

FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN LA PROVINCIA DE ICA. DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD. ICA. 2000-2002

AUTORES:

MC. DEL RIO MENDOZA JENY ROSANNA JULIA*; MC. GUILLEN CASTILLO GRACIELA**;
MC. TORRES CHANG JULIO HECTOR ***; MC. DEL RIO MENDOZA JESUS ANTONIO****

* Médico Internista. Hospital Santa María del Socorro de Ica.

** Médico Cirujano. Coordinador del Componente Control de Tuberculosis. Dirección Regional de Salud. Ica

*** Médico Neumólogo. Hospital Regional de Ica

**** Médico Neumólogo. Hospital Sergio Bernales. Lima

RESUMEN:

Objetivo: Determinar los factores de riesgo para resistencia a medicamentos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente.

Material y Métodos: El diseño del estudio es analítico, de casos y controles, pareados por edad, procedencia y sexo. Se incluyó en el estudio 51 casos y 102 controles. Se definió como caso, a todo paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente, y como controles a los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar que egresaron al término de tratamiento como curados. Todos los pacientes fueron registrados en el Comité de evaluación de retratamiento del Programa de control de Tuberculosis.

Resultados: Los factores de riesgo encontrados en este estudio fueron los abandonos de tratamiento (OR = 7.54, $p = 0.0001$), tener antecedentes de tratamiento (OR = 6.91, $p = 0.0000001$), haber tenido tratamiento inicial con drogas de segunda línea para Tuberculosis (OR = 10.98, $p = 0.008$), tener tratamiento con esquemas diferentes al normado por el Programa de Control de Tuberculosis (OR = 7.07, $p = 0.001$), tomar medicamentos en casa sin supervisión (OR = 5.19, $p = 0.000008$), tener contacto domiciliario con pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente, (OR = 15.09, $p = 0.000005$), tener contacto extradomiciliario con pacientes con Tuberculosis multidrogorresistente (OR 12.49, $p = 0.000005$) y tener un familiar fallecido de Tuberculosis (OR = 8.78, $p = 0.000008$).

Conclusiones: Es importante tener presente los factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente encontrados en el presente estudio, para evitar nuevos casos dentro de los contactos, y usar esquemas basados en los lineamientos del Programa de control de Tuberculosis.

Palabras clave: Tuberculosis Multidrogorresistente. Factores de riesgo

I. INTRODUCCIÓN:

La Tuberculosis es una infección crónica producida fundamentalmente por *Mycobacterium Tuberculosis*. Multidrogorresistencia es definida como resistencia a isoniazida y rifampicina con ó sin resistencia a drogas adicionales.

La emergencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a drogas ha sido asociado a una variedad de factores, dependientes de la atención de salud y a factores relacionados al paciente. En muchos países incluyen factores del programa de control de tuberculosis, como la ausencia de regímenes terapéuticos estandarizados, ó pobre implementación del programa combinado con falta prolon-

gada de abastecimiento de drogas en países con recursos inadecuados o políticas inestables.

Pueden ocurrir problemas en seleccionar el régimen apropiado de quimioterapia, algunas veces debido a la falta de conocimiento de tratamientos previos, ignorancia de la importancia del régimen estandarizado, y errores tales como adición de una droga única a regímenes inapropiados. Finalmente pacientes que no se adhieren al tratamiento contribuyen al desarrollo de resistencia a drogas. Otro factor del paciente que ha sido asociado es la infección con HIV.

El predictor más poderoso de la presencia de organismos multirresistentes es una historia de tratamiento de tuberculosis. El tratamiento inadecuado es el medio más común por el cual se adquieren los organismos multirresistentes y en los pacientes que han tenido previamente un tratamiento se debe sospechar que albergan organismos droga-resistentes.

En el pasado la mayoría de pacientes con bacilos multirresistentes adquirían ésta mediante cursos múltiples e inefectivos de tratamiento con varias drogas. Sin embargo, recientemente ha surgido un nuevo fenómeno: la transmisión de cepas multirresistentes a los contactos.

La prevalencia global en el estudio de vigilancia de resistencia a drogas antituberculosas entre 1994 a 1997 por la OMS-UIATLD en 35 países fue de 2.2% para multidrogorresistencia (rango de 0% a 22.1%).

En un estudio sobre vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos en el Perú 1995-1996 se encontró 15.4% de resistencia inicial, en los que la multidrogorresistencia afectó al 2.4%. la resistencia adquirida fue 36% donde la multidrogorresistencia alcanzó el 15.7%. Del total de casos de Tuberculosis notificados en 1997, son multidrogorresistentes el 0.6-0.8%

En un estudio sobre vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosos en el Perú en 1999 se encontró multidrogorresistencia primaria de 3%. y la multidrogorresistencia adquirida de 12.3%.

En un estudio realizado en New York, se concluyó que una historia de tratamiento antituberculoso previo, fue un fuerte predictor de la presencia de microorganismos resistentes (Odds ratio, 2.7; p menor de 0.001)

Los resultados de un estudio realizado en Chiapas, estado de México, en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en 1995, concluyen que el antecedente de multitratamientos completos o incompletos resulta ser un riesgo 6.48 veces superior de resistencia antifímica, y así mismo los abandonos, con un riesgo de 5.71 veces mayor.

Se realizó un estudio de resistencia a fármacos antituberculosos en la provincia de Castellón de 1992-1998, se encontró que la presencia de resistencia a *Mycobacterium*

Tuberculosis se asocia al antecedente de tratamiento antituberculoso previo (OR = 2.91; p = 0.016), al éxito durante la evolución de la enfermedad (OR = 3.99; p = 0.018), y a la presencia de uno ó más factores de riesgo para tuberculosis (tabaco, alcohol, hepatopatía, VIH, UDVP, diabetes, gastrectomía, y neoplasia) (OR = 3.72; p = 0.05).

Un estudio realizado en Leicestershire entre 1993 y1998, encuentra que la drogoresistencia está asociada con incumplimiento del tratamiento (OR = 4.8%, 95% CI 1.6-14.4, p = 0.005), y con antecedentes de tuberculosis (OR = 3.7, 95% CI 1.2-11.8, p = 0.002).

En un estudio realizado en Chiapas, México se encontraron como factores de riesgo para resistencia a fármacos antifímicos, la monoterapia (RM =34.2), los abandonos al tratamiento (RM =6.86), el tiempo prolongado de evolución de la enfermedad (RM =6.40) y los multitratamientos(RM =28.3).

II. OBJETIVO:

Determinar los factores de riesgo para resistencia a medicamentos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogoresistente.

III. MATERIAL Y MÉTODOS:

El presente estudio se realizó en la Provincia de Ica, teniendo como población objetivo a los pacientes que están inscritos en el Programa de control de Tuberculosis de la Dirección de salud del año 2000- 2002, teniendo el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar multidrogoresistente. El diseño del estudio realizado es analítico, de casos y controles, pareados por edad, procedencia y sexo.

Se incluyó en este estudio 51 casos, los que tuvieron dos controles para cada caso, y cuyos criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

1. Casos: Es definido como caso, a todo paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente., incluyéndose a todo paciente con TB-MDR que esté registrado en el Programa de control de Tuberculosis de la Dirección de salud.
2. Controles: Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar que egresaron al término de tratamiento como curados, y que tengan edad, procedencia y sexo similar al caso estando registrados en el Programa de control de Tuberculosis de la Dirección Regional de Salud de Ica.

El registro de datos se realizó mediante la revisión de las historia clínicas y se completó la historia clínica en aquellos casos en los que hubo insuficiencia de datos mediante un cuestionario específico. Se elaboró una base de datos en programa EPI INFO en el cual se realizó el análisis de los resultados.

IV. RESULTADOS:

Se analizó una muestra de 153 pacientes. La media de edad en los casos y los controles fue de 28.7 años, y la mediana en los casos 25 años y en los controles 24.5 años. De los 51 casos, 33 (65%) fueron de sexo masculino, y 18 (35%) de sexo femenino. Teniendo el mismo porcentaje en los casos. La distribución según procedencia fue similar en los casos y controles

Tener condición de migrante se presentó en 16 casos y en 37 controles (OR = 0.8; IC 95%: 0.37 – 1.75; x2 = 0.36; p = 0.5). El consumo de alcohol se dio con más frecuencia en los controles (OR = 1.81; IC 95%: 0.5 – 6.52; x2 = 1.04; p = 0.3). El consumo de drogas fue más frecuente en los casos (OR = 2.04; IC 95%: 0.2 – 21.36; x2 = 0.51;

p = 0.4). Tuvieron diagnóstico de Diabetes Mellitus el 2% de los casos y el 1 % de los controles. Tener enfermedades asociadas fue más frecuente en los controles (OR = 0.66; IC 95% : 0.03 – 7.51; x2 = 0.13; p = 0.7). El antecedente de contacto domiciliario con una persona con Tuberculosis Multidrogoresistente estuvo presente en 16 (31.4%) de los casos y 3 (2.9%) controles (OR = 15.09; IC 95%: 3.76-70.53; x2 = 25.10; p = 0.000005) (Tabla Nº 1). El tener contacto extradomiciliario con pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente se presentó en 14 de los casos (27.5%) y en 3 (2.94%) controles (OR = 12.49; IC 95%: 3.07-59.04; x2 = 20.54; p = 0.000005) (Tabla Nº 2). Tener un familiar fallecido por Tuberculosis fue más frecuente en los casos (31.4%) que en los controles (4.9%) (OR = 8.78; IC 95%: 2.71-30.19; x2 = 19.74; p = 0.000008) (Tabla Nº 3). Tener tratamiento de inicial con drogas de segunda línea fue más frecuente en los casos (9.8%) (OR = 10.98; IC 95%: 1.17 – 259.95; x2 = 6.98; p = 0.008) (Tabla Nº 4). El antecedente de abandono de tratamiento estuvo presente en 16 casos (23.5%) y en 4 controles (3.9%) (OR = 7.54; IC 95%: 2.06 – 30.08; x2 = 13.87; p = 0.0001) (Tabla Nº 5). Recibir un tratamiento con esquemas diferentes al normado por el programa de tuberculosis estuvo presente en 9 casos (17.6%) y en 3 controles (2.9%) (OR = 7.07; IC 95%: 1.62 – 35.32; x2 = 10.11; p = 0.001) (Tabla Nº 6). El antecedente de tener un tratamiento previo de Tuberculosis fue más frecuente en los casos (62.7% vs 19.6%) (OR = 6.91; IC 95%: 3.04-15.85; x2 = 28.02; p = 0.0000001) (Tabla Nº 7). Tomar los medicamentos sin supervisión estuvo presente en 27 casos (52.9%) y en 18 (17.6%) controles (OR = 5.19; IC 95%: 2.28 – 11.90; x2 = 19.92; p = 0.000008). Tener DOTs fue más frecuente en los controles (82.4% vs 47%) (OR = 0.19; IC 95%: 0.08-0.44; x2 = 19.92; p = 0.000008)

Tabla Nº 1. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogoresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Contacto Domiciliario con TB-MDR

Enfermedad	Contacto domiciliario con TB-MDR				Total
	Presente		Ausente		
	Nº	%	Nº	%	
Casos	16	31.4	35	68.6	51
Controles	3	2.9	99	97.1	102

OR = 15.09; IC 95%: 3.76- 70.53; x² = 25.1; p = 0.000005

Tabla Nº 2. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogoresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Contacto extradomiciliario con TB-MDR

Enfermos	Contacto extradomiciliario con TB-MDR				Total
	Presente		Ausente		
	Nº	%	Nº	%	
Casos	14	27.5	37	72.5	51
Controles	3	2.9	99	97.1	102

OR = 12.49; IC 95%: 3.07- 59.04; x² = 20.5; p = 0.000005

Tabla Nº 3. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Tener familiar fallecido por Tuberculosis

Enfermos	Tener familiar fallecido por Tuberculosis				Total
	Presente		Ausente		
	Nº	%	Nº	%	
Casos	16	31.4	35	68.6	51
Controles	5	4.9	97	95.1	102

OR = 8.87; IC 95% = 2.74- 30.6; $\chi^2 = 18994$; $p = 0.000008$

Tabla Nº 4. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Tratamiento inicial con drogas de segunda línea

Enfermos	Tratamiento inicial con Drogas de 2da. Línea				Total
	Presente		Ausente		
	Nº	%	Nº	%	
Casos	5	9.8	46	90.2	51
Controles	1	1	101	99	102

OR = 10.98; IC 95%: 1.17- 269.9; $\chi^2 = 6.88$; $p = 0.008$

Tabla Nº 5. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Abandono de Tratamiento

Enfermos	Abandono de Tratamiento				Total
	Presente		Ausente		
	Nº	%	Nº	%	
Casos	12	23.5	39	76.5	51
Controles	4	3.9	98	96.1	102

OR = 7.54; IC 95%: 2.06- 30.08; $\chi^2 = 13.87$; $p = 0.0001$

Tabla Nº 6. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Tratamiento diferente al normado por el MINSa

Enfermos	Tratamiento diferente al normado (MINSa)				Total
	Presente		Ausente		
	Nº	%	Nº	%	
Casos	9	17.6	42	82.4	51
Controles	3	2.9	99	97.1	102

OR = 7.07; IC 95%: 1.62- 35.3; $\chi^2 = 10.1$; $p = 0.001$

Tabla Nº 7. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Antecedente de Tratamiento

Condición	Antecedente de Tratamiento				Total
	Presente		Ausente		
	Nº	%	Nº	%	
Casos	32	62.7	19	37.3	51
Controles	29	19.6	82	80.4	102

OR = 6.91; IC 95%: 3.04- 15.85; $\chi^2 = 28.02$; $p = 0.0000001$

ANÁLISIS:

Los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente tuvieron el promedio de edad similar que los controles (promedio = 28.7 años). La distribución por sexo en los casos y controles fue también similar (65% sexo masculino y 35% sexo femenino).

No se encontró en este estudio diferencia en los casos y controles referentes a la condición de ser migrante en la zona, el consumir alcohol o drogas o el tener una enfermedad asociada. A diferencia de un estudio realizado en la provincia de Castellón, donde la presencia de alcoholismo y Diabetes Mellitus son factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente ($R = 3.72$, $p = 0.05$).

En nuestro estudio los factores de riesgo encontrados fueron los abandonos de tratamiento, tener antecedentes de tratamiento, haber recibido tratamiento inicial con drogas de segunda línea para Tuberculosis, tener tratamiento con esquemas diferentes al normado por el MINSa (Componente Tuberculosis), tomar medicamentos sin supervisión, tener contacto domiciliario o extradomiciliario con pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente, y tener un familiar fallecido de Tuberculosis.

El abandono de tratamiento resultó con un riesgo 7.5 veces mayor ($p = 0.0001$), lo cual no coincide con el estudio realizado en Lima, donde no hubo diferencia en el antecedente de abandono de tratamiento (5 casos y 15 controles ($p = 0.9$)).

Tener antecedente de Tuberculosis resultó ser un factor de riesgo 6.9 veces superior ($p = 0.0000001$) coincidiendo con el estudio realizado en el Estado de Chiapas, México ($OR = 6.4$). Sin embargo en un estudio nacional realizado en Lima, no se encontró resultados similares, no hubo diferencia en tener tratamiento previo de Tuberculosis entre casos y controles (57.4% y 53.8%). Esto nos hace pensar que los fracasos son los clásicos pacientes que abandonan y reciben tratamientos irregulares, produciéndose una progresiva resistencia adquirida.

El recibir tratamientos diferentes al normado por el MINSa ($OR = 7.07$, $p = 0.001$), iniciar tratamiento con drogas de segunda línea ($OR = 10.98$, $p = 0.008$), tomar medicamentos no supervisados ($OR = 5.19$, $p = 0.000008$) son factores de riesgo encontrados en este estudio, que nos hace ver que a pesar de existir un Programa de control de Tuberculosis con estrategias bien establecidas y esquemas estandarizados, se dan tratamientos que no se ajustan a los lineamientos del Programa.

En relación a los factores epidemiológicos, se encontró que el contacto con un paciente con Tuberculosis Multidrogorresistente es un factor de riesgo ($p = 0.0000005$), siendo importante tenerlo en cuenta a fin de realizar cultivo y sensibilidad a los contactos de estos pacientes y evitar un posible fracaso.

Se encontró como factor de riesgo el tener un familiar fallecido de Tuberculosis ($p = 0.000008$) por lo cual es importante tener presente este antecedente por la posibilidad de estar frente a un posible caso de multidrogorresistencia. En las tablas 8 y 9 se presenta los valores obtenidos con el análisis estadístico.

Tabla Nº 8. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Factores no asociados.

Factor	OR	I.C. 95%	X ² Mantel - Haenszel	P
Migración	0.8	0.37-1.75	0.36	0.5
Alcohol	1.81	0.5-6.52	1.04	0.3
Drogas	2.04	0.2-21.36	0.51	0.4
Diabetes Mellitus	2.02	0.6-77.04	0.25	0.6
Enfermedades Asociadas	0.66	0.03-7.51	0.13	0.72

Tabla Nº 9. Factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en la Provincia de Ica. Dirección Regional de salud. Ica. 2000-2002. Factores de Riesgo.

Factor de Riesgo	OR	I.C. 95%	X ² Mantel - Haenszel	P
Contacto domiciliario con TB-MDR	15.09	3.76-70.53	25.1	0.000005
Contacto extradomiciliario	12.49	3.07-59.04	20.5	0.000005
Tratamiento inicial con drogas de 2da línea	10.98	1.17-269.9	6.98	0.008
Tener familiar fallecido por Tuberculosis	8.78	2.71-30.2	19.74	0.000008
Abandono de Tratamiento	7.54	2.06-30.08	13.87	0.0001
Tratamiento diferente al normado por MINSa	7.07	1.62-35.3	10.1	0.001
Antecedente de Tratamiento	6.91	3.04-15.85	28.02	0.0000001
Tratamiento no supervisado	5.19	2.28-11.9	19.9	0.000008

XI. CONCLUSIONES:

Los factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en el presente estudio son:

- Abandono de tratamiento.
- Antecedente de tratamiento.
- Tratamiento inicial con drogas de segunda línea normado por el MINSa.
- Tomar medicamentos sin supervisión.
- Tener contacto con Pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente.
- Tener familiar fallecido de Tuberculosis.

El consumo de alcohol, drogas, migración, tener Diabetes Mellitus ó tener enfermedades asociadas, no se han encontrado como factores de riesgo en este estudio.

XIII. BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Pablos-Méndez Ariel, Laszlo Adalbert, Bustreo Flavia, Binkin Nancy, Cohn David, S.B. Catherina, Sang Jae Kim et.al.. Anti Tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. OMS; 1997
- 2) World Health Organization Publications. Group at Risk. WHO Report on the Tuberculosis Epidemic 1996. 1991- 2000.

- 3) Pablos-Mendez Ariel, Raviglione Mario C, Laszlo Adalbert, Binkin Nancy, Rieder Hans L, Bustreo Flavia, et.al. for the World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Global Surveillance for Antituberculosis-Drug Resistance, 1994-1997. N Engl J Med 1998; June 4, 338(23).
- 4) Ministerio de Salud. Tuberculosis en el Perú. Informe 1998.Lima: Ministerio de Salud;1999.
- 5) Ministerio de Salud. Tuberculosis en el Perú. Informe 1999.Lima Perú: Ministerio de Salud; 2000.
- 6) Frieden Thomas R, Sterling Timothy, Pablos-Mendez Ariel, Kilburn James O, Cauthen George M, Dooley Samuel W. The Emergence of Drug-Resistant Tuberculosis in New York City. N Engl J Med.1993; February 25; 328(8).
- 7) Weis Stephen E, Slocum Philip C, Blais Francis X, King Barbara, Nunn Mary, Matney Burgis et. al. The Effect of Directly Observed Therapy on the Rates of Drug Resistance and Relapse in Tuberculosis. N Engl J Med 1994; 330 (17)
- 8) Schaaf, HS, et al. Childhood Contacts with Multi-drug Resistant Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 494-500.
- 9) Tuberculosis resistente al tratamiento por fármacos antifímicos. Estudio en el Estado de Chiapas, México. *Atención Primaria*. 1999; 24 (4)
- 10) González Morán F, Arnedo Pena A, Bellido Blasco J, Herrero Carot C, Moreno Muñoz R, Marín Royo M. Estudio de las resistencias de Mycobacterium tuberculosis a fármacos antituberculosos en la provincia de Castellon de 1992 a 1998. Centro de Salud Pública. Castellón. Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón; Servicios de Medicina Interna y Microbiología del Hospital General de Castellón. Se consigue en:URL: <http://cancer.isciii.es/XVIIIsee/comuni c/2.html>
- 11) Pritchard Alison , Neal Keith, Hayward Andrew, Monk Philip. Risk Factors for Drug Resistant Tuberculosis in Leicestershire. Dept of Public Health Medicine and Epidemiology, University of Nottingham. Se consigue en:URL: <http://www.nhsetrent.gov.uk/ph/ph-conference99/risk.htm>
- 12) Samper S, Iglesias M. J y Tello O. Red española de vigilancia de la tuberculosis multirresistente. *Eurosurveillance* Abril 2000; 5 (4): 3-5.
- 13) Alvarez-Gordillo G. C, Halperin-Frisch D, Blancarte-Melendres L, Vazquez-Castellanos J. L. Factores de riesgo para resistencia a drogas antifímicas en Chiapas, México. *Salud Pública de México* 1995 ; 37 (5): 408-416.
- 14) De March Ayuela P. La transmisión de la resistencia al Mycobacterium tuberculosis en los infectados por el VIH. La llamada tercera epidemia del VIH. [Editoriales]. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 99-100.
- 15) Ministerio de Salud. El Laboratorio de Salud Pública frente a la emergencia de la Tuberculosis Resistente. Lima Perú :2001
- 16) Meza García Mónica. Accinelli Tanaka Roberto. Campos Meza Jeny. Mendoza Requena Daniel. Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*.2002;15 (1).