

FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORESISTENTE EN LA REGIÓN LA LIBERTAD, PERÚ.

Factors of risk for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in the Region La Libertad, Peru

Rodríguez Hidalgo, Luis Alejandro ¹

RESÚMEN

Se determinó los factores de riesgo en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogoresistente de la Región La Libertad, Perú en 73 pacientes que tenían tuberculosis multidrogoresistente considerados como casos y 219 pacientes con tuberculosis sensible considerados como controles. Los datos de infección positiva a *M. tuberculosis*, así como de su condición de resistente o sensible al tratamiento convencional se obtuvieron de los registros de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis. El promedio de edad para el grupo de casos fue 37 años, el género masculino constituyó el 56.2% y el género femenino el 43.8%. El promedio de edad para el grupo control fue 38 años, el género masculino constituyó el 66.7% y el género femenino el 33.3%. El antecedente de fracaso a esquema primario, contacto de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, drogadicción, irregularidad o abandono de tratamiento, diabetes mellitus y multitratado de tuberculosis presentaron asociación estadísticamente significativa con tuberculosis multidrogoresistente. Los factores de riesgo para tuberculosis multidrogoresistente encontrados en el presente estudio coinciden con los factores mostrados en trabajos de otros lugares del país y del extranjero, pero con diferencias en las magnitudes de asociación.

Palabras clave: Factores de riesgo; tuberculosis multidrogoresistente, La Libertad - Perú

ABSTRACT

Risk factors in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis of the Region La Libertad, Peru on seventy-three patients who had considered cases multidrug-resistant tuberculosis and two hundred and nineteen patients with sensitive tuberculosis were considered controls were determined. Positive infection data to *M. tuberculosis*, as well as, its status as resistant or sensitive to conventional treatment was obtained from the records of the Health Strategy for Prevention and Control of Tuberculosis. The average age for the study group was 37 years, the male gender accounted for 56.2% and 43.8% female gender. The average age for the control group was 38 years, the male gender accounted for 66.7% and 33.3% female gender. The history of failure with primary scheme treatment, contact of patients with multidrug-resistant tuberculosis, drug addiction, irregularity or cessation of treatment, diabetes mellitus and multi-treated tuberculosis were the factors with the strongest association to multidrug-resistant tuberculosis. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis found in the present study are consistent with the factors shown in others research in the country and foreign, but with differences in the magnitudes of association.

Keyword: Risk factors, multidrug-resistant tuberculosis, La Libertad-Perú.

Presentado el 05.11.2012 aceptado 18.03.2013

¹Profesor asociado Facultad de Medicina- Universidad Nacional de Trujillo
Médico Internista-Neumólogo CENEX TB- Hospital Regional Docente de Trujillo

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis se convirtió en una enfermedad curable en la década de los cincuenta, a pesar de más de 50 años de era antibiótica en el tratamiento de la tuberculosis han ido apareciendo cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a los diferentes medicamentos, lo que ha convertido de nuevo a muchos pacientes en difíciles de curar. La tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR), definida como resistencia a la isoniacida y a la rifampicina, con o sin resistencia a otras drogas antituberculosas de primera línea ¹⁻³, ha surgido como un importante problema clínico sobre todo en pacientes con inmunodeficiencia ^{4,5}. La

mayoría de veces la tuberculosis resistente resulta como consecuencia de tratamientos inadecuados o de poco compromiso con la terapia antituberculosa, y algunas veces emerge a partir de reinfección exógena de pacientes con tuberculosis resistente no detectadas ⁶⁻⁹.

A nivel mundial se mencionan diversos factores de riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogoresistente y la Estrategia Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT) del Perú lo tiene incluido en su norma técnica ¹⁰⁻¹³. El Perú padece una severa epidemia de tuberculosis multidrogoresistente, la mayor proporción de casos en retratamiento

para tuberculosis multidrogoresistente se encuentra en la costa peruana (96.7%).

En general, es aceptado que en el litoral se encuentran el mayor número de casos, especialmente en Lima-Callao donde se concentra el 83% de los casos¹⁴; y es por ello que la investigación en tuberculosis multidrogoresistente se ha realizado principalmente en la población de la capital, necesitando contar con reportes sobre la magnitud de los factores de riesgo en nuestra región¹⁵⁻¹⁷.

En lo que respecta a la Región La Libertad, la tuberculosis pulmonar multidrogoresistente se encuentra dentro de los problemas de salud más importantes y de gran repercusión en la población de menos recursos económicos quienes son los más vulnerables, en ellos se obtendrá mayor impacto al implementar un diagnóstico certero y tratamiento oportuno con esquema adecuado.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a la tuberculosis multidrogoresistente de pacientes de la Región La Libertad diagnosticados entre enero 2008 y diciembre del 2009.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue de tipo observacional, analítico de casos y controles. Se revisaron actas del Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio (CERI) de la Región La Libertad, registros de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis de las Micro redes de Salud de Trujillo y del Hospital Regional Docente de Trujillo; además de obtener datos del Registro Médico Electrónico (RME) de la Unidad Técnica de Tuberculosis de pacientes con tuberculosis pulmonar mayores de 15 años diagnosticados entre Enero del 2008 y Diciembre del 2009. Se obtuvieron sus resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea, realizadas en el Laboratorio Referencial de Lambayeque y en el Instituto Nacional de Salud registradas en la plataforma informática NET-LAB; para el mismo periodo de tiempo.

Se consideró tuberculosis multidrogoresistente aquellos pacientes con tuberculosis pulmonar cuya prueba de sensibilidad mostraba resistencia a isoniacida y rifampicina y tuberculosis sensible aquellos pacientes con tuberculosis pulmonar cuya prueba de sensibilidad mostraba ausencia de resistencia a todas las drogas de primera línea. Se consideró fármacos antituberculosos de primera línea a la isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomycinina.

Se consideró las siguientes definiciones operacionales:

Fracaso comprobado: paciente que recibe tratamiento para tuberculosis con fármacos de primera línea en forma regular y que al 4º mes presenta cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

Contacto de paciente con tuberculosis multidrogoresistente: paciente que tiene o ha tenido familiar, amigo, vecino, compañero de trabajo que recibe o ha recibido tratamiento para tuberculosis multidrogoresistente con el que tiene o ha tenido contacto frecuente.

Drogadicción: paciente que consume drogas ilícitas o que vive en comunidad terapéutica para consumidores de drogas.

Irregularidad o abandono de tratamiento: paciente que deja de tomar tratamiento por 30 días o más ó falta dos veces o más a la semana en forma frecuente.

Diabetes mellitus: paciente con diagnóstico previo o durante el tratamiento de diabetes mellitus.

Multitratado de tuberculosis: paciente que ha recibido y culminado dos o más tratamientos para tuberculosis previos al episodio actual.

Tratamiento particular: paciente que ha sido tratado de tuberculosis en establecimientos de salud privados o por médico particular.

Población privada de la libertad: paciente que se encuentra recluido en establecimiento penitenciario.

Recaída temprana: paciente que presenta nuevo episodio de tuberculosis dentro de los primeros seis meses de haber culminado tratamiento con esquema primario en forma regular y completa (curado).

Se excluyeron previamente pacientes transferidos de otra región y/o con datos incompletos.

Se obtuvieron resultados de pruebas de sensibilidad de primera línea de 292 pacientes realizados en Laboratorio Referencial de Lambayeque y el Instituto Nacional de Salud entre Enero del 2008 a Diciembre del 2009; de los cuales 73 presentaban resultados de tuberculosis resistente, que constituyeron el grupo de casos; 219 presentaban resultados de tuberculosis sensible considerados como controles, en una relación 1 a 3.

Se registró la edad, el género, los factores de riesgo para tuberculosis multidrogoresistente y los resultados de la pruebas de sensibilidad. Se determinaron la medidas de frecuencia absoluta y relativa; el análisis de asociación; chi cuadrado, prueba de significancia estadística y la prueba de odds ratio mediante el programa informático estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra que el promedio de edad de los casos fue de 37.1 años y para los controles 38.3 años; encontrándose la mayor proporción

de casos en el grupo etario de 20 a 44 años; los pacientes de género masculino fueron 41 (56.2%) y de género femenino 32 (43.8%) en el grupo de casos y los pacientes de género masculino fueron 146 (66.7%) y de género femenino 73 (33.3%) en el grupo de controles; sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR Y PRUEBAS DE SENSIBILIDAD.

REGIÓN LA LIBERTAD 2008-2009					
Grupo de estudio					
Característica	Casos (TB MDR)		Controles (TB Sensibles)		Prueba
	Nº	%	Nº	%	
EDAD					
≤ 19	9	12.3	23	10.5	$\chi^2 = 2.40$
20 – 44	43	58.9	133	60.7	$p > 0.05$
45 - 69	17	23.3	40	18.3	$p = 0.494$
70 - +	4	5.5	23	10.5	
<i>Media ± Desv. est.</i>	<i>37.1 ± 17.5</i>		<i>38.3 ± 19.3</i>		
GÉNERO					
Masculino	41	56.2	146	66.7	$\chi^2 = 2.62$
Femenino	32	43.8	73	33.3	$p > 0.05$
					$p = 0.105$
Total	73	100	219	100	

TB MDR= tuberculosis multidrogoresistente. TB Sensibles= tuberculosis sensible.

Fuente: Laboratorio Regional de Lambayeque e Instituto Nacional de Salud: NET-LAB.

En la Tabla 2 se aprecia que se determinaron nueve factores de riesgo: contacto de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, abandono o irregularidad en el tratamiento, multitratado de tuberculosis, fracaso a esquema primario, diabetes mellitus, adicción a las drogas, tratamiento particular, población

privada de la libertad y recaída temprana; de los cuales seis mostraron asociación estadísticamente significativa con tuberculosis multidrogoresistente: fracaso a esquema primario, contacto de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, drogadicción, irregularidad o abandono de tratamiento, diabetes mellitus y multitratado de tuberculosis.

Tabla 2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE (TB MDR) REGIÓN LA LIBERTAD 2008-2009

Grupo de estudio						
FACTOR DE RIESGO	CASOS		CONTROLES		Prueba χ^2 , p, OR	
	TB MDR		TB SENSIBLES			
	Nº	%	Nº	%		
Fracaso comprobado						
SI	10	13.7	4	1.8	$\chi^2 = 77.07$	p < 0.01
NO	63	86.3	215	98.2	p = 0.000	
					OR = 113.5	
Contacto con TB MDR						
SI	23	31.5	1	0.5	$\chi^2 = 70.28$	p < 0.01
NO	50	68.5	218	99.5	p = 0.000	
					OR = 100.7	
Drogadicción						
SI	5	6.8	1	0.5	$\chi^2 = 11.12$	p < 0.01
NO	68	93.2	218	99.5	p = 0.001	
					OR = 16.0	
Irregularidad o abandono						
SI	17	23.3	5	2.3	$\chi^2 = 34.67$	p < 0.01
NO	56	76.7	214	97.7	p = 0.000	
					OR = 13.0	
Diabetes Mellitus						
SI	10	13.7	4	1.8	$\chi^2 = 16.91$	p < 0.01
NO	63	86.3	215	98.2	p = 0.000	
					OR = 8.5	
Multitratado TB						
SI	15	20.5	9	4.1	$\chi^2 = 19.61$	p < 0.01
NO	58	79.5	210	95.9	p = 0.000	
					OR = 6.0	
Tratamiento particular						
SI	1	1.4	1	0.5	$\chi^2 = 0.67$	p > 0.05
NO	72	98.6	218	99.5	p = 0.413	
					OR = 3.0	
Pob. Privada libertad						
SI	2	2.7	3	1.4	$\chi^2 = 0.61$	p > 0.05
NO	71	97.3	216	98.6	p = 0.435	
					OR = 2.0	
Recaída temprana						
SI	0	0	5	2.3	$\chi^2 = 1.70$	p > 0.05
NO	73	100	214	97.7	p = 0.193	
Total	73	100	219	100		

DISCUSIÓN

La resistencia a fármacos antituberculosos es un problema de salud pública que se encuentra en incremento en nuestro país y son varios los factores de riesgo consignados en la norma técnica de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis^{13,18}.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que los casos y controles no presentaron diferencias estadísticas significativas en cuanto a grupo etario y promedio de edad; del mismo modo estas cifras son similares al de otros reportes¹⁵⁻¹⁷. El género masculino, al igual que otros reportes nacionales e internacionales, es significativamente mayor tanto en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente como en pacientes con tuberculosis en general^{10,15-17}.

En el presente estudio se han identificado nueve factores de riesgo de los cuales seis estuvieron asociados a tuberculosis multidrogoresistente: fracaso a esquema primario, contacto de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, drogadicción, irregularidad o abandono de tratamiento, diabetes mellitus y multitratado de TB; factores que también se evidenciaron en otros estudios nacionales pero con diferentes magnitudes de asociación¹⁹⁻²¹.

Está establecido que el fracaso a esquema primario (cultivo positivo al 4to mes de tratamiento) está fuertemente relacionado a la presencia de tuberculosis fármaco-resistente; el 90% de pacientes que fracasan a esquema primario presentan tuberculosis multidrogoresistente⁶; en el presente trabajo este factor de riesgo demostró ser el de mayor magnitud de riesgo, presentando un OR de 113.5, diferente al de otros reportes en nuestro país, en los cuales no está considerado como un factor de alto riesgo¹⁹⁻²¹. Usualmente, la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* es secundaria a una quimioterapia incorrecta y el fracaso a un esquema primario está provocada por la utilización de un esquema terapéutico inicial erróneo, sobre todo por una mala calificación inicial ya sea por negación u omisión de exposición previa a fármacos antituberculosos; en menor proporción se debería a resistencia primaria^{22,23}.

El antecedente de contacto con paciente multidrogo resistente es reconocido a nivel nacional e internacional como factor de riesgo para tuberculosis multidrogoresistente²⁴; en el estudio este factor de riesgo demostró ser el segundo con mayor magnitud de riesgo, presentando un OR de 100.7, mayor al reportado en nuestro país para contacto con multidrogoresistente como un factor de alto riesgo¹⁹⁻²¹. La magnitud tan alta

se puede explicar por los mecanismos de transmisión del bacilo ya que al estar en estrecho contacto con dichos pacientes se incrementa la posibilidad de contagio, además nos estaría indicando que habría zonas y/o grupos de personas en nuestra región donde se están dando altos índices de transmisibilidad de tuberculosis multidrogoresistente.

En el presente estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa en los pacientes que consumen drogas ilícitas con tuberculosis multidrogoresistente con un O.R 16.0, diferente a lo mostrado en otros reportes nacionales que refieren al factor drogadicción sin significancia estadística para tuberculosis multidrogoresistente^{19,20}. Los hallazgos de asociación entre drogadicción y tuberculosis multidrogoresistente se explicarían porque este grupo de pacientes tienen más riesgo de ser abandonadores o irregulares al tratamiento y estos factores también están relacionados con tuberculosis multidrogoresistente.

Estudios realizados en países sudamericanos y Europeos confirman el antecedente de abandono o

tratamiento irregular con fármacos antituberculosos como un factor de riesgo importante para TB MDR con OR entre 5,7 y 12,6^{25,26}. En un estudio se reportó que el 74% de pacientes fueron diagnosticados de tuberculosis multidrogoresistente luego de tratamiento irregular⁸; en estudios nacionales encontraron un OR de 7,81 y 6.36¹⁹⁻²¹. En la presente investigación el factor abandono/irregularidad al tratamiento también mostró asociación significativa con tuberculosis multidrogoresistente con un OR de 13.0. Planteándose que el tratamiento incompleto está relacionado con factores culturales, conductuales propios de cada país y a reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA), todo ello contribuiría al creciente problema de resistencia^{19,27}.

La diabetes mellitus se consideró un factor de riesgo para multidrogoresistencia a nivel mundial, sin embargo algunos autores niegan su influencia independiente²⁸. En el presente trabajo se muestra como un importante factor de riesgo con OR 8.5, mayor a otro estudio realizado en nuestro medio que reporta OR 3,4; pero al igual que otros reportes la diabetes mellitus tipo 2 es frecuente y está asociado con otros factores de riesgo²⁹.

El antecedente de dos o más tratamientos previos está asociado a incremento de la resistencia bacteriana; en el presente estudio se encontró que el factor de Multitratado está relacionado a TB MDR con OR 6.0 y significancia estadística. La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* es producida por

mutaciones cromosómicas aleatorias, por otro lado los bacilos resistentes a un producto determinado pueden ser eliminados si se emplean 2 o más fármacos, sin embargo la re-exposición repetida a los fármacos antituberculosos generaría la pérdida de susceptibilidad a ellos²³.

El tratamiento privado o particular que muchas veces difieren de los esquemas propuestos por el Ministerio de Salud y no cumple con la exigencia de la administración del tratamiento directamente observado en boca (DOTS) por lo que constituye un factor de riesgo para generar resistencia farmacológica en los pacientes con tuberculosis. El estudio no mostró asociación significativa con tuberculosis multidrogoresistente; debido quizás al tamaño reducido de la muestra.

La población privada de la libertad (penitenciaria), es factor de riesgo asociado principalmente a hacinamiento y tratamiento previo para tuberculosis³⁰; en el presente trabajo no se ha encontrado asociación con multidrogoresistencia, presentando un OR de 2.0 sin significancia estadística. Siendo necesario ampliar la investigación en este aspecto.

La recaída temprana a esquemas primarios considerada como aquella que se produce en los primeros seis meses de terminado el tratamiento en condición de curado está relacionada en forma importante con tuberculosis multidrogoresistente⁸. En el presente estudio no se evidenció tal relación; esto podría deberse a que debe haber zonas de alta prevalencia de tuberculosis en nuestra región donde es más probable que los pacientes se re-infecten exógenamente con cepas de *Mycobacterium* sensibles a que presenten tuberculosis debido a reactivación endógena secundaria a resistencia adquirida.

La insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, cáncer y VIH / SIDA situaciones de inmunodepresión no representaron factores de riesgo independientes para multidrogoresistencia en el presente trabajo, contrastando con las revisiones teóricas existentes debido quizá al reducido tamaño muestral^{20, 21, 31}.

La importancia de la presente investigación radicó en identificar y medir la magnitud de asociación de los factores de riesgo para tuberculosis multidrogoresistente en nuestra región.

Los factores de riesgo identificados para tuberculosis multidrogoresistente en el presente trabajo deben considerarse para la detección precoz de casos, realización de pruebas de sensibilidad rápida, buscando asegurar un esquema de tratamiento apropiado, oportuno y

eficaz, evitando generar efectos colaterales indeseables y mayores costos así como la ampliación de la resistencia.

CONCLUSIONES

Los antecedentes de fracaso a esquema primario y ser contacto de pacientes con tuberculosis multidrogo resistente fueron los factores de riesgo con mayor magnitud de asociación para multidrogo resistencia; los antecedentes de drogadicción, irregularidad o abandono de tratamiento, diabetes mellitus y multitratado de tuberculosis también mostraron asociación estadísticamente significativa como factores de riesgo para tuberculosis multidrogoresistente en pacientes de la Región La Libertad en el periodo 2008-2009.

Los factores de riesgo para tuberculosis multidrogoresistente encontrados en el presente estudio coinciden con los factores mostrados en la mayoría de trabajos de otros lugares del país y del extranjero, pero con diferencias en las magnitudes de asociación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estrada S, Posada P, Pulgarín S, Ospina S, Gil M. Estudio de resistencia secundaria a las drogas antituberculosas. Informe de algunos hallazgos epidemiológicos, clínicos y radiológicos en estos pacientes. Acta Med Colomb. 1995; 20: 43-47.
2. Jacobs RF. Multiple-drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 1994; 19:1-10.
3. Neville K, Bromberg A, Bromberg R, Bonk S, Hanna BA, Rom WN. The Third Epidemic-Multidrug-Resistant Tuberculosis. Chest. 1994; 105(1): 45-48.
4. Kent JH. The epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in the United States. Med Clin North Am. 1993; 77: 1391-1409.
5. Caminero JA. Tratamiento de la tuberculosis según patrón de resistencia. MedClin(Barc).2010;134(4):173-181.
6. Jave O. La tuberculosis multirresistente en el Perú. Cuaderno de trabajo N°1. Lima: ForoSalud y Observatorio del derecho a la salud-CIES; 2003.
7. Shin S, Furin J, Bayona J, Mate K, Yong J y Farmer P. Community-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Perú: 7 years of experience. Social Science & Medicine. 2004; 59:1529-39.
8. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis: amenable that threatens to destabilize tuberculosis control. Chest. 2006; 130 (1):101-17.
9. Jacobs RF. Multiple-drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 1994; 19:1-10.
10. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The

- WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. Geneva, Switzerland: WorldHealthOrganization; 1997.
11. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 587-593.
 12. ACCP/ATS Consensus Conference. Institutional Control Measures for Tuberculosis in the era of multiple Drug Resistance. *Chest*. 1995; 108: 1690-1710.
 13. MINSA. Norma técnica de salud para control de la tuberculosis. Lima, Ministerio de Salud; 2006.
 14. Bonilla C. Situación de la Tuberculosis en el Perú-Informe de gestión. Lima; Ministerio de Salud; 2008.
 15. Mitma S. Tuberculosis multidrogorresistente: casuística 1997-2002 Resistencia a drogas de 1ª línea (Hospital de Tingo María). *Enfer del Tórax*. 2002; 45:5-9.
 16. Seguin C. Tuberculosis multidrogorresistente en el Hospital Arzobispo Loayza. [Tesis para especialista en Neumología]. Lima: UNMSM; 2000.
 17. Meza MG, Accinelli R, Campos J, Mendoza D. Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2002; 15(1).
 18. Asencios L, Quispe N, Mendoza A, Leo E, Vásquez L, Jave O, et al. Vigilancia nacional de la resistencia a medicamentos antituberculosos, Perú 2005-2006. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2009; 26 (3): 278-287.
 19. Nuñez J. Factores de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre 2006 – 2009. [Tesis para optar el título de médico cirujano]. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Tacna; 2010.
 20. Amado JP. Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú. *Enfer Tórax*. 2008; 52(2): 60-68.
 21. Del Río MJ Jul, Guillen CG, Torres ChJ, Del Río MJ. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en la provincia de Ica. *Dirección Regional de Salud. Ica*. 2000-2002. *Enfer Tórax*. 2005; 49(3): 171-174.
 22. MINSA. Actualización del sub numeral 7. Tratamiento de la tuberculosis de la NTS N° 041-MINSAIDGSP-V.OI. "Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis". Lima; 2010.
 23. Kritski AL, Rodrigues LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E. Retreatment tuberculosis cases: factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest*. 1997; 111: 1162-7.
 24. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006; 61: 158-63
 25. Almeida da Silva PE, Osório M, Reinhardt MC, De Souza L, Dellagostin OA. Drug resistance of strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Brazil. *Microbes and Infection*. 2001; 3: 1111-3
 26. Parsyan AE, Saukkonen J, Barry MA, Sharnprapai S, Horsburgh CR. Predictors of failure to complete treatment for latent tuberculosis infection. *Journal of infection*. 2002; XX: 1-5.
 27. Rupak DNB. Does diabetes predispose to the development of multidrug-resistant tuberculosis? *Chest*. 2003; 123: 308-9.
 28. Bashar M, Alcabes P, Rom W and Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001, 120: 1514-9.
 29. Ezung T, Devi NT, Singh NT, Singh TB. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus one a study. *J Indian Med Assoc*. 2002; 100(6): 376-9.
 30. Zarate E, Lobón I, Saavedra C, Castañeda M. Tuberculosis en nuevos escenarios: establecimientos penitenciarios. *An Fac Med*. 2005; 66(2): 148-58.
 31. Baziri A, Hosseini SM, Simforoosh N, Einollahi B. Preliminary report of a Nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 3041-4.

CORRESPONDENCIA:

Luis Alejandro Rodríguez Hidalgo
 Centro Laboral:
 Profesor Asociado Facultad de Medicina
 Universidad Nacional de Trujillo
 Dirección:

Mz A Lte. 1M Urb. Portales del Golf
 Telefono: 949698259
 E-mail: Alejandro.rh2010@hotmail.com
 Fecha de recibido: 04/04/2012
 Fecha de aceptado: 03/01/2013