

Factores asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en el departamento de Piura, Perú 2009–2014

Susy Bazán-Ruiz^{1,2,*}, Edgar J. Ancajima-More³, Arnaldo Lachira Albán², Christian R. Mejía³

Resumen

Objetivo: Conocer los factores socio-económicos asociados para el desarrollo de tuberculosis pulmonar (TB) multidrogo resistente (MDR) en la población piurana durante los años 2009-2014.

Materiales y métodos: Estudio observacional en pacientes con TB-MDR y no MDR. Se tomaron los datos de los expedientes de la Estrategia Sanitaria Prevención y Control de Tuberculosis, de la Dirección Regional de Salud del departamento de Piura. Se realizó un análisis estadístico de asociación y sus intervalos de confianza, con el uso de modelos lineales generalizados.

Resultados: Los factores que tuvieron asociación a la TB-MDR fueron el ser diagnosticados como fracaso de tratamiento al ingreso, el tener un contacto con un paciente TB-MDR/XDR, el que haya tenido un tratamiento irregular, el ser catalogado como fracaso comprobado, el haber tenido un antecedente de tratamiento y que este tratamiento haya sido con varias drogas. En el análisis multivariado, el único que mantuvo la asociación fue el antecedente de ser paciente multitratado RP=4,47 (IC95%: 1,28-15,63).

Conclusiones: El haber sido multitratado mostró una gran asociación con la mayor frecuencia de desarrollar TB-MDR, por lo que puede ser tomado en cuenta como un estudio base, desarrollado en una ciudad del norte del Perú y que comparte características con otras ciudades nacionales y de otros países de realidades similares.

Palabras clave: Tuberculosis, resistencia a múltiples medicamentos, factores de riesgo, Perú.

Associated factors with the development of multidrug resistant pulmonary tuberculosis in the department of Piura, Peru 2009-2014

Abstract

Objective: To know the associated socio-economic factors for the development of multidrug-resistant (MR) pulmonary tuberculosis (PT) in Piurana population during the years 2009-2014.

Materials and methods: Observational study in patients with PT MR and non MR. Data from the records of the Tuberculosis Prevention and Control Strategy of the Regional Health Department of the department of Piura were taken. A statistical analysis of association and its confidence intervals was performed, with the use of generalized linear models statistics and their confidence intervals, with the use of generalized linear models.

Results: Factors that had an association with PT MR were diagnosed as treatment failure at admission, having a contact with a MR/XDR PT patient, who had an irregular treatment, being classified as a proven failure, having a history of treatment and that this treatment was with several drugs. In the multivariate analysis, the only one who maintained the association was the antecedent of being a multi-treated patient, had an PR = 4.47 (95% CI: 1.28-15.63).

Conclusions: Being multi-treated showed a great association with the greater frequency of PT MR, so it can be taken into account as a baseline study, developed in a city in northern Peru and that shares characteristics with other cities and other countries with similar realities.

Keywords: Tuberculosis, Multidrug-Resistant, risk factors, Peru.

Introducción

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud a nivel mundial, pese a existir tratamiento¹. Es así que, la tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR), y la extremadamente drogo resistente (TB-XDR), se han convertido en las complicaciones más temidas², convirtiéndose en un gran desafío para todo

el mundo³. La Organización Mundial de la Salud refiere que aproximadamente el 3,5% de los casos nuevos y el 20,5% de los casos de TB tratados con anterioridad son TB-MDR^{3,4}. En América del Sur, la mayor prevalencia e incidencia se concentran en Brasil y Perú⁵. En el Perú, se reportaron 30008 nuevos casos de TB para el año 2014; calculándose un promedio de 1500 casos de TB-MDR por año⁵, siendo la mayoría de

1 Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins. Lima, Perú.

2 Escuela de posgrado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

3 Escuela de Medicina Humana, Universidad Nacional de Piura, Perú.

4 Coordinación de Investigación, Universidad Continental. Huancayo, Perú.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: susy.bazan@upch.pe;

Pasaje Santa Clara 153, Piura – Perú. Teléfono: (+51) 955972629

Recibido: 15/10/2017; Aceptado: 03/06/2018

Cómo citar este artículo: S. Bazán-Ruiz, et al. Factores asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en el departamento de Piura, Perú 2009–2014. Infectio 2019; 23(1): 10-15

estos reportados en Lima y Callao^{5,6}. En los últimos años se ha reportado un incremento de casos TB-MDR^{4,7}, debido al abandono e inadecuada adherencia al tratamiento^{7,8}; así mismo, su prevalencia cada vez se presenta más en poblaciones jóvenes⁹, debido a diversos problemas que se presentan en los programas nacionales de control de TB^{7,10}. La repercusión que trae consigo esta enfermedad afecta seriamente el entorno social, familiar y económico, repercutiendo primordialmente al grupo etario que mayor productividad económica desarrolla en la sociedad (15 y 54 años de edad)¹¹.

Pese a que en el 2014 se promulgó la Ley N° 30287, que promueve la investigación de TB en el Perú¹²; no existe ningún estudio sobre esta enfermedad en el departamento de Piura. Por este motivo, se planteó como objetivo conocer los factores socio-económicos asociados para el desarrollo de TB-MDR en la población piurana durante los años 2009-2014.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional analítico. Se incluyeron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de TB-MDR y no MDR en el período 2009-2014, para lo cual, se usó los expedientes de la Estrategia Sanitaria Prevención y Control de Tuberculosis (ESNPCTB) de la Dirección Regional de Salud (DIRESA) de Piura. Se contó con la autorización y el apoyo del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) de la DIRESA-Piura y de los diferentes centros de salud, donde se recopiló la información restante.

Población y muestra

Se incluyó a todo paciente piurano con diagnóstico de TB pulmonar confirmado con prueba de sensibilidad durante el período 2009-2014 y cuyos datos estén registrados en los expedientes y/o historias clínicas. Se excluyó a todos los pacientes no piuranos, con expediente incompleto, sin prueba de sensibilidad y aquellos con diagnóstico de TB extra-pulmonar o TB-XDR (exclusión de menos del 10% de los datos).

Para cada paciente con TB-MDR se consiguió la información de dos pacientes sin TB-MDR, definidos como pacientes con TB no multidrogo resistente y con características similares (lugar de residencia/procedencia, esto, según el lugar donde recibían tratamiento). Éstos pacientes TB no MDR no fueron pareados (si bien tuvieron características similares, no se controló al detalle el pareamiento de las características mencionadas), y se seleccionaron mediante muestreo aleatorio de una base de datos.

Variables

Como variable dependiente se tomó al padecimiento de TB-MDR y como variables independientes a los factores asociados de esta enfermedad, agrupados en dimensiones sociales (edad, sexo, estado civil, ocupación), epidemiológicas (contacto de TB, contacto de TB-MDR, contacto intra-domiciliario, contacto con fallecido de TB y antecedente de TB), de

comorbilidad (consumo de alcohol, drogas, tabaco, comorbilidad de VIH, diabetes mellitus (DM) y el índice de masa corporal de los pacientes) y farmacológicos (irregularidad al tratamiento, fracaso comprobado, multitratado y antecedente de tratamiento).

Procedimientos y análisis de datos

Se procedió a revisar las historias clínicas y expedientes de los pacientes que manejó la ESNPCTB de la DIRESA-Piura. Además, se accedió a la plataforma informática NET-LAB, con la cual se obtuvo los resultados de las pruebas de sensibilidad. El instrumento utilizado para recolectar los datos consistió en una ficha de recolección de datos, diseñada mediante el asesoramiento de expertos en el tema.

Se registró los datos mediante el programa Microsoft Excel (para Windows 2013), y se analizó la data en el programa estadístico Stata 11,1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Se utilizó frecuencias y porcentajes para describir las variables categóricas; medias y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se calcularon las razones de prevalencia y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se consideró valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos.

Ética de la investigación

Se respetó el anonimato y los preceptos internacionales de ética en la investigación.

Resultados

Se obtuvo información correspondiente a 32 pacientes con TB-MDR y 64 pacientes sin TB-MDR, prevaleciendo el mayor número de casos en el año 2009. (Tabla 1)

Tabla 1. Incidencia de TB-MDR y no MDR por año en la Dirección Regional de Salud de Piura, 2009-2014.

Año	Casos	Controles	Total
2009	9	3	12
2010	6	7	13
2011	6	21	27
2012	3	18	21
2013	5	5	10
2014	3	10	13
TOTAL	32	64	96

Los indicadores socioeconómicos mostraron que el grupo etario predominante fue entre 20-30 años, la media de la edad fue 34,4 +/- 14,3 años. El sexo masculino prevaleció en el grupo de pacientes con TB-MDR (65,6%). (Figura 1)

Dentro de las condiciones de ingreso, la única que resultó ser estadísticamente significativa fue la de ingresar como condición de fracaso $p = 0,005$ (Tabla 2).

Dentro de los indicadores epidemiológicos de contacto, el tener contacto con alguna persona con TB-MDR/XDR resultó ser estadísticamente significativo, $p = 0,027$ (Tabla 3).

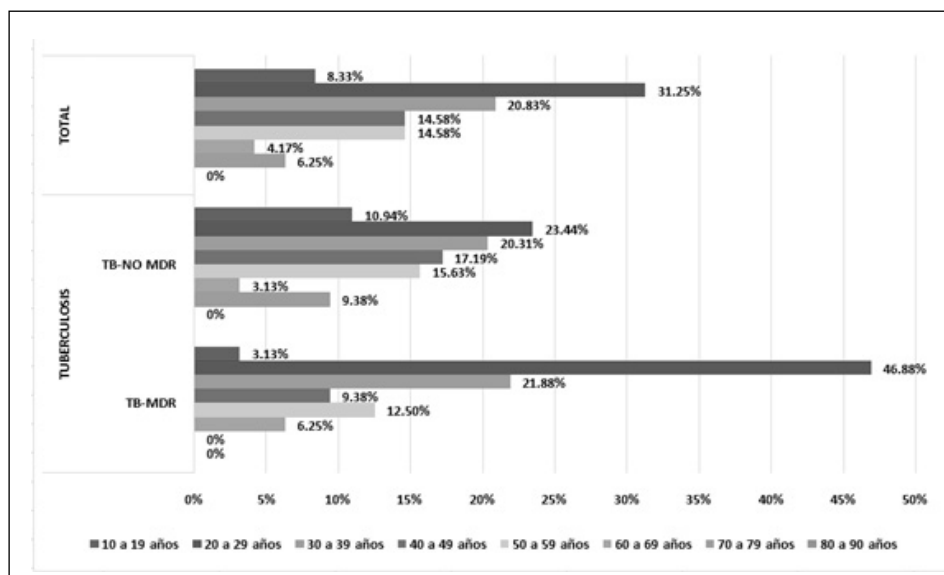


Figura 1. Tuberculosis (TB) multidrogo resistente (MDR) según grupo etario en la Dirección Regional de Salud de Piura, 2009-2014.

Respecto a los antecedentes de comorbilidad, el 28,0% de los que consumían alcohol desarrollaron TB-MDR, así como el 22,2% de los que consumían tabaco y 14,3% de los que consumían drogas.

El 24,0% de los pacientes con TB tenían diabetes y/o VIH como antecedente; el 40,0% de los pacientes con VIH y el 30,8% de los pacientes con DM desarrollaron TB-MDR.

El 29,2% presentó antecedente de TB, y de éste, el 42,8% desarrolló TB-MDR. Ninguno de estos resultó estadísticamente significativo.

De 96 pacientes que padecían de tuberculosis, 10 padecían de VIH, de estos, el 40,0% (4) padecía de VIH y tenía a la vez TB-MDR, siendo este porcentaje similar al de los pacientes que no tenían VIH pero sí TB-MDR (32,6% (28)); obtenido con la prueba estadística del chi cuadrado. (Figura 2)

En relación a las variables farmacológicas, todos resultaron ser estadísticamente significativos; irregularidad de trata-

miento ($p=0,015$), fracaso comprobado ($p=0,001$), antecedente de tratamiento ($p=0,001$) y el antecedente de haber sido multitratado ($p=0,002$). (Tabla 4).

Por último, en el estudio multivariado -donde se incluyó los resultados estadísticamente significativos en el análisis bivariado-, el antecedente de tratamiento fue una condición estadísticamente significativa para desarrollar TB-MDR ($p=0,019$), ajustado por el haber tenido contacto con un TB-MDR/XDR, el haber tenido un tratamiento irregular, el haber sido un fracaso comprobado y el haber tenido un antecedente de tratamiento. (Tabla 5)

Discusión

El mayor porcentaje de pacientes TB-MDR está representado por el grupo etario entre 20 y 30 años, hallazgos similares al de otros reportes nacionales¹³⁻¹⁵. La media de edad hallada (34 años) fue similar a la de un estudio realizado en la región La Libertad¹⁵. El sexo masculino prevaleció en el grupo de los pacientes con TB-MDR, que fue similar a otros estudios

Tabla 2. Condiciones de ingreso asociadas a la tuberculosis (TB) multidrogo resistente (MDR) en la Dirección Regional de Salud de Piura, 2009-2014.

Condición de ingreso	No TB-MDR	TB-MDR	Total	RP (IC95%)	Valor p
Nuevo	48 (76,2%)	15 (23,8%)	63 (65,6%)	referencia	
Recaída	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11 (11,5%)	0.76 (0,17-3,33)	0,720
Abandono recuperado	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (7,3%)	2.4 (0,79-7,23)	0,120
Fracaso	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (15,6%)	3.05 (1,41-6,70)	0,005
TOTAL	64	32	96 (100%)		

Razón de prevalencias (RP), intervalo de confianza al 95% (IC95%) y valores p fueron obtenidos con los modelos lineales generalizados.

Tabla 3. Indicadores epidemiológicos asociadas a la tuberculosis (TB) multidrogo resistente (MDR) en la Dirección Regional de Salud de Piura, 2009-2014.

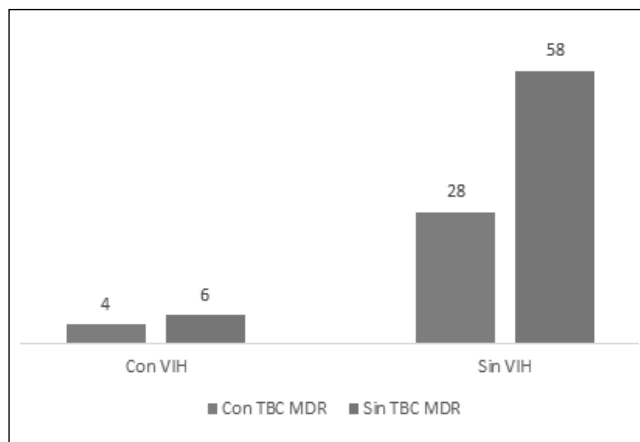
Indicadores epidemiológicos	TB no MDR	TB-MDR	Total	RP (IC95%)	Valor p
Contacto con TB MDR/XDR	0 (0%)	4 (100%)	4 (4,2%)	3,25 (1,13-9,26)	0,027
Contacto con TB	18 (28,1%)	11 (34,4%)	29 (30,2%)	1,21 (0,58-2,50)	0,608
Contacto fallecido por TB	0 (0%)	3 (9,4%)	3 (3,1%)	3,20 (0,97-10,52)	0,055
Contacto con TB intradomiciliario	8 (12,5%)	9 (28,1%)	17 (17,7%)	1,81 (0,84-3,92)	0,128

Razón de prevalencias (RP), intervalo de confianza al 95% (IC95%) y valores p fueron obtenidos con los modelos lineales generalizados.

realizados en Perú y en Colombia, donde el sexo masculino resultó ser estadísticamente significativo.^{14,15,16} Sin embargo, difiere a otro estudio, en el cual el sexo femenino (56%) fue predominante¹³; posiblemente debido a las características particulares de este estudio. Esto nos muestra que existe aún una alta frecuencia de la enfermedad en los jóvenes que pertenecen a la población económicamente activa, siendo esto un resultado que debe ser tomado como línea base en esta región, ya que, mostramos por primera vez los factores asociados a esta patología.

Como indicador epidemiológico, el tener contacto con personas que padecen TB-MDR/XDR resultó estadísticamente significativo, resultado similar al hallado por Sagastegui y col. Y Torres y col. En Trujillo e Ica – Perú, respectivamente^{17,18}. A pesar de que esto no se mantuvo en el modelo multivariado, es importante mencionarlo por la importancia de detectar precozmente a pacientes con TB-MDR, para así evitar una resistencia primaria por fracaso en el programa de control de TB, además de, vigilar estrechamente los contactos de pacientes con TB-MDR.

El haber tenido contacto con paciente fallecido por TB, o con TB intra-domiciliario, no resultaron estadísticamente significativos para el desarrollo de TB-MDR, hallazgo similar al estudio realizado por Ávalo y colaboradores¹⁴.

**Figura 2.** Frecuencia de VIH y TB-MDR, según el registro de datos de la Dirección Regional de Salud de Piura, 2009-2014.

No se halló significancia estadística entre el consumo de sustancias psicoactivas y el padecer TB-MDR, resultado similar al de Ávalo y colaboradores¹⁴ y Anduaga-Beramendi⁵, quienes tampoco hallaron asociación. Tampoco se encontró asociación respecto a las comorbilidades, tal como lo publican Anduaga-Beramendi⁵ y Sagastegui¹⁷ en sus estudios realizados en Perú.

El antecedente de VIH o diabetes no estuvo asociado a una mayor frecuencia de TB-MDR, al igual que el estudio de Farías-Cutidor y col. que no encontró asociación estadísticamente significativa de estas comorbilidades con TB-MDR; lo que puede deberse al estado inmunológico del paciente con VIH al acceso o no de TARGA; quienes tienen un recuento de CD4 normal, la presentación clínica de TB es similar a los pacientes que no tienen VIH¹⁶. Se han encontrado asociación entre VIH y TB-MDR en países de Europa del Este, pero a nivel global no existen datos disponibles para establecer una asociación consistente; lo mismo que encontró Martínez-Sanz J. y col. quienes no encontraron diferencias significativas en TB-MDR con respecto a la coinfección por VIH¹⁹. Es importante que se haga una mención especial, esto por la gran cantidad de individuos que tenían estas patologías, sobre todo ya que existen literaturas de máxima evidencia científica que muestran la relación que tienen los pacientes tuberculosos con los que tienen diabetes²⁰ y VIH^{21,22}. Debiendo ver estos altos porcentajes con mucho cuidado, ya que, el padecimiento de estas co-morbilidades podría generar serios problemas en esta población, con repercusión de la salud pública; sobre todo debido a que en nuestro medio se ha reportado recientemente que algunos grupos en particular presentan diferencias temporales de estas patologías.²³

El antecedente de tratamiento y el antecedente de haber sido multitrado (haber recibido dos o más esquemas) fueron estadísticamente significativos respecto a desarrollar TB-MDR, similar a lo hallado por Torres en Ica-Perú, concluyendo que aquellos con tratamiento previo tienen 14 veces más posibilidad de presentar TB-MDR¹⁸; Sagastegui y Rodríguez Hidalgo, publicaron hallazgos similares en sus respectivos estudios realizados en Trujillo-Perú^{15,17}. Estudios realizados en Brasil y Colombia, concluyeron que el tratamiento previo fue un factor de riesgo estadísticamente significativo^{3,16}. Por

Tabla 4. Indicadores farmacológicos asociadas a la tuberculosis (TB) multidrogo resistente (MDR) en la Dirección Regional de Salud de Piura, 2009-2014.

Indicadores farmacológicos	Casos	Controles	Total	Rp (ic95%)	Valor p
Irregularidad de tratamiento	12 (63,1%)	7 (36,8%)	19 (19,8%)	2,43 (1,12-4,97)	0,015
Fracaso comprobado	15 (75%)	5 (25%)	20 (20,8%)	3,35 (1,67-6,71)	0,001
Antecedente de tratamiento	29 (51,8%)	27 (48,2%)	56 (58,3%)	6,90 (2,10-22,66)	0,001
Antecedente de multitratado	14 (70,0%)	6 (30%)	20 (20,8%)	2,95 (1,46-5,94)	0,002

Razón de prevalencias (RP), intervalo de confianza al 95% (IC95%) y valores p fueron obtenidos con los modelos lineales generalizados.

lo tanto, se recomienda intensificar los programas de adherencia al tratamiento de la TB o diseñar nuevas estrategias que incrementen la adherencia, ya que, de lo contrario, las posibilidades de convertirse en un grave problema de salud pública y global se incrementarán.

Una de las limitaciones del estudio fue recopilar datos de fuentes secundarias (lo que nos impidió tener datos claros de la cantidad de pacientes con MDR desde el inicio, los que desarrollaron esta condición en el tiempo, así como, otros datos que son importantes para caracterizar con más detalle a la población); sin embargo, al no contar con un trabajo similar en nuestra región, éste se convierte en un punto de referencia para futuras investigaciones.

Por todo lo mencionado, se concluye que el antecedente de haber sido multitratado está relacionado con el mayor número de casos de TB-MDR en el departamento de Piura.

Tabla 5. Análisis multivariado de los factores asociados a TB-MDR en la Dirección Regional de Salud de Piura, 2009-2014.

Factores asociados	RP (IC95%)	Valor p
Contacto con TB-MDR/XDR	1,96 (0,66-5,85)	0,224
Tratamiento irregular	1,40 (0,61-3,20)	0,425
Fracaso comprobado	1,66 (0,75-3,68)	0,209
Antecedente de tratamiento	1,14 (0,51-2,53)	0,743
Multitratado	4,47 (1,28-15,6)	0,019

Razón de prevalencias (RP), intervalo de confianza al 95% (IC95%) y valores p fueron obtenidos con los modelos lineales generalizados.

Agradecimientos

Agradecemos al médico neumólogo Víctor Arámbulo Timaná y médico Marx Ríos Troncos por sus sugerencias en ésta investigación. Además, a la Licenciada Raquel Guardia Zúñiga, coordinadora regional de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de TBC (DIRESA PIURA), por brindarnos las facilidades del caso para la recolección de datos de ésta investigación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de sus centros de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Fuente de financiamiento

Autofinanciado.

Bibliografía

- Morán E, Lazo Y. Tuberculosis. Rev Cubana Estomatol. 2001; 38(1): 33-51.
- Adamo J, Canteros M, Franco R, Gutiérrez S, López C. La tuberculosis multirresistente a drogas. Situación en la Provincia de Salta. Evolución entre 2006 y 2011. Revista de la facultad de ciencias de la salud Universidad Nacional de Salta. 2012; 2(3): 18-25.
- Fregona G, Cosme B, Moreira C, Bussular J, Dettoni V, Dalcolmo M et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. Rev. Saúde Pública. 2017; 51:1-11.
- Montufar F, Aguilar C, Saldarriaga C, Quiroga A, Builes C, Mesa M, et al. Características clínicas, factores de riesgo y perfil de susceptibilidad de las infecciones por micobacterias documentadas por cultivo, en un Hospital universitario de alta complejidad en Medellín (Colombia). Rev. chil. infectol. 2014; 31(6): 735-742.
- Anduaga-Beramendi A, Maticorena-Quevedo J, Beas R, et al. Factores de riesgo para el abandono del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible en un establecimiento de salud de atención primaria, Lima, Perú. Acta Med Perú. 2016; 33 (1): 21-8.
- Llanos - Zavalaga L, Velásquez-Hurtado J, García P, Gottuzzo E. Tuberculosis y Salud Pública: ¿Derechos individuales o derechos colectivos? Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2012; 29(2):259-64.
- Grández-Urbina J. Perfil de farmacoresistencia del Mycobacterium tuberculosis en pacientes que ingresaron a retratamiento. DIRESA - Callao, 2006-2010. Rev. Fac. med. Hum. 2013; 1 (1): 7-12.
- Cáceres F, Orozco L. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. Biomédica. 2007; 27(4):498-504.
- Del Castillo H, Mendoza-Ticona A, Saravia J, Somocurcio J. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas

- (TB-MDR/XDR) en el Perú: situación y propuestas para su control. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública*. 2009; 26 (3): 380-86.
10. Arráiz N, Bermúdez V, Urdaneta B. Resistencia a drogas en M. Tuberculosis: Bases moleculares. *Archivos Venezolanos de Terapéutica*. 2005; 24 (1): 23-31. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642005000100004&lng=es.
 11. Romero N. Prevalencia percibida de tuberculosis pulmonar en comunidades de la frontera suroriental del Ecuador [tesis grado]. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2015. 63 p.
 12. Ley 30287 de 14 diciembre 2014, de prevención y control de la tuberculosis en el Perú. *Diario oficial El Peruano*. Congreso de la República; 2014. [fecha de acceso 10 diciembre 2017]. URL disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/download/url/ley-de-prevencion-y-control-de-la-tuberculosis-en-el-peru-1176989-1>
 13. Chen J; Iglesias M; Chafloque R. et al. Factores asociados a multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. *Rev cuerpo méd. HNAAA*. 2013; 6(2): 16-9.
 14. Ávalo-Rodríguez A; Imán-Izquierdo F; Virú-Loza A; et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogoresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *AnFacmed*. 2014; 75(3):223-6.
 15. Rodríguez L. Factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en la región la Libertad, Perú. *Rev. Sciendo*. 2012; 15(2):1-7.
 16. Fariás-Curtidor L, Mejía-Bernal C, Osorio-Carmona G, Pérez-Peña L, Preciado-Aponte C. Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogoresistente en Colombia, 2008 a 2011. *Rev. salud pública*. 2016; 18(6): 845-57.
 17. Sagastegui C. Tuberculosis multidrogoresistente en adultos en el distrito el Porvenir – Trujillo. [tesis grado]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2016. 46 p.
 18. Torres J, Sardón V, Soto M, Anicama R, Arroyo H, Munayco C. Conglomerado de casos de tuberculosis multidrogoresistente en un colegio del distrito de Ica, Perú. *Rev. Peru. Med Exp Salud Pública*. 2011; 28(3):497-502.
 19. Martínez-Sanz J, Lago-Gómez M, Rodríguez-Zurita M, Martín-Echevarría E, Torralba M. Diferencias epidemiológicas, clínico-microbiológicas y terapéuticas de la enfermedad tuberculosa en pacientes con infección por VIH y sin ella. *Med Clin (Barc)*. 2017; 150(5):1-4.
 20. Al-Rifai RH, Perason F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187967.
 21. Moodley Y, Govender K. A systematic review of published literature describing factors associated with tuberculosis recurrence in people living with HIV in Africa. *Afr Health Sci*. 2015; 15(4):1239-46.
 22. Frasca K, Cohn J. Integration of HIV and tuberculosis in the community. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014;13(6):534-8.
 23. Maquera-Afaray J, Cárdenas MM, del Valle LG, Mejía CR. Variación temporal del recuento de CD4+ basal al momento diagnóstico de VIH en pacientes adultos en un hospital de la seguridad social de Perú, 1999-2012. *Infectio* 2018; 22(1): 28-32.