



EVALUACIÓN DE LOS PATRONES DE FARMACORRESISTENCIA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA, PERÚ DURANTE 2022

ASSESSMENT OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DRUG-RESISTANCE PATTERNS IN A PUBLIC HOSPITAL OF LIMA, PERU DURING 2022

Jorge R Mosqueira ¹, María Angélica Paredes Moreno ², Julio César Layseca Ortiz ³, Nancy Victoria Mogrovejo Olivera ⁴, Alvaro Oyarce-Calderón ⁵

RESUMEN

Antecedentes: La tuberculosis es un problema de salud pública considerado la principal causa mundial de muerte por una enfermedad infecciosa entre los adultos. El diagnóstico suele ser difícil y se basa en hallazgos clínicos, epidemiológicos, radiológicos, bacteriológicos, histológicos y bioquímicos. El diagnóstico oportuno, la identificación del perfil de susceptibilidad y el cumplimiento del seguimiento son importantes para permitir un tratamiento más eficaz y evitar formas graves de la enfermedad. **Objetivo:** Describir los patrones de resistencia de Mycobacterium tuberculosis identificados en el período del año 2022 en el Hospital María Auxiliadora. **Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional, transversal, de pacientes diagnosticados de tuberculosis durante todo el año 2022 en el Centro de Excelencia en Tuberculosis (COE-TB), división del servicio de medicina respiratoria del Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú. Los datos fueron recolectados de las historias clínicas que luego fueron incluidas para el análisis estadístico. Las características clínicas y demográficas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para evaluar la asociación entre el perfil de sensibilidad de la tuberculosis y las variables independientes se utilizó la prueba de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. **Resultados:** Se incluyeron en el presente estudio 261 historias clínicas. El grupo de edad más frecuente fue el de 17-59 años, la mayoría eran varones (62,1%) y el 15,7% eran recidivantes, según lo establecido en la norma técnica nacional. Del total, el 89,7% eran sensibles a fármacos de primera línea; el 6,1% de los pacientes eran multirresistentes (MDR), y el 0,8% presentaban resistencia extensiva a fármacos (XDR); asimismo, el 0,8% y el 2,7% presentaban resistencia sólo para rifampicina y resistencia sólo para isoniazida respectivamente. La infección por VIH se detectó en el 14,2%. La forma más frecuente de tuberculosis fue la pulmonar (49%), seguida de la tuberculosis pleural (21,8%). **Conclusiones:** La tuberculosis es una afección mundial cuyos patrones de farmacorresistencia continúan evolucionando. Sin embargo, en nuestro hospital, un centro de referencia del sur del Perú, la mayoría de los pacientes con TB siguen siendo sensibles a los fármacos de primera línea. Sólo se encontró una pequeña cantidad de pacientes MDR y XDR. Además, la presentación clínica más frecuente fue la tuberculosis pulmonar seguida de la pleural.

Palabras clave: Tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; Farmacorresistencia; Infecciones. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Background: Tuberculosis is a public health problem considered to be the world's leading cause of death from an infectious disease among adults. Diagnosis is often challenging and is based on clinical, epidemiological, radiological, bacteriological, histological and biochemical findings. Timely diagnosis, identification of the susceptibility profile and follow-up compliance is important to enable more effective treatment and avoid severe forms of the disease. **Objective:** Describe the resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis identified in the period of the year 2022 at Hospital María Auxiliadora. **Material and Methods:** This is an observational, cross-sectional study of patients diagnosed with tuberculosis throughout the year 2022 in the Tuberculosis Center of Excellence (TB COE), division of the respiratory medicine department at the Hospital María Auxiliadora, Lima, Peru. Data was collected from the medical records which was then included for the statistical analysis. The clinical and demographic characteristics were described by absolute frequencies and percentages. Chi-square test and Fisher's exact test were used to evaluate the association between the sensitivity profile of tuberculosis and the independent variables. A p -value < 0.05 was considered as statistically significant. **Results:** A total of 261 medical records were included in the present study. The most frequent age group was 17-59 years old, the majority were male (62.1%) and 15.7% were relapses, as established on national technical standard. Of the total, 89.7% were sensitive to first line drugs; 6.1% of the patients were multidrug-resistant (MDR), and 0.8% presented extensively drug-resistance (XDR); likewise, 0.8% and 2.7% presented resistance for rifampicin only and resistance for isoniazid only respectively. HIV infection was found at 14.2%. The most common form of tuberculosis was pulmonary (49%) followed by pleural tuberculosis (21.8%). **Conclusion:** Tuberculosis is a worldwide condition whose drug-resistance patterns continue evolving. However, in our hospital, a southern Peru reference Center, most TB patients are still sensitive to first line drugs. Only a small amount of MDR and XDR patients were found. Moreover, the most common clinical presentation was pulmonary followed by pleural tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; Drug Resistance; Infections. (Source: MESH-NLM)

¹ Profesor adjunto del Departamento de Medicina Interna, Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú.

² Jefe del Servicio de Medicina Respiratoria, Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú

³ Residente de Medicina Interna del Departamento de Medicina Interna, Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú

⁴ Médico, Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina Humana, Lima, Perú.

⁵ Médico, Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana, Carrera de Medicina Humana, Lima, Perú

Citar como: Mosqueira JR, Paredes Moreno MA, Layseca Ortiz JC, Mogrovejo Olivera NV, Oyarce-Calderón A. Evaluación de los patrones de farmacorresistencia de mycobacterium tuberculosis en un hospital público de Lima, Perú durante 2022. Rev Fac Med Hum. 2023;23(3):79-91. doi 10.25176/RFMH.v23i3.5815

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

La infección por tuberculosis (TB) sigue siendo un problema de salud pública mundial en el que sus cifras de incidencia y mortalidad han ido disminuyendo en la última década, aparentemente no lo suficientemente rápido para los objetivos fijados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾. Durante 2021, se registró un aumento del 4,5% en la incidencia mundial de la tuberculosis en comparación con el año anterior, en el que se infectaron 10,6 millones de personas y se evidenció una tasa de mortalidad de 20 por cada 100 000 habitantes⁽¹⁾. Una de las principales causas posibles del aumento del número de casos, es el impacto de la pandemia de COVID-19 en los sistemas de salud que no están preparados para una crisis de esta magnitud, lo que se refleja en la falta de servicios relacionados con la TB⁽²⁾.

En cuanto a América Latina, hay que tener en cuenta otros aspectos como las crisis políticas, económicas y sociales en curso, un retroceso en la reducción de la pobreza, además de las crecientes tasas de personas sin hogar y de presos^(3,4) que se refleja en dos países sudamericanos con una posición en las tres listas mundiales de países con alta carga de TB⁽⁵⁾. Brasil es el único país sudamericano incluido en dos de ellas, tanto en la lista de TB de alta carga como en la de TB asociada alVIH. Además, Perú es el otro país sudamericano que se ha ganado un puesto en la tercera, la lista de TB multirresistente (MDR)/resistente a la rifampicina (RR)⁽⁶⁾, que no deja de ser preocupante en todos los aspectos para el control de la enfermedad. Cabe mencionar que siguiendo la tendencia mundial, Perú también experimentó un incremento de 5.1% en la incidencia de TB entre los años mencionados.

Junto con el aumento de las cifras de infecciones y muertes por tuberculosis, la tuberculosis farmacorresistente sigue siendo un problema creciente. Como reflejo del aumento constante de estos casos, varios factores desempeñan un papel fundamental en el riesgo de desarrollar TB farmacorresistente, entre ellos los demográficos y socioeconómicos, como las enfermedades psiquiátricas, el alcoholismo o la drogadicción, la falta de vivienda, las comorbilidades y las edades comprendidas entre los 18 y los 45 años⁽⁷⁾. Por otro lado, pero aún interrelacionado, el historial de tratamiento previo se ha asociado más fuertemente⁽⁸⁾ con sus diferentes escenarios que van desde el tratamiento inadecuado para situaciones específicas, como en la

elección errónea de nuevos fármacos para un tratamiento sin éxito, el alta de pacientes aún infectados, los casos de resistencia subyacente no detectada y la no adherencia, a la predisposición genética debido a mutaciones permanentes o temporales en la bomba de eflujo, el catabolismo del propionato, la codificación de la glicerol quinasa genes asociados, por nombrar algunos⁽⁹⁾. Cabe mencionar que *Mycobacterium* se reveló como una de las bacterias resistentes a múltiples antibióticos (MAR) más importantes, con la presencia de 14 genes MAR⁽¹⁰⁾.

El desarrollo de diferentes patrones de farmacorresistencia tiene un impacto social y económico, ya que requiere un régimen de tratamiento prolongado y más costoso que implica la inversión en más recursos e infraestructura, de los que se carece en el contexto de los países de bajos ingresos⁽¹¹⁾ debido a la escasa inversión del gobierno en cantidad o calidad junto con diferentes factores sociales⁽¹²⁾. Esto causa un gran impacto en la morbilidad y mortalidad especialmente en comunidades vulnerables para el acceso a los servicios de salud en general⁽¹¹⁾. A partir de este estudio describimos los patrones de farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis* identificados en el periodo del año 2022 en nuestra localidad y compararlos con los existentes en otras realidades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

El presente estudio tuvo un diseño observacional, transversal. La población estuvo constituida por pacientes de cualquier edad diagnosticados de tuberculosis con afectación de cualquier órgano a lo largo del año 2022, en el que se realizó el seguimiento de su tratamiento por el Hospital María Auxiliadora. Fueron excluidos del estudio los pacientes con datos clínico-epidemiológicos incompletos y aquellos sin prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos.

Recogida de datos y criterios de valoración

Los datos se recogieron de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en cualquiera de sus formas clínicas que iniciaron un esquema de tratamiento antituberculoso durante el periodo del 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre del mismo año, las cuales fueron proporcionadas por el registro del Centro de Excelencia en Tuberculosis (COE TB), área del hospital encargada del seguimiento de



estos pacientes que pertenece al Servicio de Neumología del Hospital María Auxiliadora. Además, los resultados de los perfiles de sensibilidad a fármacos antituberculosos de estos pacientes también se tomaron del sistema de información NetLab del Instituto Nacional de Salud. Se excluyeron las historias clínicas que no tenían perfil de sensibilidad u otros datos clínico-epidemiológicos registrados.

Declaraciones éticas

Se siguieron las normas éticas internacionales para la investigación biomédica con seres humanos, presentes en la Declaración de Helsinki. No fue necesario el consentimiento informado, ya que sólo se obtuvo y evaluó información específica de las historias clínicas. Todos los datos se manejaron con total confidencialidad y se utilizaron únicamente con fines de investigación. Por último, el manuscrito final se publicará en una revista indexada en Scopus y PubMed. No se proporcionó apoyo financiero para este estudio.

Análisis estadístico

Se generó una base de datos en Microsoft Excel® v.2010 (Microsoft Corporation, CA,EE.UU.) que luego se

exportó al programa estadístico STATA versión 15.0 (StataCorpLP, TX, EE.UU.) para llevar a cabo el análisis estadístico. Todas las variables fueron reportadas en frecuencias absolutas y porcentajes ya que todas eran categóricas, incluyendo la edad que luego fue categorizada antes del análisis. Por otra parte, se realizó un análisis bivalente, para indicar la significación entre la sensibilidad y algún grado de resistencia, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher según la evaluación de los supuestos basada en los valores esperados. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se revisaron 294 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis en todas sus formas clínicas, de las cuales se excluyeron 18 por tener datos clínico-epidemiológico-radiológicos incompletos, además de 15 historias clínicas que no contaban con datos de perfil de sensibilidad en el sistema de información NetLab del Instituto Nacional de Salud; finalmente, se incluyeron 261 pacientes para el análisis estadístico (Figura 1).

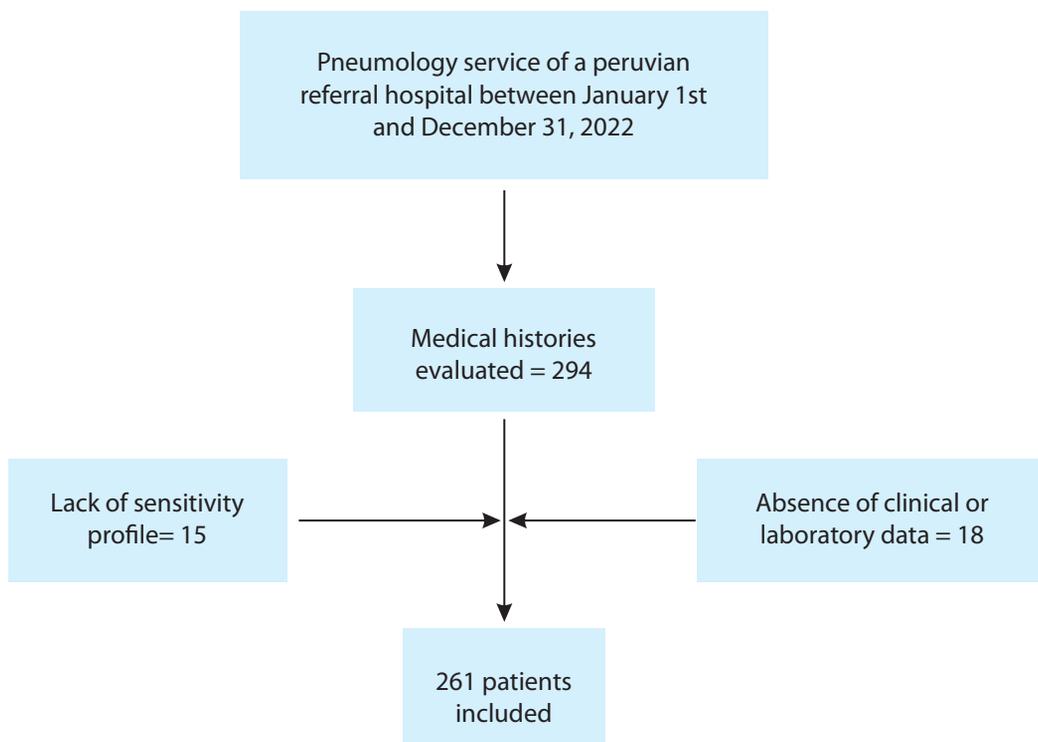


Figura 1. Diagrama de flujo

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes diagnosticados de tuberculosis.

TUBERCULOSIS N=261		
EDAD	Frecuencia	%
0-5 años	1	0.38
6-11 años	5	1.92
12-18 años	12	4.6
19-26 años	37	14.18
27-59 años	160	61.3
>60 años	46	17.62
SEXO	Frecuencia	%
Femenino	99	37.93
Masculino	162	62.07
NACIONALIDAD	Frecuencia	%
Peruano	253	96.93
Venezuela	8	3.07
CRITERIOS	Frecuencia	%
Bacteriológico	129	49.43
Clínico/Epidemiológico/Radiológico	73	27.97
Histopatológico	43	16.48
Bioquímica	16	6.13
PRUEBA DX	Frecuencia	%
Genotipo	125	47.89
Genexpert	128	49.04
MODS	8	3.07
PERFIL DE SENSIBILIDAD	Frecuencia	%
Sensible	234	89.66
Mono resistente a la rifampicina	2	0.77
Mono resistente a la isoniazida	7	2.68
MDR-TB	16	6.13
XDR-TB	2	0.77
CONDICIÓN DE ADMISIÓN	Frecuencia	%
Nunca tratado	217	83.14
Recaída	41	15.71
Reanudación del abandono	3	1.15
COMORBIDIDADES	Frecuencia	%
Inmunosupresión del VIH	37	14.18
Inmunosupresión no VIH	30	11.5
Otras comorbilidades	5	1.91
Hábitos poco saludables	18	6.89



Ninguno	171	65.52
HÁBITOS POCO SALUDABLES	Frecuencia	%
Alcohol	8	6.13
Fumar	1	0.38
Consumidores de drogas	12	4.6
Ninguno	240	91.95
FACTOR DE RIESGO	Frecuencia	%
Ninguno	206	78.93
Contactos con tuberculosis activa	50	19.16
Contacto MDR	3	1.15
Personal sanitario	2	0.77

MODS: Observación microscópica de la sensibilidad a los medicamentos; MDR: Tuberculosis multirresistente; XDR: tuberculosis extremadamente farmacorresistente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Como se recoge en la tabla 1, el grupo de edad más frecuente fue el de 27-59 años y la mayoría eran varones (62,1%). Entre los criterios diagnósticos de ingreso de los pacientes, el más frecuente fue el bacteriológico (49,4%), seguido del clínico/epidemiológico/radiológico (27,97%), histopatológico (16,5%) y bioquímico (6,13%). Los estudios de perfil de sensibilidad sobre los fármacos antituberculosos obtenidos se realizaron con las pruebas diagnósticas Genotipo (47,9%), Genexpert (49%), MODS (3,1%). De los 261 pacientes evaluados, el 89,66% eran sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea; el 6,13% eran TB-MDR, y el 0,77% presentaban resistencia a TB-XDR; asimismo, el 0,77% y el 2,68% presentaban monorresistencia a rifampicina e isoniazida respectivamente.

En cuanto a la condición de ingreso, 83.14% fueron considerados como pacientes nuevos, esto significa que nunca han recibido tratamiento para la infección tuberculosa; 15.71% presentaron recaída, definida por la norma técnica peruana como la presentación de un nuevo diagnóstico de tuberculosis 6 meses después del último diagnóstico; y 1.15% ingresaron como pacientes que reiniciaron su tratamiento después de no recibirlo

por 30 días o más, según lo establecido en el documento antes mencionado. La mayoría de los pacientes no presentaban comorbilidades (65,52%), aunque el 14,18% tenían diagnóstico de VIH, el 11,5% pacientes presentaban otra enfermedad que condicionaba inmunosupresión (diabetes mellitus, embarazo, tratamiento con corticoides y enfermedad renal crónica), el 1,91% tenían otra enfermedad que no condicionaba inmunosupresión (antecedentes de hipertensión arterial, ictus, enfermedad de Parkinson, bulimia, gota, infección por virus del papiloma humano), el 6,89% pacientes tenían hábitos no saludables.

Respecto a los últimos, se observó que el 6,13% de los pacientes consumía alcohol, el 4,6% era consumidor de drogas, el 0,38% tenía antecedentes de tabaquismo y el 91,95% no tenía hábitos nocivos. En relación con los factores de riesgo, se tuvieron en cuenta los pacientes que habían tenido contacto con tuberculosis activa (19,16%), los pacientes con contacto MDR (1,15%), los trabajadores sanitarios (0,77%) y los pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo (78,93%).

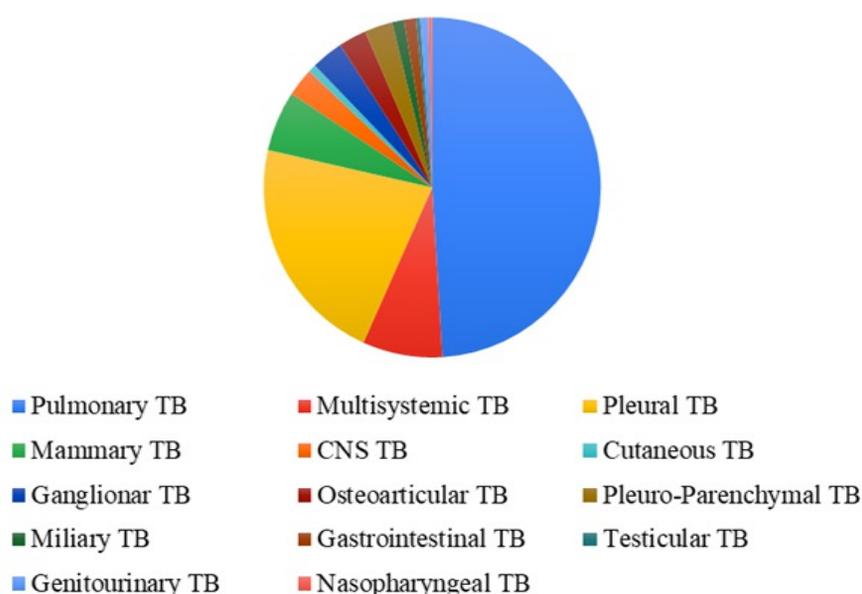


Figura 2. Distribución de las formas clínicas de tuberculosis

En la figura 2 se muestra la distribución de las formas clínicas de tuberculosis. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de tuberculosis pulmonar (49,04%), seguida de tuberculosis pleural (21,84%). Se observó que el 7,66% estaban diagnosticados de tuberculosis multisistémica, el 5,75% de tuberculosis mamaria, el 3,07% de tuberculosis ganglionar, la

tuberculosis del sistema nervioso central, osteoarticular y pleuroparenquimatosa representaban cada una el 2,68% de la población; las formas miliar y gastrointestinal constituían cada una el 1,15% de la población; los casos de tuberculosis genitourinaria y cutánea ascendían cada uno al 0,77% y, por último, sólo el 0,38% presentaban tuberculosis nasofaríngea.

Tabla 2. Análisis bivariado entre las características de la población y los casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

	POBLACIÓN TOTAL	EXTRAPULMONAR		VALOR P
		PULMONAR	NAR	
	n = 261 (100%)	n = 127 (48.66%)	n = 134 (51.32%)	
EDAD				
0-5	1 (0.38)	1 (0.79)	0 (0)	
6-11	5 (1.92)	4 (3.15)	1 (0.75)	
12-18	12 (4.6)	4 (3.15)	8 (5.97)	
19-26	37 (14.18)	18 (14.17)	19 (14.18)	
27-59	160 (61.3)	72 (56.69)	88 (65.67)	
>60	46 (17.62)	28 (22.05)	18 (13.43)	0.158
SEXO				
Femenino	99 (37.93)	49 (38.58)	50 (37.31)	0.833



Masculino	162 (62.07)	78 (61.42)	84 (62.69)	
NACIONALIDAD				
Peruano	253 (96.93)	125 (98.43)	128 (95.52)	
Venezuela	8 (3.07)	2 (1.57)	6 (4.48)	0.174
CRITERIOS				
Bacteriológico	129 (49.43)	95 (74.8)	34 (25.37)	
Clínico/Epidemiológico/Radiológico	73 (27.97)	29 (22.83)	44 (32.84)	
Histopatológico	43 (16.48)	2 (1.57)	41 (30.6)	
Bioquímica	16 (6.13)	1 (0.79)	15 (11.19)	<0.001
PRUEBA DX				
Genotipo	125 (47.89)	88 (69.29)	37 (27.61)	
Genexpert	128 (49.04)	38 (29.92)	90 (67.16)	
MODS	8 (3.07)	1 (0.79)	7 (5.22)	<0.001
PERFIL DE SENSIBILIDAD				
Sensible	234 (89.66)	108 (85.04)	126 (94,03)	
Mono resistente a la rifampicina	2 (0.77)	2 (1.57)	0 (0)	
Mono resistente a la isoniazida	7 (2.68)	4 (3.15)	3 (2.24)	
TB MDR	16 (6.13)	12 (9.45)	4 (2.99)	
TB XDR	2 (0.77)	1 (0.79)	1 (0.75)	0.074
CONDICIÓN DE ADMISIÓN				
Nunca tratado	217 (83.14)	96 (75.59)	121 (90.3)	
Recaída	41 (15.71)	29 (22.83)	12 (8.96)	
Reanudación del abandono	3 (1.15)	2 (1.57)	1 (0.75)	0.003
COMORBIDIDADES				
Inmunosupresión del VIH	37 (14.18)	19 (14.96)	18 (13.43)	0.724
Inmunosupresión no VIH	30 (11.5)	17 (13.39)	13 (9.7)	0,289
Otras comorbilidades	5 (1.91)	2 (1.57)	3 (2.24)	0.488
Hábitos poco saludables	18 (6.89)	12 (9.45)	6 (4.48)	0.113
Ninguno	171 (65.52)	79 (62.2)	93 (69.4)	0.318
HÁBITOS POCO SALUDABLES				
Alcohol	8 (6.13)	7 (5,51)	1 (0,75)	0.026
Fumar	1 (0,38)	1 (0,79)	0 (0)	0.303
Consumidores de drogas	12 (4,6)	7 (5,51)	5 (3,73)	0.492
Ninguno	240 (91,95)	114 (89,76)	126 (94,03)	0.113
FACTOR DE RIESGO				
Ninguno	206 (78,93)	96 (75,59)	110 (82,09)	
Contactos con TB activa	50 (19,16)	28 (22,05)	22 (16,42)	
Contacto MDR	3 (1,15)	2 (1,57)	1 (0,75)	
Personal sanitario	2 (0,77)	1 (0,79)	1 (0,75)	0.641

MODS: Observación microscópica de la sensibilidad a los fármacos; MDR: Tuberculosis multirresistente; XDR: Tuberculosis extremadamente farmacorresistente; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

La tabla 2 indica que el 65,67% de los pacientes con edades comprendidas entre 27 y 59 años fueron diagnosticados de tuberculosis extrapulmonar. Asimismo, el 62,69% de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar eran varones. Se obtuvo un valor p significativo al evaluar las variables de criterios diagnósticos, estado de ingreso y tipo de prueba diagnóstica utilizada para el perfil de sensibilidad. La

mayoría de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar nunca habían sido tratados (90,30%). En cuanto al perfil de sensibilidad, el 94,03% de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar fueron sensibles a los fármacos de primera línea; por el contrario, los pacientes con tuberculosis pulmonar presentaron más casos de tuberculosis MDR (9,45%).

Tabla 3. Datos demográficos según el patrón de susceptibilidad a fármacos.

	TUBERCULOSIS					VALOR P
	SENSIBLE	R RESISTENTE	H RESISTENTE	MDR	XDR	
	n = 234 (89,66%)	n = 2 (0,77%)	n = 7 (2,68%)	n = 16 (6,13%)	n = 2 (0,77%)	p
EDAD						
0-5	1 (0,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,005
6-11	4 (1,71)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
12-18	12 (5,13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
19-26	34 (14,53)	0 (0)	0 (0)	3 (18,75)	0 (0)	
27-59	144 (61,54)	0 (0)	6 (85,71)	10 (62,5)	0 (0)	
>60	39 (16,67)	1 (50)	1 (14,29)	3 (18,75)	2 (100)	
GÉNERO						
Femenino	92 (39,32)	1 (50)	0 (0)	6 (37,5)	0 (0)	0,213
Masculino	142 (60,68)	1 (50)	7 (100)	10 (62,5)	2 (100)	
NACIONALIDAD						
Peruano	227 (97,01)	2 (100)	6 (85,71)	16 (100)	2 (100)	0,462
Venezuela	7 (2,99)	0 (0)	1 (14,29)	0 (0)	0 (0)	
FORMA CLÍNICA DE LA TB						
Tuberculosis pulmonar	108 (46,15)	2 (100)	4 (57,14)	12 (75)	2 (100)	0,544
TB multisistémica	19 (8,12)	0 (0)	0 (0)	1 (6,25)	0 (0%)	
Tuberculosis pleural	56 (23,93)	0 (0)	0 (0)	1 (6,25)	0 (0)	
Tuberculosis mamaria	15 (6,41)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TB SNC	7 (2,99)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TB cutánea	2 (0,85)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tuberculosis ganglionar	6 (2,56)	0 (0)	1 (14,29)	1 (6,25)	0 (0)	
TB osteoarticular	7 (2,99)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	



TB pleuroparenquimatoso	5 (2,14)	0 (0)	1 (14,29)	1 (6,25)	0 (0)	
Tuberculosis miliar	2 (0,85)	0 (0)	1 (14,29)	0 (0)	0 (0)	
Tuberculosis gastrointestinal	3 (1,28)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tuberculosis testicular	1 (0,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tuberculosis genitourinaria	2 (0,85)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
TB nasofaríngea	1 (0,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
CONDICIÓN DE ADMISIÓN						
Nunca tratado	198 (84,62)	2 (100)	6 (85,71)	10 (62,5)	1 (50)	
Recaída	34 (14,53)	0 (0)	1 (14,29)	5 (31,25)	1 (50)	0,125
Reanudación del abandono	2 (0,85)	0 (0)	0 (0)	1 (6,25)	0 (0)	
COMORBIDIDAD						
Inmunosupresión del VIH	35 (14,96)	0 (0)	1 (14,29)	1 (6,25)	0 (0)	0,836
Inmunosupresión no VIH	26 (11,11)	1 (50)	0 (0)	3 (18,75)	0 (0)	0,386
Otras comorbilidades	4 (1,71)	0 (0)	0 (0)	1 (6,25)	0 (0)	0,423
Hábitos poco saludables	12 (5,13)	0 (0)	3 (42,86)	3 (18,75)	0 (0)	0,006
Ninguno	158 (67,52)	1 (50)	3 (42,86)	8 (50)	2 (100)	0,503
HÁBITOS POCO SALUDABLES						
OH	5 (2,14)	0 (0)	3 (42,86%)	0 (0%)	0 (0%)	0,003
Fumar	1 (0,43)	0 (0)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Consumidores de drogas	9 (3,85)	0 (0)	0 (0%)	3 (18,75%)	0 (0%)	0,087
Ninguno	219 (93,59)	2 (100)	4 (57,14%)	13 (81,25%)	2 (100%)	0,02
FACTOR DE RIESGO						
Ninguno	186 (79,49)	2 (100)	6 (85,71)	10 (62,5)	2 (100)	
Contactos con TB activa	44 (18,8)	0 (0)	1 (14,29)	5 (31,25)	0 (0)	
Contacto MDR	2 (0,85)	0 (0)	0 (0)	1 (6,25)	0 (0)	0,473
Personal sanitario	2 (0,85)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

MDR: tuberculosis multirresistente; XDR: tuberculosis extremadamente farmacorresistente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

El perfil de sensibilidad observado en cada grupo de pacientes se describe en la Tabla 3. En general, la mayoría de los pacientes fueron sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al evaluar el perfil de sensibilidad en función de la edad, así como de los hábitos no saludables. La mayoría de los pacientes con tuberculosis MDR tenían entre 27-59 años; sin embargo, el 61,5% de los pacientes sensibles a los fármacos de primera línea también pertenecían al mismo grupo de edad. El 42,86% de los pacientes que presentaron resistencia a la isoniazida consumían alcohol, del mismo modo que el 18,75% de los pacientes MDR eran consumidores de drogas.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al evaluar la sensibilidad en relación con las formas clínicas de tuberculosis, el sexo, la nacionalidad y las comorbilidades; sin embargo, se observó que entre los pacientes con diagnóstico de tuberculosis MDR, el 62,5% eran varones, el 75% estaban diagnosticados de tuberculosis pulmonar y el 31,3% habían recaído tras un tratamiento previo. Por último, en relación con las comorbilidades, el 50% no las presentaba y el 18,8% tenía algún tipo de inmunosupresión además del VIH.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se buscó determinar los diferentes patrones de resistencia a los fármacos antituberculosos de los pacientes diagnosticados con tuberculosis en un hospital público de Lima, Perú. La mayoría de los pacientes fueron sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea, sin embargo, también se observó un porcentaje menor de pacientes con tuberculosis MDR y XDR y con resistencia a rifampicina o isoniazida. En todo el mundo existen diferentes informes sobre la prevalencia de la tuberculosis y sus respectivos perfiles de sensibilidad. Una revisión sistemática de Lohiya et al. informó de que la prevalencia de pacientes MDR, Any Drug Resistance y XDR era del 3,5%, 24,9% y 0,06%, respectivamente⁽¹³⁾. Asimismo, en el estudio de Ahmad et al. sobre la prevalencia de la tuberculosis y la farmacoresistencia en Oriente Medio, regiones como Arabia Saudí presentaban variaciones en la prevalencia de la TB-MDR en función del periodo de tiempo en el que se realizaron los estudios, con una media del 6,7%⁽¹⁴⁾. De forma similar, Tengan et al. estudiaron la prevalencia de TB-

MDR en Latinoamérica entre pacientes nunca tratados fue del 7,0% y los casos tratados previamente fue del 26,5%⁽¹⁵⁾.

Además, al igual que en nuestro estudio, se ha notificado que la monorresistencia fue mayor para la isoniazida que para la rifampicina^(14,15). Nuestros resultados coinciden con los de la literatura internacional, probablemente debido a factores locales comunes asociados a la tuberculosis. La pobreza, por ejemplo, se ha identificado como un factor contribuyente, con una mayor incidencia observada en los países de ingresos medios y bajos por Furin et al.¹⁶ Además, el infradiagnóstico de las formas resistentes de tuberculosis puede retrasar el inicio del tratamiento, lo que podría explicar la tasa de prevalencia sin cambios o en aumento de la tuberculosis MDR, como informaron Tengan et al.⁽¹⁵⁾. El grupo de edad más frecuente en el presente estudio fue el de 17-59 años, con predominio del sexo masculino, resultados coherentes con los de estudios similares que también concluyeron que el grupo adulto es el más frecuentemente afectado, y también aquel en el que es más frecuente la coinfección con el VIH^(17,18). Hallazgos similares fueron reportados por Bonin, et al. quienes encontraron que el 76% de los pacientes que estudiaron eran del sexo masculino⁽¹⁸⁾.

Enfatizamos el control adecuado sobre los hábitos no saludables en pacientes con TB, ya que se describió un 60% de estos hábitos en pacientes ingresados en un hospital de referencia brasileño con una correlación significativa del uso de drogas ilícitas con la TB farmacoresistente⁽¹⁸⁾. A pesar de encontrar una frecuencia menor que la descrita anteriormente, se observó que el consumo de alcohol en⁽¹⁹⁾ está asociado con la resistencia a los fármacos. De hecho, se ha relacionado con el aumento del riesgo de transmisión y la gravedad de la enfermedad, al aumentar el estrés oxidativo pulmonar, perjudicar la función mucociliar, el epitelio alveolar y la acción de los macrófagos⁽²⁰⁾.

El tabaquismo también se describe como uno de los principales impulsores de la tuberculosis. Así, De Vargas, et al. concluyeron que los fumadores activos autodeclarados, con una prevalencia del 32%, tenían menos posibilidades de curarse y más de abandonar el tratamiento⁽²¹⁾. Por el contrario, a pesar de evaluar a más pacientes, encontramos menor prevalencia del hábito tabáquico y no pudimos establecer su asociación con la



TB farmacorresistente.

El impacto causado por estas condiciones, como mencionan Song W, et al. en su estudio retrospectivo de cohortes, debe tenerse en cuenta por su efecto sobre la resistencia a la TB⁽²²⁾. Además, la mayoría de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en nuestro estudio, fueron sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea independientemente de la presencia de cualquier comorbilidad, en contraste con diferentes estudios que muestran la infección por VIH como una enfermedad que generalmente condiciona que los pacientes presenten resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea. Ambas comparten factores predisponentes como la pobreza, que ha demostrado ser un factor de riesgo para la TB-MDR en pacientes con VIH debido al hacinamiento en el hogar, el hacinamiento en el transporte y la debilidad del sistema inmunitario asociada a la desnutrición^(16,23). Por ello, estudios como la revisión sistemática y metaanálisis de Sultana et al. señalan que las probabilidades de infección por TB-MDR entre los casos seropositivos son 1,42 veces mayores⁽²⁴⁾.

Existen otras afecciones inmunosupresoras que predisponen al paciente a la infección tuberculosa, como la diabetes mellitus, que, según se ha informado, triplica el riesgo de desarrollo de la enfermedad y presenta un riesgo 2 veces mayor de desarrollar TB MDR que los pacientes que no la padecen^(25,26). Aunque la asociación entre comorbilidades que generan inmunosupresión y TB MDR sigue siendo inconsistente como mencionan Hamada et al, en su artículo de revisión, todavía existe una limitación a la hora de evaluar el perfil de sensibilidad en diferentes partes del mundo⁽²⁷⁾. Los perfiles de sensibilidad suelen realizarse sólo cuando hay fracaso del tratamiento de primera línea, y ésta podría ser la razón por la que en nuestro estudio los resultados de resistencia y comorbilidades no guardan relación con los estudios internacionales mencionados anteriormente.

En la literatura internacional se han descrito otras condiciones que generan inmunosupresión y consecuentemente se asocian a tuberculosis⁽²⁸⁻³⁰⁾. En nuestro estudio consideramos otros factores como embarazo, pacientes con enfermedad renal crónica, neoplasias y tratamiento con corticoides⁽²⁸⁾. Los pacientes que no tuvieron contacto con una persona

infectada por TB presentaron una mayor prevalencia de farmacorresistencia que los que sí lo tuvieron. Sin embargo, sólo se notificó un caso de TB MDR de los 3 pacientes con exposición a TB MDR, mientras que los otros dos eran susceptibles al tratamiento de primera línea. Según una revisión sistemática que incluyó estudios de todo el mundo, la concordancia del patrón de resistencia entre los pacientes infectados y sus contactos domésticos fue del 54,3%, lo que significa que más de la mitad de los casos secundarios tenían el mismo patrón de resistencia que los casos índice⁽³¹⁾. De los 33 artículos incluidos, 2 se realizaron en la población peruana. Bayona et al. estudiaron pacientes con TB-MDR entre 1996 y 1999 en los que el 8% de los contactos desarrollaron infección tuberculosa, y de los que desarrollaron la enfermedad, el 84% eran TB-MDR y el 17% compartían el mismo patrón de farmacorresistencia⁽³²⁾. Del mismo modo, Parr incluyó pacientes de 1996 a 2003, revelando que casi el 90% eran resistentes a la isoniazida y la rifampicina, lo que demuestra la importancia de la investigación de los contactos de TB, que radica en la reducción de la mortalidad asociada con un diagnóstico tardío, especialmente en entornos de alta carga⁽³³⁻³⁵⁾. Por otro lado, la relación entre farmacorresistencia y recaída o abandono de la TB.

Nuestro estudio tiene limitaciones inherentes que deben ser consideradas en su interpretación. Se analizaron pacientes diagnosticados de tuberculosis únicamente en 2022 en el Hospital María Auxiliadora, sin datos de años anteriores para determinar tendencias de prevalencia. Además, el traslado de los pacientes a los centros de salud locales dificultó el seguimiento y la monitorización de la respuesta al tratamiento. Además, hubo un retraso en las solicitudes de perfiles de sensibilidad, lo que provocó que las evaluaciones de resistencia se produjeran normalmente sólo después de que el tratamiento de primera línea hubiera fracasado. No obstante, es importante destacar que este estudio se realizó en un centro médico académico, un hospital de tercer nivel y de referencia en Perú.

CONCLUSIONES

La tuberculosis es una afección mundial cuyos patrones de farmacorresistencia continúan evolucionando. Sin embargo, en nuestro hospital, un centro de referencia del sur de Perú, la mayoría de los pacientes con TB

siguen siendo sensibles a los fármacos de primera línea. Sólo se encontró una pequeña cantidad de pacientes MDR y XDR. Además, la presentación clínica más frecuente fue la tuberculosis pulmonar seguida de la pleural. No obstante, un estrecho seguimiento de los patrones de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* es crucial para prevenir la propagación de esta infección. El seguimiento de los pacientes de alto riesgo

es necesario para un control óptimo, ya que la tuberculosis MDR y XDR es un grave problema de salud pública en todo el mundo.

Dado que esta investigación se realizó durante la pandemia COVID-19, recomendamos llevar a cabo algunos estudios que consideren la información previa y posterior a la pandemia COVID-19.

Contribuciones de autoría: Los autores ejecutaron la concepción, recolección de datos, redacción, análisis de datos y búsqueda bibliográfica y dieron el visto bueno de la versión final.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 19 de Julio, 2023.

Aprobado: 28 de Agosto, 2023.

Correspondencia: Jorge Roberto Mosqueira Sánchez.
Dirección: Av. Miguel Iglesias 968, San Juan de Miraflores, 15801
Teléfono: 936421808
Correo electrónico: jorge.mosqueira@urp.edu.pe

REFERENCIAS

1. Fukunaga R, Glaziou P, Harris JB, Date A, Floyd K, Kasaeva T. Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2019. 2021;70(12).
2. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology* [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Apr 28];27(2):151-65. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531043721000040>
3. Ranzani OT, Pescarini JM, Martinez L, Garcia-Basteiro AL. Increasing tuberculosis burden in Latin America: an alarming trend for global control efforts. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Apr 28];6(3):e005639. Disponible en: <https://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2021-005639>
4. Walter KS, Martinez L, Arakaki-Sanchez D, Sequera VG, Estigarribia Sanabria G, Cohen T, et al. The escalating tuberculosis crisis in central and South American prisons. *The Lancet* [Internet]. 2021 abr [citado 2023 abr 28];397(10284):1591-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620325782>
5. OMS. WHO global list of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021-2025 [Internet]. 2021. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/who-global-hb-clist-stb-2021-2025-backgrounddocument.pdf?sfvrsn=f6b854c2_9
6. OMS. Informe mundial sobre la tuberculosis 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
7. Rumende CM. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis. *Indones J Intern Med* [Internet]. 2018;50. Disponible en: <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/785/296>
8. Hameed S, Ahmad SR, Rahman MA ur, Nazir H, Ullah I. Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* and predictors associated with the development of drug resistance. *Revista de resistencia antimicrobiana global* [Internet]. 2019 Sep [citado 2023 Apr 28];18:155-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716519300785>
9. Goossens SN, Sampson SL, Van Rie A. Mechanisms of Drug-Induced Tolerance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 dic 16 [citado 2023 abr 28];34(1):e00141-20. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00141-20>
10. Liu Z, Klümper U, Liu Y, Yang Y, Wei Q, Lin JG, et al. Metagenomic and metatranscriptomic analyses reveal activity and hosts of antibiotic resistance genes in activated sludge. *Medio ambiente internacional* [Internet]. 2019 Aug [citado 2023 Apr 28];129:208-20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412019307603>
11. OMS. Global Health Expenditure Database (GHED) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/nha/database>
12. Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. *Revista de resistencia antimicrobiana global* [Internet]. 2019 Dec [citado 2023 Apr 28];19:313-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716519301341>
13. Lohiya A, Suliankatchi Abdulkader R, Rath RS, Jacob O, Chinnakali P, Goel AD, et al. Prevalence and patterns of drug resistant pulmonary tuberculosis in India-A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* [Internet]. 2020 Sep [citado 2023 Apr 28];22:308-16. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716520300722>
14. Ahmad S, Mokaddas E, Al-Mutairi NM. Prevalence of tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis in the Middle East Region. *Revisión experta de terapia antiinfecciosa* [Internet]. 2018 Sep 2 [citado 2023 Apr 28];16(9):709-21. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2018.1519393>
15. Tengan FM, Figueiredo GM, Leite OH, Nunes AK, Manchiero C, Dantas BP, et al. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2020 Sep [citado 2023 Apr 28];25(9):1065-78. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13453>
16. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet* [Internet]. 2019 Apr [citado 2023 Apr 28];393(10181):1642-56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619303083>
17. Wang DM, Li Q feng, Zhu M, Xu YH, Liao Y. Clinical characteristics, common sites and drug resistance profile in culture-confirmed extrapulmonary TB/HIV co-infection patients, Southwest China. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* [Internet]. 2022 [citado 2023 Apr 16];28:1-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716521002721>
18. Bonin CR, Fochat RC, Leite ICG, Pereira TV, Fajardo M de O, Pinto CPG, et al. Análisis de la resistencia a los medicamentos antituberculosos y aspectos sociodemográficos y clínicos de pacientes ingresados en un hospital de referencia. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2019 Oct 22 [citado 2023 Apr 16];18:eA04620. Disponible en: <https://journal.einstein.br/article/analysis-of-anti-tuberculosis-drug-resistance-and-sociodemographic-and-clinical-aspects-of-patients-admitted-in-a-referral-hospital/>
19. Thummar PD, Rupani MP. Prevalence and predictors of hazardous alcohol use among tuberculosis patients: The need for a policy on joint tuberculosis-alcohol collaborative activities in India. *Alcohol* [Internet]. 2020 Aug [citado 2023 Apr 20];86:113-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074183292030197X>



20. Wigger GW, Bouton TC, Jacobson KR, Auld SC, Yeligar SM, Staitieh BS. The Impact of Alcohol Use Disorder on Tuberculosis: A Review of the Epidemiology and Potential Immunologic Mechanisms. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Mar 31 [citado 2023 Apr 16];13:864817. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.864817/full>
21. de Vargas KR, Freitas AA, Azeredo ACV, Silva DR. Prevalencia de tabaquismo y efectos sobre los resultados del tratamiento en pacientes con tuberculosis. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Abr 20];67(3):406-10. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302021000400406&tlng=en
22. Song W mei, Li S jin, Liu J yue, Fu Q, Xu T ting, Tao NN, et al. Impact of alcohol drinking and tobacco smoking on the drug-resistance of newly diagnosed tuberculosis: a retrospective cohort study in Shandong, China, during 2004-2020. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Jul [citado 2023 Apr 16];12(7):e059149. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2021-059149>
23. Ugarte-Gil CA. Tuberculosis: Un enfoque de Derechos Humanos. 2009; Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v26n1/a12v26n1.pdf>
24. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-UI-Islam Md, Khan MHR, Ahmed S, et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 dic [citado 2023 abr 28];21(1):51. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05749-2>
25. Jeon CY, Murray MB. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. Williams B, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2008 Jul 15 [citado 2023 Apr 28];5(7):e152. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0050152>
26. Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes Reduces the Rate of Sputum Culture Conversion in Patients With Newly Diagnosed Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Foro abierto de enfermedades infecciosas* [Internet]. 2016 May 1 [citado 2023 Apr 28];3(3):ofw126. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofw126/2593268>
27. Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, Ford N. HIV-associated tuberculosis. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2021 Aug [citado 2023 Apr 28];32(9):780-90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462421992257>
28. Pop LG, Department of Obstetrics and Gynecology, Alessandrescu-Rusescu National Institute for Mother and Child Health, Bucarest, Rumania, * Corresponding Author: Lucian Pop, MD, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Instituto Nacional Alessandrescu-Rusescu de Salud Materno-Infantil, Bucarest, Rumania. Teléfono: +40741044720 Correo electrónico: popluciangh@icloud.com, Bacalbasa N, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Instituto Nacional Alessandrescu-Rusescu de Salud Materno-Infantil, Bucarest, Rumania, Centro de Excelencia en Medicina Traslacional, Instituto Clínico Fundeni, Bucarest, Rumania, et al. Tuberculosis in pregnancy. *JMedLife* [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Apr 28];14(2):165-9. Disponible en: <https://medandlife.org/wp-content/uploads/6-jml-2021-0001.pdf>
29. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and Chronic Renal Disease: TB AND CHRONIC RENAL DISEASE. *Seminars in Dialysis* [Internet]. 2003 Jan 20 [citado 2023 Apr 28];16(1):38-44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1525-139X.2003.03010.x>
30. Luczynski P, Poulin P, Romanowski K, Johnston JC. Tuberculosis and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. Duell EJ, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2022 Dec 30 [citado 2023 Apr 28];17(12):e0278661. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0278661>
31. Chiang SS, Brooks MB, Jenkins HE, Rubenstein D, Seddon JA, van de Water BJ, et al. Concordance of Drug-resistance Profiles Between Persons With Drug-resistant Tuberculosis and Their Household Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis. *Enfermedades Infecciosas Clínicas* [Internet]. 2021 Jul 15 [citado 2023 Apr 28];73(2):250-63. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/73/2/250/5843623>
32. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. La investigación de contactos como medio de detección y tratamiento oportuno de personas con tuberculosis infecciosa multiresistente.
33. Parr JB, Mitnick CD, Atwood SS, Chalco K, Bayona J, Becerra MC. Concordance of Resistance Profiles in Households of Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas Clínicas* [Internet]. 2014 Feb 1 [citado 2023 Apr 28];58(3):392-5. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit709>
34. Velen K, Shingde R, Ho J, Fox G. The effectiveness of contact investigation among contacts of tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2021;58. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/58/6/2100266>
35. Osei E, Oppong S, Der J. Trends of tuberculosis case detection, mortality and co-infection with HIV in Ghana: A retrospective cohort study. Spigelman M, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 Jun 24 [citado 2023 Apr 28];15(6):e0234878. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0234878>