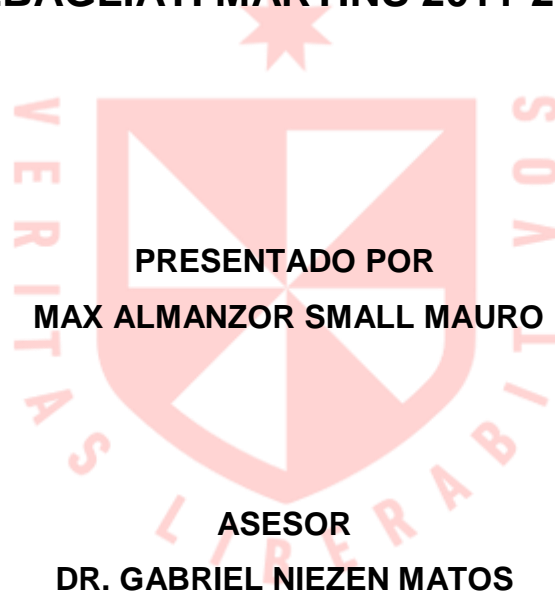




FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL FRACASO A
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO
DE SEGUNDA LÍNEA HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2011-2014**

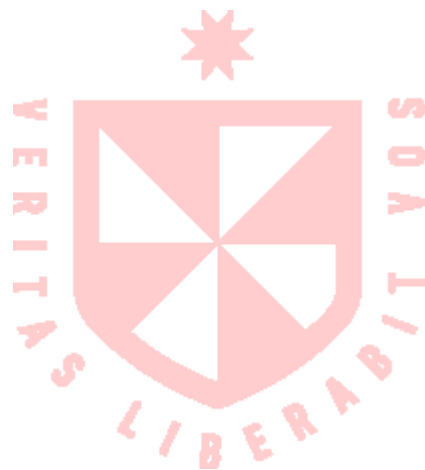


**PRESENTADO POR
MAX ALMANZOR SMALL MAURO**

**ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

**TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN NEUMOLOGÍA**

**LIMA, PERÚ
2018**



CC BY-NC-ND

Reconocimiento – No comercial – Sin obra derivada

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL FRACASO A ESQUEMAS
DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE SEGUNDA LÍNEA
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2011-2014**

TESIS

**PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTADA POR
MAX ALMANZOR SMALL MAURO**

**ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

LIMA, PERÚ

2018

JURADOS

Presidente: Delfín Diodoro Gavilano Buleje, maestro en Administración

Miembro: Epifanio Sánchez Garavito, maestro en Medicina

Miembro: Humberto Ricardo Poma Torres, doctor en Medicina

A mi esposa, hija y padres, quienes me inspiran día a día para alcanzar mis metas personales y profesionales.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección de Investigación del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI– EsSalud por el apoyo en el análisis estadístico

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vii
Abstract	viii
INTRODUCCIÓN	01
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes	05
1.2 Bases teóricas	10
1.3 Definición de términos básicos	19
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
2.1 Formulación de la hipótesis	22
2.2 Variables y su operacionalización	22
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	
3.1 Tipo y diseño	23
3.2 Diseño muestral	23
3.3 Procedimientos de recolección de datos	25
3.4 Procesamiento y análisis de datos	27
3.5 Aspectos éticos	27

CAPÍTULO IV: RESULTADOS	28
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	46
RECOMENDACIONES	48
FUENTES DE INFORMACIÓN	50

ANEXOS

Anexo 1: Estadística complementaria

Anexo 2: Instrumento de recolección de datos

RESUMEN

Estudio que busca conocer los factores de riesgo asociados al fracaso a esquemas de tratamiento antituberculoso con drogas de segunda línea en pacientes del programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Dentro de los factores de riesgo se estudiaron edad, sexo, tipo de tuberculosis según patrón de resistencia, compromiso pulmonar, bajo estado nutricional, tratamiento irregular, HIV, diabetes y conversión bacteriológica tardía. La metodología empleada fue de tipo casos y controles. Se registraron 30 casos y 120 controles recolectando datos a partir de historias clínicas y libros de registro de pacientes. Los grupos fueron comparados mediante la prueba estadística Chi-cuadrado o exacto de Fisher. Los factores asociados al fracaso fueron determinados mediante el modelo de regresión logística. Todas las evaluaciones fueron realizadas a un nivel de significancia de 5%. Los datos fueron procesados utilizando el programa SPSS versión 24. Se encontró como factores asociados al fracaso al patrón de resistencia MDR-XDR (OR 15), compromiso pulmonar extenso (OR 13.9), tratamiento irregular (OR 22.8) y conversión bacteriológica tardía (OR 23,7). Así mismo se estableció que la presencia de tres a más factores incrementa el riesgo de fracaso en más de 99 veces. En el estudio se concluyó que el patrón de resistencia MDR-XDR, compromiso pulmonar extenso, tratamiento irregular y conversión bacteriológica tardía son factores de riesgo asociados al fracaso del tratamiento de segunda línea en tuberculosis.

Palabras clave: Tuberculosis resistente a drogas, fracaso al tratamiento.

ABSTRACT

The main objective of this study was to know the risk factors associated with the failure of anti-tuberculosis treatment regimens with second-line drugs in patients in the tuberculosis control program of the Edgardo Rebagliati Martins Hospital. Risk factors include age, sex, type of tuberculosis according to resistance pattern, lung involvement, low nutritional status, irregular treatment, HIV, diabetes and late bacteriological conversion. The methodology used was case-control study. There were 30 cases and 120 controls, collecting data from clinical records and patient registration books. The groups of patients were compared by the Chi-square test or Fisher's exact test. The associated factors were selected by the logistic regression model. All the evaluations were carried out at a level of significance of 5%. The data were processed using the SPSS software version 24. It was found as factors associated with failure: MDR-XDR (OR 15), extensive lung involvement represents (OR 13.9), irregular treatment (OR 22.8) and late bacteriological conversion (OR 23.7). It was also established that the presence of three or more factors increases the risk of failure by more than 99 times. The study concluded that the MDR-XDR resistance pattern, extensive pulmonary involvement, irregular treatment and late bacteriological conversion are the risk factors associated with the failure of second-line treatment in tuberculosis.

Keywords: Drug-resistant tuberculosis, treatment failure

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que puede afectar a cualquier órgano y el pulmón es el principal afectado por la enfermedad. Las pruebas de sensibilidad para la tuberculosis determinan el patrón de resistencia de la enfermedad a fármacos y establece, en general, dos grandes grupos de pacientes: aquellos con tuberculosis sensible a fármacos y los resistentes; estos con una perspectiva distinta de éxito frente a los esquemas de tratamientos sensibles establecidos.

A nivel mundial, en el 2015, el número de casos nuevos estimados de tuberculosis farmacorresistente fue de 480 mil personas considerando además que más 100 mil casos lo fueron a rifampicina requiriendo ambos grupos inicio de tratamiento con medicamentos de segunda línea. Así mismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que en el 2015 solo se trataron 125 mil (20%) de los casos candidatos a recibir tratamiento para farmacorresistentes concentrándose esta brecha negativa en cinco países: India, China, Rusia, Indonesia y Nigeria. El subregistro existente, falta de tratamiento oportuno, comorbilidades presentadas durante el tratamiento que por lo general llevan hasta dos años y condiciones propias de la enfermedad originan que solo un 54 por ciento de pacientes sea tratado con éxito. ¹

En el 2016, se reportaron, en el Perú, alrededor de 37 mil casos de tuberculosis (tasa de incidencia de 112 por 100 mil habitantes), siendo notificados 31 079 casos; la mortalidad general por la enfermedad estimada fue de 2 mil casos con una tasa de 6,3 por cada 100 mil habitantes. Con respecto a la tuberculosis

farmacorresistente se estimó en 3 500 casos (tasa de incidencia de 11 por 100 mil habitantes). La tasa de éxito al tratamiento para este grupo de pacientes es menor en comparación con los que presentan tuberculosis sensible: menor del 60 por ciento versus 83 por ciento. ²

Está claramente descrito que la tuberculosis es una enfermedad multifactorial donde intervienen factores del huésped (inmunidad), de la bacteria en sí (dado principalmente por su resistencia a fármacos) y del ambiente como son la pobreza, hacinamiento, malas condiciones de trabajo, inequidades en acceso a servicios de salud, eficacia de los programas de control gubernamentales contra la tuberculosis, entre otros.³ Todos estos factores influyen en el éxito o el fracaso del paciente con la enfermedad.

Dada su importancia en el país, existen estudios donde establecen los factores de riesgo asociados al fracaso del tratamiento de la enfermedad,⁴ sin embargo, en su mayoría son enfocados a pacientes que reciben regímenes de tratamiento de primera línea (es decir para tuberculosis sensible).

Se considera necesario establecer los factores de riesgo asociados al fracaso a esquemas de tratamiento de segunda línea de tuberculosis con la finalidad de identificarlos y mejorar el resultado, considerando que el Perú concentra el 25 por ciento de casos de farmacorresistencia de las Américas solo superado por Haití en número de casos reportados en la región. ⁵

Es un desafío personal el tratamiento de la tuberculosis en vista de la complejidad de los casos, la variabilidad clínica y sintomática; además, la casuística del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins demuestra, al igual que la realidad

nacional, la alta incidencia de fracasos y mortalidad en el grupo de pacientes con tuberculosis que recibe medicación por farmacorresistencia.

Es indispensable, además de lo expuesto en párrafos anteriores, el conocimiento de los factores de riesgo para el fracaso a tratamientos de segunda línea para tuberculosis a fin de aplicarlos en la práctica clínica diaria para un mejor conocimiento de la enfermedad, realizar docencia a nuestros pacientes y colegas para mejorar las perspectivas de éxito en el tratamiento de la enfermedad.

El presente trabajo tiene por objetivo principal el conocer los factores de riesgo asociados al fracaso a esquemas de tratamiento antituberculoso con drogas de segunda línea en pacientes atendidos en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre el 2011 al 2014. De esta manera se busca determinar la asociación entre factores como la edad del paciente, sexo, tipo de tuberculosis según patrón de resistencia, compromiso pulmonar, bajo estado nutricional, tratamiento irregular, conversión bacteriológica tardía, coinfección HIV y diabetes con el fracaso al esquema de tratamiento.

Es para tener en cuenta que el Perú representa al cinco por ciento de la población latinoamericana; sin embargo, concentra el 25 por ciento de los casos de tuberculosis de la región.² Se estimó que en el 2010 el costo económico de la tuberculosis en el Perú fue de 80 millones de dólares, siendo costos directos 52,6 por ciento que fueron atribuidos a gastos realizados por el estado y familiares de pacientes con tuberculosis y un 47,4 por ciento restante (costos indirectos) como resultado de la pérdida de productividad del paciente y de vidas humanas.⁵

Independientemente a ello, los costos indirectos jamás serán recuperables y el panorama a la fecha, dado el incremento de los casos de tuberculosis resistente y

extremadamente resistente en el país, revierte la estructura descrita y hace que los costos indirectos superen a los directos.

Está claramente descrito que existe una mayor cantidad de fracasos en pacientes que reciben esquemas de tratamientos antituberculosos con medicamentos de segunda línea por lo que es de interés conocer los factores de riesgo asociados a ellos; con la finalidad de intervenir de manera precoz una vez identificados para de esta manera poder revertir el pobre desenlace de este grupo de pacientes y producir menor carga económica y social al estado y a la familia del paciente con tuberculosis.

La importancia de la investigación está en el beneficio futuro que se puede dar en diferentes ámbitos como son:

A nivel de grupo de trabajo (servicio de neumología); ya que permitirá verificar si el flujo y procesos establecidos para la atención de los pacientes es el adecuado y además se podrá estandarizar la atención de los mismos.

En el Hospital, con un mejor resultado en las cohortes de tratamiento, evitará recaídas, abandonos al tratamiento y fracasos reduce así el sobre costo de la enfermedad a la institución.

A los pacientes beneficiarios finales de la investigación en quienes se busca tener mayores perspectivas de éxito al tratamiento para una reinserción temprana a su vida cotidiana y laboral con las menores secuelas o complicaciones.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

A nivel internacional existen diversos trabajos que han estudiado los factores de riesgo relacionados a la enfermedad tuberculosa y su pronóstico luego del tratamiento, teniendo una relación claramente establecida en un mayor porcentaje de fracasos al tratamiento en aquellos pacientes con tuberculosis resistente.

La OMS, en el reporte mundial de la enfermedad del año 2015,¹ establece que de los 9,6 millones de casos de tuberculosis del 2014 se encontró una tasa de éxito al tratamiento del 83 por ciento en tuberculosis sensible; sin embargo, si nos enfocamos en casos de tuberculosis resistente solo un 50 por ciento fueron tratados con éxito y no alcanzaron el objetivo trazado por la OMS en lograr un éxito al tratamiento mayor al 75 por ciento.

Con el pasar de los años, se ha dado cada vez más importancia al hecho de universalizar las pruebas de sensibilidad (es decir que todos los casos de tuberculosis cuenten con una prueba de sensibilidad al inicio del tratamiento), puesto que el patrón de resistencia a fármacos antituberculosos es el factor fundamental en la génesis del fracaso al tratamiento.^{6,7}

Joseph P. *et al.*,⁸ en el 2011, realizaron un estudio observacional en una cohorte de pacientes que incluyó a 38 pacientes MDR estableciendo una tasa de curación del 66 por ciento y utilizando un esquema de tratamiento estandarizado; se tuvo en cuenta que estos pacientes habían sido sometidos a esquemas consecutivos I y II previo al esquema recibido.

Meressa *D. et al.*⁹ estudiaron una cohorte de 612 pacientes con tuberculosis resistente en Etiopía que recibieron medicamentos de segunda línea entre el 2009 y el 2014, y se obtuvo un 78,6 por ciento de éxito al tratamiento, 13,9 por ciento de fracasos y 5,9 por ciento de mortalidad. Se encontró, además, que la infección simultánea de tuberculosis y VIH, desnutrición (IMC bajo) y presencia de hipertensión pulmonar son factores predictivos de fracaso o muerte.

En el 2012, Kurbatova *et al.*¹⁰ publicaron un estudio de cohorte observacional multicéntrico que incluyó a 1768 pacientes con TB MDR que iniciaron tratamiento entre el 2000 y 2003 en Rusia, Latvia, Estonia, Perú y Filipinas. Se encontró un 65 por ciento de éxito al tratamiento, 14 por ciento de fracasos, 11 por ciento de mortalidad y 14 por ciento de abandonos; con factores independientes de fracaso al tratamiento identificados como presencia de enfermedad cavitaria, resistencia a alguna fluorquinolona, resistencia a algún thioamide y persistencia de cultivos positivos al tercer mes de tratamiento antituberculoso.

Goswan *et al.*, en el 2014,¹¹ publicaron un estudio transversal en pacientes con tuberculosis resistente que iniciaron tratamiento en la India entre abril del 2010 y marzo 2013, se encontró que de los 350 pacientes estudiados 9,14 por ciento correspondieron a fracasos al tratamiento en donde la persistencia de la positividad del esputo y el compromiso avanzado pulmonar en radiografía de tórax fueron las variables relacionadas al fracaso del tratamiento.

Schnippel *et al.*, en el 2015,¹² mostraron un estudio retrospectivo en Sudáfrica que incluyeron a 4227 casos de tuberculosis entre el 2009 al 2011 resistente a rifampicina con o sin resistencia a otras drogas determinando un 23,7 por ciento de mortalidad y un 9,3 por ciento de fracasos. Se estableció que las resistencias a

fármacos a segunda línea fue el principal factor relacionado a la mortalidad y fracaso de estos pacientes.

La no conversión de la tuberculosis, es decir, la persistencia del bacilo (Bk positivo) en las muestras de esputo han sido estudiadas por Milotshwa, M. *et al.*;¹³ quienes realizaron un estudio retrospectivo en Sudáfrica en 12 742 pacientes de los cuales un 12,8 por ciento (1 627) persistieron positivos al final de los dos primeros meses de tratamiento. Se encontraron que el sexo masculino, infección HIV y Bk positivo dos cruces al inicio de tratamiento como factores asociados; así mismo se estableció significancia estadística entre la no conversión a los dos meses de inicio del tratamiento y el fracaso al mismo.

En el 2014, Khaliuaukin *et al.* ¹⁴ publicaron una cohorte retrospectiva de pacientes con tuberculosis farmacorresistente en Bielorrusia para el estudio de factores asociados al tratamiento no exitoso (muertes, fracasos y abandonos). 66 por ciento de los casos (291/439) no exitosos al tratamiento fueron asociados a infección HIV sin tratamiento antiviral, edad mayor a 45 años y tratamiento antituberculoso previo.

En el 2013, Lalor M. *et al.* ¹⁵ realizaron un estudio retrospectivo que buscó factores de riesgo asociados al abandono de tratamientos en pacientes multidrogo resistentes en Uzbekistan mediante análisis univariado con test chi cuadrado y multivariado de los factores con regresión logística. Un 20 por ciento de pacientes (142/710) cumplían con criterios de abandono asociados a edad mayor a 45 años, severidad de la resistencia a fármacos antituberculosos y abandonos previos al tratamiento.

Akcakir Y. y Hon B. ¹⁶ realizaron en una tesis publicada el 2009 una revisión sistemática y metanálisis para evaluar los factores asociados con los resultados al tratamiento de pacientes con tuberculosis MDR publicados entre 1970 y julio del 2008. Se revisaron al final 72 artículos con un promedio de inclusión de 124 pacientes (25 a 1011) por estudio, estos en conjunto son heterogéneos y se pudo establecer que el no éxito al tratamiento estaba relacionado al uso de tratamientos acortados y la no supervisión del mismo.

Una de las revisiones que mostraron algunas de las más altas tasas de fracaso (17 por ciento) fue la presentada el 2010 por Brust *et al.*¹⁷ quienes en un estudio retrospectivo que incluyeron a 1209 pacientes MDR en Sudáfrica, un 52 por ciento de los casos fueron HIV. Se determinó que los factores directamente asociados al fracaso fueron la magnitud de la resistencia a fármacos y antecedentes de tuberculosis previa mientras que asociados a la mortalidad (21 por ciento de casos) estuvo directamente asociada a la infección por VIH.

En el 2001, Espinal M. *et al.* ¹⁸ determinaron en un estudio retrospectivo basados en 9 615 pacientes nuevos y antes tratados con tuberculosis, según la red internacional de vigilancia de la resistencia a fármacos, que el tratamiento previo, pero ineficaz es un factor predictivo a la resistencia a fármacos antituberculosos y, además, que la condición de VIH no es un factor de riesgo independiente para la tuberculosis MDR.

Hyun O. *et al.* ¹⁹ estudiaron la asociación entre el índice de masa corporal y la conversión bacteriológica en pacientes con tuberculosis MDR de Korea del Sur como indicativo de fracaso al tratamiento. Realizaron un estudio retrospectivo de 218 pacientes encontrando que la presencia de un índice de masa corporal bajo

(menor a 18,5 kg/m²) estaba relacionado con una conversión tardía (mayor a 3 meses) de la baciloscopía de esputo y por ende altamente relacionado con la posibilidad de fracaso al tratamiento.

Jaramillo J.²⁰ publicó, en el 2007, un estudio con diseño de casos y controles que buscó la asociación de factores no convencionales al fracaso al tratamiento antituberculoso en pacientes diagnosticados en Medellín entre el 2003 y el 2004, se encontró que el género masculino, familia no nucleada y atención en una institución de salud privada están relacionados al fracaso al tratamiento antituberculoso.

Si consideramos antecedentes de la investigación en el país, se puede mencionar que Dávila D., en el 2015,²¹ publicó un estudio transversal descriptivo en pacientes farmacorresistente del Hospital Guillermo Almenara y encontró que de 70 pacientes ingresados solo 16 salieron de alta como curados, no se establecieron los factores de riesgo asociados dado que el objetivo del estudio era descriptivo respecto a la población en estudio.

En el 2015, Chung K. *et al.*²² mediante un estudio de cohorte retrospectivo determinó la mortalidad asociada a casos con tuberculosis MDR de San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo diagnosticados entre el 2000 y 2011; con el hallazgo que el bajo nivel educativo, diabetes mellitus, HIV y episodios previos de enfermedad tuberculosa son factores independientes asociados a mortalidad.

Ortiz B.,²³ en el 2007, publicó una investigación que busca identificar los factores de riesgo asociados a fracaso en tuberculosis pulmonar durante los dos primeros meses de tratamiento específico; para ello realizó un estudio tipo caso control en

los fracasos al tratamiento entre el 2000 y 2005 en un centro de salud de San Juan de Miraflores.

Se determinó que el antecedente de tratamiento previo, pérdida de IMC, y presencia de esputo positivo al segundo mes estaban asociados al fracaso al tratamiento. No se consideró el patrón de sensibilidad a fármacos antituberculosos en el estudio.

De igual manera, un retraso en el inicio del tratamiento antituberculoso condiciona a un pobre desenlace al final del tratamiento. Otero *et al.*, en el 2015, ²⁴ determinaron que el tiempo de demora para inicio de tratamiento en un distrito de Lima fue mayor a 30 días en el 95 por ciento de pacientes nuevos y 27 por ciento de los tratados antes.

Finalmente en el 2016, Villegas L. *et al.* ²⁵ presentaron un estudio para determinar factores de riesgo en pacientes con tuberculosis monorresistentes a isoniacida o rifampicina diagnosticados entre 2010 al 2011 en el distrito de San Juan de Lurigancho con seguimiento a 109 pacientes, encontrando que la resistencia a isoniacida estaba mayormente asociada al uso de drogas ilícitas y fracaso al tratamiento previo, mientras que los pacientes con resistencia a rifampicina estaban más asociados a una infección simultánea con HIV y mortalidad.

1.2 Bases teóricas

Características del *Mycobacterium tuberculosis*

El *Mycobacterium tuberculosis* (MT) es el agente causal de la tuberculosis. Dentro del género *Mycobacterium* existen más de 120 especies diferentes. Su característica principal es que son bacterias ácido alcohol resistente por el alto

contenido de lípidos en su pared celular. Son capaces de sobrevivir sobre objetos si están protegidos de la luz solar, resisten la desecación y congelación, pero la luz ultravioleta y el calor (mayor a 65 °C por 30 minutos) la inactiva. ²⁶

Dentro de su estructura, el MT posee mecanismos intrínsecos que le confieren resistencia a diferentes medicamentos como su pared celular, la impermeabilidad de su membrana y la acción de bomba de flujo. Existen también mutaciones que pueden mejorar su resistencia intrínseca generando nuevas proteínas que inactivan los fármacos, bloquean su lugar de acción o lo modifican para mejorar su reconocimiento por la bacteria. ²⁷

La pared celular del MT es rica en lípidos, es una estructura que participa en la regulación del transporte de nutrientes, moléculas tóxicas y medicamentos antituberculosos. Es así que contribuye, a largo plazo, a la supervivencia bacteriana en el paciente infectado. El MT es capaz de remodelar la composición de los lípidos de su pared celular como un mecanismo de adaptación en respuesta al huésped. Algunos de estos lípidos generan una respuesta inmune patológica, mientras que otros parecen atenuar la respuesta inmune. Estos lípidos se expresan de manera coordinada en la pared celular del MT durante diferentes fases de infección, en última instancia, determinan el destino clínico de la infección. ²⁸

Las bombas de flujo constituyen otra de las barreras naturales para el accionar de los medicamentos y están presentes tanto en paredes de células procarióticas como eucarióticas, su función es mantener el equilibrio celular y regular el intercambio de nutrientes a través de la membrana celular. La resistencia a fármacos mediada por estas bombas se manifiesta por una sobreexpresión en sus genes que originan mutaciones adquiridas que impiden el accionar de

fármacos, por ejemplo, mientras que la pared del MT se enfrenta a una dosis de isoniacida, las bombas de flujo o combinaciones de ellas inducen la salida de la isoniacida de la célula para así evitar la muerte del MT.²⁹

Transmisión de la tuberculosis: infección y enfermedad

La tuberculosis requiere de la transmisión a través de la vía aérea salvo casos poco comunes como los de transmisión perinatal o por punción accidental al manipular micobacterias. Para que se produzca la infección se necesita de un contacto continuo y prolongado con un paciente que está bacilífero es decir con baciloscopía positiva en el esputo.

En la tuberculosis pulmonar el bacilo de Koch (en un número de 1 a 2) se encuentra suspendido en el aire en el núcleo de las gotitas de Flügge; estas gotitas son expulsadas en una gran cantidad (3500 luego de tos exigente o con 5 minutos de conversación) a una distancia de 80 a 90 cm. Al evaporarse solo quedan los núcleos y así los bacilos permanecen suspendidos en aire desplazándose con las corrientes de aire con la posibilidad de poder ser aspirados por otras personas. Las partículas mayores a 10 μm quedan retenidas en la mucosa de la vía respiratoria superior y son eliminadas por el sistema defensivo mucociliar, mientras que las de 1 a 5 μm pueden llegar hasta los alveolos y producir la primoinfección. Las partículas de gran tamaño que no están suspendidas en el aire caen al suelo y se desecan, quedando los bacilos libres que se pueden mezclar con el polvo y permanecer vivos por varias horas si no les da el sol y al movilizarse el polvo nuevamente pueden ser inhaladas.³⁰

Una vez que el M.T. llega hasta los alveolos puede originar un conjunto de reacciones inmunológicas denominadas en conjunto primoinfección tuberculosa. Aquí inicialmente en una fase pre exudativa los bacilos se multiplican y son

englobados por macrófagos y rodeados por leucocitos. Luego se produce una alveolitis exudativa donde los macrófagos eliminan micobacterias pudiendo autolimitarse si la cantidad de bacilos es pequeña sin embargo, puede llegar a propagarse por vía linfática intrapulmonar hasta los ganglios paratraqueales o mediastínicos originando el llamado complejo de Ghon (foco pulmonar y adenopatías). Este foco de Ghon y su drenaje a uno o más ganglios linfáticos hiliares o mediastinales se conoce como complejo pulmonar primario de Ranke. Así el llamado complejo primario de Ranke está formado por tres elementos: lesión parenquimal, linfangitis y adenopatía satélite que forma parte del hallazgo de casi un 90 a 93% de casos de tuberculosis primaria en menores de 14 años y es de presentación predominantemente pulmonar media derecha.^{31, 32}

En esta fase es frecuente que se produzcan diseminaciones del bacilo por vía hematogena a otros segmentos pulmonares, riñón, hígado y huesos largos curando espontáneamente por calcificación o dando lugar a formas generalizadas de la enfermedad como la forma miliar o la que afecta el sistema nerviosa central. Esta es la llamada fase hematogena de la tuberculosis.³³

La tuberculosis post primaria o denominada secundaria es la forma de tuberculosis del adulto aun cuando no tenga el paciente evidencia de primo infección por ser oligosintomática o asintomática. En países de alta incidencia de la enfermedad la tuberculosis post primaria se debe a una reinfección endógena sin embargo suele producirse la reinfección endógena por el MT que queda en estado latente en el interior de algunas células y se ve favorecido al alterarse la inmunidad del huésped para el desarrollo de la enfermedad.³⁰

Para el contagio por tuberculosis se necesita la concurrencia de algunos factores como: la capacidad de contagiar del paciente que se expresa en la cantidad de

bacilos tuberculosos que se encuentran en el esputo, duración de la exposición y cercanía al paciente, es decir, contacto directo con el paciente.²⁵

Es importante diferenciar la infección por MT de la enfermedad, es decir, tuberculosis; la infección es muy común en lugares donde la tuberculosis es endémica como nuestro país y requiere de un enfoque totalmente distinto según el tipo de paciente; para el caso de la enfermedad el tratamiento supervisado según la normativa técnica nacional vigente asegurará en la mayoría de los casos el éxito al tratamiento. La enfermedad se manifiesta por síntomas persistentes, que no remiten sin un tratamiento adecuado siendo la tasa de progresión de infección a enfermedad variable. En la mayoría de los casos (más del 90%), la enfermedad suele producirse un año después de la infección primaria teniendo los niños pequeños un mayor riesgo de infección.³⁴

Resistencia primaria y secundaria

La tuberculosis es una enfermedad tan antigua quizá como la especie humana, se estima que se encuentra presente desde hace 15 a 20 mil años; existe evidencia de su presencia en el Perú desde tiempos prehispánicos, un primer hallazgo de la enfermedad, en el país, se encontró en una momia de la cultura Paracas de 750 años d.C.³⁵

En la actualidad, la enfermedad continúa, nos acompaña hasta nuestros tiempos convirtiéndose en endémica; en el 2014 causó más de 9,6 millones de personas enfermas de tuberculosis a nivel mundial y 1,5 millones de muertes causadas por esta enfermedad.³⁶

De manera silvestre el *Micobacterium tuberculosis* puede generar de manera espontánea mutaciones en su estructura que generan expresión de resistencia a

los diferentes fármacos, por ejemplo se pueden seleccionar de manera espontánea un bacilo mutante resistente a isoniacida en una población de 10^{-6} bacilos o resistente a rifampicina en una población de 10^{-8} bacilos,³⁷ así cada fármaco tiene la probabilidad de aparecer resistente de manera espontánea; de otro lado la probabilidad que exista un bacilo resistente al mismo tiempo a isoniacida y rifampicina se da por la suma de sus probabilidades individuales es decir 10^{-14} para este caso aunque actualmente hay estudio que refieren que pueden aparecer en poblaciones menores de hasta 10^{-5} bacilos.³⁸ A este tipo de resistencia del *Micobacterium tuberculosis* se denomina resistencia primaria y su abordaje radica en elaborar regímenes de tratamiento adecuados que conlleven a la asociación de fármacos para evitar la expresión de estas mutaciones de manera natural.

Por otro lado, la resistencia secundaria o adquirida del *Micobacterium tuberculosis* nace de la mala práctica médica desde el uso de antibióticos para la enfermedad. Desde el descubrimiento de la estreptomina por Selman en los años 40 se indujo a monoterapias que posteriormente originarían la generación de resistencia antibiótica, ello se repitió en el tiempo con los fármacos a medida que eran descubiertos: ácido amino salicílico-PAS, isoniacida, rifampicina y así sucesivamente.³⁰ Recién con el descubrimiento de esquemas de tratamientos adecuados tanto en dosis, tiempo de duración y con combinación de fármacos se evita la generación de resistencia.

En vista de lo expuesto la resistencia primaria es producto de las malas decisiones programáticas para el manejo de la enfermedad y refleja el abordaje a

nivel de programa de tuberculosis en cambio la resistencia secundaria expresa lo que sucede en cada paciente en particular respecto a su tratamiento.

Tuberculosis y los factores asociados al fracaso a los esquemas de tratamiento

A pesar de que con los años se lograba mejorar los esquemas de tratamiento se incrementaba el número de casos de tuberculosis resistente a medicamentos como respuesta a equívocos en la formulación de los esquemas de tratamiento y la no adherencia a los mismos por parte de los pacientes.³⁹

A través de los años han existido cambios en las directivas respecto a la indicación de esquemas de tratamiento para fracasos a esquemas sensibles de tuberculosis sin hacer énfasis en la sensibilidad inicial del paciente lo cual llevó a fracasos a estos tratamientos. Un ejemplo de ello constituyó el esquema II el cual estaba indicado a fracasos, casos antes tratados o abandonos recuperados y que sólo incluía una nueva droga para reforzar el esquema inicial: la estreptomina. Estos casos tenían una alta probabilidad de ser farmacorresistentes de inicio,⁴⁰ ello llevó al fracaso en el tratamiento inicial en estos pacientes con el incremento de las tasas de prevalencia en el país.

Es por ello que los tratamientos agresivos contra la tuberculosis farmacorresistentes mejoran la condición de egreso reduciendo los fracasos, mortalidad y abandonos. Un tratamiento agresivo es aquel que incluye no menos de cinco fármacos durante la fase intensiva de tratamiento con un inyectable y quinolona seguido de al menos cuatro fármacos efectivos durante la fase de continuación que incluye a una quinolona; por lo tanto esquemas pobres de tratamiento contribuyen al fracaso.^{41,42}

A nivel de estructura del programa de tuberculosis, el seguimiento ineficaz del paciente farmacorresistente durante su tratamiento puede contribuir a su fracaso; es recomendable la evaluación y control con cultivos mensuales de esputo con la finalidad de realizar un diagnóstico precoz de fracaso en caso de presentarse.⁴³

Evan W. *et al.* ⁽⁴⁴⁾ en un metanálisis realizado el 2009 incluyeron 34 trabajos de investigación con un promedio de 250 pacientes en cada uno en donde se logró demostrar que el éxito al tratamiento en un paciente con tuberculosis MDR está dado por un la duración del tratamiento no menor a 18 meses, supervisión del tratamiento y esquemas de tratamiento individualizados o según su patrón de sensibilidad. Dichos hallazgos son recomendaciones de las normativas técnicas nacionales e internaciones para el manejo de la enfermedad tuberculosa farmacorresistente.

Independientemente del cumplimiento de las normativas actuales, se sabe que la tuberculosis es una enfermedad multifactorial con factores dependientes del huésped (inmunidad, nutrición), de la bacteria (virulencia) y del ambiente (hacinamiento, determinantes sociales ente otros).

De igual modo los fracasos generados a esquemas de tratamiento con drogas a segunda línea son también multifactoriales y van como se mencionó desde esquemas con pobre eficacia por una resistencia a fármacos antituberculosos desconocida que originan tratamientos con uno o dos fármacos encubiertos hasta tratamientos irregulares por mala adherencia al tratamiento, no supervisión del mismo, mala logística de medicamentos o falta de compromiso del paciente en aceptar su enfermedad; además también pueden intervenir dosis sub óptimas de drogas y toxicidad a las mismas.⁴⁵

En vista de ello y los múltiples factores relacionados al fracaso mencionados deben agregarse también otros que son particulares a cada población que se estudia y a cada individuo como sus antecedentes, evolución de la enfermedad y comorbilidades como el cáncer, la diabetes y la infección por VIH, con la finalidad de tener un cocimiento más real del objeto de estudio.

Lesnic et al., en el 2016, publicaron el rol de factores exógenos en el fracaso de la república de Moldavia siendo este país el que tiene la mayor incidencia de tuberculosis y menor tasa de éxito en Europa. Se estableció que el fracaso al tratamiento se presenta en grupo de pacientes con carencias sociales (migrantes, personas sin hogar) y con hábitos nocivos como tabaquismo, consumo de alcohol, abuso de drogas. ⁴⁶

En la actualidad, es necesario un enfoque integral de la enfermedad no sólo de carácter preventivo recuperativo sino también sociopolítico basado en determinantes sociales en salud que son la pobreza e inequidad, desnutrición, hacinamiento, discriminación, exclusión social, empleo, educación y los accesos a servicios de salud. ^{3, 47}

La percepción del paciente con tuberculosis farmacorresistente en el país en función a su perspectiva de éxito al tratamiento valora por igual la presencia de multifarmacorresistencia *per se* y los sobrecostos (descansos médicos prolongados, gastos de movilidad entre otros) que genera la enfermedad como causantes del fracaso al mismo; muy a pesar de tratarse de un tratamiento gratuito. ⁴⁸

Es por ello que el presente estudio busca recoger la naturaleza multifactorial para determinar los factores de riesgo asociados al fracaso a esquemas de tratamiento

antituberculoso de segunda línea a fin de poder identificar tempranamente los potenciales fracasos e intervenir de manera oportuna para impedir el desenlace fatal en el paciente, su familia, la sociedad y el país.

1.3 Definición de términos básicos

Se han tomado las definiciones operacionales establecidas por la norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis del Minsa ⁴⁹ y un consenso internacional con la participación de la OMS y el programa de control de tuberculosis del Perú. ⁵⁰

Tuberculosis sensible: Aquella que ha demostrado ser sensible a fármacos de primera línea (isoniacida, rifampicina, etambutol, priazinamida) en una prueba de sensibilidad convencional o a isoniacida y rifampicina en una prueba rápida MODS o molecular.

Tuberculosis resistente: Cualquier caso que demuestre al menos una resistencia a algún fármaco antituberculoso. Por lo tanto incluyen en esta definición monorresistentes, polirresistentes, farmacorresistentes (MDR) y extremadamente resistentes (XDR).

Tuberculosis monorresistente: Cuando se demuestra resistencia solamente a un medicamento.

Tuberculosis polirresistente: Cuando se demuestra a través de una prueba de sensibilidad resistencia a más de un medicamento antituberculoso.

Tuberculosis farmacorresistente (TB MDR): Caso de resistencia simultánea exclusiva o no a isoniacida y rifampicina.

Tuberculosis extensamente resistente (TB XDR): Caso de resistencia simultánea a isoniacida, rifampicina, una quinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina).

Esquema de tratamiento de primera línea o sensible: Se refiere al tratamiento de tuberculosis sensible con isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida.

Esquema de tratamiento de segunda línea: Cuando se utilizan medicamentos distintos a los mencionados (etionamida, cicloserina, PAS, kanamicina, capreomicina, amikacina, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/ac. clavulámico, claritromicina, linezolid, imipenem, tioridacina) para el tratamiento de tuberculosis drogoreistente o RAFA.

RAFA: Paciente que presenta reacción adversa a medicamentos antituberculosos. Considerada como una respuesta nociva no intencionada a un medicamento y que se produce a la dosis utilizada normalmente en el hombre.

Paciente curado: Cuando concluye el esquema de tratamiento y cuenta al menos con 10 cultivos mensuales negativos consecutivos en los últimos 12 meses del tratamiento programado (para el caso del estudio por la reunión clínica del servicio de neumología).

Tratamiento completo: Paciente que completó el tratamiento programado sin evidencia de fracaso, pero que no implica que cumple el criterio de curado.

Éxito al tratamiento: Resultado de la suma de los pacientes con la condición de egreso curado y tratamiento completo.

No éxito al tratamiento: Suma de los pacientes en condición de fracaso, fallecidos y abandonos.

Fallecido: Paciente que fallece por cualquier razón durante el tratamiento de la tuberculosis.

Fracaso: Paciente que no logra conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento o en quien se produce reversión bacteriológica después del sexto mes. También se considera como fracaso cuando se demuestra la ampliación de la resistencia a una fluorquinolona y un inyectable de segunda línea.

Abandono: Paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa.

No evaluado: Paciente al que no se le ha asignado la condición de egreso. Incluye los casos transferidos a otro establecimiento de salud en los que se desconoce su condición de egreso.

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis general

Existen factores de riesgo asociados al fracaso de esquemas de tratamiento antituberculoso de segunda línea.

2.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las Categorías	Medio de Verificación
Edad	Cantidad de años	Cuantitativa	Años cumplidos	Discreta	I II III IV V	0-11 años 12-17 años 18-29 años 30-59 años 60 a + años	Libro de registro PCT
Sexo	Género	Cualitativo	Género	Nominal	Masculino Femenino		Libro de registro PCT
Tipo de tuberculosis según resistencia	Caso de tuberculosis según patrón de resistencia	Cualitativa	Tipo de resistencia	Nominal	Monoresistente Poliresistente MDR XDR Sensible		Libro de registro PCT Historia Clínica
Lesión Cavitaria o Compromiso extenso pulmonar	Presencia de cavidad mayor a 3cm o compromiso mayor a un lóbulo	Cualitativo	Cavidad mayor a 3cm o compromiso mayor a un lóbulo	Nominal	SÍ NO		Informe o placa de Rx o TAC
Bajo estado nutricional	Determinado por el IMC	Cualitativo	IMC (kg/m ²)	Nominal	SÍ NO	Menor o igual a 18,5 Mayor a 18,5	Historia Clínica
Tratamiento irregular	No ingesta de 5 dosis continuas o alternas	Cualitativo	Número de días sin tratamiento consecutivo o alterno	Nominal	SÍ NO		Tarjeta de tratamiento Historia Clínica
Conversión Bacteriológica tardía	Persistencia de cultivo positivo al 3er mes	Cualitativo	Cultivo Positivo	Nominal	SÍ NO		Libro de registro del PCT
Diabetes Mellitus	Glicemia en ayunas mayor a 126mg/dl	Cuantitativo	Valor de Glicemia en ayunas	Nominal	SÍ NO		Historia Clínica
HIV	Prueba rápida o ELISA +	Cualitativo	Prueba rápida o ELISA +	Nominal	SÍ NO		Historia Clínica

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño

Estudio de tipo cuantitativo, observacional, analítico, transversal, retrospectivo de tipo casos y controles.

3.2 Diseño muestral

3.2.1 Población

Pacientes con tuberculosis pulmonar que recibieron tratamiento antituberculoso de segunda línea en el programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre el 2011 al 2014.

3.2.2 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Controles:

Pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar que han recibido tratamiento con medicamentos de segunda línea en el programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre el 2011 al 2014 que cumplan además los siguientes criterios:

Mayores de 12 años, en condición de alta como curados o tratamiento completado y que cuenten con datos de las variables en estudio: edad, sexo, tipo de tuberculosis según prueba de sensibilidad, lesión cavitaria pulmonar y/o compromiso pulmonar extenso, estado nutricional, tratamiento irregular, conversión bacteriológica temprana, diabetes mellitus y HIV.

Casos:

Pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar que han recibido tratamiento con medicamentos de segunda línea en el programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre el 2011 al 2014 que cumplan además los siguientes criterios:

Mayores de 12 años, en condición de alta como fracaso al tratamiento y que cuenten con datos de las variables en estudio: edad, sexo, tipo de tuberculosis según prueba de sensibilidad, lesión cavitaria pulmonar y/o compromiso pulmonar extenso, estado nutricional, tratamiento irregular, conversión bacteriológica temprana, diabetes mellitus y HIV.

Criterios de exclusión:**Controles:**

Pacientes con tratamiento no supervisado o no administrado en condiciones de programa, con condición de abandono al tratamiento, fallecidos, reacciones adversas a fármacos durante el tratamiento y que no cuenten con información de alguna de las variables en estudio.

Casos:

Pacientes con tratamiento no supervisado o no administrado en condiciones de programa, con condición de abandono al tratamiento, fallecidos, reacciones adversas a fármacos durante el tratamiento y que no cuenten con información de alguna de las variables en estudio.

3.2.3 Muestra

Para el desarrollo del presente estudio el grupo casos fue constituido por toda la población de fracasos a esquemas de tratamientos antituberculosos de segunda línea. En el grupo controles se seleccionaron los pacientes según los criterios de inclusión manteniendo una relación en número de 4 a 1 con respecto a los casos.

3.2.4 Muestreo

En el grupo casos se trabajó con toda la población de fracasos a esquemas de tratamiento de segunda línea. La selección de los controles se realizó mediante un muestreo por conveniencia buscando mantener la relación respecto al año de egreso, género y edad entre los dos grupos.

3.3 Procedimientos de recolección de datos

Los datos para el presente trabajo fueron recolectados mediante una ficha de recolección (anexo 2) en donde se consignó todas las variables intervinientes en el estudio de acuerdo al objetivo de la investigación.

El procedimiento de recolección de datos en el presente estudio retrospectivo se realizó de la siguiente manera:

- Se revisó en la base de datos del programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins todos los egresos o altas entre los años 2011 al 2014.

- Luego se seleccionó a los pacientes con condición de egreso fracaso a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión y se les denominó casos (se consideró a toda la población con este criterio).
- Con el número de casos establecido se procedió a seleccionar el grupo controles entre los pacientes de alta entre el 2011 al 2014 con condición de egreso curado; se aplicó los criterios de inclusión y exclusión establecidos y se tomó una muestra por conveniencia hasta lograr una relación 4 a 1 con respecto al números de los casos.
- Se aplicó la ficha de registro de datos al grupo casos y controles donde se consignó la información de las variables en estudio.
- Para el llenado de la ficha de recolección de datos se utilizó las siguientes fuentes de información:
 - Libro de registro del programa de control de tuberculosis, llenado según normativa del Minsa.
 - Historia clínica del paciente; se revisó evoluciones clínicas, datos de laboratorio (glicemia, cultivos de BK durante el tratamiento, prueba de sensibilidad y Elisa) así como informes radiográficos o tomográficos de tórax del inicio del tratamiento
 - Placas radiográficas, informes radiográficos o tomográficos del tórax al inicio del tratamiento.
 - Tarjeta de tratamiento, para valorar la irregularidad al tratamiento (ausencia de 5 días consecutivos o alternos).

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Las evaluaciones estadísticas incluyeron tabulaciones descriptivas de las características del paciente (edad, sexo, tipo de tuberculosis, compromiso pulmonar extenso, estado nutricional, tratamiento irregular, HIV, diabetes y conversión bacteriológica tardía) según los dos grupos de pacientes: casos (aquellos que no respondieron al tratamiento) y controles (los respondedores al tratamiento).

Los grupos de pacientes según sus características fueron comparados mediante la estadística de prueba Chi-cuadrado o exacto de Fisher. Los factores asociados al fracaso de esquemas de tratamiento de antituberculoso a drogas de segunda línea fueron determinados mediante el modelo de regresión logística. Todas evaluaciones fueron realizadas a un nivel de significancia de 5%. Los datos fueron procesados utilizando el programa SPSS versión 24.

3.5 Aspectos éticos

En vista de tratarse de un estudio retrospectivo no existe ningún quebrantamiento a la ética. La recolección de datos y su procesamiento se realizó de manera fidedigna. Se guardó reserva de la identidad de los pacientes y de la información contenida en los documentos fuente como la historia clínica.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En el periodo del estudio (2011-2014), se encontró que 316 pacientes egresaron con esquemas de tratamiento para tuberculosis pulmonar con medicamentos de segunda línea en el programa de control de tuberculosis. 72 pacientes fueron excluidos por no completar el tratamiento completo en el hospital (abandonos, fallecidos y transferidos al Minsa), 8 fueron excluidos por ser pediátricos (menores a 12 años) y finalmente se excluyeron 86 por no encontrarse su historia clínica o tener datos incompletos y/o ilegibles, información que se detalla en la figura 1.

Así, finalmente, se consideró a 150 pacientes, 30 que cumplieron con el criterio de fracaso al tratamiento es decir que no lograron conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento o presentaron cultivo positivo de esputo a partir del sexto mes en adelante (grupo Casos) y a 120 pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento (Controles) en el mismo periodo de tiempo logrando una relación 1 a 4 entre el grupo casos y controles.

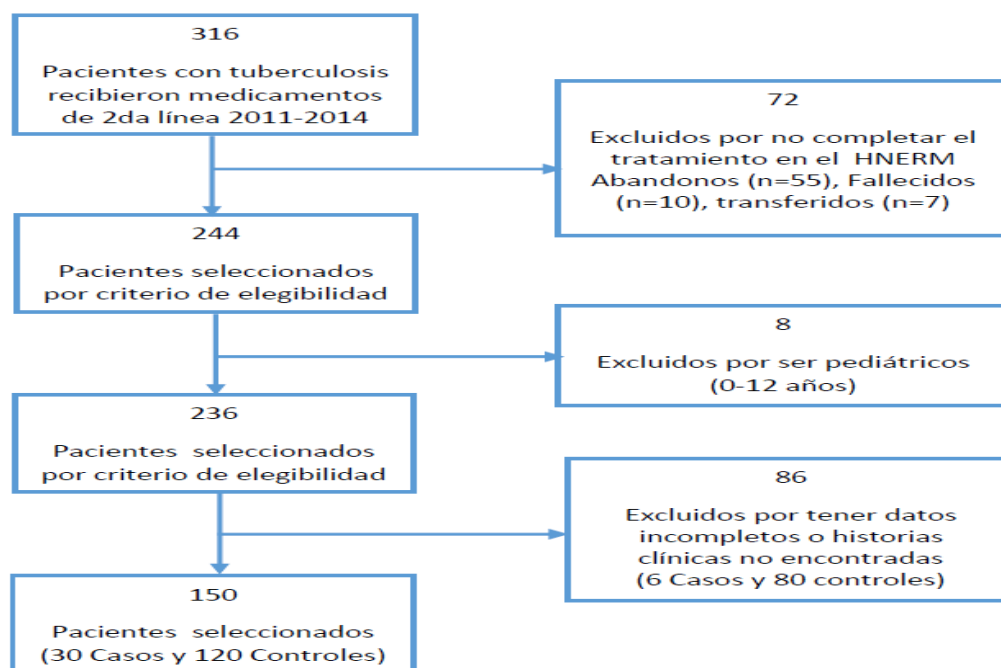


Figura 1: Proceso de selección de casos para la inclusión en el estudio

3.1 Características de los pacientes

En la tabla 1 se muestran todas las características de los pacientes según la respuesta al tratamiento antituberculoso con drogas de segunda línea (fracasos versus respondedores al tratamiento) observándose que la distribución de los pacientes por grupos de edad y sexo fueron muy similares entre ambos grupos ($p > 0.05$). De igual manera la proporción de pacientes con HIV y diabetes no presentaron diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes ($p > 0.05$). De otro lado el estado nutricional fue bajo en 33.3% de pacientes que fracasaron y 10.0% entre los que respondieron al tratamiento ($p = 0.003$).

Solo para el caso del análisis del grupo de pacientes con HIV se realizó la prueba exacta de Fisher por tener pocos pacientes, para los demás grupos de pacientes se aplicó el test chi cuadrado.

De todas las características analizadas se encontraron que el tipo de tuberculosis según su patrón de resistencia, compromiso pulmonar extenso, tratamiento irregular y conversión bacteriológica tardía presentan diferencias significativas entre el grupo de fracasos (casos) y el de buena respuesta (controles).

Tabla 1. Características de los pacientes con tuberculosis según la respuesta al tratamiento con drogas de segunda línea en el HNERM entre 2011-2014

	Casos (fracasos)		Controles (respondedores)		p*
	n	%	n	%	
Edad					0.287
12-17	0	0.0	9	7.5	
18-29	9	30.0	27	22.5	
30-59	17	56.7	59	49.2	
60+	4	13.3	25	20.8	
Sexo					0.683
Masculino	16	53.3	59	49.2	
Femenino	14	46.7	61	50.8	
Tipo de TBC					<0.001
Sensible	1	3.3	14	11.7	
Monoresistente	1	3.3	27	22.5	
Poliresistente	2	6.7	31	25.8	
MDR	16	53.3	46	38.3	
XDR	10	33.3	2	1.7	
Compromiso pulmonar extenso					<0.001
Sí	28	93.3	52	43.3	
No	2	6.7	68	56.7	
Bajo estado nutricional					0.003
Sí	10	33.3	12	10.0	
No	20	66.7	108	90.0	
Tratamiento irregular					<0.001
Sí	21	70.0	19	15.8	
No	9	30.0	101	84.2	
HIV					1.000 f
Sí	1	3.3	4	3.3	
No	29	96.7	116	96.7	
DM2					0.133
Sí	7	23.3	13	10.8	
No	23	76.7	107	89.2	
Conversión bacteriológica tardía					<0.001
Sí	18	60.0	9	7.5	
No	12	40.0	111	92.5	

*: Valor p de la prueba Chi-cuadrado. f: prueba exacta de Fisher.

Como se observa en figura 2, la mayoría (86.7%) de los pacientes que fracasaron al tratamiento eran farmacorresistentes o extensamente resistente en comparación a aquellos pacientes (40%) que respondieron al tratamiento ($p < 0.01$).

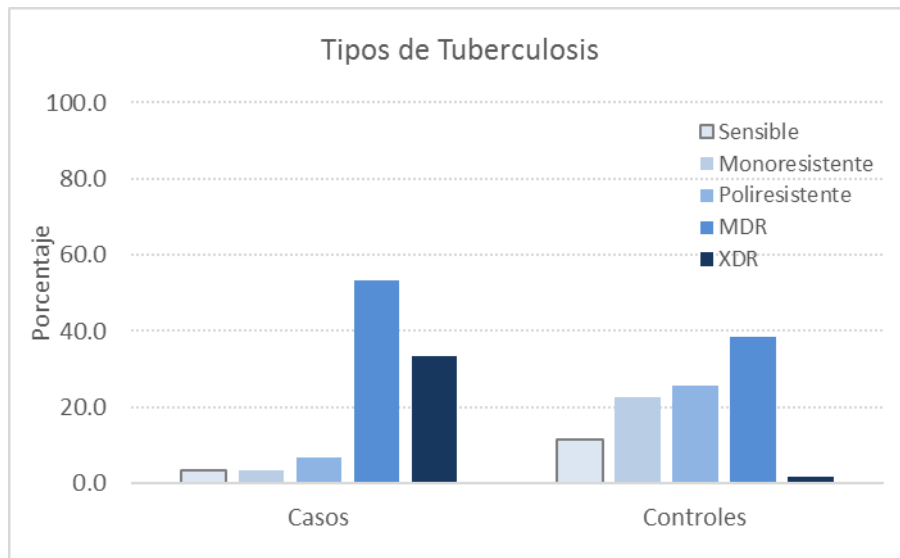


Figura 2. Distribución de los pacientes por tipo de tuberculosis

Así mismo, en la figura 3 se muestra que respecto al compromiso pulmonar extenso la mayoría (93.3%) de los pacientes que fracasaron al tratamiento tenían compromiso pulmonar extenso en comparación a aquellos pacientes (43.3%) que respondieron al tratamiento ($p < 0.001$).

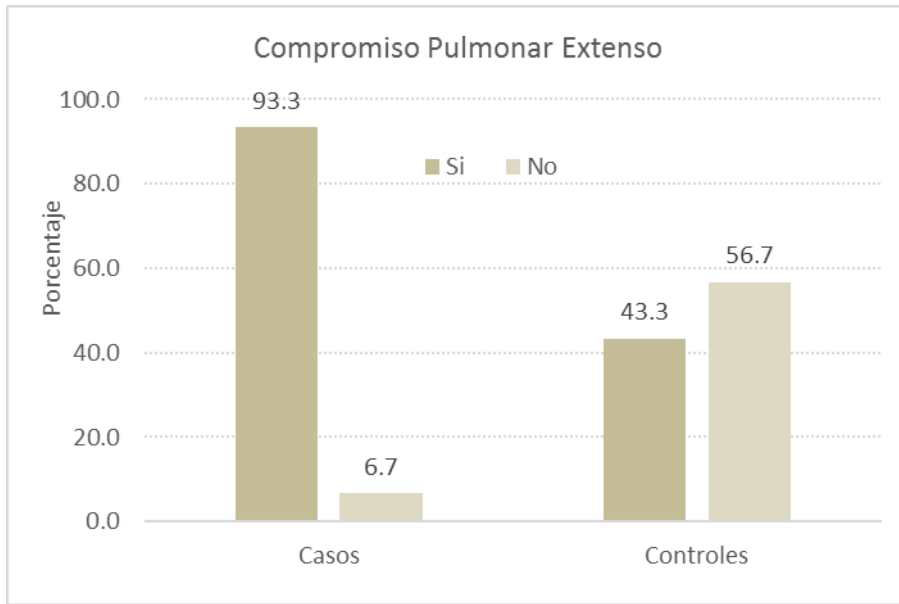


Figura 3. Distribución de los pacientes según compromiso pulmonar

En la figura 4 se describe que el 70% de pacientes que fracasaron tuvieron tratamiento irregular, mientras que sólo 15.8% en el grupo que respondieron al tratamiento recibieron tratamiento irregular ($p < 0.001$).

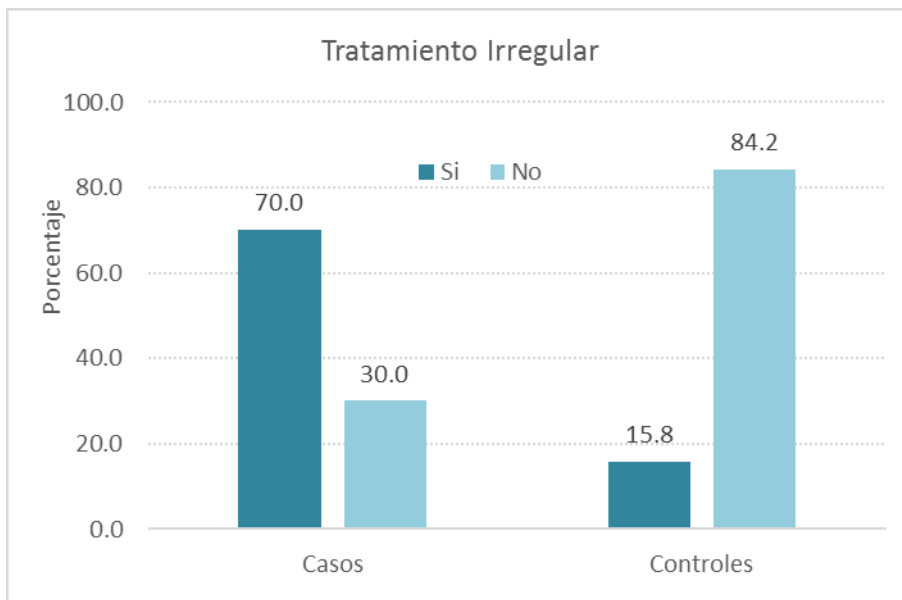


Figura 4. Distribución de los pacientes según el tratamiento (regular o irregular)

La figura 5 muestra que la conversión bacteriológica tardía se presentó en un 60% de pacientes que fracasaron y solo 7.5% en los pacientes que respondieron al tratamiento a drogas de segunda línea. ($p < 0.001$).

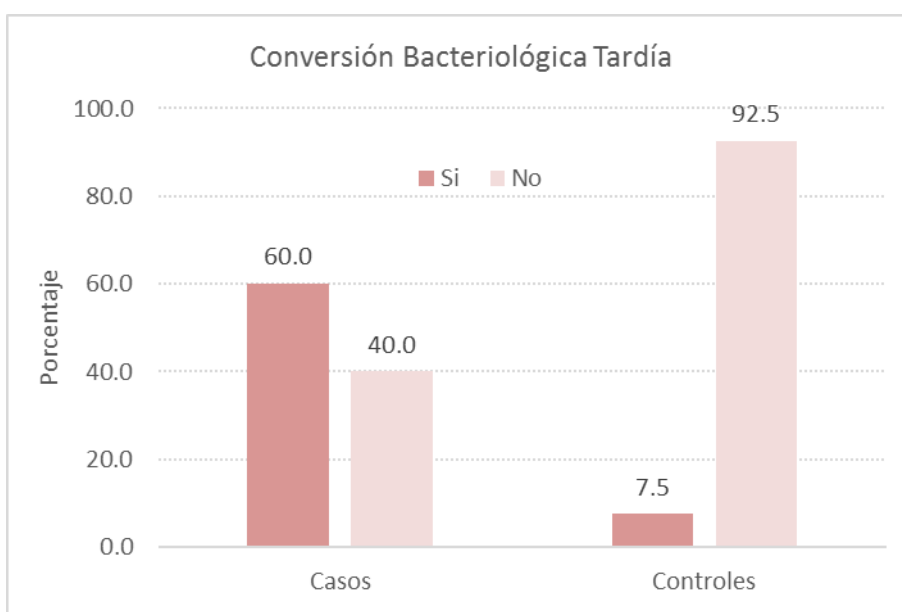


Figura 5. Distribución de los pacientes según la conversión bacteriológica tardía

3.2 Factores asociados al fracaso al tratamiento antituberculoso con drogas de segunda línea.

De acuerdo al modelo de regresión logística, el fracaso a esquemas de tratamiento con drogas de segunda línea fueron asociados significativamente a tuberculosis MDR-XDR ($p = 0.002$, OR: 15.0), compromiso pulmonar extenso ($p = 0.012$, OR: 13.9), tratamiento irregular ($p < 0.001$, OR: 22.8), diabetes *mellitus* ($p = 0.003$, OR: 31.2) y conversión bacteriológica tardía ($p < 0.001$, OR: 23.7).

De otro lado se puede indicar que los pacientes con tuberculosis MDR-XDR presentan 15 veces más probabilidades de no respuesta al tratamiento que

aquellos no MDR-XDR; los pacientes con compromiso pulmonar extenso representan 13.9 veces más de no respuesta frente a pacientes sin esa condición. Los pacientes que reciben tratamiento irregular presentan 22.8 veces más probabilidad de fracaso que aquellos con tratamiento de forma regular, mientras que los que presentan conversión bacteriológica tardía presentan 23,7 veces más posibilidades de fracasar.

Con respecto a los pacientes que presentaron diabetes mellitus no serán considerados por no tener diferencias significativas entre los grupos casos y controles. (Tabla 2)

Tabla 2. Factores asociados al fracaso al tratamiento con drogas de segunda línea en pacientes con tuberculosis del HNERH entre 2011-2014

	Parámetro (B)	Estadística de Wald	p	OR	IC 95% OR Inferior	Superior
Edad						
<30	Referencia	-	-	-	-	-
>30	-0.99	1.26	0.261	0.4	0.1	2.1
Sexo						
Masculino	Referencia	-	-	-	-	-
Femenino	0.05	0.01	0.944	1.1	0.3	4.2
Tipo de TBC						
no MDR	Referencia	-	-	-	-	-
MDR (XDR)	2.71	9.46	0.002	15.0	2.7	84.0
Compromiso pulmonar extenso						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	2.63	6.32	0.012	13.9	1.8	108.7
Bajo estado nutricional						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	1.13	1.29	0.255	3.1	0.4	21.6
Tratamiento irregular						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	3.13	12.75	<0.001	22.8	4.1	127.2
DM2						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	3.44	8.57	0.003	31.2	3.1	311.5
Conversión bacteriológica tardía						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	3.17	13.38	<0.001	23.7	4.4	129.6

Finalmente, la suma de los factores asociados a la no respuesta al tratamiento con drogas de segunda línea (tuberculosis MDR-XDR, compromiso pulmonar extenso, tratamiento irregular y conversión bacteriológica tardía) incrementan el riesgo de no respuesta al tratamiento con drogas de segunda línea. La suma de tres o más factores asociados a no respuesta (score 3+) incrementa el riesgo de no respuesta hasta 99 veces más que aquellos que tienen un score menor de 3. (Tabla 3)

Tabla 3. Score de factores asociados al fracaso al tratamiento con drogas de segunda línea en pacientes con tuberculosis en el HNERM entre 2011-2014

	Casos (fallas)		Controles (respondedores)		OR
	n	%	n	%	
Score *					
0	0	-	29	24.2	-
1	0	-	52	43.3	-
2	3	10.0	29	24.2	-
3	27	90.0	10	8.3	-
Score agrupado					
0-2	3	10.0	110	91.7	Referencia
3+	27	90.0	10	8.3	99.0

- Suma de factores asociados al fracaso de tratamiento a drogas de segunda línea.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Está descrita la importancia que tiene el administrar un tratamiento antituberculoso acorde al patrón de sensibilidad del paciente ya que el esquema único de Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida en una fase diaria de dos meses seguida por una segunda fase de tres veces por semana por los siguientes cuatro meses está diseñada para el tratamiento y curación de tuberculosis sensible.⁴⁹ Becerra *et al.*,⁵¹ estudiaron los fracasos a esquema de tratamiento supervisado sensible en Lima Norte durante los años 1996 y 1998, encontrando que de 173 fracasos, 160 (92,5%) correspondieron a tuberculosis resistente demostrando de esta manera la necesidad de brindar un tratamiento adecuado según la sensibilidad del paciente.

En el presente estudio todos los pacientes cuentan con prueba de sensibilidad inicial para establecer el patrón de resistencia del paciente y el tratamiento acorde a este eliminando sesgos basados en una mala prescripción médica.

Así mismo, al tratarse de una población asegurada en su totalidad, se homogenizan los grupos de pacientes sean casos o controles ya que existen claras diferencias entre la población que acude a atenderse en establecimientos de salud del Minsa y los que acuden a EsSalud desde ámbitos sociales, económicos (un 8,3% de pacientes están en el cuartil IV de ingresos en el SIS y 47,6% en Essalud) y hasta culturales (educación superior en un 3,3% de pacientes en el SIS y 22,3% en Essalud).⁵²

Otro hecho de la homogenización de la población en estudio es el que las características poblacionales generales de edad y sexo a pesar de no mostrar ser

significativas en el análisis son el reflejo de la pirámide poblacional observada en Essalud en donde la mayor población de pacientes se encuentra dentro del grupo etario de 30 a 59 años.⁵²

Así mismo, no se consideró a los pacientes menores a 12 años en vista de existir claras diferencias entre la tuberculosis infantil y la adulta entre las que se destaca: criterio diagnóstico que por lo general es presuntivo/epidemiológico dada la dificultad en aislar un cultivo positivo para obtener prueba de sensibilidad inicial, dificultad en la recolección de muestras de esputo para el diagnóstico y seguimiento mensual, mayor presentación de casos extra pulmonares, menor desarrollo de enfermedades cavitarias y mejor tolerancia a tratamientos con menos incidencia de efectos adversos a medicamentos.³¹

A nivel nacional trabajos realizados por Chung K. *et al.*,²² en el 2015, y Ortiz B. ,²³ en el 2007, establecieron entre otros factores que la presencia de diabetes mellitus, HIV y pérdida de IMC respectivamente estaban asociados a fracasos de tratamiento. Debe notarse que según lo expuesto en los párrafos anteriores que la población asegurada está expuesta a diferentes determinantes sociales en comparación con pacientes del Minsa que pueden influir de manera positiva para que factores como los antes mencionados (diabetes mellitus, HIV y bajo IMC) no constituyan por sí mismos en indicativos de riesgo a fracaso del tratamiento antituberculoso de segunda línea tal como han sido descritos en los resultados. A diferencia de lo observado también en estudios internacionales como los de Meressa D. *et al.*⁹ y Kahaliaukin *et al.*¹⁴ quienes coincidieron en determinar que la presencia de infección por HIV es determinante como factor independiente al fracaso del tratamiento.

Un factor no considerado en el presente estudio pero si valorado por otros autores como Joseph P.⁸, Lalor M. *et al.*¹⁵, Espinal M.A.¹⁸ y Villegas L. *et al.*²⁵ es el antecedente de haber tenido tratamientos antituberculosos previos, ello conlleva a mayor riesgo de resistencia a medicamentos mientras más largo sea el tratamiento antituberculoso condicionando a probables fracasos en tratamientos futuros. El motivo por el cual no se consideró este factor en el estudio fue debido a no disponer de las tarjetas de tratamientos previos que certifiquen la correcta dosificación, prescripción y adherencia al mismo.

Los múltiples factores que originan los fracasos a esquemas de tratamientos antituberculosos de segunda línea y la variabilidad de los análisis de los resultados de las cohorte de tratamiento⁵³ se describen en toda la bibliografía revisada, lo cual fue observado también en el presente estudio en donde se encontró más de un factor asociado al fracaso como el patrón de resistencia MDR-XDR, compromiso pulmonar extenso, tratamiento irregular y conversión bacteriológica tardía.

Respecto al patrón de resistencia MDR-XDR muchas revisiones coinciden con establecer que según la magnitud de la resistencia presentada por el paciente se tiene una relación directamente proporcional a la posibilidad de fracasos, eso quiere decir que mientras a más fármacos sea resistente peor pronóstico tiene el paciente. Grandes series de pacientes como las de Brust *et al.*¹⁷ con 17% de fracasos en 1209 pacientes presentados MDR y Schnippel *et al.*¹² con 9,3% de fracasos y 23,7% de mortalidad en los 4227 casos presentados MDR así lo demuestran. Para el caso del estudio presentado se considera que la tuberculosis

MDR-XDR presenta 15 veces más probabilidades de no respuesta al tratamiento que aquellos no MDR-XDR.

Según la premisa anterior con relación a los casos XDR que son en realidad MDR con resistencia adicional al menos a una quinolona e inyectable de segunda línea se diría que son prácticamente incurables; si bien en el estudio se consideraron dentro de los XDR a 10 fracasos y 2 curados, el número total de controles para ese periodo estudiado fue de 7, no considerándose para el estudio a 5 pacientes curados por no tener información completa. Es decir que el porcentaje de fracaso de XDR alcanzó un 58,82% para el periodo de tiempo estudiado, cifra muy alta sin embargo en la actualidad se ha mejorado el abordaje terapéutico de éstos pacientes con el uso de medicación endovenosa prolongada como imipenem/meropenem, linezolid y otras medicinas de uso vía oral como tioridacina, bedaquilina y delamanid hecho que lo confirma Palmero *et al.*⁵⁴ quien logró curar al 70% de pacientes XDR de la serie de 10 pacientes reportados. Con ello se espera que con el tiempo y la introducción de nuevos fármacos antituberculosos se mejore la perspectiva de estos pacientes pudiendo en muchos casos revertir el desenlace que actualmente presentan como lo reportado por Dávila D.²¹ en un hospital de la seguridad social del Perú que mostró sólo un 22% de curados con tuberculosis MDR

Otro de los factores asociados encontrados es la presencia de compromiso pulmonar extenso en especial cavidades como relacionado al fracaso. Las cavidades pueden producirse como la expresión final de la fase exudativa tuberculosa en donde se procura la curación de la enfermedad mediante una severa reacción exudativa y necrótica (fase caseosa) intentando eliminar toda la

lesión formándose así la caverna. Así el bacilo se encuentra en un medio neutro dentro de la cavidad el cual es favorable para su metabolismo, siendo el caseum líquido un buen medio de cultivo que multiplica de gran manera la colonia de bacilos que pueden drenarse al exterior por vía bronquial, originar una fístula a un ganglio o a un vaso sanguíneo dando origen a las formas agudas, generalizadas y graves.³²

Al respecto, Kurbatova D. *et al.*¹⁰, encontró que la presencia de enfermedad cavitaria en sus 1768 pacientes estudiados era un determinante al fracaso mientras que Felker I.⁵⁵ presentó en el 2012 un estudio con una metodología similar de casos y controles pero con relación 1 a 1 en donde estudió los factores de riesgo asociados al fracaso de pacientes MDR considerando la presencia de cavidades pulmonares con un riesgo relativo de 5 al fracaso. En el presente estudio se encontró un riesgo relativo de mayor: 13,9 quizás por considerar la variable de compromiso pulmonar extenso tanto a la presencia de una o más cavidades mayores a 3 cm. como al compromiso de dos lóbulos pulmonares antes del inicio del tratamiento.

Un riesgo relativo a fracaso tan elevado debe ser considerado de una manera muy especial; se debe realizar un seguimiento adecuado de cada caso ya que algunos de los pacientes pueden ser sometidos a una cirugía pulmonar como tratamiento adyuvante. Somocurcio J. *et al.*⁵⁶ reportaron 304 casos MDR sometidos a cirugía pulmonar seleccionando para cirugía a aquellos con lesión pulmonar unilateral o bilateral localizada (previa evaluación funcional pulmonar) que presentaban pobre respuesta al tratamiento, cepas altamente resistentes o hemoptisis masiva alcanzando una curación del 77,2% de los casos por lo que

constituye la principal alternativa de abordaje para disminuir la posibilidad de fracaso en pacientes con compromiso pulmonar extenso.

La irregularidad en el tratamiento es otro factor que se ha encontrado como significativo ya que establece adherencia al tratamiento y se define para efectos del presente estudio como la inasistencia a tomar 5 o más dosis continuas o alternas por mes, sin embargo no existe a la fecha una definición operativa que defina claramente tratamiento irregular en la norma técnica vigente de tuberculosis a nivel nacional o incluso a nivel de la OMS para tratamientos de segunda línea, ya que por irregular se puede entender desde la falta de abastecimiento de medicamentos total o parcial, inasistencia a toma de medicinas, tratamiento fuera de condiciones de programa (no supervisado – auto administrado) o incluso como consecuencia a reacciones adversas medicamentosas.

Está claramente descrito que la adherencia al tratamiento y su supervisión mejora las tasas de curación, Orenstein E. *et al.*⁵⁷ luego de una revisión sistemática y meta análisis demostraron que la duración del tratamiento no menor a 18 meses administrado regularmente y supervisado mejora la tasa de curación llegando a un 69% de éxito al tratamiento para pacientes con tuberculosis MDR, los mismos factores fueron encontrados por Akcakir Y. y Hon B.¹⁶ en la revisión sistemática que realizaron.

Para el tratamiento de la tuberculosis es necesario en general dos grandes pilares, uno la asociación de fármacos que evita la selección de micobacterium tuberculosos resistentes y el otro la duración y regularidad del tratamiento que aseguran el poder combatir a todos los bacilos tuberculosos en sus diferentes

fases de crecimiento metabólico; por ello la regularidad en el tratamiento contribuye al éxito al mismo.

Corroborando lo antes descrito, el tratamiento irregular observado en el estudio establece diferencias considerables entre los grupos de pacientes que fracasaron (70%) versus los controles (15,8%), determinando que aquellos pacientes que reciben tratamiento irregular presentan 22.8 veces más probabilidad de fracaso que aquellos con tratamiento de forma regular quedando aún por definir mejor el término de irregularidad con fines programáticos.

El último factor a detallar es la conversión bacteriológica tardía que consiste en la persistencia de cultivos positivos de esputo después del tercer mes de tratamiento y constituye en el estudio el principal factor asociado a fracaso con un riesgo relativo de 23,7.

A diferencia de lo que sucede en pacientes con tuberculosis sensible, en pacientes con esquemas de segunda línea se realiza seguimiento bacteriológico mensual con cultivo y no sólo con baciloscopía ya que permite valorar su evolución mediante la disminución de la carga bacilar hecho que es más notorio cuando existe pobre respuesta al tratamiento y permite definir la condición de fracaso al encontrarse un cultivo positivo a partir del sexto mes de tratamiento. Este seguimiento es de vital importancia porque existe una alta correlación de amplificación de resistencia del *Micobacterium tuberculosis* cuando el paciente ya es catalogado como fracaso requiriendo para su tratamiento un nuevo esquema terapéutico.⁴⁶

En el estudio se evidenció una gran diferencia entre la conversión bacteriológica tardía de pacientes con fracaso (60%) y los controles (con sólo 7,5%) estando

acorde con publicaciones previas como las de Hyun O. *et al.* ¹⁹ donde además de la conversión tardía se relaciona el bajo IMC y las de Goswanii *et al.* ¹¹ y Milotshwa M. ¹³ que correlacionaron al fracaso con la conversión tardía y compromiso pulmonar extenso. En todas estas series de pacientes presentados la persistencia del cultivo positivo a partir del tercer mes es el mejor indicativo de mala evolución del paciente condicionándolo al fracaso más aún si se asocia a un compromiso extenso pulmonar.

Tal como se ha evidenciado en el estudio y tan igual como las publicaciones referenciadas lo demuestran no existe un factor único al cual puede atribuirse el fracaso del tratamiento antituberculoso de segunda línea, siendo importante establecer que la suma de factores asociados que presenta el paciente incrementa aún más la probabilidad de fracaso. Tomando en cuenta los resultados del estudio con el resultado de 4 factores de riesgo asociados al fracaso en pacientes antituberculoso de segunda línea se expuso en la tabla 3 que los pacientes con fracaso al tratamiento que presentaron de 1 a 2 factores fueron un 10% y por ello se logra establecer que aquellos que presentan 3 a 4 factores de riesgo a la vez llegan a tener hasta 99 veces más el riesgo de no respuesta al tratamiento condenándolos casi al fracaso definitivo.

Con estos hallazgos corroboramos que son múltiples los factores que originan el fracaso al tratamiento antituberculoso de segunda línea y además establecemos la importancia de los factores encontrados al encontrar gran impacto de su asociación con los fracasos al tratamiento, este hallazgo debe ser considerado con la finalidad de aplicar estrategias en la práctica clínica a fin de evitarlos en beneficio del éxito al tratamiento de nuestros pacientes.

Queda por investigar si los mismos factores encontrados en el presente estudio son representativos por igual a poblaciones específicas de pacientes como aquellos con menores de 12 años, HIV, diabéticos, con bajo IMC, XDR a fin de determinar la importancia los factores descritos en cada grupo en particular.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio se ha corroborado que el origen de los fracasos a tratamientos antituberculosos de segunda línea son desencadenados por múltiples factores.
2. El patrón de resistencia MDR-XDR es un factor relacionado al fracaso del tratamiento antituberculoso de segunda línea incrementando en 15 veces la probabilidad de fracaso; mientras más fármacos sea resistente el paciente mayor probabilidad de fracaso al tratamiento.
3. El compromiso pulmonar extenso es un factor relacionado al fracaso del tratamiento antituberculoso de segunda línea incrementando en 13,9 veces la probabilidad de fracaso.
4. El tratamiento irregular es un factor relacionado al fracaso del tratamiento antituberculoso de segunda línea incrementando en 22,8 veces la probabilidad de fracaso.
5. La conversión bacteriológica tardía es un factor relacionado al fracaso del tratamiento antituberculoso de segunda línea incrementando en 23,7 veces la probabilidad de fracaso siendo el de mayor riesgo encontrado en el estudio.
6. La suma de tres a más factores de riesgo en un paciente incrementa a más de 99 veces el riesgo de no respuesta al tratamiento condenándolos casi al fracaso definitivo.

7. No se encontró asociación entre la edad del paciente, sexo, bajo índice nutricional, presencia de HIV y diabetes con el fracaso a tratamiento antituberculoso con drogas de segunda línea.

RECOMENDACIONES

1. Se debe identificar tempranamente los factores de riesgo asociados al fracaso de tratamiento de segunda línea en pacientes con tuberculosis encontrados en el estudio como son el patrón de resistencia MDR-XDR, compromiso pulmonar extenso, tratamiento irregular y conversión bacteriológica tardía en los pacientes en tratamiento.
2. Se debe intervenir en reducir el impacto de los factores de riesgo asociados para beneficio del éxito al tratamiento. Ello radica puntualmente en:
 - **Patrón de resistencia MDR-XDR:** Mediante el abordaje programático de la tuberculosis según las normativas técnicas vigentes de manejo de la enfermedad que cubre los pilares fundamentales de control de la enfermedad como actividades de promoción y prevención a nivel del paciente y sociedad, diagnóstico precoz de los casos, tratamiento óptimo, oportuno y supervisado acorde al patrón de sensibilidad del paciente, adecuada logística de medicamentos de calidad y acciones para la reinserción laboral y social del paciente. Todo ello evitará nuevos casos de resistencia primaria en pacientes por fallas programáticas y de resistencia secundaria por errores de manejo de los casos.
 - **Compromiso pulmonar extenso:** Esto se evita realizando un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, acorde al patrón de resistencia que evita el deterioro pulmonar por la enfermedad. Para los casos puntuales en donde

existe enfermedad cavitaria o compromiso pulmonar extenso localizado se debe valorar la posibilidad quirúrgica en el curso del tratamiento.

- **Tratamiento irregular:** Para ello es necesario que el equipo multidisciplinario que conforma el equipo del programa de control de tuberculosis (médico, enfermera, nutricionista, psicólogo, asistente social) logre sensibilizar al paciente y su familia con la enfermedad, afronte su diagnóstico y logre el compromiso para el cumplimiento del tratamiento. La participación de la familia como soporte emocional y social es importante para lograr este objetivo. De la parte médica es necesario un seguimiento cercano con el paciente a fin de manejar las reacciones adversas medicamentosas que pudieran originar irregularidades en el tratamiento. Finalmente en el ámbito administrativo se debe asegurar el acceso a la medicación durante todo el tratamiento.
 - **Conversión bacteriológica tardía:** Este factor es el resultante de la no intervención de los factores antes descritos por lo que las acciones a realizar en mitigar los anteriores favorecen a este fin.
3. Realizar nuevas investigaciones sobre el tema, pero en grupos específicos de pacientes como son menores de 12 años, diabéticos, HIV, XDR y bajo IMC a fin de establecer si los factores de riesgo presentados en el presente estudio son atribuibles a todos estos grupos de pacientes por igual.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Organización mundial de la salud. Global tuberculosis report. OMS; 2017.
2. Organización mundial de la salud. Tuberculosis Perfiles de Países: Perú. OMS; Febrero 2017.
3. Fuentes Tafur L. Enfoque sociopolítico para el control de la tuberculosis en el Perú. Revista peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2009; 26(3): p. 370-379.
4. M MG, Accinelli R, Campos J, Mendoza D. Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. Revista de la sociedad peruana de medicina interna. 2002; 15(1).
5. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis (ESN-PCTB). Impacto Socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú 2010. Documento técnico. MINSA, Dirección General de las Personas; 2012.
6. H Q, Lan N, Borgdorff M, Grosset J, Linh P, Tung L, et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: Is the standard re-treatment regimen adequate? Int J. Tuberc Lung Dis. 2003; 7(7): p. 631-636.
7. Chavez Pachas A, Blank R, Smith Fawzi M, Bayona J, Becerra M, Mitnick C. Identifying early treatment failure on category I therapy for pulmonary tuberculosis in Lima Ciudad, Perú. International journal tuberculosis lung disease. 2004; 8(1): p. 52-58.

8. P J, Rao V, Sunder N, Fredick J, Ramachandran R, Raman B, et al. Outcome of standardized treatment for patients with MDR-TB from Tamil Nadu, India. *Indian J Med Res.* 2011 May; 133: p. 529-534.
9. D. M, Hurtado R, Andrews J, Diro E, Abato K, Daniel T, et al. Achieving high treatment success for multidrug resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia - an observational cohort study. *Thorax.* 2015; 70: p. 1181-1188.
10. E K, Taylor A, Gammino V, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis.* 2012 September; 92(5): p. 397-403.
11. A G, Chakraborty U, Mahapatra T, Mahapatra S, Mukherjee T, Das S, et al. Correlates of treatment outcomes and drug resistance among pulmonary tuberculosis patients attending tertiary care hospitals of Kolkata, India. *PLOS ONE.* 2014 October; 9(10): p. 1-12.
12. K S, Shearer K, Evans D, Berhanu R, Dlamini S, Ndjeka N. Predictors of mortality and treatment success during treatment for rifampicin – resistant tuberculosis within the South African National TB Programme, 2009 to 2011: a cohort analysis of the national case register. *International journal of infectious diseases.* 2015; 39: p. 89-94.
13. Milotshwa M, Abraham N, Beery M, Williams S, Smit S, Uys M, et al. Risk factors for tuberculosis smear non-conversion in Eden district, Western Cape, South Africa, 2007-2013: a retrospective cohort study. *BMC Infectious diseases.* 2016; 16(365).

14. Khalioukin A, Kumar AMV, Skrahina A, Hurevich H, Rusovich V, Gadoev J, et al. Poor treatment outcomes among multidrug-resistant tuberculosis patients in Gomel region, Republic of Belarus. *Public Health Action*. 2014 October; 4(2).
15. Lalor M, Greig J, Allamuratova S, Althomsons S, Tigay Z, Khaemraev A, et al. Risk factors associated with default from multi- and extensively drug-resistant tuberculosis treatment, Uzbekistan: a retrospective cohort analysis. *Plos one*. 2013; 8(11).
16. Alçakır Y, Hon B. Correlates of treatment outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): a systemic review and meta-analysis. Tesis para grado de Maestro en Ciencias. Montreal Quebec Canada: McGill University, Departamento de epidemiología, estadística y salud ocupacional; 2009.
17. J.C.M. B, Gandhi NR, Carrara H, Osburn G, Padayatchi N. High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa, 2000-2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(4): p. 413-419.
18. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali E, et al. Determinantes de la tuberculosis resistente a fármacos: análisis de 11 países. *Int J. Tuberc Lung Dis*. 2001; 5(7): p. 589-593.
19. Hyun-O P CEL, Sung-Hwan K, Seong-Ho M, Joung-Hun B, Jong-Woo K, Chung-Eun L, et al. Association between body mass index and sputum culture conversion among South Korean patients with multi-drug resistant

- tuberculosis in a tuberculosis referral hospital. *Infect Chemother.* 2016 Noviembre; 48(25).
20. Javier J. Factores convencionales y no convencionales asociados con fracaso al tratamiento antituberculoso. Medellín, 2003-2004. *RevCES Med.* 2007; 21(2): p. 15-30.
21. Dávila D. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 2014. Tesis para optar el título de especialista en medicina interna USMP.
22. K CD, Guillén S, Revilla A, Bernabé A. Mortality among MDR-TB cases: Comparison with drug susceptible tuberculosis and associated factors. *PLOS ONE.* 2015 March; 19: p. 1-10.
23. Ortiz B. Detección temprana de fracasos a tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonary. *Revista médica herediana.* 2007; 18(3): p. 123-128.
24. Otero L, De Orbegoso A, Navarro A, Ríos J, Párraga T, Gotuzzo E, et al. Time to initiation of multidrug resistant tuberculosis treatment in high incidence district in Lima, Perú. *Trop Med Int Health.* 2015 March; 20(3): p. 322-325.
25. L V, Otero L, Sterling T, Huamán M, Van der Stuyft P, Gotuzzo E, et al. Prevalence, Risk Factors and treatment outcomes of isoniazid and rifampicin mono resistant pulmonary tuberculosis in Lima Perú. *PLOS ONE.* 2016 April; 5: p. 1-11.

26. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30(2): p. 67-84.
27. Al-Saeedi M, Al-Hajoj S. Diversity and evolution of drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. Infection and Drug Resistance. 2017; 10: p. 333-342.
28. Queiroz A, Rilley LW. Bacterial immunostast: Mycobacterium tuberculosis lipids and their role in the host immune response. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2017 January-February; 50(1): p. 9-18.
29. Li G, Zhang J, Guo Q, Jiang Y, Wei J, Zhao LI, et al. Efflux pump gene expression in multidrug-resistance Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. Plos One. ; 10(2): p. e0119013.
30. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. OFFARM Farmacia y sociedad. 2002; 21(8): p. 102-110.
31. Pérez-Velez C, Marais B. Tuberculosis in Children. New England Journal of Medicine. 2012 July; 367: p. 348-361.
32. Bentabol Moreno G. Primoinfeccion tuberculosa. Patogenia y clínica. Archivos de bronconeumología. 1983; 19(6): p. 238-247.
33. Arango M. Historia natural de la tuberculosis, fisiopatogenia de la infección y la enfermedad en el niño. Neumología pediátrica. 2015; 10(4): p. 155-159.
34. González-Martín J, García-García M, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y

- prevención de la tuberculosis. Archivos de Bronconeumología. 2010; 46(5): p. 255-274.
35. Maguiña C. Tuberculosis. Acta médica peruana. 2008; 25(3): p. 126-127.
36. Organización mundial de la salud. Nota descriptiva 104. OMS; 2016.
37. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. International journal of tuberculosis and lung disease. 2012 June; 16(6): p. 724-732.
38. Colijn C, Cohen T, Ganesh A, Murray M. Spontaneous emergence of multiple drug resistance in tuberculosis before and during therapy. 2011; 6(3).
39. Mendoza A, Gotuzzo E. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. Acta médica peruana. 2008; 25(4): p. 236-246.
40. Jave O. El tratamiento de la tuberculosis en el Perú. Salud y Medicamentos. 2015; 65: p. 4-27.
41. Velásquez G, Becerra M, Gelmanova I, Pasechnikov A, Yodibayev A, Shin S, et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death. Clinical infectious diseases. 2014; 59(1): p. 9-15.
42. Mitnick C, Franke M, Rich M, Alcántara F, Appleton S, Atwood S, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis decrease all cause mortality. Plos one. 2013; 8(3).

43. Mitnick C, White R, Lu C, Rodriguez C, Bayona J, Becerra M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. 2016 september.
44. Evan W, Sanjay B, Sarita Shah N, Andrews J, Friedland G, Moll A, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9: p. 153-161.
45. Farga V, Caminero J. *Tuberculosis*. Tercera ed. Chile: Mediterráneo; 2011.
46. Lesnic E, Ustian A, Pop C. The role of exogenous risk factors of antituberculosis treatment failure. *Clujul Medical.* 2016; 89(3): p. 396-401.
47. Odone A, Calderon, Roger , Becerra M, Zhang Z, Contreras C, Yataco R, et al. Acquired and transmitted multidrug resistant tuberculosis: the role of social determinants. *PLOS ONE.* 2016 January; 11(1).
48. Wingfield T, Boccia D, Tovar M, Gavino A, Zevallos K, Montoya R, et al. Defining catastrophic cost and comparing their importance for adverse tuberculosis outcome with multi-drug resistance: a prospective cohort study, Perú. *PLOS Medicine.* 2016.
49. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. MINSAL; 2013.
50. Laserson K, Thorpe L, Leimane V, Weyer K, Mitnick C, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International journal tuberculosis lung disease.* 2005; 6(6): p. 640-645.

51. Becerra MC, Freeman J, Bayona J, Shin SS, Kim JY, Furin JY, et al. Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2000; 4(2): p. 108-114.
52. González R. Inequidades en Salud. In OPS O, editor. Seminario de innovación en internacionalización académica; 2016; Lima: Universidad Cayetano Heredia.
53. Van Hest R, Kodmon C, Verver S, G.M. C, Masja Straetemans E, Manissero D, et al. Tuberculosis treatment outcome monitoring in European Union countries: systematic review. *European Respiratory Journal*. 2013; 41(3): p. 635-643.
54. Palmero D, Gonzales Montaner P, Cufre M, García A, Vescovo M, Poggi S. Primera serie de pacientes con TB-XDR y pre-XDR tratados con esquemas que incluyeron meropenem-clavulanato en Argentina. *Archivos de Bronconeumología*. 2015; 51(10): p. 49-52.
55. Felker I. Failures in treatment of patients according DOTS-PLUS program: Medico-social predictors. *European respiratory journal*. 2012; 40: Suppl. 56, p. 594s.
56. Somocurcio J, Sotomayor A, Shin S, Valcárcel M, Portilla S, Guerra D, et al. Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis multidrogo resistente en el Perú: serie de 304 casos. *Revista periana de medicina experimental y salud pública*. 2009; 26(3): p. 288-293.

57. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet infectious disease*. 2009; 9: p. 153-161.

ANEXO 1: Estadística complementaria

Tabla con categorías extendidas

Tabla 4: Factores asociados al fracaso al tratamiento con drogas de segunda línea en pacientes con tuberculosis del HNERH entre 2011-2014 – Categorías extendidas

	B	Wald	Sig.	OR	IC 95% OR	
					Inferior	Superior
Edad			0.420			
18-29	Referencia	-	-	-	-	-
30-59	-1.07	1.28	0.259	0.3	0.1	2.2
60+	-1.51	1.53	0.217	0.2	0.0	2.4
Sexo						
Masculino	Referencia	-	-	-	-	-
Femenino	-0.10	0.02	0.897	0.9	0.2	3.9
Tipo de TBC*			0.022			
Sensible	Referencia	-	-	-	-	-
Monoresistente	-1.30	0.42	0.515	0.3	0.0	13.8
Poliresistente	-1.03	0.38	0.537	0.4	0.0	9.3
MDR (XDR)	1.96	2.63	0.105	7.1	1.7	76.6
Compromiso pulmonar extenso						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	2.61	5.93	0.015	13.5	1.7	110.2
Bajo estado nutricional						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	1.25	1.45	0.228	3.5	0.5	26.9
Tratamiento irregular						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	3.23	11.82	0.001	25.4	4.0	160.2
DM2						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	3.78	8.32	0.004	43.7	3.4	569.4
Conversión bacteriológica tardía						
No	Referencia	-	-	-	-	-
Si	3.41	12.15	<0.001	30.3	4.4	206.1

*: Discutible por pocos casos de TBC sensible, monoresistente y poliresistente.

ANEXO 2: Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		FICHA Nro: _____
Nombre: _____		CASO: ____ CONTROL: ____
Año de Egreso: _____		
ITEM 1	ITEM 2	ITEM 3
Edad: 0-11 años: _____ 12-17 años: _____ 18-29 años: _____ 30-59 años: _____ 60 a más años: _____	Sexo: _____ Masculino: _____ Femenino: _____	Tipo de Tuberculosis Sensible: _____ Monoresistente: _____ Poliresistente: _____ MDR: _____ XDR: _____
ITEM 4		
Compromiso pulmonar Sí: ____ Cavidad >3cm: _____ Compromiso > 1 lóbulo: _____ Extenso No: ____		
ITEM 5		ITEM 6
Bajo estado-IMC < 18,5 Si: ____ Nutricional No: ____		Tratamiento Irregular Si: _____ No: _____
ITEM 7	ITEM 8	ITEM 9
HIV Si: _____ No: _____	DM2 Si: _____ No: _____	Conversión Bacteriológica Tardía Si: _____ No: _____

Nota: Se marcará con un aspa o cruz la presencia de la variable consultada en el espacio correspondiente