



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

RIESGO DE SUFRIR UNA RECAÍDA EN
TUBERCULOSIS E IMPLICANCIAS EN
LAS POLÍTICAS SANITARIAS

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN GERENCIA EN SALUD

MARCO ANTONIO TOVAR HUAMANI

LIMA - PERÚ

2023

ASESOR

Mg. Fernando Llanos Zavalaga

JURADO DE TESIS

Dr. Cesar Paul Eugenio Cárcamo Cavagnaro

PRESIDENTE

Mg. Roberto Alfonso Accinelli Tanaka

VOCAL

Dra. Patricia Jannet García Funegra

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A mis madres que me enseñaron la perseverancia.

A mi padre que me enseñó la pasión por la carrera

A mi esposa, por su constante apoyo

A mis hijos, por ser el motivo de mi vida

AGRADECIMIENTOS.

A mi Señor de los Milagros, por los dones recibidos

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

RIESGO DE SUFRIR UNA RECAÍDA EN TUBERCULOSIS E IMPLICANCIAS EN LAS POLÍTICAS SANITARIAS

INFORME DE ORIGINALIDAD

16%	16%	4%	6%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	docslide.us Fuente de Internet	2%
2	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	2%
3	www.wma.net Fuente de Internet	1%
4	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	repositorio.uap.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	claudiararmas.blogspot.com Fuente de Internet	1%
7	docplayer.es Fuente de Internet	1%
8	cdn.www.gob.pe Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
MARCO TEORICO	6
TBC MDR.....	6
RECURRENCIA DE TUBERCULOSIS	12
JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS.....	15
OBJETIVO PRINCIPAL.....	15
OBJETIVOS SECUNDARIOS.	15
METODOLOGÍA.....	16
PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	17
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	19
RESULTADOS	21
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES	27
RECOMENDACIONES	28
BIBLIOGRAFIA	29
ANEXOS	

RESUMEN

El fracaso del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (DOTS por sus siglas en inglés) antituberculosis tiene un alto valor predictivo para detectar TBC MDR; pero no a todos. La prueba de sensibilidad convencional demora mucho tiempo en dar un resultado, conllevando que algunos pacientes con TBC MDR terminen completando un “tratamiento exitoso”. Para conocer el riesgo de recurrencia de TBC en estos pacientes es que realizamos este estudio. Para evaluar los factores de riesgo para una mala evolución inicial al tratamiento DOTS se usó Regresión Logística. Para cuantificar el riesgo relativo de recurrencia (Hazard Ratio, HR) se realizó Regresión de Cox. Entre las TBC MDR, fueron declarados curados un 57% (12/21); y entre las TBC no MDR, un 96% (320/335). Un 58% (7/12) de TBC MDR “curados” tuvieron una recaída vs. un 7% (17/250) entre la TBC no MDR ($p < 0.001$). La mediana de tiempo entre la cura y la recaída fue 9 meses para la TBC MDR y el riesgo de recaer fue 18 veces más (HR 18, IC 95% = 7 – 47; $p < 0.001$) que los pacientes con TBC no MDR. Identificar casos de TBC MDR entre los fracasos al DOTS conlleva a que la mayoría de estos casos termine sin descubrirse oportunamente y que sean reportados como “curados” al recibir un tratamiento inapropiado, generando un mayor riesgo de recaer con TBC.

PALABRAS CLAVES

TUBERCULOSIS, TUBERCULOSIS PULMONAR, TUBERCULOSIS MULTIDROGOESSITENTE, RECAIDA.

ABSTRACT

Failure of Directly Observed Treatment Short-course (DOTS) for tuberculosis has a high predictive value for detecting MDR TB; but not to all. The conventional susceptibility test takes a long time to give a result, leading to some MDR TB patients ending up completing a “successful treatment”. In order to know the risk of TB recurrence in these patients, we carried out this study. Logistic Regression was used to evaluate the risk factors for a poor initial evolution to DOTS treatment. Cox Regression was performed to quantify the relative risk of recurrence (Hazard Ratio, HR). Among MDR TB, 57% (12/21) were declared cured; and among non-MDR TB, 96% (320/335). 58% (7/12) of “cured” MDR TB had a relapse vs. 7% (17/250) among non-MDR TB ($p < 0.001$). The median time between cure and relapse was 9 months for MDR TB and the risk of relapse was 18 times higher (HR 18, 95% CI = 7 – 47; $p < 0.001$) than patients with non-MDR TB. Identifying cases of MDR TB among DOTS failures leads to the majority of these cases ending up undiscovered in a timely manner and being reported as “cured” by receiving inappropriate treatment, generating a greater risk of relapse with TB.

KEY WORDS

TUBERCULOSIS, TUBERCULOSIS PULMONARY, TUBERCULOSIS MULTIDRUG-RESISTANT, RECURRENCE.

INTRODUCCION

La tuberculosis (TBC) es la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo, ocasionando 1.32 millones de muertes entre los pacientes sin el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el 2007, y adicionalmente 456 mil muertes por TBC entre los pacientes VIH positivos.¹ La tuberculosis multidrogorresistente (TBC MDR) definida por la presencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes al menos a isoniazida y rifampicina, que está presente en todo el mundo,^{1 2} ha emergido como un factor importante que contribuye a esta realidad; y ha puesto en peligro la lucha por el control de la tuberculosis.

En respuesta a esta amenaza, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sugerido implementar una nueva política que potencie la lucha contra la TBC³, en aquellos países en los que la estrategia DOTS (Directly Observed Treatment Short-course o Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) ya está bien implementada. La estrategia DOTS implica un compromiso político del estado para asegurar un diagnóstico oportuno y el abastecimiento suficiente de medicinas antituberculosas que permitan proporcionar un tratamiento supervisado, regular y gratuito. La nueva política para luchar contra la TBC MDR implementada por la OMS es la estrategia DOTS PLUS,³ la que tiene como objetivo fundamental asegurar la suplementación de drogas de segunda línea para el tratamiento de la TBC MDR a través de esquemas estandarizado e individualizado.

Desde 1996, ante la creciente amenaza de la TBC MDR, el entonces Programa Nacional del Control de la Tuberculosis (PCT) en asociación con un organismo no gubernamental implementó una nueva política para el tratamiento de los pacientes

con sospecha o confirmación de TBC MDR y que sirvió como pilar para impulsar la estrategia DOTS PLUS.³ Con el transcurrir de los años, debido a las evidencias mostradas en diferentes estudios realizados en el Perú,⁴⁻¹⁰ la Estrategia Sanitaria Nacional de Control y Prevención de la Tuberculosis decide afinar la norma para el tratamiento de pacientes con TBC MDR¹¹ en marzo del 2005.

En esta norma se definen grupos a quienes se les debe hacer una prueba de sensibilidad para diagnosticar TBC MDR. Uno de estos grupos importantes son los pacientes que fracasan al tratamiento DOTS con drogas de primera línea. El fracaso al tratamiento DOTS tiene un alto valor predictivo de la presencia de TBC MDR¹⁰; pero existen pacientes con TBC MDR que no fracasan a este tratamiento.¹²⁻¹⁴ Es así, que esta política podría dejar de diagnosticar casos de TBC MDR. Además, en los casos de fracaso, la prueba de sensibilidad convencional que se utiliza en el Perú según la actual norma nacional¹¹ demora mucho tiempo en dar un resultado.

Los pacientes con TBC MDR que quedan sin diagnóstico oportuno por no fracasar al tratamiento DOTS o no pertenecer a alguno de los grupos de riesgo definidos en la norma nacional y que terminan completando un “tratamiento exitoso” con un esquema del DOTS podrían tener solo una atenuación de la enfermedad y volver a recaer meses después. Para conocer el riesgo de recurrencia de estos pacientes después de su alta del tratamiento antituberculoso DOTS es que realizamos este estudio.

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La estrategia DOTS de la OMS considerada por el Banco Mundial como una de las intervenciones más costo-efectivas en salud¹⁵ para el tratamiento de la TBC, y que considera esquemas estandarizados y supervisados de administración de medicamentos antituberculosos de primera línea se lleva a cabo en casi 200 países del mundo (99,7% de la población mundial)¹, dentro de los cuales está la Estrategia Sanitaria Nacional de Control y Prevención de la Tuberculosis (ESN PCT) del Perú. La ESN PCT es el órgano técnico normativo dependiente de la Dirección General de Salud de las Personas, responsable de establecer la doctrina, normas y procedimientos para el control de la tuberculosis en el Perú; garantizando la detección, diagnóstico, tratamiento gratuito y supervisado a todos los enfermos con tuberculosis, con criterios de eficiencia, eficacia y efectividad.¹⁶ La ESN PCT ha alcanzado con creces los objetivos de la estrategia DOTS, 70% de detección de casos y 85% de éxito en el tratamiento, lo que le ha valido el reconocimiento de la OMS.¹⁷ Este éxito en la política de la lucha contra la TBC ha permitido que entre los años 1992 y 2005, la tasa de incidencia disminuyera en 45% (de 243,2 a 109,7 x 100 000 hab.)¹⁶ y que el porcentaje de abandonos disminuyera del 40% al 3,8%.¹⁶

A pesar de que en estos momentos el Perú tiene implementado una de las mejores estrategias DOTS del mundo y ha habido un gran avance en las políticas que dirigen el tratamiento de los casos de TBC MDR, sigue habiendo pacientes con TBC MDR que no reciben un tratamiento apropiado. Estos pacientes con TBC MDR no son descubiertos fundamentalmente porque no se realiza pruebas de

sensibilidad como pesquisa universal a todos los pacientes con TBC antes de ingresar a su tratamiento antituberculoso con drogas de primera línea y se espera a que fracasen al tratamiento para realizar la búsqueda de casos de TBC MDR entre éstos. Esta política parece estar justificada porque el fracaso al tratamiento predice TBC MDR hasta un 93,8%¹⁰ ; pero existe un 38% - 58%¹²⁻¹⁴ de pacientes con TBC MDR que no fracasan y tienen un “tratamiento exitoso” con los esquemas acortados del DOTS.

Actualmente, hay 3 estudios que reportan el porcentaje de recaídas entre los pacientes con TBC MDR que son dados de alta “curados” después de recibir los esquemas acortados de tratamiento del DOTS. El estudio publicado por Migliori GB y col.,¹⁸ en Ivanovo Oblast – Federación Rusa, demostró que el 27,8% (5/18) de este grupo de pacientes tuvieron una recaída, además aproximadamente 50% de los que recaían lo hacían en los primeros 12 meses del seguimiento. Cox H y col.,¹² en Uzbekistan, mostraron que el 62% (10/16) de estos pacientes recaían. En otro estudio de seguimiento a 2 años hecho en el Reino de Arabia Saudita por Singla R y col.,¹⁹ un 16,7% (1/6) tuvo una recaída.

En un estudio realizado por Kawai y col.,²⁰ demostraron que aproximadamente un 60% de los pacientes VIH negativos con TBC MDR “negativizaron” la baciloscopia con los tratamientos DOTS con drogas de primer línea. En este estudio, sin embargo, no se describió cual fue la condición de egreso al final de este tratamiento ni el seguimiento a largo plazo del grupo de pacientes que “curaron o completaron su tratamiento DOTS”. En Perú, no conocemos que exista algún estudio que muestre el porcentaje de recaídas entre los pacientes con TBC MDR que tienen un “tratamiento exitoso” con los esquemas acortados del DOTS

con drogas de primera línea, y si este riesgo es mayor que el de los pacientes con TBC no MDR que reciben los mismos esquemas.

MARCO TEORICO

TBC MDR.

Definición. La TBC MDR es la tuberculosis producida por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente al menos a isoniazida (INH) y rifampicina (RFP), 2 de las drogas de primera línea más importantes en el tratamiento de la tuberculosis. Esta resistencia podría ser primaria (entre los pacientes nunca antes tratados) o secundaria (entre los pacientes previamente tratados).

Epidemiología. Estas cepas de TBC tiene presencia en casi todo el mundo, en donde ya se reportan aumentos en su incidencia.^{1 21} A nivel mundial, se reporta un 3,1% de casos de TBC MDR entre los pacientes nunca antes tratados y un 19% entre los antes tratados.¹ En el Perú, uno de los países con más casos en el mundo y el primero en Sudamérica¹, se tienen datos de 1999 en el que se reportó un 3% de casos de TBC MDR entre los pacientes nunca antes tratados y un 12,3% entre los antes tratados.²

Factores relacionados con la ocurrencia de TBC MDR. Entre los factores que han sido relacionados como aquellos que favorecen la ocurrencia de TBC MDR, tenemos:

- 1) Factores relacionados a tratamientos previos (incompleto o inadecuado tratamiento) y pobre adherencia al tratamiento);
- 2) Factores relacionados con la política de la estrategia DOTS;
- 3) Factores relacionados a la virulencia del *M. tuberculosis*;
- 4) Factores relacionados con la susceptibilidad del huésped.

En múltiples estudios se ha demostrado la asociación entre haber recibido un tratamiento previo y la presencia de TBC MDR.^{20 22} Asimismo, errores programáticos en el tratamiento de la TBC tales como añadir una sola droga a un tratamiento que fracasa, falla en identificar resistencia precozmente, recibir tratamiento con drogas de primera línea empírico inadecuado,²⁰ falla en reconocer y mejorar la adherencia al tratamiento, profilaxis inadecuada con isoniazida predispone el desarrollo de TBC MDR.^{20 23}

Se ha identificado un genotipo de *M. tuberculosis*, W Beijing, que se disemina rápidamente y está asociado con TBC MDR^{24 25}

Asimismo, las evidencias actuales sugieren que el HIV no predispone para el desarrollo TBC MDR.²⁰ Hay algunas evidencias que postulan una predisposición genética para el desarrollo de TBC MDR^{26 27}

Diagnóstico. El diagnóstico de TBC MDR se basa en realizar una prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea (INH y RFP). El cultivo en el medio Löwestein Jenson ha sido utilizado como medio convencional y gold standard para realizar esta prueba mediante el método de proporciones.²⁸ Con este método aproximadamente en 8 semanas después de aislado el *Mycobacterium*, se obtiene el resultado de la prueba de sensibilidad.

Actualmente se han desarrollado nuevos métodos directos para obtener un resultado de prueba de sensibilidad más rápido. Dentro de estos métodos tenemos: Método de Griess²⁹, Bactec MGIT 960 (Mycobacteria Growth Indicator Tube System)^{30 31}, MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay).³²⁻³⁴ Otros métodos utilizados son los de biología molecular los cuales buscan mutaciones en los genes del *M tuberculosis* asociadas con resistencia a los

fármacos antituberculosos. El método más usado es la búsqueda del gen *rpoB* que codifica resistencia a rifampicina (esto debido a que es rara la monorresistencia a rifampicina).³⁵⁻³⁷

También, tenemos la utilización de micobacteriófagos para la búsqueda rápida de resistencia a isoniazida y rifampicina.^{38 39}

Dentro de la Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis del Perú, las siguientes pruebas rápidas de detección de TBC MDR han sido autorizadas:

Bactec MGIT 960. Es un método de cultivo automatizado que utiliza MGIT que esta lleno del medio de cultivo Middlebrook 7h9. La prueba detecta crecimiento *M. tuberculosis* al medir el consumo de oxígeno mediante unos sensores fluorométricos. Permite procesar hasta 960 cultivos a la vez, dando resultados más rápidos que el método de proporciones. La prueba es un método directo que se utiliza en muestras de esputo con baciloscopía positiva o negativa. Lamentablemente su costo es alto.

Método de Griess. Es una prueba colorimétrica que está basada en una reacción química de reducción en el medio de cultivo Löwestein Jensen al que se le ha agregado NaNO₃ y el reactivo de Griess. La prueba detecta crecimiento de *M. tuberculosis* si hay una variación del color del medio de cultivo a un rosado intenso, rojo o violeta. La prueba es un método directo que se utiliza solo en muestras de esputo de pacientes con baciloscopía positiva, y no para pacientes con frotis negativo. Una de sus ventajas es que se puede realizar en cualquier laboratorio.

MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility). Es una prueba que se basa en el crecimiento más rápido del *M. tuberculosis* en medio líquido y la forma característica de cordones de las colonias de *M. tuberculosis*. La prueba detecta crecimiento de *M. tuberculosis* al observar al microscopio de luz invertida la presencia de las colonias típicas del *M. tuberculosis*. La prueba es un método directo que se utiliza en muestras de esputo con baciloscopía positiva o negativa, a diferencia del método de Griess que es sólo en muestras con frotis positivo. Su gran desventaja, a diferencia del Método de Griess, es que se necesita de un Laboratorio de Bioseguridad Nivel III.

Tratamiento. Cuando se sospecha de TBC MDR en base a la historia clínica o contacto epidemiológico (grupos de riesgo) algunos recomiendan iniciar un régimen empírico de varias drogas de segunda línea.

En el Perú desde el 2005, a través del Ministerio de Salud se dictaron nuevas directivas que protocolizan el manejo de los pacientes con TBC MDR.¹¹ Dentro de estas normas se indican los grupos de riesgo que deben tener una prueba sensibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea:

- Pacientes con fracaso a los Esquema 1 o 2 del DOTS.
- Antecedente de ser contacto de paciente con TBC MDR confirmada con prueba de sensibilidad o en tratamiento con drogas de segunda línea.
- Alguna condición de Inmunosupresión: Coinfección HIV, diabetes mellitus, tratamiento crónico con corticoides u otras condiciones de inmunosupresión.

- Recaída en menos de seis meses de egresar como “curado” de esquema 1 o 2 del DOTS.
- Pacientes con tuberculosis crónica multitratada.
- Personal de salud activo o cesante con menos de 2 años de cesantía.
- Estudiantes de ciencias de la salud que realizan actividades en áreas clínicas, de laboratorio y/o salas de necropsia.
- Presidarios o ex presidarios.
- Trabajador de establecimientos penitenciarios.
- Contacto de paciente fallecido por tuberculosis, durante el tratamiento o fracaso al tratamiento antituberculoso.
- Paciente con antecedentes de tratamiento previo particular o autoadministrado, abandono de tratamiento antituberculoso; hospitalización previa por cualquier motivo en los 2 últimos años por más de 15 días; y tratamiento con presencia de reacción adversa a fármacos antituberculoso que obligo a cambiar y/o suprimir algún medicamento.

Asimismo, se delinear los tres tipos de tratamiento para TBC MDR que pueden recibir los pacientes: Estandarizado, Empírico e Individualizado.

El esquema estandarizado es un esquema de tratamiento basado en la prevalencia de resistencia a drogas antituberculosas y en función de las drogas utilizadas en la región, no se necesita prueba de sensibilidad. Se utilizan 7 drogas: Kanamicina, Ciprofloxacino, Etionamida, Pirazinamida, Etambutol, Cicloserina y Acido Para amino salicílico (PAS). El tratamiento es por 18 meses, manteniéndose el aminoglucósido por lo menos hasta tener 6 cultivos negativos.

El esquema empírico se elabora en función del antecedente farmacológico del paciente y/o del contacto con TBC MDR, no se necesita prueba de sensibilidad. Se toma como base la prueba de sensibilidad del caso índice o el tratamiento con el que hubiese curado.

Los esquemas estandarizado y empírico se deben reajustar en cuanto se tenga el resultado de prueba de sensibilidad del paciente, mientras que el esquema individualizado es diseñado en base a los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Las indicaciones de cada una de estos tratamientos son los siguientes:

Estandarizado.

- Paciente que fracasa a los esquemas 1 o 2 y no tiene resultado de prueba de sensibilidad.
- Paciente nunca tratado contacto de TBC MDR confirmado por prueba de sensibilidad.
- Paciente con diagnóstico de TBC con antecedente de 2 tratamientos previos que no tiene resultado de prueba de sensibilidad.
- Paciente con sospecha de fracaso a los esquemas 1 o 2 del DOTS.

Empírico

- Paciente sin resultado de prueba de sensibilidad, contacto de TBC MDR en tratamiento individualizado.
- Fracaso o abandono a retratamiento estandarizado, que no cuenta con resultado a prueba de sensibilidad.
- Paciente con antecedente de haber recibido drogas de segunda línea.

Individualizado

- Pacientes que cuentan con prueba de sensibilidad a drogas de primera y/o segunda línea.

RECURRENCIA DE TUBERCULOSIS.

Definición. Recurrencia de TBC se define como aquel nuevo episodio de TBC en un paciente que recibió un tratamiento completo y fue declarado curado.¹⁶

Clasificación. La ocurrencia de un nuevo episodio de TBC en una persona que ya ha tenido un episodio previo podría deberse a una reactivación endógena o reinfección exógena.⁴⁰ Las pruebas moleculares que se encargan de determinar el ADN de la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* juegan un rol importante en la diferenciación de estos 2 tipos de recurrencia.

Se habla de reactivación endógena si la recurrencia es debida a la misma cepa *Mycobacterium tuberculosis* del episodio previo; y reinfección exógena si es producida por una nueva cepa.⁴⁰

La reactivación endógena es la mayor causa de recurrencia entre los pacientes.⁴¹⁻⁴³

Entre los pacientes VIH positivos es más frecuente la reinfección exógena.⁴¹

Factores de Riesgo para Recurrencia. En diferentes estudios se han descrito diferentes factores de riesgo para tener una recurrencia de TBC, dentro de los cuales tenemos: pobre adherencia al tratamiento,⁴⁴ drogadicción,⁴⁵ tabaquismo⁴⁶ etc.

JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION

Una política importante en la lucha contra la TBC es diagnosticar precozmente los casos de TBC MDR. Una política ampliamente usada es la búsqueda de casos de TBC MDR entre los pacientes con sospecha de fracaso a los esquemas de tratamientos acortados del DOTS con drogas de primera línea. Esta política parece ser adecuada por su alto poder predictivo positivo dentro de los pacientes con sospecha de fracaso (93,8%)¹⁰ aunque lamentablemente, solo descubriría el 25% del total de pacientes con TBC MDR¹⁴ ya que existe un porcentaje entre el 38% - 58% de pacientes con TBC MDR que tienen un “tratamiento exitoso” con los tratamientos acortados del DOTS.¹²⁻¹⁴ Definiendo tratamiento exitoso como haber sido declarado curado o completado tratamiento según las normatividad vigente.¹⁶ Conocer la evolución clínica a largo tiempo de estos pacientes con “tratamiento exitoso” se hace necesario y evaluar su riesgo de recurrencia de enfermedad. Si estos pacientes tienen mayor riesgo de tener una recurrencia de la enfermedad en comparación con los pacientes con TBC no multirresistente, es algo que no está claro.

Los hallazgos de este estudio podrían apoyar la necesidad de implementar una política que enfoque la búsqueda precoz de los casos de TBC MDR entre todos los pacientes con TBC que inician tratamiento en la estratégica DOTS. Lo cual podría tener impacto en evitar que los pacientes con TBC MDR tengan una mala evolución clínica a largo plazo, aumentando la carga de la enfermedad. Además, de contribuir en disminuir la transmisión de cepas multidrogasresistente;²⁰ así como a la aparición de cepas con resistencia amplificada^{47 48} que son cada vez más difícil de curar.

HIPOTESIS

Los pacientes con TBC MDR “curados” después de recibir esquemas acortados del DOTS tienen un mayor riesgo de recaer que los pacientes con TBC no MDR que reciben los mismos esquemas.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL.

- a. Determinar el riesgo de recaer de los pacientes con TBC MDR que reciben esquemas acortados del DOTS en comparación con los pacientes con TBC no MDR que reciben los mismos esquemas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- b. Determinar el porcentaje de pacientes con TBC MDR reportados como “curados” con el tratamiento DOTS.
- c. Determinar el porcentaje de pacientes con TBC MDR reportados como “curados” con el tratamiento DOTS que recaen.
- d. Determinar el porcentaje de pacientes con TBC no MDR reportados como curados con el tratamiento DOTS que recaen.

METODOLOGÍA

Estudio de cohorte retrospectivo realizado en la zona de Jurisdicción de la Dirección de Salud Lima-Sur.

En el presente estudio **“Riesgo de sufrir una recaída en Tuberculosis e implicancias en las políticas sanitarias”** se colectó información sobre la condición final al egreso del tratamiento DOTS y el seguimiento posterior al alta de un grupo de 411 pacientes del Hospital Maria Auxiliadora (HAMA) que fueron reclutados inicialmente para el estudio **“Pautas para la sospecha diagnóstica de Tuberculosis Multidrogorresistente”**²⁰ entre los años 1999 – 2002. El tiempo de seguimiento estaba entre los 2,8 – 7,7 años después del ingreso al PCT.

El estudio que reclutó inicialmente a los pacientes (**“Pautas para la sospecha diagnóstica de Tuberculosis Multidrogorresistente”**) contó con las aprobaciones éticas de la Asociación Benéfica Prisma y la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA. El presente estudio contó con la aprobación ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y la Asociación Benéfica PRISMA. Ambos estudios contaron con la aprobación y autorización de la Dirección Regional de Salud Lima-Sur. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de ser reclutados en cada estudio. En el consentimiento informado del estudio inicial que reclutó los pacientes no se consideró la autorización para el seguimiento a largo plazo por no ser parte de sus objetivos, En el presente estudio de seguimiento, antes de recopilar cualquier información se les solicitó un nuevo consentimiento informado distinto al del estudio de reclutamiento.

En el estudio **Pautas para la sospecha diagnóstica de Tuberculosis Multidrogorresistente** se capturaron todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis

pulmonar hecho principalmente por tinción de Ziehl-Nielsen a los cuales se les realizó como parte del estudio una prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea antes del inicio de su tratamiento DOTS. Se usó la prueba de Microscopic-Observation Drug-Susceptibility (MODS) para identificar a los casos con TBC MDR, todos los cuales fueron confirmados con la prueba The Micro-plate Colorimetric Assay (THEMA). Cuando se tenía el resultado de la prueba de sensibilidad, se comunicaba al paciente y a los médicos del PCT; pero de acuerdo a las políticas de salud de ese momento sólo los pacientes que fracasaban al tratamiento DOTS tenían la posibilidad de pasar a un esquema de tratamiento para TBC MDR,

PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

La enfermera del proyecto encargada de las visitas domiciliarias, en una primera fase del estudio visitó los Centros o Postas de Salud a donde los pacientes fueron transferidos (del PCT del HAMA a una Posta o Centro de Salud perteneciente a la DIRESA Lima-Sur) para recibir su tratamiento antituberculoso. La información del lugar en donde recibieron su tratamiento fue obtenida del libro de registro de pacientes del PCT del HAMA. De los instrumentos del PNTBC de estos Centros o Postas de Salud, la enfermera sacó fotocopias de las tarjetas de tratamiento antituberculoso de cada paciente. La definición de la condición de egreso del tratamiento DOTS fue definida por el PCT según sus lineamientos y no por los investigadores.

Posterior a la visita a los Centros y Postas de Salud, la enfermera realizó la visita domiciliaria a los pacientes. En esta visita domiciliaria la enfermera le explico las razones de contactarlo, y los procedimientos del estudio, luego de lo cual aquellos que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado (Anexo 2) antes de la recolección de cualquier información o toma de muestra. Los procedimientos incluyeron una encuesta estructurada que incluía principalmente preguntas sobre

presencia de tos por más de 15 días, información sobre todos los episodios de tuberculosis de todos los integrantes de la casa y sobre mortalidad (Anexo 1). También se tomó una muestra de esputo de los sintomáticos respiratorios a la cual se le realizó baciloscopia por tinción de Ziehl-Nielsen y cultivo MODS para *Mycobacterium tuberculosis*. Los resultados de estas pruebas fueron entregados al paciente; y en aquellos casos que fueron positivos se les derivó al PNTBC del Centro o Posta de Salud más próximo a su casa. Asimismo, se realizó la prueba de sensibilidad a los fármacos antituberculosos en aquellos casos que tuvieron baciloscopia positiva. En el caso, que el paciente hubiera fallecido, la entrevista se realizó con un familiar directo (madre/padre o esposa/esposo), con el propósito de determinar la causa de la muerte. A todos los pacientes o familiares directos se les explicó el propósito del estudio, la metodología, ventajas y desventajas de la investigación.

Las muestras de esputo, previamente rotuladas con el código respectivo del paciente, se enviaron con todas las medidas de bioseguridad al Laboratorio de Investigación y Desarrollo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en donde las procesaron según protocolos preestablecidos y validados.

Criterios de Inclusión

1. Paciente que completó el tratamiento con drogas de primera línea del DOTS y fue declarado curado.
2. Paciente que cuenta con el resultado de su prueba inicial (antes de iniciar tratamiento) de sensibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea.
3. Paciente o familiar (en caso de paciente fallecido) que firme el consentimiento informado previamente a la entrevista

Criterio de Exclusión

1. Paciente de quien no se puedan obtener datos de su tarjeta de tratamiento antituberculoso en el centro o posta de salud donde recibieron el DOTS.
2. Paciente que no haya tomado su tratamiento antituberculoso en la Jurisdicción de la Dirección de Salud Lima-Sur, o no lo haya completado.
3. Paciente o familiar (en caso de paciente fallecido) que rehúse la encuesta en la visita domiciliaria.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos recopilados fueron digitados en una base de datos en el programa Microsoft Access. Para el análisis estadístico se usó STATA v9.0 (Stata Corporation, TX, USA).

Para evaluar los factores de riesgo para una mala evolución inicial al tratamiento DOTS se usó Regresión Logística. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para mostrar la proporción acumulada de pacientes libres de recurrencia. Para cuantificar el riesgo relativo de recurrencia (Hazard Ratio, HR) se realizó Regresión de Cox. El intervalo de confianza es de 95% y el valor p es de 2 colas.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	DEFINICION
Edad	De razón	Edad definida en años
Sexo	Nominal	Se clasifica en varones y mujeres
Tratamiento previo de TBC	Nominal	Si el paciente presentó un episodio previo de tuberculosis, confirmado en los libros de tuberculosis del Centro o Posta de Salud
VIH	Nominal	Si se conoce un resultado de prueba

		de ELISA para VIH
Tuberculosis Multidrogo resistente	Nominal	Si cepa de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> es resistente por lo menos a Isoniazida y Rifampicina
Paciente curado de tuberculosis	Nominal	Paciente que completo tratamiento antituberculoso y tiene BK negativo al final del mismo
Tratamiento antituberculoso completado	Ordinal	Si en tarjeta de control del tratamiento antituberculoso del Centro o Posta de Salud de cada paciente, figura haber recibido las dosis completas
Recaída	Nominal	Si paciente tiene tuberculosis pulmonar BK o cultivo BK positivo después de un episodio previo de tuberculosis

RESULTADOS

De los 411 pacientes inicialmente reclutados para el estudio *Pautas para la sospecha diagnóstica de Tuberculosis Multidrogorresistente*, 55 pacientes fueron excluidos porque no se tenía el dato de la prueba de sensibilidad que definía la presencia de MDR y/o; abandonaron el tratamiento o no se sabía la condición de egreso al final del tratamiento recibido. Finalmente, tuvimos 356 pacientes elegibles para el seguimiento de los cuales 21 (6%) tuvieron TBC MDR.

De los 356 pacientes elegibles para el seguimiento, 215 (60%) fueron varones. La mediana de edad de estos pacientes fue 25 años (rango 15 – 72 años). Ningún paciente recibió tratamiento previo en los últimos 12 meses a su diagnóstico. 270 pacientes tuvieron un resultado conocido para VIH de los cuales 12 (3.4%) fueron positivos.

Efectividad del Tratamiento DOTS. De los 356 pacientes elegibles, 332 (93%) fueron declarados curados, fracasaron al tratamiento 19 (5,4%) y murieron durante el tratamiento 5 (1,4%) pacientes (Figura 1). Entre los pacientes con TBC MDR, al final de su tratamiento fueron declarados curados 12 (57%), fracasaron al tratamiento 8 (38%) y murieron durante el tratamiento 1 (5%). Tener TBC MDR fue un factor de riesgo independiente para una mala evolución al tratamiento (fracasar al tratamiento o morir durante el tratamiento) con los esquemas DOTS; confirmando 21 veces más riesgo (IC 95% = 7,4 -60,9; $p < 0,001$); y VIH confiere 14 veces más riesgo (IC 95% = 3,7 – 54,3; $p < 0,001$).

Es así que tuvimos 332 pacientes que se curaron que fueron elegibles para el estudio de recaídas, de los cuales 70 se perdieron porque no fueron ubicados al realizar la visita domiciliaria o rechazaron la encuesta. Siendo finalmente, 262 pacientes incluidos en el estudio de recaídas

Recaída después de que los pacientes son dados de alta curado. En 262 (79%) pacientes de 332 que fueron declarados curados después de recibir tratamiento con esquema DOTS, se pudo completar la encuesta de seguimiento al realizarle la visita domiciliaria. 7/12 (58%) pacientes con TBC MDR que se fueron declarados curados tuvieron un nuevo episodio de tuberculosis (recaída) comparado con 17/250 (7%) pacientes con TBC no MDR ($p < 0.001$) (Tabla 1). Entre los pacientes con TBC MDR reportados como “curados”, el tiempo (mediana) entre la cura y la recaída fue 9 meses, y a los 20 meses ya se habían presentado todas las recaídas (Figura 2). Los pacientes con TBC MDR “curados” con el tratamiento del DOTS tienen más riesgo de recaer (HR 18, IC 95% = 7 – 47; $p < 0.001$) que los pacientes con TBC no MDR curados (Figura 3).

DISCUSION

El identificar casos de TBC MDR buscándolos entre aquellos pacientes que fracasan a los esquemas con drogas de primera línea del DOTS conlleva a que la mayoría de estos casos termine sin descubrirse oportunamente y que sean reportados como “curados” al recibir un tratamiento inapropiado. El seguimiento a largo plazo en nuestro estudio reveló que un 58% de estos pacientes supuestamente curados presentó una recaída de la enfermedad, todos ellos antes de 20 meses de completado su tratamiento.

Estudios previos han demostrado que cuando la TBC MDR es diagnosticada precozmente y tratada con drogas de segunda línea, su pronóstico es bueno.⁷ El uso de drogas de segunda línea ha sido históricamente limitado por sus altos costos; pero éstas están siendo más disponibles en países de menores recursos económicos.⁴⁹ En el mundo, la mayoría de pacientes con tuberculosis son sólo tamizados para TBC MDR si no se curan con un curso completo de tratamiento con drogas de primera línea del DOTS.

Una política adoptada en el Perú en los últimos años y utilizada en algunos otros países es buscar activamente los casos de TBC MDR entre todos los pacientes que tienen alguno de los siguientes factores de riesgo: inmunosupresión (incluyendo HIV, cáncer y diabetes), contacto de TBC MDR, recurrencia de tuberculosis precoz, hospitalización prolongada reciente, trabajador de salud y reclusión en penales.¹¹ La razón para realizar esta búsqueda es que la incidencia de TBC MDR está en incremento en muchos países, incluyendo el Perú. Sin embargo, estos factores de riesgo para TBC MDR tienen una pobre sensibilidad y se estima que esta política de salud habría identificado solo 5/21 (24%) de los pacientes con TBC MDR en la presente investigación. En países, con tasas de TBC MDR significativas, realizar pruebas de sensibilidad a todos los pacientes podría ser requerido para tratar a la mayoría de pacientes de manera precoz y así reducir

el riesgo de recurrencia. Mientras que en países con menor frecuencia de casos de TBC y TBC MDR se realiza pruebas moleculares que identifican la presencia de ciertos fragmentos del ADN del *M. tuberculosis*^{50 51} para identificar los casos índices así como los perfiles de resistencia.

Buscar los casos de TBC MDR entre los pacientes con tuberculosis usando los métodos tradicionales (método de proporciones en agar en placa) podría no ser adecuado debido a que demoran muchos meses,⁵² demasiado como para influenciar en el cambio de tratamiento. A su vez, muchos pacientes con co-infección TBC MDR – HIV mueren durante la terapia con drogas de primera línea esperando sus resultados de susceptibilidad.²⁰ Pruebas rápidas automatizadas (Bactec MGIT 960) para TBC MDR que están disponibles mayormente en países con baja prevalencia de TBC, son generalmente muy costosas para generalizar su uso en países de bajos recursos económicos en donde la TBC ocurre con mayor frecuencia. Sin embargo, nuevas pruebas rápidas de sensibilidad para diagnosticar TBC MDR han sido validadas recientemente.^{29 32 38 53-56} El costo de realizar pruebas rápidas de sensibilidad a todos los casos nuevos de TBC sería tan solo una fracción de lo que cuesta un tratamiento empírico con drogas de primera línea. El costo de un tratamiento con drogas de segunda línea es \$16,000 por pacientes según un reciente estudio hecho en Perú,⁷ de tal manera que realizar pruebas rápidas de sensibilidad a todos los pacientes, descubrir los caso de TBC MDR precozmente y tratarlos con esquemas apropiados, podría prevenir la transmisión de TBC MDR pudiendo ser una medida costo efectiva. El alcanzar una “aparente cura” en muchos de los casos de TBC MDR con drogas de primera línea podría parecer económicamente apropiado en lugares con recursos restringidos. Sin embargo, los resultados de nuestra investigación indicarían que esto se basa en el desconocimiento de la alta tasa de recaída (58%) en un periodo relativamente corto

(menor de 20 meses). De modo que muchos de los casos con TBC MDR que aparentemente se curaron al recaer requieren adicionalmente tratamiento específico para TBC MDR (esto adicional al costo de la terapia inicial que no sirvió). Otro aspecto a incluir en la ecuación es que la demora en establecer una terapia apropiada está asociada a altas tasas de muerte y transmisión²⁰ que generan un costo humano y económico considerable. Los pacientes con TBC MDR que fallaron a la terapia con drogas de primera línea se demoraron un promedio de 9 meses antes de ser diagnosticados como recaídas y un nuevo tratamiento fuera iniciado, permaneciendo todo este tiempo transmitiendo la enfermedad.

Los pacientes con TBC MDR aparentemente curados tuvieron 18 veces más riesgo de recurrencia comparado con los que no tuvieron TBC MDR. Reinfeción exógena pudo haber contribuido a esta asociación de recurrencias con TBC MDR, sin embargo estudios moleculares previos han demostrado que las recurrencias de TBC son principalmente debidas a recaídas con las cepas originales (reactivación endógena) más que por reinfeción.⁴¹⁻⁴³, y los factores de riesgo para recurrencia TBC fueron similares para los casos con TBC MDR y no MDR; lo que hace que reinfeción sea una explicación posible pero improbable para la desproporcionada carga de recurrencias en los pacientes con TBC MDR. Confirmar que la recurrencia fue causada por una terapia inadecuada con drogas de primera línea requiere la caracterización molecular de las cepas involucradas, lo cual no fue posible en este estudio y por tanto, es una de las limitaciones de este estudio.

Los hallazgos mostrados en este estudio indican que hay un problema y la necesidad de identificar precozmente los casos de TBC MDR. El siguiente paso es preguntarse, que es factible de hacer en países de medianos ingresos, como el Perú. La opción lógica sería implementar alguna política que permita identificar todos los casos de TBC MDR

mediante pruebas rápidas de sensibilidad para así poderles ofrecer un tratamiento adecuado precozmente y disminuir la aparición de recaídas por tuberculosis y por supuesto como consiguiente disminuir la transmisión de una cepa con resistencia amplificada por el hecho de tomar tratamientos inapropiados. La implementación de esta propuesta se ve facilitada, ya que para todos es claro que la TBC MDR es un problema de salud prioritario en el Perú y existe el compromiso político a nivel nacional y mundial para luchar contra la TBC MDR; siempre y cuando se disponga de pruebas de muy bajo costo y de fácil implementación a nivel nacional. Esta decisión se ve favorecida porque en la actualidad, contamos con 2 pruebas de bajo costo que han sido incorporadas en el INS por la norma nacional para el control de la tuberculosis.¹⁶

Una vez tomada la decisión de implementar una política, ésta debe ser monitorizada y evaluada mediante estudios epidemiológicos y de costo efectividad o costo eficacia. Es por eso, que actualmente, en el Perú, a través de la ESN PCT, se están evaluando la implementación de 2 de los métodos, el MODS y el método de GRIESS directo, para la búsqueda de TBC MDR entre todos los pacientes que ingresan a tomar su tratamiento DOTS en 10 Direcciones de Salud. El costo del MODS es de 1,6 dólares para detectar MDR en aproximadamente 7 -10 días³³; mientras que el GRIESS cuesta 0.17 dólares⁵⁷ y se tarda en detectar MDR entre 21 – 28 días.²⁹

El propósito de los estudios epidemiológicos y de costo-eficacia es finalmente proporcionar las mejores evidencias científicas que permitan a los encargados de elaborar las políticas de salud contar con un elemento más a tener en cuenta al momento de discutir la implementación de una política nacional para el uso de estas pruebas como tamizaje universal de TBC MDR.

CONCLUSIONES

1. Existe un 57% de pacientes con TBC MDR que recibieron un tratamiento DOTS y no fracasaron, siendo finalmente declarados “curados” al finalizar su tratamiento.
2. Existe un 58% de los pacientes con TBC MDR que fueron declarados “curados” al finalizar su tratamiento DOTS que recaen con un episodio nuevo de TBC, muy probablemente TBC MDR con resistencia amplificada. Mientras que 7% de los pacientes que no tuvieron TBC MDR recaen.
3. El 100% de los pacientes con TBC MDR declarados “curados” después de recibir tratamiento con esquemas del DOTS recurren durante los primeros 20 meses después de su alta.
4. Los pacientes con TBC MDR que son declarados “curados” al finalizar su tratamiento DOTS tienen 18 veces más riesgo de recaer que los pacientes con TBC no MDR que también recibieron tratamiento DOTS.

RECOMENDACIONES

1. En vista de la alta tasa de recaída encontrada entre los pacientes con TBC MDR que reciben tratamiento DOTS por no ser diagnosticados a consecuencia de la política de tamizaje actual, se recomienda se realicen pruebas de sensibilidad para descartar TBC MDR en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con drogas de primera línea del DOTS.
2. Recomendamos utilizar una de las pruebas rápidas directas de sensibilidad a drogas (MODS o GRIESS) que sean sensibles y específicas, que demanden poco uso de tecnología y sean de menor costo consideradas dentro de la Norma Nacional dictada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control para la Tuberculosis.
3. Recomendamos realizar un estudio costo efectividad que evalúe la política de implementación de las pruebas rápidas de sensibilidad contempladas en la Norma Nacional dictada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control para la Tuberculosis para la búsqueda universal de TBC MDR entre todos los pacientes con TBC en comparación con la actual política.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Who Report 2009: Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy & financing. 2009.
2. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344(17):1294-303.
3. Espinal M. Report Multidrug Resistant Tuberculosis: Basis for the development of an evidence-based case_management strategy for MDR-TB within the WHO's DOTS strategy. 1999.
4. Vasquez-Campos L, Asencios-Solis L, Leo-Hurtado E, Quispe-Torres N, Salazar-Lindo E, Bayona J, et al. Drug resistance trends among previously treated tuberculosis patients in a national registry in Peru, 1994-2001. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):465-72.
5. Shin S, Furin J, Bayona J, Mate K, Kim JY, Farmer P. Community-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru: 7 years of experience. *Soc Sci Med* 2004;59(7):1529-39.
6. Chavez Pachas AM, Blank R, Smith Fawzi MC, Bayona J, Becerra MC, Mitnick CD. Identifying early treatment failure on category I therapy for pulmonary tuberculosis in Lima Ciudad, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(1):52-8.
7. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003;348(2):119-28.

8. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12 Suppl 3):S501-9.
9. Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcon E, Rapiti E, Ramos G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002;359(9322):1980-9.
10. Becerra MC, Freeman J, Bayona J, Shin SS, Kim JY, Furin JJ, et al. Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(2):108-14.
11. MinisteriodeSalud. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevencion y Control de Tuberculosis. Actualización en la Atención de pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente. *Resolución Ministerial N°162 - 2005*.
12. Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, Byrnes G, et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. *PLoS Med* 2006;3(10):e384.
13. Coninx R, Mathieu C, Debacker M, Mirzoev F, Ismaelov A, de Haller R, et al. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in prisons. *Lancet* 1999;353(9157):969-73.
14. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Jama* 2000;283(19):2537-45.

15. TheWorldBank. Invest in Health: World Development Report 1993. New York, NY: Oxford University Press. 1993.
16. MinisteriodeSalud. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevencion y Control de Tuberculosis. Norma Tecnica de Salud para el Control de la Tuberculosis. *Resolución Ministerial N° 383 - 2006.*
17. WorldHealthOrganization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2004. Geneva, Switzerland, 2004:331.
18. Migliori GB, Espinal M, Danilova ID, Punga VV, Grzemska M, Raviglione MC. Frequency of recurrence among MDR-tB cases 'successfully' treated with standardised short-course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(10):858-64.
19. Singla R, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Osman MM, Shaikh MA. Influence of anti-tuberculosis drug resistance on the treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving DOTS in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(7):585-91.
20. Kawai V, Soto G, Gilman RH, Bautista CT, Caviedes L, Huaroto L, et al. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75(6):1027-33.
21. WorldHealthOrganization. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1999–2002: anti-tuberculosis drug resistance in the world; third global report. Geneva, Switzerland: World Health Organization, . 2004.

22. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(10):887-93.
23. Sharma SK, Mohan A. Scientific basis of directly observed treatment, short-course (DOTS). *J Indian Med Assoc* 2003;101(3):157-8, 166.
24. Cox HS, Kubica T, Doshetov D, Kebede Y, Rusch-Gerdess S, Niemann S. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia. *Respir Res* 2005;6:134.
25. Kubica T, Rusch-Gerdes S, Niemann S. The Beijing genotype is emerging among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Germany. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(9):1107-13.
26. Sharma SK, Turaga KK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Jain NK, et al. Clinical and genetic risk factors for the development of multi-drug resistant tuberculosis in non-HIV infected patients at a tertiary care center in India: a case-control study. *Infect Genet Evol* 2003;3(3):183-8.
27. Kim HS, Park MH, Song EY, Park H, Kwon SY, Han SK, et al. Association of HLA-DR and HLA-DQ genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Koreans: preliminary evidence of associations with drug resistance, disease severity, and disease recurrence. *Hum Immunol* 2005;66(10):1074-81.
28. Ugarte-Gil C, Ponce M, Moore DA. [Drug susceptibility tests for *Mycobacterium tuberculosis*]. *Acta Med Per* 2008;25(3):171-75.
29. Solis LA, Shin SS, Han LL, Llanos F, Stowell M, Sloutsky A. Validation of a rapid method for detection of *M. tuberculosis* resistance to isoniazid and rifampin in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(7):760-4.

30. Piffardi S, Luna A, Sakurada A, Lepe R. Evaluación comparativa del método automatizado BACTEC MGIT 960 con el método de las proporciones para determinar susceptibilidad a drogas antituberculosas en Chile. *Rev Chil Enf Respir* 2004;20:139-143.
31. Giampaglia CM, Martins MC, Vieira GB, Vinhas SA, Telles MA, Palaci M, et al. Multicentre evaluation of an automated BACTEC 960 system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(9):986-91.
32. Caviades L, Lee TS, Gilman RH, Sheen P, Spellman E, Lee EH, et al. Rapid, efficient detection and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum by microscopic observation of broth cultures. The Tuberculosis Working Group in Peru. *J Clin Microbiol* 2000;38(3):1203-8.
33. Caviades L, Moore DA. Introducing MODS: a low-cost, low-tech tool for high-performance detection of tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis. *Indian J Med Microbiol* 2007;25(2):87-8.
34. Moore DA, Mendoza D, Gilman RH, Evans CA, Hollm Delgado MG, Guerra J, et al. Microscopic observation drug susceptibility assay, a rapid, reliable diagnostic test for multidrug-resistant tuberculosis suitable for use in resource-poor settings. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4432-7.
35. Shin SS, Naroditskaya V, Sloutsky A, Werner B, Timperi R, Bayona J, et al. *rpoB* gene mutations in clinical isolates of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in northern Lima, Peru. *Microb Drug Resist* 2005;11(1):26-30.
36. Rigouts L, Nolasco O, de Rijk P, Nduwamahoro E, Van Deun A, Ramsay A, et al. Newly developed primers for comprehensive amplification of the *rpoB* gene and

- detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2007;45(1):252-4.
37. Mayta H, Gilman RH, Arenas F, Valencia T, Caviedes L, Montenegro SH, et al. Evaluation of a PCR-based universal heteroduplex generator assay as a tool for rapid detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Peru. *J Clin Microbiol* 2003;41(12):5774-7.
38. Chauca JA, Palomino JC, Guerra H. Evaluation of rifampicin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a mycobacteriophage D29-based assay. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 3):360-4.
39. Butt T, Ahmad RN, Kazmi SY, Mahmood A. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by mycobacteriophage assay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(7):899-902.
40. van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341(16):1174-9.
41. Glynn JR, Yates MD, Crampin AC, Ngwira BM, Mwaungulu FD, Black GF, et al. DNA fingerprint changes in tuberculosis: reinfection, evolution, or laboratory error? *J Infect Dis* 2004;190(6):1158-66.
42. Farnia P, Masjedi MR, Varahram M, Mirsaedi M, Ahmadi M, Khazampour M, et al. The recent-transmission of *Mycobacterium tuberculosis* strains among Iranian and Afghan relapse cases: a DNA-fingerprinting using RFLP and spoligotyping. *BMC Infect Dis* 2008;8:109.
43. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358(9294):1687-93.

44. Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *Bmj* 2008;336(7642):484-7.
45. Millet JP, Orcau A, Garcia de Olalla P, Casals M, Rius C, Cayla JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health* 2009.
46. d'Arc Lyra Batista J, de Fatima Pessoa Militao de Albuquerque M, de Alencar Ximenes RA, Rodrigues LC. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol* 2008;37(4):841-51.
47. Farmer P, Furin J, Bayona J, Becerra M, Henry C, Hiatt H, et al. Management of MDR-TB in resource-poor countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(8):643-5.
48. Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG, Golubchikova VT, Pavlova VE, Sirotkina OB, et al. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1321-8.
49. Gupta R, Kim JY, Espinal MA, Caudron JM, Pecoul B, Farmer PE, et al. Public health. Responding to market failures in tuberculosis control. *Science* 2001;293(5532):1049-51.
50. Scherer LC, Sperhacke RD, Ruffino-Netto A, Rossetti ML, Vater C, Klatser P, et al. Cost-effectiveness analysis of PCR for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2009;9:216.
51. El-Dawi TG, Saeed el NS, Hamid ME. Evaluation of a PCR-amplified IS6110 insertion element in the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis in comparison to microscopic methods in Sudan. *Saudi Med J* 2004;25(11):1644-7.
52. Canetti G, Rist N, Grosset J. [Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance

- criteria, results and interpretation.]. *Rev Tuberc Pneumol (Paris)* 1963;27:217-72.
53. Angeby KA, Klintz L, Hoffner SE. Rapid and inexpensive drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* with a nitrate reductase assay. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):553-5.
54. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2005;5:62.
55. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006;355(15):1539-50.
56. Acuna-Villaorduna C, Vassall A, Henostroza G, Seas C, Guerra H, Vasquez L, et al. Cost-effectiveness analysis of introduction of rapid, alternative methods to identify multidrug-resistant tuberculosis in middle-income countries. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):487-95.
57. Mengatto L, Chiani Y, Imaz MS. Evaluation of rapid alternative methods for drug susceptibility testing in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(5):535-42.

ANEXOS

ANEXO 1: Evaluación de la Estrategia Nacional de la Tuberculosis a través del Riesgo de Sufrir una Recaída: en colaboración entre A. B. Prisma y DISA Sur con aprobación de las dos organizaciones. Responsable Dr. Marco Tovar

Código de Paciente: _____

Visitas y notas: _____

Fecha de entrevista: ____ / ____ / 2005. Entrevistador _____ Nota: Obtener obligatoriamente consentimiento escrito antes de cuestionario

Consentimiento escrito: 1. de paciente 2. si no vive en Lima ahora o murió, del familiar 3. rehúsa participar 4. no encontramos después de _____ visitas

N° de orden	Persona	Apellido paterno	Apellido materno	Nombres	Información de tarjeta de tratamiento – dejar en blanco si no hay datos en tarjeta o no tenemos tarjeta			Edad		Esta vivo?	Tos con flema >15d?	Muestra de esputo?	Numero de episodios de TBC en su vida
					Numero de BCG	Numero de resultados de esputo de control	Numero de meses de quimio-profilaxis	M	F				
a	MDRM A _____				0 / 1 / 2 / ____	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	1 / 2 / ____
b	Contacto				0 / 1 / 2 / ____	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ____
c	Contacto				0 / 1 / 2 / ____	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ____

d	Contacto				0 / 1 / 2 / ___	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ___
e	Contacto				0 / 1 / 2 / ___	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ___
f	Contacto				0 / 1 / 2 / ___	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ___
g	Contacto				0 / 1 / 2 / ___	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ___
h	Contacto				0 / 1 / 2 / ___	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ___
i	Contacto				0 / 1 / 2 / ___	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ___
j	Contacto				0 / 1 / 2 / ___	0 / 1 / 2	0/1/2/3/4/5/6			Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	Si / no	0 / 1 / 2 / ___

Si las personas no eran contactos por 2 horas diarios 3 veces por semana al tiempo de la enfermedad, borrarlos. No incluir más contactos, salvo excepciones.

Otros casos de TBC en cualquier momento en esta casa

Si murió (con fechas aproximadas):

Nº de orden	Fecha en que murió	Murió de TBC	Murió durante tratamiento de la TBC	Otras causas de fallecimiento
	Dia___/Mes___/Ano_____	Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	

Nº de orden	Fecha en que murió	Murió de TBC	Murió durante tratamiento	Otras causas de fallecimiento
-------------	--------------------	--------------	---------------------------	-------------------------------

			de la TBC
	Dia___/Mes___/Ano_____	Si / no / no sabe	Si / no / no sabe

N° de orden	Fecha en que murió	Murió de TBC	Murió durante tratamiento de la TBC	Otras causas de fallecimiento
	Dia___/Mes___/Ano_____	Si / no / no sabe	Si / no / no sabe	

Por todos los episodios de TBC, incluido el caso índice, por favor completar (con fechas aproximadas):

N° de orden	Posta donde inicio tratamiento	Fechas de inicio del tratamiento	Fechas de termino del tratamiento	Tipo de TBC	Condición final
a		Dia___/Mes___/Ano_____	Dia___/Mes___/Ano_____	Pulmonar / extrapulmonar	Abandono / Fracaso / Curado / Fallecido

N° de orden	Posta donde inicio tratamiento	Fechas de inicio del tratamiento	Fechas de termino del tratamiento	Tipo de TBC	Condición final
		Dia___/Mes___/Ano_____	Dia___/Mes___/Ano_____	Pulmonar / extrapulmonar	Abandono / Fracaso / Curado / Fallecido

N° de orden	Posta donde inicio tratamiento	Fechas de inicio del tratamiento	Fechas de termino del tratamiento	Tipo de TBC	Condición final
		Dia___/Mes___/Ano_____	Dia___/Mes___/Ano_____	Pulmonar / extrapulmonar	Abandono / Fracaso / Curado / Fallecido

N° de orden	Posta donde inicio tratamiento	Fechas de inicio del tratamiento	Fechas de termino del tratamiento	Tipo de TBC	Condición final
		Dia___/Mes___/Ano_____	Dia___/Mes___/Ano_____	Pulmonar / extrapulmonar	Abandono / Fracaso / Curado / Fallecido

Notas:

_____ *Si falta de espacio por contactos, fallecidos o episodios de la TBC, por favor añadir una hoja más con estos detalles.*

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Evaluación de la Estrategia Nacional de la Tuberculosis a través del Riesgo de Sufrir una Recaída

Propósito:

La tuberculosis es una enfermedad muy frecuente en el Perú y se combate tomando medicamentos contra la tuberculosis. Actualmente, hay algunos pacientes que están presentando una forma de tuberculosis más peligrosa, la que se conoce como tuberculosis multidrogorresistente. Este problema afecta aproximadamente al 2.5% de los pacientes tratados por primera vez y al 15.6% de los pacientes que recibieron tratamiento previo. Debido a que el Perú es un país pobre no se pueden hacer los análisis necesarios a todos los pacientes con tuberculosis para identificar a tiempo este problema y así poderles dar un tratamiento más específico. A pesar de esto, el tratamiento que el Programa de Control de Tuberculosis les da, ha demostrado curar a un 58% de los pacientes tratados por primera vez y un 36% de los pacientes que han recibido un tratamiento previo. Desgraciadamente, no sabemos cuantos de estos pacientes vuelven a presentar la enfermedad. El propósito del estudio es justamente determinar cuantos de estos pacientes que han sido tratados de manera exitosa en el Programa de Tuberculosis han vuelto a presentar la enfermedad. Y en caso hayan fallecido, hablar con un familiar directo para determinar si fue la Tuberculosis la causante de su muerte.

Procedimientos y Riesgos

Si acepta participar en el estudio, se le realizará una encuesta con una serie de preguntas que han sido hechas previamente y que puede ver en las fichas adjuntas a esta hoja. Todas sus respuestas serán mantenidas en absoluta reserva.

Su participación o de su familia no involucra mayores riesgos, sólo se le pedirá una muestra de esputo, igual al que pide el Programa de Control de Tuberculosis. No se le administrará ningún tratamiento. Se le entregará los resultados de la baciloscopía y del cultivo, y si su resultado es positivo usted será referido al Centro de Salud más cercano a su domicilio.

Beneficios

El estudio va tratar de establecer cuantos pacientes con TBC MDR que han sido tratados exitosamente, pueden recaer. Y si así fuese, en el futuro tratar de adoptar medidas que aseguren un tratamiento específico para TBC MDR de manera precoz.

En lo personal, Ud. se beneficiará con la prueba de cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* que es la mejor para el diagnóstico de TBC, y en caso saliera positiva tendría resultados de la prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos con lo que tendría la certeza de pertenecer o no al grupo de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, y así el personal encargado de su tratamiento contará con un material muy útil para su seguimiento y tratamiento.

Confidencialidad

Nosotros protegemos su confidencialidad dentro de los estándares establecidos. Sus respuestas, resultados de pruebas, y otra información que nos provea, serán identificados con un código en lugar de su nombre. Guardaremos toda la información del estudio bajo llave y sólo el personal del estudio tendrá acceso a la información, a menos que nos dé su permiso. Su nombre y otra información que lo identifique no serán publicados con los resultados del estudio.

Nosotros nos reservamos el privilegio, de en el futuro, hacer otras pruebas para otros estudios sobre infecciones en las muestras obtenidas pero su nombre no será relacionado con la muestra.

Voluntad a participar:

La participación es voluntaria. En el caso de que usted decida participar, tiene la opción de retirarse del estudio en cualquier momento si así lo desea, sin que esto afecte a la calidad o atención médica que usted recibe.

Preguntas acerca de este estudio:

Este formato de consentimiento explica el objetivo del estudio. Por favor léalo con mucho cuidado antes de firmarlo. Puede hacer las preguntas que desee sobre lo que no entienda. Si no tiene preguntas ahora, siempre puede hacerlas en el futuro. Durante este estudio, va a ser informado sobre toda nueva información que pueda afectar a su salud. Si tiene alguna pregunta, o si quiere hablar con alguien porque siente que usted ha sido maltratado, o siente que participar en el estudio ha afectado su salud, por favor comuníquese por teléfono al número [REDACTED] con el Dr. Marco Tovar. Además, si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, puede contactar al Dr. Humberto Guerra, Presidente del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, al teléfono 319-0000 anexo 2271

Yo, _____, accedo a participar en el estudio: Evaluación de la Estrategia Nacional de la Tuberculosis a través del Riesgo de Sufrir una Recaída. He leído el consentimiento escrito y he comprendido los riesgos y beneficios del estudio. Comprendo que mi participación es voluntaria y que mi consentimiento puede ser retirado en cualquier momento.

Firma del participante / familiar*

Fecha: / /

Firma del Testigo

Fecha: / /

Firma del Investigador

Fecha: / /

*En el caso de que el participante del estudio *“Pautas para la sospecha diagnóstica de Tuberculosis Multidrogorresistente”* hubiera fallecido.

Figura 1. Flujoograma de los pacientes incluidos en el estudio

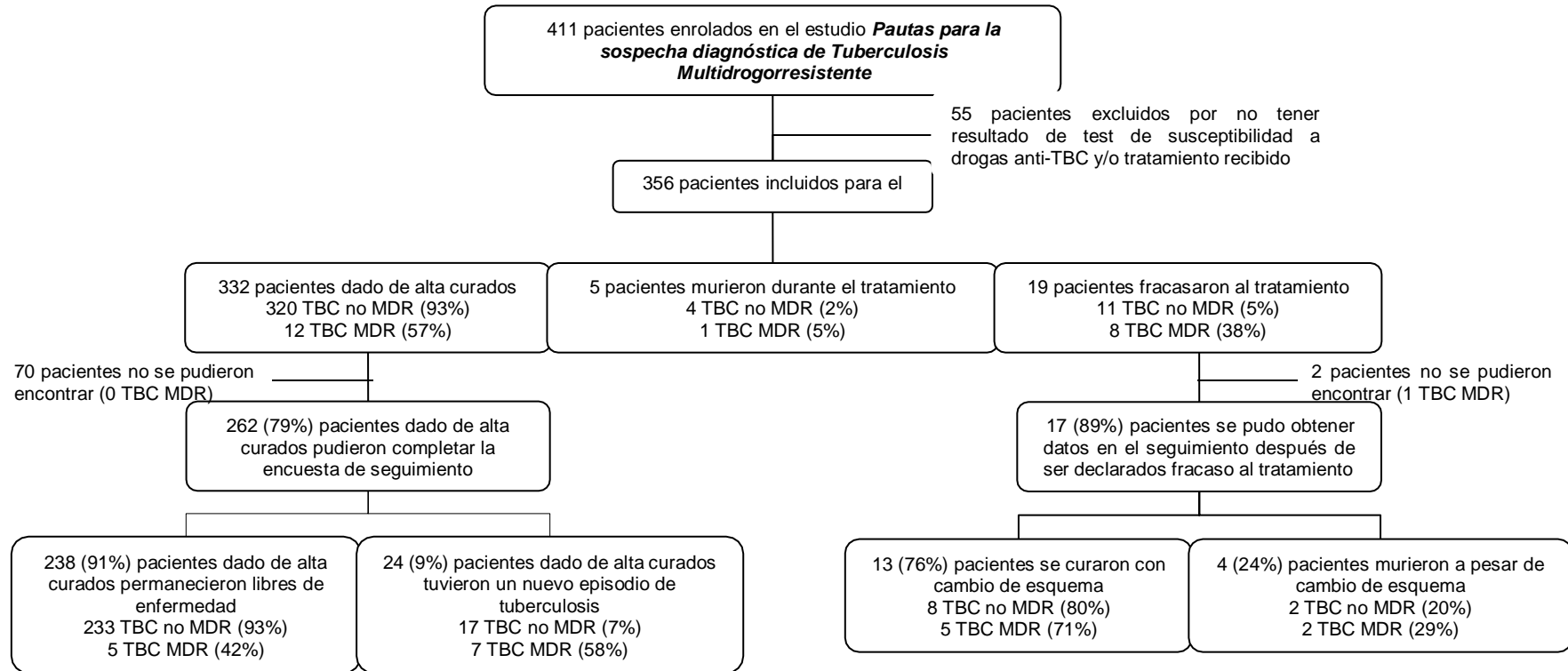


Tabla 1. Distribución de los pacientes según resistencia a los fármacos antituberculosos

		Total	MDR	No MDR
Ingresaron a tratamiento con esquema del DOTS		356	335	21
	Curados	332	320	12
	Fracasos	19	11	8
	Muertos	5	4	1
Completaron la entrevista en el seguimiento posterior al alta como curados		262	250	12
Recaídas después de curado		24	17	7

Figura 2. Distribución del tiempo en que el paciente presento la recaída después del alta como curado del tratamiento inicial según resistencia inicial a los fármacos antituberculosos

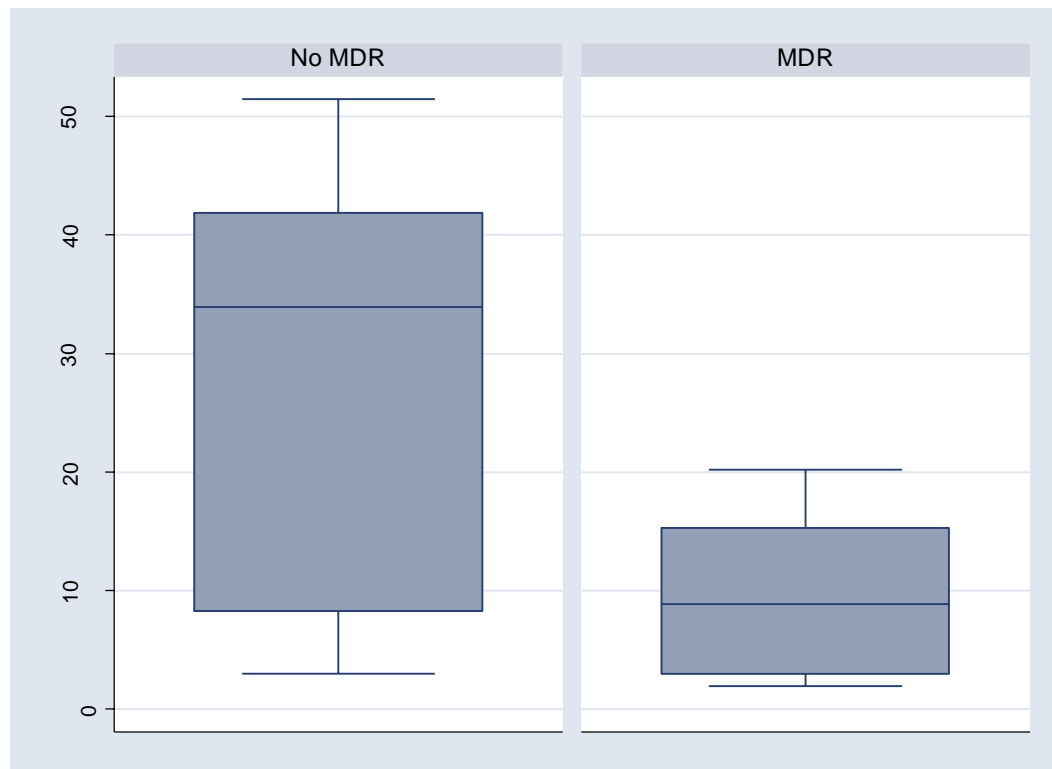
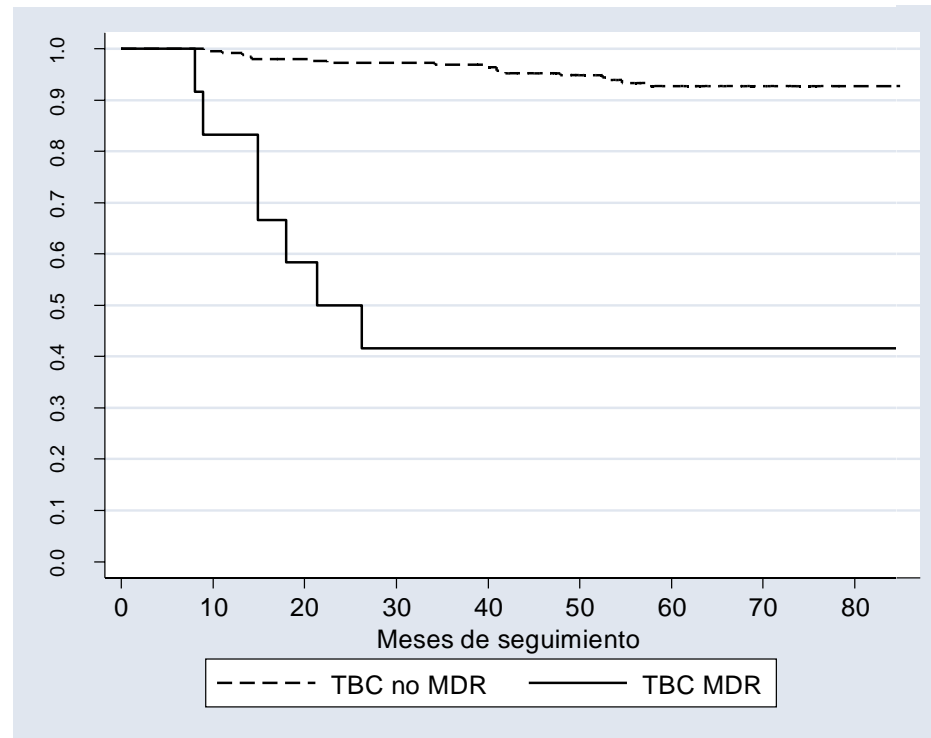


Figura 3. Aparición de los casos de recaídas en el seguimiento según resistencia inicial a los fármacos antituberculosos



Log Rank Test $\chi^2 = 55.37$ $p < 0.00001$

Hazard Ratio = 18 (7 – 47 $p < 0.001$)