

Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en el centro de Perú

Geographical distribution and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in central Peru

Raúl Montalvo-Otivo^{1,2}, María Ramírez-Breña³, Astrid Bruno-Huamán³, Milagros Damián-Mucha³, Stephany Vilchez-Bravo³, Merly Quisurco-Cárdenas³

¹ Universidad Nacional de Centro de Perú - Facultad de Medicina Humana - Huancayo - Perú.

² Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión - Servicio de Infectología - Huancayo - Perú.

³ Universidad Continental - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina Humana - Sociedad Científica Médico Estudiantil Continental (SOCIMEC) - Huancayo - Perú.

Correspondencia: Raúl Montalvo Otivo. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de Centro de Perú. Avenida Mariscal Castilla 3909, Huancayo 12006, oficina: Secretaria de Medicina. Teléfono: +51 064481064, Huancayo. Perú. Correo electrónico: otivo3@hotmail.com.

Resumen

Introducción. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), definida como aquella en la que hay resistencia a isoniacida y rifampicina, representa una seria amenaza para la salud pública, ya que en 2018 se reportaron cerca de medio millón de nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina, de los cuales el 78% tenían TB-MDR. En Perú, 6 personas se enferman de tuberculosis (TB) cada hora y de los 27 000 casos notificados de enfermedad activa por año, el 10% corresponde a TB-MDR. **Objetivo.** Determinar la distribución geográfica de la TB-MDR y los factores de riesgo de esta enfermedad en la región de Junín, ubicada en el centro de Perú.

Materiales y métodos. Estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles que incluyó 3 602 personas con diagnóstico de tuberculosis confirmado con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* entre enero y diciembre de 2016. Los casos fueron los pacientes con diagnóstico de TB-MDR y los controles, los demás pacientes.

Resultados. Se encontró una mayor prevalencia de casos de TB-MDR en la selva central de Perú, zona con alta incidencia de TB. Al realizar el análisis multivariado, se encontraron los siguientes factores de riesgo de multidrogorresistencia: antecedente de tratamiento de la TB (OR: 1.61, IC95%: 1.14-3.26), fracaso del tratamiento previo (OR: 5.84, IC95%: 4.03-8.21) y contacto intradomiciliario con personas con TB-MDR (OR: 91.57, IC95%: 34.56-289.14).

Conclusiones. La distribución geográfica de la TB-MDR es de tipo no heterogéneo con alta incidencia en la selva central. En pacientes con diagnóstico reciente de TB, se debe considerar la posibilidad de TB-MDR si presentan alguno de los factores de riesgo identificados aquí y proceden de alguna zona de alta prevalencia de esta enfermedad.

Palabras clave: Tuberculosis; Tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; Factores de riesgo (DeCS).

Abstract

Introduction: According to the World Health Organization, multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB), defined as TB cases in which there is resistance to rifampicin and isoniazid, is a serious threat for public health, since nearly half million new cases of rifampicin-resistant TB were reported in 2018, of which 78% were MDR TB. In Peru, 6 people fall ill with tuberculosis (TB) every hour and out of the 27 000 active TB cases reported per year, 10% are MDR TB cases.

Objective: To determine the geographical distribution of MDR TB and the risk factors of this disease in the Junín region, located in central Peru.

Materials and methods: Retrospective longitudinal case-control study. The study population consisted of 3 602 people with TB diagnosis confirmed with positive cultures for *M. tuberculosis* between January and December 2016. Cases were made up of patients diagnosed with MDR TB, and the remaining patients were the controls.

Results: A higher prevalence of MDR-TB cases was observed in the central jungle of Peru, an area with a high incidence of TB. After performing the multivariate analysis, the following risks factors for developing multidrug resistance were found: history of TB treatment (OR: 1.61, 95%CI: 1.14-3.26), prior treatment failure (OR: 5.84, 95%CI: 4.03-8.21) and intra-household contact with people with MDR-TB (OR: 91.57, 95%CI: 34.56-289.14).

Conclusions: The geographical distribution of MDR TB is non-heterogeneous and has a high incidence in the central jungle. In the case of patients recently diagnosed with TB, the possibility of MDR TB diagnosis should be considered if they have at least one of the risk factors identified here and come from an area where this disease is highly prevalent.

Keywords: Tuberculosis; Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Risk Factors (MeSH).

Montalvo-Otivo R, Ramírez-Breña M, Bruno-Huamán A, Damián Mucha M, Vilchez-Bravo S, Quisurco-Cárdenas M. Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en el centro de Perú. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):245-50. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71715>

Montalvo-Otivo R, Ramírez-Breña M, Bruno-Huamán A, Damián Mucha M, Vilchez-Bravo S, Quisurco-Cárdenas M. [Geographical distribution and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in central Peru]. Rev. Fac. Med. 2020;68(2):245-50. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71715>.

Introducción

La rifampicina es el fármaco de primera línea más efectivo para el tratamiento de la tuberculosis (TB); sin embargo, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), definida como aquella en la que hay resistencia a isoniacida y rifampicina, representa una seria amenaza para la salud pública, ya que en 2018 se reportaron cerca de medio millón (IC95%: 420 000-560 000) de nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina, de los cuales el 78% tenía TB-MDR.¹ En las Américas, se estima que existen 11 000 personas con TB-MDR y que el 53.6% de los casos se encuentran en Perú y Brasil.² Específicamente en Perú, 6 personas se enferman de tuberculosis (TB) cada hora y de los cerca de 27 000 casos notificados de enfermedad activa por año, el 10% corresponde a TB-MDR.³⁻⁵

Respecto a los factores de riesgo asociados a la TB-MDR, el estudio de Crispín *et al.*⁶ reporta que el 22% de los casos había tenido contacto con otros pacientes con esta enfermedad, lo que coincide con lo registrado por Avalos-Rodríguez *et al.*⁷ quienes además encontraron que la edad mayor a 40 años es un factor protector para la TB-MDR primaria.

A pesar de que la incidencia de la TB disminuye 2% cada año, los casos de TB-MDR se incrementan en forma exponencial,¹ pues la aparición de cepas resistentes ha complicado las actividades de prevención y control. Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar la distribución geográfica de la TB-MDR y los factores de riesgo asociados a esta enfermedad en la región Junín, ubicada en el centro del Perú.

Materiales y métodos

Fuentes de datos

Los datos analizados se recolectaron de dos fuentes, por un lado se consultó la bases de datos de vigilancia de TB del Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú, de donde se tomó la información registrada en la región de Junín entre enero del 2006 y diciembre del 2016; por el otro, se tuvieron en cuenta los registros de pacientes que recibieron tratamiento antituberculoso y fueron notificados por la Dirección Regional de Salud de Junín en el mismo periodo de tiempo.

Procedimiento

En los pacientes con sospecha de TB se debe seguir un protocolo en el cual el primer examen solicitado es el estudio de esputo. Las muestras para este se toman en cada establecimiento de salud y los resultados que presentan baciloscopía positiva se llevan al laboratorio del INS para confirmar el diagnóstico mediante las pruebas microbiológica y de sensibilidad antimicrobiana, según lo establece la norma técnica nacional.⁸

En Perú las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizan mediante el método Löwenstein-Jensen,

pero también existen las pruebas basadas en el método de observación directa (MODS o de Caviedes), el sistema MGIT, la prueba GeneXpert MTB/RIF y la prueba molecular Genotype. Para solicitar estos cultivos, el personal de salud debe llevar la muestra al INS junto con un formulario de datos generales; los resultados se reportan a través de la página web de la entidad (primera base de datos consultada en la presente investigación).

Para iniciar el tratamiento, el médico debe llenar un formulario en el que se consignan los datos sociodemográficos y clínicos del paciente, los cuales son notificados mensualmente a la Dirección Regional de Salud de Junín (segunda base de datos consultada en la presente investigación).

Los pacientes comienzan su tratamiento de forma ambulatoria, pero deben acudir a diario a las instituciones de salud para recibir la medicación por parte del personal encargado (estrategia DOTS plus); si presentan algún tipo de descompensación antes o durante el tratamiento, son internados en el hospital de su jurisdicción hasta alcanzar la mejoría clínica. Los pacientes con TB-MDR o extremadamente resistente (TB-XDR) reciben terapia en el centro hospitalario de su localidad y son evaluados por el comité de expertos en el manejo de esta patología, el cual está conformado por neumólogos, infectólogos, pediatras y psiquiatras. El tratamiento y los exámenes de diagnóstico son gratuitos y se rigen según las recomendaciones de la OMS.⁹

Análisis estadístico

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles que incluyó 3 602 pacientes con diagnóstico de TB confirmado con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* entre enero del 2006 y diciembre del 2016 en la región de Junín (Figura 1). Los casos fueron los pacientes con diagnóstico de TB-MDR y los controles, los demás pacientes con cultivo positivo.

Para estimar la incidencia media anual de TB-MDR por cada 100 000 habitantes se dividió el recuento de casos reportados en las bases de datos consultadas entre la población total de Junín en el periodo de estudio, dato que fue obtenido del censo nacional de 2016.¹⁰ Además de la incidencia general, se estimaron las tasas de incidencia por edad, sexo, casos nuevos, casos previamente tratados y procedencia. En el caso de pacientes que habían tenido dos episodios de TB durante el periodo de estudio, se consideraron como dos casos incidentales debido a que cada caso recurrente se diagnosticó y trató de manera independiente.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de Huancayo mediante el acta No. 028-2017-HRDCQ-DAC del 10 de abril de 2017. Todos los procedimientos siguieron los lineamientos para la investigación en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki.¹¹

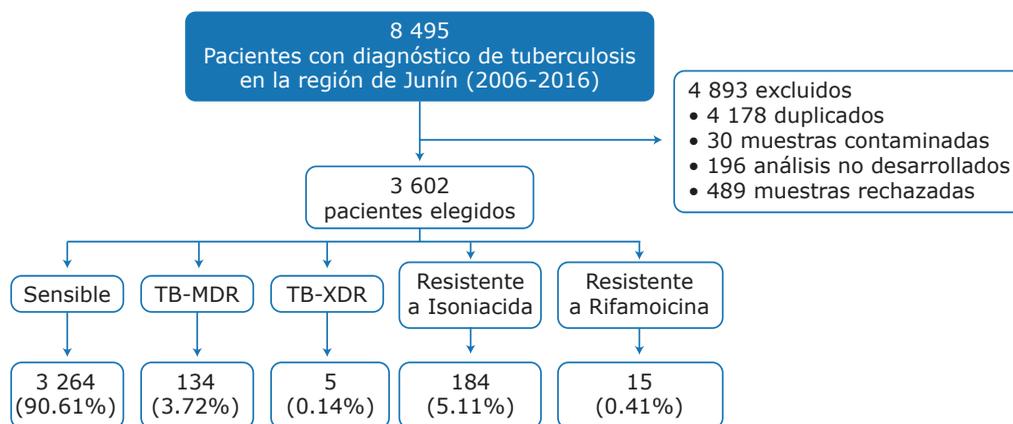


Figura 1. Población de estudio según el tipo de resistencia a fármacos antituberculosos. TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente; TB-XDR: tuberculosis extremadamente resistente. Fuente: Elaboración propia.

Resultados

De los 3 602 pacientes estudiados, 3 264 (90.61%) presentaron TB sensible y 134 (3.72%), TB-MDR; el rango de edad más afectado fue el de 16 a 40 años, y el sexo masculino fue el más predominante en contraer TB. La incidencia de TB-MDR fue mayor en pacientes que habían recibido tratamiento previo (4.71 por cada 100 000

habitantes) que en quienes lo recibían por primera vez (3.61 por cada 100 000 habitantes). El tratamiento fracasó en el 100% de los pacientes con TB-XDR y en el 58.97% de quienes presentaron TB-MDR. El área urbana presentó mayor incidencia de TB-MDR en comparación con la zona rural: 9.83 y 0.48, respectivamente (Tabla 1). En la Tabla 2 se presentan las principales características de los casos de TB registrados según el año.

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados con tuberculosis multidrogorresistente en Junín, Perú, entre enero de 2006 y diciembre de 2016.

Características		Casos notificados de TB sensible (n=3 264)	Casos notificados de TB-MDR (n=134)	Casos notificados de TB-XDR (n=5)	Incidencia de TB-MDR por cada 100 000 habitantes *
Total		3 264 (90.62%)/3 602	134 (3.72%)/3 602	5 (0.0014%)/3 602	8.32
Edad	0-15 años	413 (12.65%)	4 (3.33%)	0	0.18
	16-40 años	1 497 (45.86%)	92 (68.33%)	1 (20%)	5.01
	40-60 años	629 (19.28%)	28 (20.84%)	3 (60%)	1.65
	>60 años	725 (22.21%)	10 (7.50%)	1 (20%)	0.61
Sexo masculino		2034 (62.32%)	96 (71.64%)	4 (80%)	5.94
Casos nuevos		2424 (74.26%)	72 (53.85%)	0	3.61
Casos tratados previamente		840 (25.74%)	62 (46.15%)	5 (100%)	4.71
Casos de fracaso al tratamiento previo		713 (21.85%)	79 (58.97%)	5 (100%)	-
Área rural		1033 (31.65%)	9 (6.72%)	0	0.48
Área urbana		2231 (68.35%)	125 (93.28%)	5 (100%)	9.83

TB: tuberculosis; TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente; TB-XDR: tuberculosis extremadamente resistente.

* Población media de 1 302 269 habitantes.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Distribución de los casos de tuberculosis según año de estudio en la región de Junín, Perú.

Característica	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Promedio	
Total	84	122	208	206	295	371	505	513	459	241	193	290.6	
Edad (media)	30.9	36.3	36.2	35.3	36.2	39.9	37.4	32.4	36.3	39.5	35.4	35.9	
Sexo femenino (%)	48.8	31.9	30.7	38.4	38.6	31.7	31.43	42.7	40.52	34.1	27.3	36.1	
Gestantes (%)	4.5	3.4	3.2	5.3	8.4	4.4	4.8	5.1	3.5	5.1	3.9	4.7	
VIH (%)	1.1	0.8	1.9	2.5	2.1	2.6	4.1	3.7	4.9	5.3	5.9	3.6	
MDR (%)	0	0	8.09	16.9	10.3	12.5	10.3	12.5	11.1	13.2	11.4	9.7	
XDR (n)	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0.5	
Monoresistencia (n(%))	Isoniacida	9 (10.7)	31 (25.4)	28 (13.4)	16 (7.6)	23 (7.8)	24 (6.5)	12 (2.4)	8 (1.6)	6 (1.3)	13 (5.4)	4 (2.1)	7.6
	Rifampicina	3 (3.6)	0 (0)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	1.9
	Etambutol	2 (2.4)	5 (4.1)	7 (3.4)	12 (0.6)	5 (1.7)	7 (1.9)	10 (3.8)	10 (1.9)	8 (1.7)	11 (4.6)	8 (4.2)	4.8
	Pirazinamida	0 (0)	4 (3.3)	6 (2.8)	8 (3.9)	4 (1.4)	12 (3.2)	12 (2.4)	8 (1.6)	5 (1.1)	5 (1.2)	7 (3.6)	2.2

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; TB-MDR: tuberculosis multidrogosensible; TB-XDR: tuberculosis extremadamente resistente.

Fuente: Elaboración propia.

Al estudiar la distribución geográfica de la TB y evaluar la procedencia de los pacientes con TB-MDR y TB-XDR, se encontró mayor prevalencia en la ciudad de Satipo, que corresponde a la selva central del Perú y es una zona con alta incidencia de esta enfermedad.

En el análisis obtenido mediante regresión logística, las variables que presentaron riesgo de desarrollar multidrogosensibilidad fueron antecedente de tratamiento para TB, fracaso del tratamiento previo y contacto intradomiciliario con personas con TB-MDR; la edad mayor a 40 años fue un factor protector (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo para el diagnóstico de tuberculosis multidrogosensible en la región centro del Perú. 2006-2016.

Variable	OR crudo *	IC95%	OR multivariado †	IC 95%
Sexo masculino	1.50	1.03-2.19	1.24	0.93-2.30
Edad >40 años	0.62	0.42-0.92	0.61	0.41-0.90
Vivir en área urbana	2.99	0.91-4.32	-	-
Haber sido tratado previamente	2.47	1.56-3.91	1.61	1.14-3.26
Que el tratamiento previo hubiera fracasado	4.77	3.01-7.54	5.84	4.03-8.21
Tener contacto con personas con TBC-MDR	87.83	27.25-283.08	91.57	34.56-289.14

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

* Odds ratio obtenido de la relación independiente de las variables sin ajustar con otros factores

† Odds ratio obtenido mediante regresión logística del modelo multivariado.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Los resultados evidencian que, del total de pacientes con TB, cerca del 4% correspondió a TB-MDR, siendo más frecuente en personas menores de 40 años, con antecedente de TB, con algún fracaso previo al tratamiento antituberculoso y con contacto intradomiciliario con alguna persona con TB-MDR.

La mayoría (71.3%) de los paciente con TB-MDR correspondieron al sexo masculino, lo que concuerda con los estudios de Suárez-García *et al.*¹² en Madrid (España), Velásquez *et al.*¹³ en Perú, Mulu *et al.*¹⁴ en África y Ricks

*et al.*¹⁵ en Namibia, cuyos porcentajes de hombres afectados fueron 76.7%, 65.6%, 57.5% y 56%, respectivamente.

La literatura registra que la tasa de TB es más alta entre los hombres jóvenes.^{16,17} En el presente estudio, el 68.32% de los pacientes con TB-MDR tuvieron edades entre los 16 y los 40 años, lo que coincide con lo reportado por Mulu *et al.*¹⁴ en África.

Por otro lado, se evidenció que tener más de 40 años es un factor protector contra la TB-MDR, similar a lo registrado por Avalos-Rodríguez *et al.*⁷ en pacientes de Callao, Perú, pero contrario a lo reportado por Suárez-García *et al.* en Madrid, España,¹² quienes manifiestan que

tener edades entre 45 y 64 años se relaciona fuertemente con presentar esta enfermedad.

De igual forma, se evidenció que los pacientes con antecedente de tratamiento antituberculoso fueron 1.2 veces más propensos a contraer la variedad multidrogorresistente que quienes se contagiaron por primera vez. Al respecto, Torres-Chang *et al.*¹⁸ reportaron que 8 de cada 10 de estos pacientes adquirieron TB-MDR y en los estudios de Faustini *et al.*¹⁹ y Suárez-García *et al.*¹² el riesgo de contagio fue 10.2 (RR:10,2; $p=0.001$) y 3.4 (OR:3.4; $p=0.003$) veces mayor, respectivamente. Sin embargo, también se observó que el 53.9% de los casos notificados de TB-MDR ingresaron como nuevos, es decir sin diagnóstico o tratamiento previo, lo que llevó a pensar que el bacilo resistente circula en el medio ambiente con capacidad de infectar a la población sana sin antecedentes de tratamiento previo.

Todos los pacientes con TB-XDR fallecieron y la mortalidad por TB-MDR fue del 58.9%, lo que coincide con lo reportado por la OMS,¹ quien afirma que el porcentaje de fracaso al tratamiento de TB-MDR a nivel mundial es del 54%. También se encontró que la presencia de alguna comorbilidad crónica incrementa el riesgo de fallecer por TB, tal como lo reportan Montalvo *et al.*²⁰

Crispín *et al.*⁶, en un estudio similar, encontraron que el 36% de los casos habían fracasado al tratamiento previo con esquema uno (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) y que este factor estuvo asociado con TB-MDR. Al respecto, Suárez-García *et al.*¹² mencionan que el fracaso al tratamiento antituberculoso es uno de los factores predictores más fuertes para tener la variedad multidrogorresistente.

En el presente estudio se evidenció que quienes tenían contacto intradomiciliario con un paciente con TB-MDR tuvieron 91.6 veces más riesgo de contagiarse. Al respecto, Crispín *et al.*⁶ reportaron que el 22% de los casos estudiados de TB-MDR tuvieron contacto previo con pacientes con esta enfermedad y que este resultó un factor de riesgo para contagiarse; de igual forma, Según Torres-Chang *et al.*¹⁸ y Chen *et al.*²¹ el riesgo de contagio es 21 y 2 veces mayor, respectivamente, cuando existe contacto con una persona con este tipo de TB.

La distribución geográfica de la TB-MDR no es heterogénea, pero fue posible identificar una alta incidencia en la selva central peruana (Figura 2); esta identificación es importante porque permitirá asignar recursos y dirigir estudios a estas zonas, lo que a su vez reducirá el número de casos de TB-MDR.²²

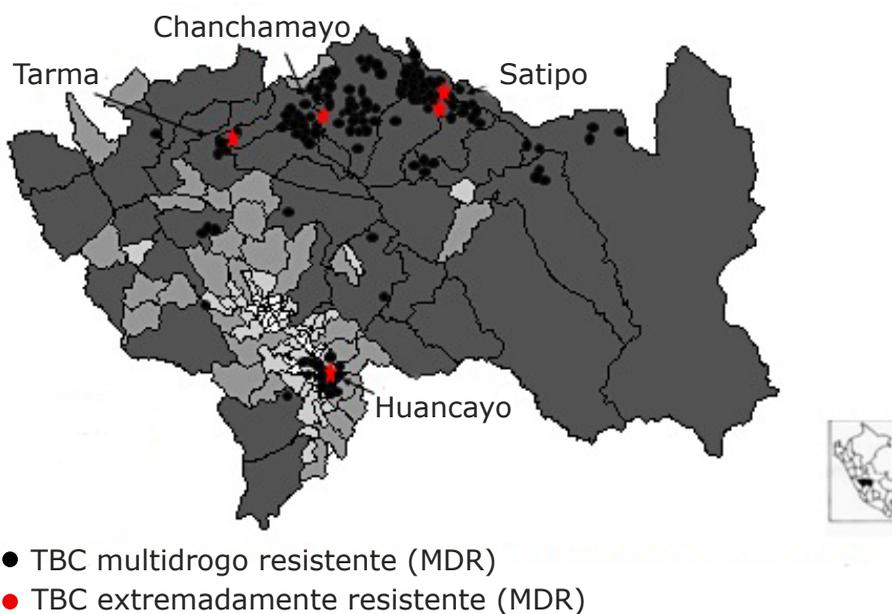


Figura 2. Distribución espacial de la tuberculosis multidrogorresistente en la región Junín, Perú.
Fuente: Elaboración propia.

Conclusión

La distribución geográfica de la TB-MDR en el centro del Perú es de tipo no heterogéneo con alta incidencia en la selva central. En pacientes con diagnóstico reciente de TB, se debe considerar la posibilidad de TB-MDR si proceden de alguna zona de alta prevalencia de la enfermedad y si presentan alguno de los factores de riesgo identificados (antecedente de tratamiento de la TB, fracaso de tratamiento previo y contacto intradomiciliario con personas con TB-MDR).

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la licenciada Eva Meza Inga, coordinadora regional de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis en Junín, por su apoyo en la elaboración del artículo.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2019. Ginebra: WHO; 2019 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://bit.ly/2X6a4Lz>.

2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Tuberculosis en las Américas 2018. Washington D.C.: OPS; 2018 [cited 2020 May 18]. Available from: <https://bit.ly/2LIaJNG>.
3. Del Castillo H, Mendoza-Ticona A, Saravia JC, Somocurcio JG. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas (TB-MDR/XDR) en el Perú: Situación y propuestas para su control. *Rev Peru Med Exp salud pública*. 2009;26(3):380-6.
4. Perú. Ministerio de Salud Pública de Perú (MINSA). Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción). Lima: MINSA; 2017 [cited 2020 May 18]. Disponible en: <https://bit.ly/2LBhpgI>.
5. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2017;34(2):299-310.
6. Crispín V, Roque M, Salazar ME, Ruiz JR, Ortiz J, Almonacid A, *et al*. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogo-resistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006-2008. *Ciencia e Investigación*. 2012;15(1):25-9.
7. Avalos-Rodríguez AC, Imán-Izquierdo FJC, Virú-Loza MA, Cabrera-Rivero J, Zárate-Robles AE, Meza-Monterrey MC, *et al*. Factores asociados a tuberculosis multidrogo-resistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *An Fac Med*. 2014;75(3):233-6. <http://doi.org/dpx2>.
8. Perú. Ministerio de Salud (MINSA). Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima: MINSA; 2013 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://bit.ly/3b6ZwAW>.
9. World Health Organization (WHO). Treatment of drug-resistant tuberculosis. In: *Treatment of Tuberculosis: Guidelines*. Washington D.C.: WHO; 2010 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://bit.ly/2vxNHF2>.
10. Perú. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Línea de base de los principales indicadores disponible de los objetivos de desarrollo sostenible (ODS). Lima: INEI; 2017 [cited 2020 May 18]. Available from: <https://bit.ly/2yigFdu>.
11. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013.
12. Suárez-García I, Rodríguez-Blanco A, Vidal-Pérez JL, García-Viejo MA, Jaras-Hernández MJ, López O, *et al*. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(4):325-30. <http://doi.org/crr48c>.
13. Velásquez GE, Yagui M, Cegielski JP, Asencios L, Bayona J, Bonilla C, *et al*. Targeted Drug-Resistance Testing Strategy for Multidrug-Resistant tuberculosis detection, Lima, Peru, 2005-2008. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(3):432-40. <http://doi.org/cqx69j>.
14. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *Afr Health Sci*. 2015;15(2):368-77. <http://doi.org/c8nh>.
15. Ricks PM, Mavhunga F, Modi S, Indongo R, Zezai A, Lambert LA, *et al*. Characteristics of multidrug-resistant tuberculosis in Namibia. *BMC Infect Dis*. 2012;12:2-8.
16. Perú. Ministerio de salud (MINSA). Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015. Lima: MINSA; 2016. Available from: <https://bit.ly/2Wnydi0>.
17. Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125(3 Pt 2):8-15. Available from: <https://bit.ly/2UhSX7Q>.
18. Torres-Chang J, Franco-Kuroki ML, Franco-Fajardo H, Zapata-Ortega R. Factores de riesgo en la aparición de multidrogo pulmonar. *Rev méd panacea*. 2014;4(2):31-5.
19. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61(2):158-63. <http://doi.org/bgrmmn>.
20. Montalvo R, Bernabe-Ortiz A, Kirwan D, Gilman RH. Bioimpedance markers and tuberculosis outcome among HIV-infected patients. *Afr J Infect Dis*. 2018;12(2):47-54. <http://doi.org/c8nj>.
21. Chen J, Iglesias M, Chafloque R, Herrera L, Quiñones-Tafur M, Aguilar I, *et al*. Factores asociados a multidrogo-resistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. *Rev. cuerpo méd. HNAAA*. 2013;6(2):16-9.
22. Basu S, Stuckler D, McKee M. Addressing institutional amplifiers in the dynamics and control of tuberculosis epidemics. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(1):30-7. <http://doi.org/bkd5vp>.