

Factores asociados a tuberculosis pre extensamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú

Factors associated with pre-extensively drug-resistant tuberculosis in patients at Dos de Mayo National Hospital, Lima - Perú

Briam Benito-Condor^a, Rosa Justo-Calle^b, Félix Llanos-Tejada^{1,2c}, Juan Salas-López^{1,3d}, Carlos Contreras-Camarena^{3,4e} y Nells Olivos-Lozano^f

¹Servicio de Neumología, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú.

²Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas INICIB. Facultad de Medicina. Universidad Ricardo Palma.

³Facultad de Medicina "San Fernando". Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

⁴Departamento de Medicina, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú.

^aMédico cirujano, ORCID: 0000-0003-3163-237X

^bMédica cirujano, ORCID: 0000-0001-7189-5575

^cMédico Neumólogo, ORCID: 0000-0003-1834-1287

^dMédico Neumólogo, ORCID: 0000-0003-3686-6837

^eMédico Internista, ORCID: 0000-0002-7394-995X

^fMédico cirujano, ORCID: 0000-0001-5744-4831

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de Interés: Ninguno.

Recibido: 13 de mayo de 2023 / Aceptado: 24 de julio de 2023

Resumen

Introducción: La resistencia a fármacos antituberculosos está influenciada por las características personales y las condiciones de salud de países en vías de desarrollo. **Objetivo:** Determinar los factores asociados a TB-pre extensamente resistente (TB-PRE XDR) en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) entre 2017 y 2019. **Pacientes y Método:** Se desarrolló un estudio caso control no pareado, definiendo como caso al paciente con TB- PRE XDR y como control al paciente con TB-S. Se recolectaron variables epidemiológicas, clínicas y radiológicas. **Resultados:** Se analizaron 51 casos y 102 controles. El análisis bivariado determinó como factores con $p < 0,05$ a la edad ≥ 51 años (OR: 0,17, IC_{95%}: 0,05-0,51), uso de drogas (OR:2,5, IC_{95%}: 1,1-5,4), antecedente de TB (OR: 20, IC_{95%}: 8,4-47), reclusión previa (OR: 8, IC_{95%}: 2,7-23,8), infección por VIH (OR: 0,2, IC_{95%}: 0,08-1) y uso previo de fármacos antituberculosos (OR: 21, IC_{95%}: 8,8-50). El análisis de regresión logística identificó como factores asociados a TB-PRE XDR al contacto de TB, antecedente de TB, tiempo de enfermedad y uso previo de fármacos antituberculosos. **Conclusión:** Las medidas para limitar el desarrollo de TB-PRE XDR en pacientes con TB-S deben incidir sobre el antecedente de TB, contacto con TB, tiempo de enfermedad y uso previo de anti-TB no controlados; sin embargo, existen resultados no concluyentes sobre el hábito nocivo y la comorbilidad, siendo necesario más estudios para determinar su influencia como factores asociados identificables.

Palabras clave: resistencia a múltiples medicamentos; tuberculosis; pre extensamente resistente a fármacos; factores de riesgo.

Abstract

Background: Resistance to anti-TB drugs is influenced by personal characteristics and health conditions in developing countries. **Aim:** To determine the factors associated with pre-extensively drug-resistant tuberculosis (PRE XDR-TB) at Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) in patients between the 2017 and 2019. **Methods:** An unpaired case control study was developed; defining as case PRE XDR-TB patient and as control S-TB patient. Epidemiological, clinical and radiological variables were collected. **Results:** We analyzed 51 cases and 102 controls. The bivariate analysis showed as factors with $p < 0.05$ age ≥ 51 years (OR: 0.17, 95% CI: 0.05-0.51), drug use (OR: 2.5, 95% CI: 1.1-5.4), previous history of TB (OR: 20, 95% CI: 8.4-47), previous confinement (OR: 8, 95% CI: 2.7-23.8), HIV infection (OR: 0.2, 95% CI: 0.08-1) and previous use of anti-TB drugs (OR: 21, 95% CI: 8.8-50). The logistic regression analysis identified as associated factors with PRE XDR-TB the previous contact with TB, a history of TB, length of illness and previous use of tuberculosis antibiotics. **Conclusion:** The measures to limit the development of TB-PRE XDR in patients with TB-S must include the previous history of TB, TB contact, length of illness and previous use of uncontrolled antibiotics against TB; however, there are inconclusive results about the harmful habits and comorbidity, requiring more studies to determine their influence as identifiable associated factors.

Keywords: drug resistance multiple; pre-extensively drug-resistant tuberculosis; associated factors and risk factors.

Correspondencia a:

Briam Benito Condor
briam.benito@gmail.com

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo¹. Hasta antes de la emergencia de la COVID-19, la TB era considerada la principal causa de enfermedad por agente infeccioso único, incluyendo la infección por el VIH². El espectro de presentación de la TB se puede clasificar de acuerdo con la resistencia de fármacos, dando origen a la TB-sensible (TB-S), TB-multidrogo resistente (TB-MDR) y TB-extensamente resistente (TB-XDR). En los últimos años se ha consensuado la introducción del término TB-pre extensamente resistente (TB-PRE XDR)³.

La TB-PRE XDR (antes llamada TB-XDR) implica la resistencia al nucleó básico y a una fluoroquinolona; la nueva normativa califica a la TB-XDR como aquella TB con resistencia adicional a fármacos del grupo A (lexofloxacino, moxifloxacino, bedaquilina o linezolid)^{3,4}. El Reporte Global de Tuberculosis sitúa al Perú como uno de los países con mayor carga de TB-XDR, con una incidencia estimada de 7,3% de casos nuevos de TB-XDR respecto al total de casos de TB-MDR⁵. La extensión de la TB-XDR traduce la debilidad del primer nivel de atención en el Perú⁶, y su tratamiento continúa siendo un desafío para el sistema de salud; de tal manera, que es necesario la incorporación de nuevos fármacos como la bedaquilina, que parece reducir el tiempo de conversión del cultivo con mejoría radiológica⁷.

Los múltiples mecanismos de resistencia están relacionados con la síntesis de la pared celular, defecto en la regulación de proteínas MUR, genes responsables del transporte de iones como *ctpF*, *arsC* y *nark3*, la unión de fosfopanteteína (grupo químico formado por ácido pantoténico [vitamina B5] y un aminoácido de cisteína) y la actividad de la lipasa de triglicéridos; todos ellos con implicancia en los canales de transporte y las bombas de flujo para expulsar potencialmente los compuestos que inducen estrés⁸.

Los factores de riesgo claramente identificados para desarrollar TB-XDR son el fracaso a un régimen para TB-MDR y el contacto con paciente TB-XDR⁶; sin embargo, son necesarios más estudios que ayuden a determinar la influencia de otros factores en la generación de resistencia. Algunas asociaciones estudiadas en la literatura científica fueron la edad mayor a 55 años⁹, sexo masculino¹⁰, uso de drogas IV¹¹, prisión¹² y la inmunodepresión en cualquiera de sus formas, siendo la más estudiada la inmunodepresión por VIH; otros estudios evaluaron la influencia de los hábitos nocivos (alcoholismo y tabaquismo) como factores asociados al fracaso del tratamiento anti-TB¹³⁻¹⁵. Finalmente existen hallazgos contradictorios, como es el caso del control de la glicemia y el tratamiento exitoso de la TB¹⁶, sin lograr determinar si el control glicémico en pacientes diabéticos constituye un factor de riesgo y sus-

ceptibilidad para TB-MDR^{13,17,18} o un factor involucrado en el incremento del riesgo de tratamiento no exitoso¹⁹.

Objetivo

Esta investigación analiza pacientes con TB-PRE XDR y TB-S con el objetivo de determinar cuáles son los factores asociados a TB-PRE XDR en pacientes de la Estrategia Sanitaria Local de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESL-PCT) del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), entre enero del 2017 y diciembre del 2019.

Pacientes y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico, de tipo casos y controles; definiendo como “caso” al paciente con diagnóstico de TB-PRE XDR; y como “control” al paciente con diagnóstico de TB-S. Los pacientes del grupo control se seleccionaron por aleatorización simple del total del registro de pacientes con TB-S de la ESL-PCT del HNDM. Se usó como definición operacional el último consenso de TB-PRE XDR³. La relación caso/control fue de 1/2. El periodo de estudio comprendido fue desde enero del 2017 hasta diciembre del 2019. La unidad de análisis y fuente de datos fue la historia clínica. Los criterios de elegibilidad fueron el registro correcto en la ESL-PCT, historia clínica completa y estudios imagenológicos disponibles. El ámbito de estudio fue el Servicio de Neumología del HNDM, hospital nacional de referencia del Ministerio de Salud, que cuenta con un servicio sub especializado de hospitalización de pacientes con TB.

Se analizaron variables epidemiológicas, que incluyeron edad, sexo, hábito nocivo (alcoholismo, tabaquismo y drogadicción), reclusión previa, número de personas/habitación, contacto TB y antecedente de TB. Se recolectaron variables clínicas como el tiempo de enfermedad, desnutrición (IMC < 18,5), condición de ingreso (fracaso, abandono recuperado, nuevo y recaída), comorbilidad (infección por VIH, y diabetes mellitus tipo 2 [DM2]), tratamiento irregular y uso previo de fármacos antituberculosos (anti-TB) no controlados; adicionalmente, se tomaron en consideración variables radiológicas, como presencia de alteración parenquimatosa (lesión cavitada o bronquiectasia) independientemente de la causa que la generó (proceso neumónico previo, enfermedad obstructiva o TB previa).

Los datos fueron codificados y procesados con el programa SPSS v24.0. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. La comparación entre grupos se realizó mediante prueba χ^2 y se usaron las tablas de contingencia para determinar los *odds ratio* de

los grupos con su respectivo intervalo de confianza. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Finalmente se aplicó el modelo de regresión logística para determinar los factores asociados a TB-PRE XDR.

La investigación contó con la aprobación del Comité de Ética del HNDM y de la Universidad Privada San Juan Bautista. Finalmente, para la redacción se usó como referencia la guía STROBE para estudios observacionales.

Resultados

La ESL-PCT del HNDM atendió entre enero del 2017 y diciembre del 2019 a 1.218 pacientes con TB; de ellos, 69 pacientes (6%) con diagnóstico de TB-PRE XDR. Se excluyeron 18 pacientes con TB-PRE XDR por registros no claros o ausencia de registro de imágenes, de tal manera que los casos estuvieron conformados por 51 pacientes y los controles, por 102 pacientes. El análisis de resistencia a bedaquilina y linezolid se realizó en la institución a partir del 2021, motivo por el cual los casos de resistencia se incluyen operacionalmente en la categoría TB-PRE XDR.

El género masculino representó el 62,7% de los pacientes con TB-PRE XDR; sin embargo, no se encontró diferencia estadística entre ambos grupos. El 7,8% de pacientes con TB-PRE XDR tuvo más de 51 años ($p = 0,0001$ IC_{95%} 0,05-0,51). El hábito nocivo estuvo presente en 68,6% de pacientes con TB-PRE XDR; de tal

manera que, si se analiza según el tipo de hábito nocivo, los pacientes usuarios de drogas tuvieron 2,5 veces más riesgo de desarrollar TB-PRE XDR ($p = 0,01$ IC_{95%}: 1,1-5,4) en comparación con los pacientes que no usan drogas; el resto de los hábitos nocivos (alcoholismo y tabaquismo) no mostraron significancia estadística (Tabla 1).

Las variables clínicas mostraron que un tiempo de enfermedad ≥ 7 semanas implica un riesgo de 5,5 veces más de desarrollar TB-PRE XDR (OR: 5,5 IC_{95%}: 2,6 - 11). La desnutrición definida como $IMC \leq 18,5$ no mostró diferencia significativa. La proporción de pacientes con antecedente de TB fue mayor en el grupo de casos, con un riesgo de 20 veces de desarrollar TB-PRE XDR. Las variables que implican exposición (número de personas por habitación ≥ 3 , reclusión previa y contacto con TB) resultaron tener significancia estadística. La condición de alguna enfermedad preexistente, que generara comorbilidad, no demostró diferencia estadística. Con respecto a la “condición de ingreso”, debido a bajas frecuencias en algunas celdas, se recategorizaron las características según probabilidad de riesgo (fracaso y abandono vs nuevo y recaída); finalmente se obtuvo un riesgo de 71,4 veces más para pacientes con fracaso y abandono en comparación con pacientes nuevos y/o recaída (IC_{95%}: 15-322). El uso previo de fármacos anti-TB no controlados como aminoglucósidos y quinolonas representó un riesgo significativamente asociado con OR: 21 veces más en comparación con aquellos que no usaron estos fármacos

Tabla 1. Factores epidemiológicos. TB-PRE XDR vs TB-Sensible

		Tipo de TB				Total		p	OR (IC 95%)
		PRE-XDR		TB-S		n	%		
		n	%	n	%	n	%		
Género	Masculino	32	62,7%	69	67,6%	101	66,0%	0,54	0,8 (0,39-1,6)
	Femenino	19	37,3%	33	32,4%	52	34,0%		
Edad (años)	≥ 51	4	7,8%	34	33,3%	38	24,8%	0,0001*	0,17 (0,05-0,51)
	≤ 50	47	92,2%	68	66,7%	115	75,2%		
Hábito nocivo	Sí	35	68,6%	54	52,9%	89	58,2%	0,06	1,94 (0,9-3,9)
	No	16	31,4%	48	47,1%	64	41,8%		
Alcoholismo	Sí	28	54,9%	49	48,0%	77	50,3%	0,42	1,3 (0,6-2,5)
	No	23	45,1%	53	52,0%	76	49,7%		
Tabaquismo	Sí	15	29,4%	23	22,5%	38	24,8%	0,35	1,4 (0,6-3,0)
	No	36	70,6%	79	77,5%	115	75,2%		
Drogadicción	Sí	18	35,3%	18	17,6%	36	23,5%	0,01*	2,5 (1,1-5,4)
	No	33	64,7%	84	82,4%	117	76,5%		
Total		51	100,0%	102	100,0%	153	100,0%		

*p < 0,05 significativo.

Tabla 2. Factores clínicos. TB-PRE XDR vs TB-Sensible

		Tipo de TB				Total		p	OR (IC al 95%)
		PRE-XDR		TB-S		n	%		
		n	%	n	%				
Tiempo de enfermedad (semanas)	≥7	38	74,5%	35	34,3%	73	47,7%	0,000*	5,5 (2,6-11)
	<7	13	25,5%	67	65,7%	80	52,3%		
Desnutrición	Si	13	25,5%	24	23,5%	37	24,2%	0,78	1,1 (0,5-2,4)
	No	38	74,5%	78	76,5%	116	75,8%		
Antecedente de TB	Si	38	74,5%	13	12,7%	51	33,3%	0,000	20 (8,4-47)
	No	13	25,5%	89	87,3%	102	66,7%		
Número de personas por habitación	>= 3	29	56,9%	25	24,5%	54	35,3%	0,000*	4 (1,9-8,2)
	< 3	22	43,1%	77	75,5%	99	64,7%		
Reclusión previa	Si	15	29,4%	5	4,9%	20	13,1%	0,000*	8,03 (2,7-23,8)
	No	36	70,6%	97	95,1%	133	86,9%		
Contacto con TB	Si	37	72,5%	34	33,3%	71	46,4%	0,000*	5,2 (2,5-11)
	No	14	27,5%	68	66,7%	82	53,6%		
Comorbilidad	Si	10	19,6%	34	33,3%	44	28,8%	0,07	0,4 (0,2-1)
	No	41	80,4%	68	66,7%	109	71,2%		
Infección por VIH	Si	3	5,9%	18	17,6%	21	13,7%	0,04*	0,2 (0,08-1)
	No	48	94,1%	84	82,4%	132	86,3%		
Condición de ingreso	Fracaso y abandono	30	58,8%	2	1,9%	32	20,9%	0,000*	71,43 (15,8-322,2)
	Nuevo y recaída	21	41,1%	100	98%	121	79%		
Uso previo de anti-TB no controlados**	Si	40	78,4%	15	14,7%	55	35,9%	0,000*	21 (8,8-50)
	No	11	21,6%	87	85,3%	98	64,1%		
Total		51	100,0%	102	100,0%	153	100,0%		

*p < 0,05 significativo. ** aminoglucósidos, quinolonas.

previamente (Tabla 2).

Cavitación y/o bronquiectasia estuvieron presentes en 70,6% de pacientes con TB-PRE XDR con un p < 0,05 mostrando ser un riesgo de 11 veces más en comparación con aquellas personas que no mostraron dichas alteraciones (IC_{95%}: 5,0-24,6). El análisis disgregado según el tipo de alteración también mostró significancia estadística: 7,7 más riesgo en el caso de cavernas y ocho veces más riesgo en el caso de bronquiectasias (Tabla 3).

La regresión logística, optimizada por el método *Forward* en el paso 7, mostró que los factores que influyen significativamente como riesgo para desarrollar TB-PRE XDR son tener un contacto con TB (OR:6, IC_{95%}: 1,7-21,7), antecedente de TB (OR_{95%}: 11, IC: 2,6-51,9), tiempo de enfermedad mayor a siete semanas (OR: 6,

IC_{95%}: 1,8-21,4) y el uso de antimicrobiano previo al inicio de tratamiento TB (OR:13, IC_{95%}: 3-59,4). Las variables significativamente asociadas como protectoras resultaron ser paciente con infección por VIH (OR: 0,04 IC 0,006-0,38) y tener más de 51 años (OR: 0,062 IC: 0,006-0,61) (Tabla 4).

Discusión

El perfil epidemiológico de la TB-XDR (actualmente PRE XDR), realizado por Cabezas y cols en Perú, entre los 2013 y 2015, identificó que 74% de los pacientes con TB-PRE XDR tuvieron entre 15 y 44 años de edad, con predominio del género masculino⁵. Nuestro estudio

Tabla 3. Factores radiológicos. TB-PRE XDR vs TB-Sensible

		Tipo de TB				Total	p	OR (IC al 95%)	
		PRE-XDR		TB-S					
		n	%	n	%				
Alteraciones parenquimatosas	Si	36	70,6	18	17,6	54	35,3	0,000*	11 (5-24,6)
	No	15	29,4	84	82,4	99	64,7		
Lesión cavitada	Si	27	52,9	13	12,7	40	26,1	0,000*	7,7 (3,4-17)
	No	24	47,1	89	87,3	113	73,9		
Bronquiectasia	Si	19	37,3	7	6,9	26	17,0	0,000*	8 (3-20,9)
	No	32	62,7	95	93,1	127	83,0		
Total		51	100,0	102	100,0	153	100,0		

*p < 0,05 significativo.

Tabla 4. Regresión logística. TB-PRE XDR vs TB-Sensible.

		B	S.E.	Wald	df	p	OR Inferior	95% IC. OR Superior	
Step 7 ⁹	Contacto con TB	1,807	0,650	7,736	1	0,005*	6,093	1,705	21,771
	Antecedente de TB	2,458	0,762	10,404	1	0,001*	11,678	2,623	51,997
	Tiempo de enfermedad (≥ 7 semanas)	1,847	0,621	8,830	1	0,003*	6,339	1,875	21,430
	Infección por VIH	-3,013	1,043	8,337	1	0,004*	0,049	0,006	0,380
	Uso previo de anti-TB no controlados**	2,599	0,758	11,744	1	0,001*	13,446	3,042	59,438
	Edad (≥ 51 años)	-2,773	1,163	5,685	1	0,017*	0,062	0,006	0,611
	Constant	1,667	1,403	1,412	1	0,235	5,298		

*p < 0,05 significativo. ⁹Se optimizó el modelo por el método Forward en el paso 7. **aminoglucósidos, quinolonas.

identificó que el género masculino no es un factor de riesgo para desarrollar TB-PRE XDR; resultado similar se describe por otros autores^{5,20-24}. La edad mayor a 50 años se comportó como un factor protector para desarrollar TB-PRE XDR; la influencia de la edad también se reporta en un estudio caso control realizado en el Callao²⁵ donde las personas de mediana edad (30 a 50 años) tuvieron un riesgo incrementado de desarrollar resistencia bacteriana. Resultados similares fueron reportados en India²⁰, Bangladesh²¹, Hong-Kong²² y Etiopía²³.

A pesar de que la relación entre TB y la malnutrición está establecida²⁶, pocas investigaciones se han realizado para determinar la influencia de la desnutrición en la generación de resistencia; nuestra investigación no encontró asociación entre el estado de desnutrición y

TB-PRE XDR.

El perfil epidemiológico peruano muestra que 50% de casos de TB-XDR (actualmente TB-PRE XDR) son casos nuevos sin antecedente de contacto o tratamiento previo⁵; sin embargo, es necesario tener en cuenta la posible existencia de subregistro en el sistema peruano y la debilidad del primer nivel de atención en la búsqueda activa de casos; Avalos-Rodríguez y cols., en un estudio realizado en el Callao, demostraron que el contacto con TB fue un factor de riesgo para TB-XDR²⁵ y el realizado por Ahmad y cols., en Pakistán, describió que los pacientes con contacto previo tuvieron tres veces más riesgo de desarrollar TB resistente²⁴. Nuestro estudio evidencia que el contacto con TB constituye un factor de riesgo asociado a TB-PRE XDR, hasta seis veces

más en comparación con aquellos pacientes sin dicho contacto. (IC_{95%}: 1,7-21,7) (Tabla 4).

El metaanálisis realizado por Lohiya y cols., en la India, ha establecido la importancia del antecedente de TB y el tratamiento previo como factores asociados, determinantes en el desarrollo de resistencia^{20,24,27}; nuestros resultados no contradicen lo mencionado en el metaanálisis, debido a que identificamos que el antecedente de TB y el uso previo de antimicrobianos no controlados (aminoglucósidos y quinolonas) constituyen factores de riesgo, con una probabilidad muy alta de desarrollar resistencia, de 11 veces y 13 veces más, respectivamente, en comparación con los pacientes con TB que no tienen dichos antecedentes.

La exposición a agentes exógenos dañinos, como el hábito tabáquico o alcohólico, se configuran en la literatura médica como potenciales factores de riesgo para desarrollar resistencia. Algunas investigaciones^{20,28} mencionan que el tabaco otorga un riesgo para TB resistente de hasta 2,5 veces. Nuestros hallazgos apoyan dicha propuesta teórica; sin embargo, nuestro análisis multivariado no muestra asociación, por lo que aún es necesario realizar más investigaciones para determinar si influye en el desarrollo de TB con resistencia, en particular TB-PRE XDR.

Los estados premórbidos (comorbilidades) no se identifican como factores claros asociados a resistencia debido a hallazgos no concluyentes. En Bangladesh¹⁶ y en la India²⁰, estudios de casos y controles de resistencia TB, identificaron que la DM2 constituye un factor de riesgo para resistencia; sin embargo, existen resultados

contradictorios cuando se intenta buscar asociación con la TB-PRE XDR. En el caso la asociación VIH y TB-PRE XDR el escenario es aún menos claro, pues las revisiones sistemáticas y algunos estudios realizados en población con coinfección VIH-TB no mostraron asociación con el desarrollo de TB-XDR^{13,29,30}; aunque algunas investigaciones recientes identifican a la infección por VIH como factor de riesgo para resistencia con un OR 9,4²⁰, nuestra investigación no encuentra una clara asociación debido a que el IC incluye al 1. Así, diferentes resultados nos indican la necesidad de realizar más estudios en la población infectada por el VIH con TB-PRE XDR.

Una de las principales limitaciones del estudio fue la cantidad de pacientes incluidos y el ámbito local del estudio, hecho que limita el análisis de los resultados y limita la extrapolación de datos a hospitales de referencia de alto nivel resolutivo; por lo tanto, es necesario realizar estudios con una mayor población a fin de obtener solidez en los resultados. En conclusión, los programas de control y lucha contra la TB constituyen una potencial fuente de información respecto a los determinantes de resistencia y desarrollo de TB-PRE XDR; consecuentemente, el aumento de casos de TB-PRE XDR desde el 2015, aunado a las cuarentenas por la pandemia COVID-19, configuran un escenario sombrío en los próximos años, siendo necesario incidir en factores asociados claves en el desarrollo de TB-PRE XDR y TB-XDR, tales como el antecedente de TB, contacto con TB, uso de antimicrobianos y el tiempo de enfermedad. Finalmente, no se debe de descuidar el estudio de factores poco claros como el hábito nocivo y los estados de comorbilidad.

Referencias bibliográficas

- Vos T, Lim S S, Abbafati C, Abbas K M, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020; 396(10258): 1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Global tuberculosis report 2021. Accedido 9 de diciembre, 2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240037021>
- WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Accedido 20 de julio de 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030589>
- CDC | TB | Hoja informativas - Tuberculosis extremadamente resistente (XDR). Published April 15, 2020. Accedido 9 de diciembre de 2021. <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/drtb/xdrspanish.htm>
- Soto Cabezas M G, Munayco Escate C V, Escalante Maldonado O, Valencia Torres E, Arica Gutiérrez J, Yagui Moscoso M J A. Perfil epidemiológico de la tuberculosis extensivamente resistente en el Perú, 2013-2015. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44: e29. doi: 10.26633/RPSP.2020.29
- Mendoza Ticona A, Gotuzzo Herencia E. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR): historia y situación actual. *Acta Médica Peruana*. 2008; 25(4): 236-46. <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v25n4/a11v25n4.pdf>
- Mishra P, Sharma R, Yadav R, Bansal G, Rao V G, Bhat J. Extensively drug-resistant tuberculosis treated with bedaquiline: A case report in the particularly vulnerable tribal group of Madhya Pradesh, India. *Indian J Public Health*. 2021; 65(3): 318-20. doi: 10.4103/ijph.IJPH_248_21
- Udhaya Kumar S, Saleem A, Thirumal Kumar D, Preethi V A, Younes S, Zayed H, et al. A systemic approach to explore the mechanisms of drug resistance and altered signaling cascades in extensively drug-resistant tuberculosis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2021; 127: 343-64. doi: 10.1016/bs.apesb.2021.02.002.
- Wen Y, Zhang Z, Li X, Ma J, Dong Y, Zhang X. Treatment outcomes and factors affecting unsuccessful outcome among new pulmonary smear positive and negative tuberculosis patients in Anqing, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 104. doi: 10.1186/s12879-018-3019-7
- Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Med*. 2009; 6(12): e1000199. doi: 10.1371/journal.pmed.1000199
- Montiel I, Alarcón E, Aguirre S, Sequera G, Marín D. Factores asociados al resultado de tratamiento no exitoso de pacientes con tuberculosis sensible en Paraguay. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44: e89. doi: 10.26633/RPSP.2020.89
- Casal M, Vaquero M, Rinder H, Tortoli E,

- Grosset J, Rüschi-Gerdes S, et al. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. *Microb Drug Resist.* 2005; 11(1): 62-7. doi: 10.1089/mdr.2005.11.62.
- 13.- Silva D R, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini E H, Ferlin Arbex F F, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol.* 2018; 44(2): 145-52. doi: 10.1590/S1806-37562017000000443.
- 14.- Przybylski G, Dąbrowska A, Trzcńska H. Alcoholism and other socio-demographic risk factors for adverse TB-drug reactions and unsuccessful tuberculosis treatment - data from ten years' observation at the Regional Centre of Pulmonology, Bydgoszcz, Poland. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 444-53. doi: 10.12659/MSM.890012.
- 15.- Zetola N M, Modongo C, Kip E C, Gross R, Bisson G P, Collman R G. Alcohol use and abuse among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16(11): 1529-34. doi: 10.5588/ijtld.12.0026.
- 16.- Nascimento C V, Soares S M. Manejo integrado de tuberculose e diabetes: uma revisão integrativa. *Rev Panam Salud Publica.* 2019; 43:e21. doi: 10.26633/RPSP.2019.21.
- 17.- Bashir M, Alcázar P, Rom W N, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest.* 2001; 120(5): 1514-9. doi: 10.1378/chest.120.5.1514.
- 18.- Fisher-Hoch S P, Whitney E, McCormick J B, et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40(11-12): 888-93. doi: 10.1080/00365540802342372.
- 19.- Restrepo B I. Diabetes and tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2016; 4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016.
- 20.- Sharma P, Lalwani J, Pandey P, Thakur A. Factors associated with the development of secondary multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Prev Med.* 2019; 10: 67. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_298_17.
- 21.- Rifat M, Milton AH, Hall J, Oldmeadow C, Islam A, Ashaque Husain A, et al. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case-control study on risk factors. *PLoS One.* 2014; 9(8): e105214. doi: 10.1371/journal.pone.0105214.
- 22.- Law W S, Yew W W, Chiu Leung C, Kam K M, Tam C M, Chan C K, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12(9): 1065-70. PMID: 18713506
- 23.- Hirpa S, Medhin G, Girma B, Melese M, Mekonen A, Suarez P, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in patients who underwent first-line treatment in Addis Ababa: a case control study. *BMC Public Health.* 2013; 13: 782. doi: 10.1186/1471-2458-13-782
- 24.- Ahmad A M, Akhtar S, Hasan R, Khan J A, Hussain S F, Rizvi N. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in urban Pakistan: A multicenter case-control study. *Int J Mycobacteriol.* 2012; 1(3): 137-42. doi: 10.1016/j.ijmyco.2012.07.007
- 25.- Avalos-Rodríguez A C, Imán-Izquierdo F J C, Virú-Loza M A, Cabrera-Rivero J, Zárate-Robles A E, Meza-Monterrey M C, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2014; 75(3): 233-6. doi: 10.15381/anales.v75i3.9775.
- 26.- Magassouba A S, Touré A A, Diallo B D, Mady Camara L, Demba Touré D, Conté N, et al. Malnutrition prevalence and associated biochemical factors among drug-resistance tuberculosis (DR-TB) patients at key treatment sites in Conakry City, Republic of Guinea. *Pan Afr Med J.* 2021; 38: 279. doi: 10.11604/pamj.2021.38.279.27270.
- 27.- Lohiya A, Suliankatchi Abdulkader R, Rath R S, Jacob O, Chinnakali P, Dhaneesh Goel A, et al. Prevalence and patterns of drug resistant pulmonary tuberculosis in India. A systematic review and meta-analysis. *J Global Antimicrob Resist.* 2020; 22: 308-16. doi: 10.1016/j.jgar.2020.03.008.
- 28.- Qazi F, Khan U, Khawaja S, Javaid M, Ahmed A, Salahuddin N, et al. Predictors of delayed culture conversion in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15(11): 1556-i. doi: 10.5588/ijtld.10.0679.
- 29.- Lukoye D, Ssenooba W, Musisi K, Kasule G W, Cobelens F G J, Joloba M, et al. Variation and risk factors of drug resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2015; 15: 291. doi: 10.1186/s12889-015-1614-8.
- 30.- Suchindran S, Brouwer E S, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One.* 2009;4(5):e5561. doi: 10.1371/journal.pone.0005561.