente. Este conocimiento permite establecer niveles de prevención de la enfermedad basados en esos factores de riesgo (Leavell & Clark, 1958). En el caso de la TB y la TBMDR, este modelo se puede aplicar debido a que esta enfermedad, aunque tenga como agente etiológico bacteriano al *Mycobacterium tuberculosis*, tiene varios mecanismos para que se manifieste. Factores biológicos del individuo como estado inmune, susceptibilidad; factores clínicos como comorbilidades o problemas de salud mental, factores económicos y sociales, todos en conjunto interactúan de tal manera que se pueda manifestar la enfermedad.

Enfoque de determinantes de la salud

Se considera que las determinantes de la salud son un conjunto de factores tanto personales como sociales, económicos y ambientales que determinan el estado de salud de los individuos o de las poblaciones (Lalonde, 1981).

Numerosas investigaciones mostraron el rol de los determinantes sociales de la salud para el caso de la TB MDR (Lackey, Seas, Van der Stuyft, & Otero, 2015; Mohd Shariff, Shah, & Kamaludin, 2016; Young et al., 2014). Se encontró que

el nivel económico es un factor de riesgo de TB MDR. Asimismo, el nivel educativo y el estado laboral están asociados a TB MDR (Di Gennaro et al., 2017). Por ejemplo, el esquema propuesto por Pedrazzoli (Pedrazzoli et al., 2017) puede mostrar la acción de los determinantes sociales en el caso de TB.



Determinantes sociales de la salud (Pedrazzoli et al., 2017)

2.3. Marcos conceptuales

Se consideran las definiciones conceptuales de la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por la Tuberculosis (Ministerio de Salud, 2013). Asimismo, se considerarán las definiciones del diccionario de genética de Oxford (King, Stansfield, & Mulligan, 2007).

- Caso probable de tuberculosis: persona que presenta síntomas o signos sugestivos de tuberculosis.
- Caso de tuberculosis: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis y a la que se debe administrar tratamiento antituberculosis

- Caso de tuberculosis pulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o prueba molecular).
 - Tuberculosis pulmonar con frotis positivo (TBP FP): caso de TB pulmonar con baciloscopía(frotis) de esputo positiva.
 - Tuberculosis pulmonar con frotis negativo (TBP FN): caso de Tb pulmonar con dos o más baciloscopías de esputo negativas. Se clasifican en:
 - TB pulmonar frotis negativo y cultivo o prueba molecular positiva: caso de TB pulmonar con baciloscopía negativa y que cuenta con cultivo o prueba molecular positiva para *M tuberculosis*.
 - TB pulmonar frotis negativo y cultivo negativo: caso de TB pulmonar sin confirmación bacteriológica cuyo diagnóstico se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y/o diagnóstico por imágenes.
- Caso de TB pansensible: caso en el que se demuestra sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea por pruebas de sensibilidad convencional.
- Caso de TB multidrogorresistente (TB MDR): caso con resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales.
- Caso de TB extensamente resistente (TB XDR): caso con resistencia simultánea a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina, o capreomicina).
- Linaje: Una secuencia evolucionaria linear desde una especie ancestral a un descendente particular, por medio de las especies intermedias.
- Clado: En clasificación, un grupo de organismos que es definido por sus características exclusivas.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Estudio de tipo cuantitativo, transversal.

3.2. Población y muestreo

3.2.1. Población

Se consideró a todos los pacientes con TB y TMDR que fueron diagnosticados y atendidos en los centros de salud que pertenecen a la Dirección Regional de Salud, Callao, en el año 2018. Asimismo, se consideraron las muestras de esputo de los pacientes TBMDR que hayan sido procesados en el Laboratorio de la Dirección Regional de Salud del Callao y que fueron analizados en el *Research Center Borstel*.

3.2.2. Unidad de análisis

Paciente con TB que fue atendido en los centros de salud que pertenecen a la Dirección Regional de Salud del Callao en el año 2018.

3.2.3. Marco muestral

Base de datos SIGTB (Sistema de Información Gerencial de la Estrategia Sanitaria de Tuberculosis, MINSA) de la Dirección Regional de Salud del Callao.

Resultados del análisis de linaje de *Mycobacterium tuberculosis* del *Research Center Borstel*.

3.2.4. Determinación de tamaño muestral

Se utilizaron todos los casos registrados en la base de datos.

3.2.5. Selección de la muestra

A partir de la base de datos SIGTB (fuente secundaria) se seleccionó las muestras para el estudio genómico de las cepas de TBMDR (fuente primaria).

Se seleccionó todos los casos de la base de datos que cuenten con información completa y se consideraron a las alícuotas de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que hayan sido analizadas en el *Research Center Borstel*.

3.2.6. Procedimiento para el estudio genético de las cepas de TB-MDR:

- Se obtuvo una alícuota de las cepas de *M. tuberculosis* disponibles (20 muestras) del laboratorio de tuberculosis de la Dirección Regional de Salud del Callao (Diresa-Callao).
- Se inactivaron las cepas y luego se realizó la extracción de DNA usando kits comerciales basados en purificación de sílica gel. A partir del DNA extraído se procedió al secuenciamiento.
- Las muestras de DNA y cepas criopreservadas se enviaron a Alemania (*Research Center Borstel*) para la identificación del linaje.

Las cepas se identificaron con el fin de encontrar el tipo de linaje que es más frecuente para los casos TBMDR.

3.2.7. Análisis e interpretación de la información

El análisis descriptivo consistió en la determinación de medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y determinación de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Asimismo, se realizó un análisis descriptivo de los linajes de *Mycobacterium tuberculosis* a través del reporte de la frecuencia y el porcentaje de los linajes de las cepas TBMDR. El análisis bivariado consistió en la comparación de medias a través de la prueba t de Student y la comparación de proporciones a través de la prueba Chi cuadrado. Se estimaron modelos de regresión logística para determinación de *odds ratio* con el fin de determinar los factores asociados a TBMDR, se estimaron también sus respectivos intervalos de confianza. Los modelos de regresión logística se usan cuando se desea conocer el modo en que diversos factores se asocian simultáneamente a una variable dicotómica. Se consideró un nivel de confianza de 95% y un p-valor significativo menor de 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Análisis e interpretación

Se analizaron 1095 casos de TB. El 62,9% (689/1095) fueron de sexo masculino, la media de la edad fue $35,78 \pm 18,0$ años. Se encontraron 893 pacientes con TB sensible (81,6%) y 202 pacientes con TBMDR (18,4%). El 82,1% fueron pacientes nuevos; los pacientes con comorbilidad con diabetes mellitus fueron 107 (10,2%) y con VIH fueron 64 (6%). El grupo de pacientes con antecedente de consumo de drogas fue de 144 (13,2%). La mayoría de casos está en Callao (49,0%) y Ventanilla (36,1%). La Tabla 1 resume las características generales de la muestra, mientras que la Tabla 2 muestra la distribución total de los casos de TB en la región Callao y los casos por 100,000 habitantes.

Tabla 1. Características generales de la muestra

| Variable | n | % |
|-------------------|-----|------|
| Sexo masculino | 689 | 62,9 |
| TBMDR | 202 | 18,4 |
| Paciente nuevo | 899 | 82,1 |
| Consumo de drogas | 144 | 13,2 |
| Diabetes mellitus | 107 | 10,2 |
| VIH | 64 | 6 |

Tabla 2. Casos de tuberculosis (TB sensible y TB MDR) por 100 mil habitantes

| Distrito | n | Población* | Casos por 100 mil hab. |
|--------------------|-----|------------|------------------------|
| Bellavista | 54 | 74851 | 72,1 |
| Callao | 537 | 451260 | 119,0 |
| Carmen de la Legua | 45 | 42240 | 106,5 |
| La Perla | 28 | 61417 | 45,6 |
| La Punta | 2 | 3829 | 52,2 |
| Mi Perú | 34 | 45297 | 75,1 |
| Ventanilla | 395 | 315600 | 125,2 |

*Población calculada según el Censo Nacional de Población 2017

En la comparación por grupos, se encontró que la proporción de personas de sexo masculino fue mayor en el grupo TBMDR en comparación con el grupo TB sensible (64,9% vs 62,5%), pero la diferencia no fue significativa ($X^2 = 0,3$; $p = 0,53$). La proporción de casos nuevos fue significativamente diferente entre los grupos de TB sensible y TBMDR (84,1% vs 73,3%; $X^2 = 12,4$; $p < 0,001$). La proporción de casos de VIH y diabetes mellitus fueron mayores en el grupo de pacientes con TBMDR, pero la diferencia no fue significativa. (Figura 1), mientras que el consumo de drogas fue mayor en el grupo de pacientes con TBMDR (22,4% vs 11,2%; $p < 0,001$; Figura 2). En la Tabla 3 se resumen las características de los pacientes con TB y TBMDR.

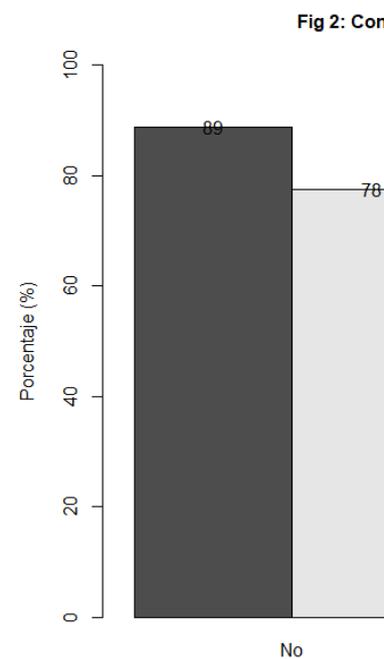
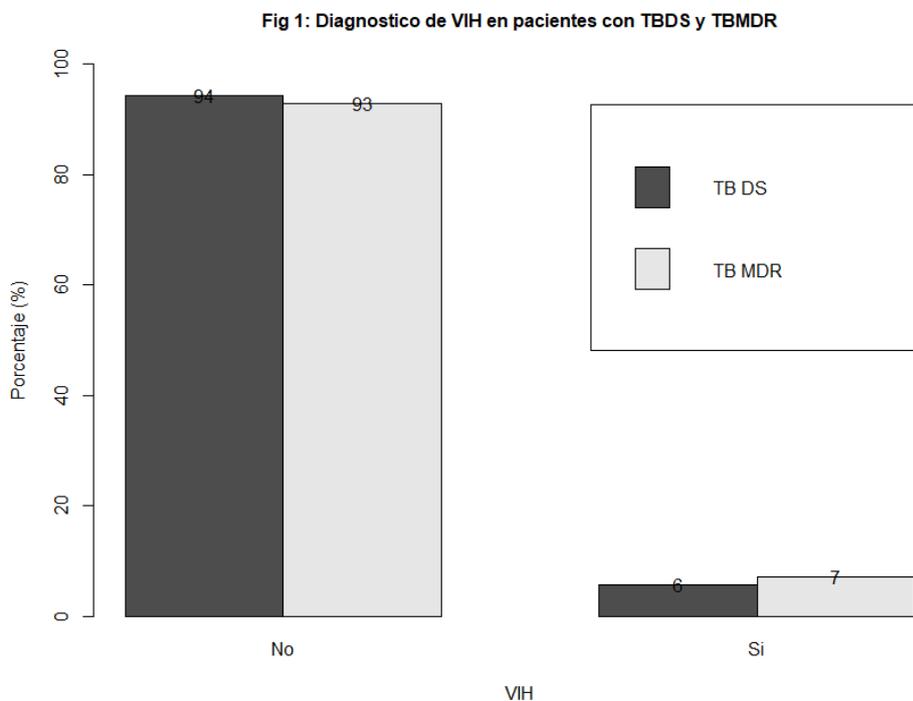
Tabla 3. Características de los pacientes con TBDS y TBMDR en la región Callao en el año 2018.

| | TBDS | | TBMDR | | p |
|-------------------------|---------|------|---------|------|--------|
| | n = 893 | | n = 202 | | |
| Edad, media(DS) | 35,7 | 18,4 | 36,2 | 16,4 | 0,68 |
| Sexo masculino, n(%) | 558 | 62,5 | 131 | 64,9 | 0,53 |
| Paciente nuevo, n(%) | 751 | 84,1 | 148 | 73,3 | <0,001 |
| VIH, n(%) | 51 | 5,9 | 13 | 6,7 | 0,81 |
| Consumo de drogas, n(%) | 100 | 11,2 | 44 | 22,4 | <0,001 |
| Diabetes mellitus, n(%) | 84 | 9,8 | 23 | 11,9 | 0,47 |

Respecto del total de casos de tuberculosis, los distritos con mayor proporción de casos TBMDR fueron Ventanilla (20,5%), Callao (18,5%) y Bellavista (18,5%). El distrito de La Punta tuvo un caso de TBMDR y representó el 50% de todos los casos de TB diagnosticados en este distrito. En la Tabla 4 se presenta la distribución de casos de TBMDR, respecto del total de casos de tuberculosis en el Callao en el 2018.

Tabla 4. Casos de TBMDR respecto del total de casos de TB por cada distrito de la región Callao 2018

| Distrito | TB | TB MDR | % |
|--------------------|-----|--------|------|
| Bellavista | 54 | 10 | 18,5 |
| Callao | 537 | 100 | 18,6 |
| Carmen de la Legua | 45 | 3 | 6,7 |
| La Perla | 28 | 4 | 14,3 |
| La Punta | 2 | 1 | 50,0 |
| Mi Perú | 34 | 3 | 8,8 |
| Ventanilla | 395 | 81 | 20,5 |



En el análisis de regresión logística bivariada, las características asociadas a resistencia en pacientes con TB fueron la condición de ingreso de tipo paciente nuevo y el consumo de drogas. La razón entre presencia de resistencia y ausencia de resistencia es 0,5 veces menor en los pacientes nuevos en comparación a los pacientes antes tratados (OR = 0,5; IC95%: 0,4 – 0,7; $p < 0,001$); la razón entre presencia de resistencia y ausencia de resistencia es 2,3 veces mayor en personas con antecedente de consumo de drogas en comparación con las personas que no tienen este antecedente (OR = 2,3; IC95%: 1,5 – 3,4; $p < 0,001$). La edad, el sexo masculino, tener diagnóstico de VIH y tener diabetes mellitus no presentaron asociación significativa con resistencia. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Características asociadas con TBMDR en la región Callao (OR crudo)

| | OR crudo | IC95% | | p |
|-------------------|----------|-------|-----|--------|
| | | Inf | Sup | |
| Edad | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,7 |
| Sexo masculino | 1,1 | 0,8 | 1,5 | 0,5 |
| Paciente nuevo | 0,5 | 0,4 | 0,7 | <0,001 |
| Co-infección VIH | 1,1 | 0,6 | 2,1 | 0,7 |
| Consumo de drogas | 2,3 | 1,5 | 3,4 | <0,001 |
| Diabetes mellitus | 1,2 | 0,7 | 1,9 | 0,4 |

En el modelo ajustado de regresión múltiple, se encontró que ser paciente nuevo y el consumo de drogas están asociados a resistencia. Los pacientes nuevos tienen 30% menor probabilidad de resistencia en comparación con los pacientes con antecedente de TB (aOR = 0,7; IC95%: 0,4 – 0,9; $p = 0,04$); las personas que consumen drogas tienen 2,1 mayor probabilidad de resistencia

en comparación con las personas que no consumen drogas (aOR = 2,1; IC95%: 1,4 – 3,3; $p < 0,001$). Los casos de VIH y diabetes mellitus tienen mayores probabilidades de ser casos TMDR; sin embargo, no fueron significativos (Tabla 2). Los factores asociados se pueden visualizar en la Figura 3 y Figura 4.

Tabla 6. Características asociadas con TBMDR en la región Callao

| | OR ajustado | IC95% | | p |
|-------------------|-------------|-------|-----|--------|
| | | Inf | Sup | |
| Edad | 0,9 | 0,9 | 1,0 | 0,8 |
| Sexo masculino | 0,9 | 0,6 | 1,3 | 0,5 |
| Paciente nuevo | 0,7 | 0,4 | 0,9 | 0,04 |
| Co-infección VIH | 1,2 | 0,6 | 2,2 | 0,6 |
| Consumo de drogas | 2,1 | 1,4 | 3,3 | <0,001 |
| Diabetes mellitus | 1,4 | 0,8 | 2,3 | 0,2 |

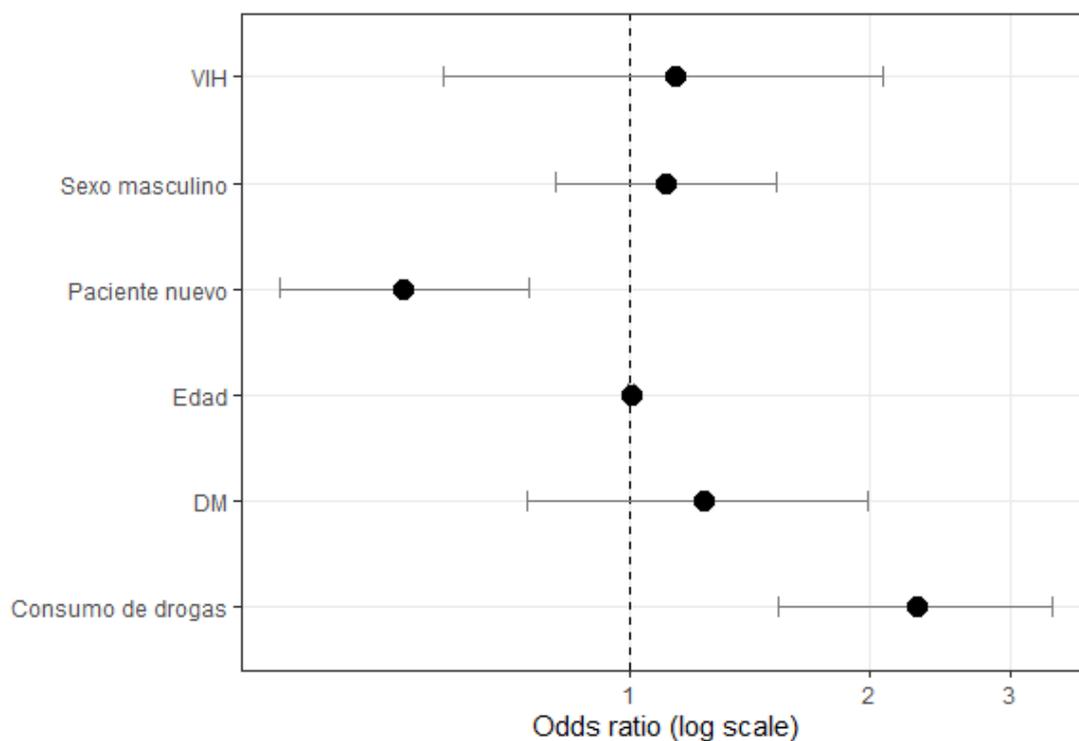


Figura 3. Factores asociados a resistencia a antibióticos en el Callao (OR crudos)

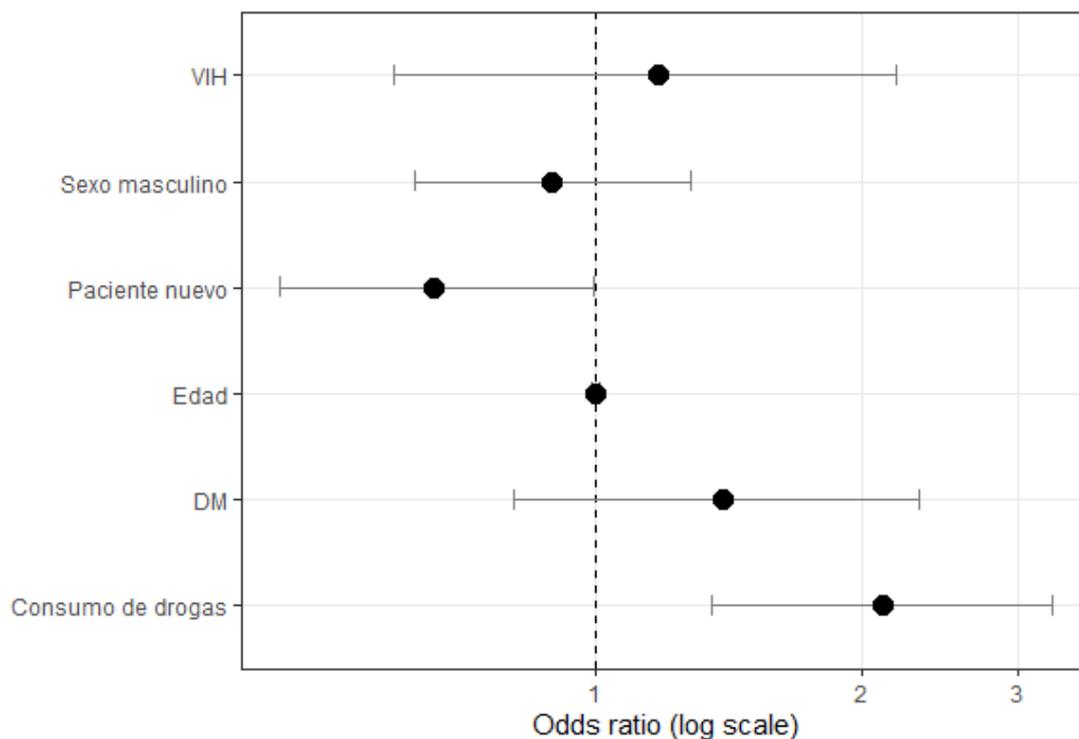


Figura 4. Factores asociados a resistencia a antibióticos en el Callao (OR ajustados)

En el análisis genético se identificaron los linajes de 20 muestras. Se encontró que el linaje más frecuente fue el LAM (15/20; 75%), seguido del linaje Harlem (3/20; 15%), el Euro-americano (1/20; 5%) y el Beijing (1/20; 5%) (Tabla 3).

Tabla 7. Linajes identificados en casos TBMDR en la región Callao en el año 2018.

| Linaje | n | % |
|------------------|----|----|
| LAM | 15 | 75 |
| 4.1.2.1 Harlem | 3 | 15 |
| 4 Euro-americano | 1 | 5 |
| Beijing | 1 | 5 |

Según los resultados del modelo ajustado, se encontró que los pacientes nuevos tienen menor riesgo de ser casos TBMDR en comparación con los casos que no son nuevos (fracasos en tratamiento, abandono, etc.), mientras que las personas que consumen drogas tienen mayor probabilidad de ser

casos TBMDR en comparación con las personas que no consumen drogas. La edad, el sexo, el antecedente de VIH y la presencia de diabetes no presentan una asociación significativa con la resistencia a antibióticos.

5. DISCUSION

En un estudio realizado previamente en el Callao, se encontró que el factor de riesgo para TBDMR fue la edad (OR = 0,94; IC95%: 0,90 – 0,99), en este estudio no se encontró que el VIH fuera factor de riesgo (OR = 1,28; IC95%: 0,07 – 21,5); tampoco se encontró que la diabetes mellitus fuera un factor de riesgo (OR = 1,28; IC95%: 0,07 – 21,5), asimismo, el consumo de drogas no estuvo asociada a resistencia (OR = 1,9; IC95%: 0,29 – 12,24) (Avalos-Rodríguez et al., 2014). En el caso de la presente investigación, no se encontró que la infección por VIH sea un factor asociado de manera significativa ni tampoco la diabetes mellitus; sin embargo, es importante resaltar que la comparación que se realizó fue entre pacientes con TB drogo-susceptible y TB multidrogoresistente. Las asociaciones significativas de VIH y diabetes fueron determinadas a través de la comparación de pacientes con TB multidrogoresistente y personas sanas (da Silva Escada et al., 2017). Probablemente se pueden encontrar asociaciones significativas si se realiza una comparación con un grupo control sano. Se encontró un estudio de tipo casos y controles que encontró que la infección por VIH fue un factor asociado con TBMDR (Elmi et al., 2015).

El consumo de drogas es un factor de riesgo identificado en numerosos estudios. En un estudio de cohortes prospectivo realizado en Lima, se encontró que el consumo de drogas estaba asociado al abandono de tratamiento anti-tuberculoso (OR = 4,78; IC95%: 3,05 – 7,49), lo cual a su vez está asociado con mayor probabilidad de resistencia (Lackey et al., 2015). En México, se encontró que las personas que consumían cocaína tenían mayor riesgo de desarrollar TBMDR (OR = 4,6; IC95%: 1,1 – 18,7) (Young et al., 2014). En Colombia, se reportó que los casos de muerte por TB fueron frecuentes en farmacodependientes (Villa, Trompa, Montes, Gomez, & Restrepo, 2014).

Otros factores asociados a resistencia en casos TB son la infección por VIH (Elmi et al., 2015), antecedente de tratamiento por TB (Elmi et al., 2015). Sin embargo, en otros estudios, no se encontró que la edad, el sexo, y el contacto previo con pacientes TB sean factores de riesgo a resistencia (S. F. Wang, Zhou, Pang, Zheng, & Zhao, 2016). Asimismo, en un estudio realizado en el

Perú, se encontró que la infección por VIH no estaba asociada a resistencia (Grandjean et al., 2015), pero que el antecedente de tratamiento previo y haber permanecido en cárcel fueron factores de riesgo.

Por otra parte, en numerosos estudios se ha encontrado que la diabetes es un factor de riesgo asociado a multidrogoresistencia (Al-Rifai, Pearson, Critchley, & Abu-Raddad, 2017). A pesar de que aún no está clara la dirección de la asociación, la diabetes mellitus genera una situación de inmunosupresión a través de la alteración en la función de los neutrófilos y los linfocitos y con ello, la probabilidad de infección por TB y su resistencia es mayor (Lee et al., 2017). En una revisión sistemática, se encontró que la diabetes está asociada a mortalidad por tuberculosis (RR = 1,69; IC95%: 1,36 – 2,12); sin embargo, no se encontró que esté asociada a recurrencia con resistencia (Baker et al., 2011). En una investigación realizada en Perú, se encontró que la proporción de resistencia en pacientes con TB y diabetes fue menor en comparación con los pacientes que no tenían diabetes (15,6% vs. 24,6%; $p < 0,01$) (Magee et al., 2013). Por lo tanto, hay diferencias en las evidencias sobre la asociación entre diabetes y multidrogoresistencia en pacientes con TB en el Perú.

Se ha encontrado que los antes tratados tienen un mayor riesgo de resistencia en comparación con los pacientes nuevos (Magee et al., 2013). Los casos de abandono o fracaso en el tratamiento tienen mayor probabilidad de desarrollar resistencia. Se encontró que el tratamiento directamente observado (DOT) está asociado a una mayor adherencia al tratamiento y a conversión de los cultivos en pacientes con TB y TBMDR (Alipanah et al., 2018), mientras que la baja adherencia al tratamiento está asociada a fracaso en el tratamiento, recaídas y desarrollo o amplificación de la resistencia a los antibióticos (Hirpa et al., 2013; Moonan et al., 2011; Munro et al., 2007; Weis et al., 1994).

Entonces, los factores de riesgo identificados en la revisión de la literatura son el antecedente de tratamiento previo; la comorbilidad TB y VIH, el antecedente de consumo de drogas, el antecedente de personas privadas de libertad y el contacto con personas con TBMDR. En el caso del presente estudio, se identificó que ser paciente nuevo es un factor que reduce el riesgo de

resistencia a antibióticos, mientras que el consumo de drogas aumenta el riesgo de resistencia.

Los linajes más frecuentes de las cepas multidrogoresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* son el LAM y el Harlem lo cual coincide con investigaciones realizadas en el Callao donde se encontró que el linaje LAM es el más frecuente (51,1%), seguido por el Haarlem, el Beijing y el Uganda (Jaramillo-Valverde, 2015). En Lima, el linaje LAM también es el más frecuente y está asociado significativamente con resistencia (Grandjean et al., 2015).

La investigación contó con limitaciones que son importantes señalar. En primer lugar, los resultados epidemiológicos están basados en un análisis secundario de la base de datos de la Dirección Regional de Salud del Callao y, por lo tanto, las variables que se utilizaron dependieron de las variables recolectadas por esta institución. Sin embargo, el estudio genético se realizó con las muestras biológicas obtenidas de los pacientes y que han mostrado consistencia con otros estudios realizados en la misma región. Resulta importante realizar nuevas investigaciones donde se tomen en cuenta variables como nivel educativo, nivel socioeconómico y variables clínicas como hipertensión, antecedentes de enfermedades pulmonares, entre otros.

6. CONCLUSIONES

La investigación aporta con conocimiento nuevo sobre los factores asociados a resistencia en pacientes con TBMDR en el Callao en el año 2018. Se ofrece información actualizada y novedosa sobre un problema de salud pública nacional e internacional y tiene el valor agregado de proporcionar información genética de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes a tratamiento.

Las características asociadas significativamente a TBMDR fueron el ser paciente nuevo y el antecedente de consumo de drogas. Existe menor probabilidad de multidrogo-resistencia en pacientes nuevos en comparación con quienes no son pacientes nuevos. Además, se evidencia una mayor probabilidad de multidrogo-resistencia en pacientes que consumen drogas en comparación con los pacientes que no consumen drogas. Estos resultados son importantes para definir estrategias de prevención y control de TBMDR. Se debe asegurar el tratamiento completo en los pacientes nuevos, así como en los pacientes con antecedentes de consumo de drogas.

A pesar de que el análisis estadístico no encontró asociación entre diabetes mellitus, infección por VIH y multidrogo-resistencia, la revisión bibliográfica muestra que existe esta asociación.

Con respecto al linaje de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes con diagnóstico de TBMDR, el linaje LAM es el más frecuente. Si bien es cierto que estos resultados coinciden con otros estudios realizados en Lima y Callao, es necesario que se conozca la distribución geográfica de estas cepas, así como los genes que están asociados a resistencia.

Así mismo, mencionar que el presente estudio presentó limitaciones como son propias de la base de datos utilizada (SIGTB del Callao), el subregistro y la data incompleta o inconsistente; así mismo, la muestra que se obtuvo para el estudio genómico fue pequeña, como se señaló en los procedimientos de la investigación.

7. RECOMENDACIONES

Es importante que se identifiquen a las personas que tienen antecedentes de consumo de drogas con el fin de prevenir casos de multidrogo-resistencia. Además, se deben realizar intervenciones enfocadas en el manejo de adicciones tanto en población vulnerable (adolescentes y jóvenes sanos) como en población infectada con TB, de tal manera que se pueda controlar un factor asociado a resistencia.

Los casos que son nuevos deben ser estudiados de una manera integral. Por una parte, es importante la evaluación clínica, la presencia de comorbilidades (adicciones, VIH, diabetes mellitus) la evaluación de laboratorio, el análisis genético de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y el perfil de susceptibilidad a antibióticos, pero, por otra parte, es importante también el análisis de los determinantes sociales de los casos TB, por ejemplo, nivel educativo y nivel socioeconómico.

Se debe determinar a los casos con antecedentes de TB para evaluar si son casos TB MDR, dado que tienen mayor probabilidad de resistencia. Por otra parte, se debe mejorar los mecanismos de control del tratamiento contra la tuberculosis. Se debería realizar investigaciones sobre la efectividad de la estrategia DOTS para el tratamiento contra la tuberculosis. Asimismo, es importante realizar un seguimiento a las personas con tuberculosis que abandonaron su tratamiento.

Es necesario continuar evaluando si los pacientes con comorbilidad TB-diabetes mellitus y TB-VIH tienen mayor riesgo de desarrollar TBMDR. Asimismo, es necesario considerar el estudio de otros grupos de riesgo, como los adultos mayores, las personas privadas de libertad y los profesionales de la salud que interactúan con pacientes con TBMDR.

Se deben realizar nuevas investigaciones con diseños analíticos que evalúen los factores de riesgo asociados a multidrogo-resistencia en el Callao. Estudios de tipo casos y controles o cohortes podrán ofrecer mayor información sobre

los factores de riesgo de resistencia. Los estudios en epidemiología molecular podrán brindar información más detallada sobre las características genéticas de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a fármacos.

Se debe impulsar las investigaciones y tesis en Salud Pública desde fuentes secundarias (base de datos de registros del sector salud), teniendo en cuenta la importancia que se ha impuesto el mismo sector para contar con mejores fuentes de información (oportunidad, calidad del dato, auditoría de la data, consistencia, entre otros), que permita una adecuada toma de decisiones en la prevención y control de enfermedades.

Finalmente, la prevención y control de la TBMDR en el Callao debe comprender una estrategia comprensiva que abarque aspectos socioeconómicos como los niveles de pobreza y el nivel educativo; los estilos de vida saludables, que comprenden la prevención del consumo de drogas, la alimentación saludable y la prevención de la diabetes y la infección por VIH; la mejora de la calidad de atención de la prestación de servicios de salud, a través de la prestación de tratamientos antimicrobianos completos y prevención del abandono de tratamiento de TB, y la vigilancia epidemiológica a nivel molecular, con el uso y desarrollo de nuevas tecnologías para el diagnóstico rápido de TBMDR, basado en pruebas moleculares y la caracterización epidemiológica molecular de los casos de TBMDR para identificar genes asociados a resistencia.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Mutairi, N. M., Ahmad, S., & Mokaddas, E. M. (2019). Molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) isolates identifies local transmission of infection in Kuwait, a country with a low incidence of TB and MDR-TB. *Eur J Med Res*, *24*(1), 38. doi:10.1186/s40001-019-0397-2
- Al-Rifai, R. H., Pearson, F., Critchley, J. A., & Abu-Raddad, L. J. (2017). Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *12*(11), e0187967. doi:10.1371/journal.pone.0187967
- Alarcon, V., Alarcon, E., Figueroa, C., & Mendoza-Ticona, A. (2017). [Tuberculosis in Peru: epidemiological situation, progress and challenges for its control]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, *34*(2), 299-310. doi:10.17843/rpmesp.2017.342.2384
- Alipanah, N., Jarlsberg, L., Miller, C., Linh, N. N., Falzon, D., Jaramillo, E., & Nahid, P. (2018). Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med*, *15*(7), e1002595. doi:10.1371/journal.pmed.1002595
- Ávalos Rodríguez, A. C., Imán Izquierdo, F. J. C., Virú Loza, M. A., Cabrera Rivero, J., Zárate Robles, A. E., Meza Monterrey, M. C., . . . Zapata Susanívar, T. M. (2014). Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*, *75*(3). doi:10.15381/anales.v75i3.9775
- Baker, M. A., Harries, A. D., Jeon, C. Y., Hart, J. E., Kapur, A., Lonroth, K., . . . Murray, M. B. (2011). The impact of diabetes on tuberculosis treatment

outcomes: a systematic review. *BMC Med*, 9, 81. doi:10.1186/1741-7015-9-81

Bakula, Z., Napiorkowska, A., Kaminski, M., Augustynowicz-Kopec, E., Zwolska, Z., Bielecki, J., & Jagielski, T. (2016). Second-line anti-tuberculosis drug resistance and its genetic determinants in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *J Microbiol Immunol Infect*, 49(3), 439-444. doi:10.1016/j.jmii.2015.04.003

Baldeviano V, C., Quispe T, N., Bonilla A, C., Gastiaburu, D., Pro C, J., & Llanos-Zavalaga, L. F. (2003). Perfiles genéticos (RFLP-IS6110) y resistencia a drogas en aislamientos de *M. tuberculosis* de pacientes internados en un hospital referencial del Callao, Perú *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 20, 72-77.

Barletta, F., Otero, L., Collantes, J., Asto, B., de Jong, B. C., Seas, C., & Rigouts, L. (2013). Genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* complex in patients with no known risk factors for MDR-TB in the North-Eastern part of Lima, Peru. *BMC Infect Dis*, 13, 397. doi:10.1186/1471-2334-13-397

Becerra, M. C., Appleton, S. C., Franke, M. F., Chalco, K., Arteaga, F., Bayona, J., . . . Mitnick, C. D. (2011). Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet*, 377(9760), 147-152. doi:10.1016/S0140-6736(10)61972-1

Becerra, M. C., Appleton, S. C., Franke, M. F., Chalco, K., Bayona, J., Murray, M. B., & Mitnick, C. D. (2010). Recurrence after treatment for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 51(6), 709-711. doi:10.1086/655892

Bui, D. P., Oren, E., Roe, D. J., Brown, H. E., Harris, R. B., Knight, G. M., . . . Grandjean, L. (2019). A Case-Control Study to Identify Community

Venues Associated with Genetically-clustered, Multidrug-resistant Tuberculosis Disease in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*, 68(9), 1547-1555. doi:10.1093/cid/ciy746

Caceres, O., Rastogi, N., Bartra, C., Couvin, D., Galarza, M., Asencios, L., & Mendoza-Ticona, A. (2014). Characterization of the genetic diversity of extensively-drug resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from pulmonary tuberculosis patients in Peru. *PLoS One*, 9(12), e112789. doi:10.1371/journal.pone.0112789

Chen, Y., Zhao, B., Liu, H. C., Sun, Q., Zhao, X. Q., Liu, Z. G., . . . Zhao, L. L. (2016). Prevalence of mutations conferring resistance among multi- and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in China. *J Antibiot (Tokyo)*, 69(3), 149-152. doi:10.1038/ja.2015.106

Chung-Delgado, K., Guillen-Bravo, S., Revilla-Montag, A., & Bernabe-Ortiz, A. (2015). Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors. *PLoS One*, 10(3), e0119332. doi:10.1371/journal.pone.0119332

Contreras, C. C., Millones, A. K., Santa Cruz, J., Aguilar, M., Clendenes, M., Toranzo, M., . . . Yuen, C. M. (2017). Addressing tuberculosis patients' medical and socio-economic needs: a comprehensive programmatic approach. *Trop Med Int Health*, 22(4), 505-511. doi:10.1111/tmi.12844

Dantas, N. G., Suffys, P. N., Carvalho Wda, S., Gomes, H. M., de Almeida, I. N., de Assis, L. J., . . . de Miranda, S. S. (2015). Genetic diversity and molecular epidemiology of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Minas Gerais State, Brazil. *BMC Infect Dis*, 15, 306. doi:10.1186/s12879-015-1057-y

Di Gennaro, F., Pizzol, D., Cebola, B., Stubbs, B., Monno, L., Saracino, A., . . . Veronese, N. (2017). Social determinants of therapy failure and multi

drug resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberculosis (Edinb)*, 103, 44-51. doi:10.1016/j.tube.2017.01.002

Dirección Regional de Salud del Callao. (2015). *Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en la Región Callao - 2015*. Retrieved from Callao:

Elmi, O. S., Hasan, H., Abdullah, S., Mat Jeab, M. Z., Bin Alwi, Z., & Naing, N. N. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries*, 9(10), 1076-1085. doi:10.3855/jidc.6162

Falzon, D., Schunemann, H. J., Harausz, E., Gonzalez-Angulo, L., Lienhardt, C., Jaramillo, E., & Weyer, K. (2017). World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*, 49(3). doi:10.1183/13993003.02308-2016

Gonzalo, X., Ambroggi, M., Cordova, E., Brown, T., Poggi, S., & Drobniowski, F. (2011). Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis*, 17(3), 528-531. doi:10.3201/eid1703.100394

Grandjean, L., Iwamoto, T., Lithgow, A., Gilman, R. H., Arikawa, K., Nakanishi, N., . . . Moore, D. A. (2015). The Association between Mycobacterium Tuberculosis Genotype and Drug Resistance in Peru. *PLoS One*, 10(5), e0126271. doi:10.1371/journal.pone.0126271

Hirpa, S., Medhin, G., Girma, B., Melese, M., Mekonen, A., Suarez, P., & Ameni, G. (2013). Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in patients who underwent first-line treatment in Addis Ababa: a case control study. *BMC Public Health*, 13, 782. doi:10.1186/1471-2458-13-782

Iruedo, J., O'Mahony, D., Mabunda, S., Wright, G., & Cawe, B. (2017). The effect of the Xpert MTB/RIF test on the time to MDR-TB treatment

initiation in a rural setting: a cohort study in South Africa's Eastern Cape Province. *BMC Infect Dis*, 17(1), 91. doi:10.1186/s12879-017-2200-8

Jaramillo-Valverde, L. J. (2015). *Genotipificación de cepas de Mycobacterium tuberculosis obtenidas en una región de alta incidencia mediante la técnica molecular 24 MIRU-VNTR*. (Bachiller), Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima. Retrieved from <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6269>

Kempker, R. R., Kipiani, M., Mirtskhulava, V., Tukvadze, N., Magee, M. J., & Blumberg, H. M. (2015). Acquired Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 21(6), 992-1001. doi:10.3201/eid2106.141873

King, R. C., Stansfield, W. D., & Mulligan, P. K. (2007). A dictionary of genetics. 7. Retrieved from <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780195307610.001.0001/acref-9780195307610>

Lackey, B., Seas, C., Van der Stuyft, P., & Otero, L. (2015). Patient Characteristics Associated with Tuberculosis Treatment Default: A Cohort Study in a High-Incidence Area of Lima, Peru. *PLoS One*, 10(6), e0128541. doi:10.1371/journal.pone.0128541

Lalonde, M. (1981). A new perspective on the health of Canadians: a working document. Retrieved from <https://www.phac-aspc.gc.ca/ph-sp/pdf/perspect-eng.pdf>

Leavell, H. R., & Clark, E. G. (1958). *Preventive medicine for the doctor in his community: an epidemiologic approach* (3 ed.): McGraw Hill.

Lee, M. R., Huang, Y. P., Kuo, Y. T., Luo, C. H., Shih, Y. J., Shu, C. C., . . . Lin, H. H. (2017). Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A

Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis*, 64(6), 719-727.
doi:10.1093/cid/ciw836

Liu, Q., Li, G. L., Chen, C., Wang, J. M., Martinez, L., Lu, W., & Zhu, L. M. (2017). Diagnostic Performance of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl Assays to Identify Tuberculosis Drug Resistance in Eastern China. *Chin Med J (Engl)*, 130(13), 1521-1528. doi:10.4103/0366-6999.208248

Magee, M. J., Bloss, E., Shin, S. S., Contreras, C., Huaman, H. A., Ticona, J. C., . . . Cegielski, J. P. (2013). Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis*, 17(6), e404-412. doi:10.1016/j.ijid.2012.12.029

Ministerio de Salud. (2013). *Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por la tuberculosis*. Retrieved from Lima:

Ministerio de Salud. (2020). Sala situacional TB. Retrieved from <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.asp>
[X](#)

Mohd Shariff, N., Shah, S. A., & Kamaludin, F. (2016). Predictors of death among drug-resistant tuberculosis patients in Kuala Lumpur, Malaysia: A retrospective cohort study from 2009 to 2013. *J Glob Antimicrob Resist*, 6, 102-107. doi:10.1016/j.jgar.2016.04.005

Moonan, P. K., Quitugua, T. N., Pogoda, J. M., Woo, G., Drewyer, G., Sahbazian, B., . . . Weis, S. E. (2011). Does directly observed therapy (DOT) reduce drug resistant tuberculosis? *BMC Public Health*, 11, 19. doi:10.1186/1471-2458-11-19

Munro, S. A., Lewin, S. A., Smith, H. J., Engel, M. E., Fretheim, A., & Volmink, J. (2007). Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med*, 4(7), e238. doi:10.1371/journal.pmed.0040238

- Nguyen, L. (2016). Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. *Arch Toxicol*, *90*(7), 1585-1604. doi:10.1007/s00204-016-1727-6
- Nimri, L., Samara, H., & Batchoun, R. (2011). Detection of mutations associated with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol*, *62*(3), 321-327. doi:10.1111/j.1574-695X.2011.00814.x
- Otero, L., De Orbegoso, A., Navarro, A. F., Rios, J., Parraga, T., Gotuzzo, E., . . . Van der Stuyft, P. (2015). Time to initiation of multidrug-resistant tuberculosis treatment and its relation with outcome in a high incidence district in Lima, Peru. *Trop Med Int Health*, *20*(3), 322-325. doi:10.1111/tmi.12430
- Otero, L., Krapp, F., Tomatis, C., Zamudio, C., Matthys, F., Gotuzzo, E., . . . Seas, C. (2011). High prevalence of primary multidrug resistant tuberculosis in persons with no known risk factors. *PLoS One*, *6*(10), e26276. doi:10.1371/journal.pone.0026276
- Otero, L., Shah, L., Verdonck, K., Battaglioli, T., Brewer, T., Gotuzzo, E., . . . Van der Stuyft, P. (2016). A prospective longitudinal study of tuberculosis among household contacts of smear-positive tuberculosis cases in Lima, Peru. *BMC Infect Dis*, *16*, 259. doi:10.1186/s12879-016-1616-x
- Pedrazzoli, D., Boccia, D., Dodd, P. J., Lonroth, K., Dowdy, D. W., Siroka, A., . . . Houben, R. (2017). Modelling the social and structural determinants of tuberculosis: opportunities and challenges. *Int J Tuberc Lung Dis*, *21*(9), 957-964. doi:10.5588/ijtld.16.0906
- Pontali, E., Visca, D., Centis, R., D'Ambrosio, L., Spanevello, A., & Migliori, G. B. (2018). Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med*, *24*(3), 244-252. doi:10.1097/MCP.0000000000000477

- Rivera, O., Benites, S., Mendigure, J., & Bonilla, C. A. (2019). Abandonment of therapy in multidrug-resistant tuberculosis: Associated factors in a region with a high burden of the disease in Peru. *Biomedica*, 39(Supl. 2), 44-57. doi:10.7705/biomedica.v39i3.4564
- Shah, L., Choi, H. W., Berrang-Ford, L., Henostroza, G., Krapp, F., Zamudio, C., . . . Brewer, T. F. (2014). Geographic predictors of primary multidrug-resistant tuberculosis cases in an endemic area of Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*, 18(11), 1307-1314. doi:10.5588/ijtld.14.0011
- Villa, L., Trompa, I. M., Montes, F. N., Gomez, J. G., & Restrepo, C. A. (2014). [Analysis of mortality caused by tuberculosis in Medellin, Colombia, 2012]. *Biomedica*, 34(3), 425-432. doi:10.1590/S0120-41572014000300012
- Wang, Q., Lau, S. K., Liu, F., Zhao, Y., Li, H. M., Li, B. X., . . . Liu, C. H. (2014). Molecular epidemiology and clinical characteristics of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in a tuberculosis referral hospital in China. *PLoS One*, 9(10), e110209. doi:10.1371/journal.pone.0110209
- Wang, S. F., Zhou, Y., Pang, Y., Zheng, H. W., & Zhao, Y. L. (2016). Prevalence and Risk Factors of Primary Drug-Resistant Tuberculosis in China. *Biomed Environ Sci*, 29(2), 91-98. doi:10.3967/bes2016.010
- Weis, S. E., Slocum, P. C., Blais, F. X., King, B., Nunn, M., Matney, G. B., . . . Foresman, B. H. (1994). The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*, 330(17), 1179-1184. doi:10.1056/NEJM199404283301702
- World Health Organization. (2017). *Global tuberculosis report 2017*. Retrieved from Geneva: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf>

- Yang, T. W., Park, H. O., Jang, H. N., Yang, J. H., Kim, S. H., Moon, S. H., . . . Kang, D. H. (2017). Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, *96*(28), e7482. doi:10.1097/MD.00000000000007482
- Young, B. N., Burgos, M., Handal, A. J., Baker, J., Rendon, A., Rosas-Taraco, A., . . . Hunley, K. (2014). Social and clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in a public hospital, Monterrey, Mexico. *Ann Epidemiol*, *24*(10), 771-775. doi:10.1016/j.annepidem.2014.07.001
- Yuan, X., Zhang, T., Kawakami, K., Zhu, J., Zheng, W., Li, H., . . . Liu, W. (2013). Genotyping and clinical characteristics of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in a tertiary care tuberculosis hospital in China. *BMC Infect Dis*, *13*, 315. doi:10.1186/1471-2334-13-315
- Zhang, J., Mi, L., Wang, Y., Liu, P., Liang, H., Huang, Y., . . . Yuan, L. (2012). Genotypes and drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Shihezi, Xinjiang Province, China. *BMC Res Notes*, *5*, 309. doi:10.1186/1756-0500-5-309