



Título de la investigación:

“TASAS DE RECAIDA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS, EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA DISA LIMA CIUDAD, PERÍODO 1996-1998-1999 “

Autor:

Héctor Oswaldo Jave Castillo ¹

1: Investigador principal. Neumólogo. Servicio de Neumología. Hospital Dos de Mayo

Institución:

Dirección de Salud Lima ciudad – Hospital dos de Mayo.

**III CONCURSO PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS
EMERGENTES Y REEMERGENTES**

AÑO 2002

Esta investigación contó con el apoyo técnico – financiero del proyecto “Enfrentado las amenazas de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes” Vigía (MINSA / USAID) en el marco del III CONCURSO PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES Y REEMERGENTES

INTRODUCCION

Con el descubrimiento de la rifampicina (R) surgió el tratamiento acortado moderno de la tuberculosis (TB), el que incluye además el uso de drogas de primera línea de reconocida potencia: Isoniacida (H), Pirazinamida (Z) y Ethambutol (E) o estreptomina (S). La tasa de recaída al tratamiento de la TB es uno de los indicadores de evaluación de la eficacia de un esquema de tratamiento, siendo los otros la tasa de eficacia (curados/[curados + fracasos]), la proporción de fracasos y la curva de conversión bacteriológica. Las investigaciones operacionales y epidemiológicas en tuberculosis se basan en los casos de TB pulmonar (TBP) con baciloscopía positiva (TBP-FP), por ser casos demostrados objetivamente y ser los más importantes desde el punto de vista epidemiológico y de salud pública. Usualmente los programas de tuberculosis solo reportan las tasas de eficacia y la proporción de fracasos entre pacientes con TBP-FP. Se ha mencionado que en el curso de un programa de control exitoso además de la disminución de la incidencia anual también declina la tasa de recaída y la proporción de pacientes antes tratados.¹ Asimismo, el reporte de las tasas de recaída (realmente una proporción antes que una verdadera tasa) permite medir la eficacia de un esquema de tratamiento, especialmente su actividad esterilizante.²

En Perú se aplica desde hace 10 años el esquema de tratamiento para casos nuevos con tuberculosis pulmonar frotis positivo (TBP-FP) denominado “esquema uno” consistente en una terapia de seis-meses/dos-fases/cuatro-drogas (2RHZE/4(RH)₂). Dicho esquema ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de casos nuevos sin factores de riesgo para tuberculosis multiresistente (TBMDR). No obstante, su eficacia se ha medido únicamente a través de dos indicadores: la relación comúnmente conocida como “tasa de eficacia” y la proporción de fracasos. Sin embargo, otro indicador importante de eficacia es la denominada tasa de recaídas.

Debido a que en Perú se desconoce la proporción de recaída del esquema UNO el más utilizado y aplicado a los pacientes con TB pulmonar frotis positivo que han recibido tratamiento como casos nuevos, decidimos determinar la proporción de recaídas de dicho esquema y los factores de riesgo asociados. Como grupo basal para comparación se escogió el año 1996. La razón es que hasta 1995, inclusive, Perú utilizaba un “esquema único” (actualmente denominado esquema UNO) para casos nuevos, recaídas y abandonos de tratamiento. A partir de 1996 se utilizaron esquemas diferenciados de tratamiento. Para conocer la tendencia en la tasa de recaídas se escogieron los años 1998 y 1999.

El presente es un informe de dicho estudio de prevalencia de recaída en pacientes con TBP-FP que recibieron esquema UNO en el programa de TB de la Dirección de Salud (DISA) Lima Ciudad durante el período 1996-1998-1999, mediante muestreo sistemático estratificado.

MATERIAL Y METODO

Área de Estudio.- Dirección de Salud V Lima Ciudad (DISA LC) , constituida por 22 Centros de Salud, 06 hospitales, y cuatro Institutos. Población: 1'381,770 hab. (año 2003), comprende 13 distritos: Lima Cercado, La Victoria, Breña, San Luis, Jesús María, Lince, Pueblo Libre, Magdalena, Miraflores, San Miguel, San Isidro, Surquillo y San Borja. La información epidemiológica disponible en la DISA Lima Ciudad se muestra en el cuadro 1.

Lima Ciudad es una de las regiones de salud (actualmente denominadas Direcciones) con más elevada incidencia y morbilidad por TB. La información epidemiológica correspondiente se muestra en el cuadro 1.

Cuadro Nº 01 Tasas de Incidencia Anual de TB general y de TBP-FP y Morbilidad anual por TB. DISA V Lima Ciudad 1998-2004

TASAS ANUALES	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Incidenca anual TB (total)	133.5	108.3	101.9	133.8	115.3	104.1	95.1
Incidenca anual de TBP-FP	190.7	168.8	169.2	158.9	192.3	182.0	156.0
Morbilidad TB (total)	234.4	210.1	204.3	265.0	234.6	215.2	184.8

Fuente: exPCT-Lima Ciudad. Nota: en rojo figuran las tasas estimadas del 2004.

Tipo de estudio.- El estudio tuvo dos etapas:

- 1) El primero es un estudio descriptivo de prevalencia para determinar la proporción de recaídas a dos años post tratamiento, entre pacientes nunca antes tratados (nuevos), con TBP-FP, que recibieron esquema de tratamiento UNO 2RHZE/4(RH)2 en el programa de control de TB (PCT) de la DISA Lima Ciudad durante el período Enero_1996-Junio_1999 y que egresaron como curados, según registros del programa de TB.
- 2) El segundo es un estudio retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles, para identificar factores de riesgo asociados a recaída, comparando dos grupos: aquellos que curaron y no presentaron recaída vs. aquellos que habiendo terminado como curados en el primer tratamiento, tiempo después presentaron recaída de tipo TBP-FP, es decir confirmada bacteriológicamente.

Se hizo un muestreo sistemático simple por periodo (1996/1er. semestre, 1998/2º semestre y 1999/1er. semestre), luego dicha muestra fue distribuida entre los establecimiento de salud de la DISA, proporcional a su contribución anual al número de casos totales de TBP-FP para cada periodo. Cuando fue posible se accedió a los registros de cada paciente seleccionado (historia clínica, tarjetas de tratamiento, libro de registro de seguimiento de tratamiento, Baciloscopía y prueba de sensibilidad, si estuviera disponible). En muchos casos, se tuvo que recurrir a sustitución sistemática del ex paciente inicialmente programado, debido a que había fallecido o había migrado o había sido extraviada la historia clínica y/o la tarjeta de tratamiento o estas habían sido destruidas o a múltiples visitas frustradas (se les aconsejó al personal entrevistador un máximo intento de dos visitas domiciliarias antes de cambiar de ex paciente a entrevistar, sin embargo algunos técnicos superaron el número de intentos hasta antes de cambiarlos). En el caso específico del CCSS El Porvenir las historias y tarjetas correspondientes a 1996 y 1998 habían sido desechadas (información del personal de salud del PCT), por lo que hubo de recurrirse a los planillones de registro y seguimiento de pacientes en tratamiento, o sustituir el período programado por el inmediato siguiente. Las razones esgrimidas por los hospitales y CCSS para no haber realizado entrevistas, algunas totalmente entendibles, son analizadas en otro párrafo.

En el cuadro 2 se muestra un resumen del número de entrevistas previstas para establecer la tasa de recaídas al esquema UNO y número de entrevistas previstas para establecer los factores de riesgo para recaídas (los que recibieron esquema DOS durante los períodos escogidos).

Cuadro2: Resumen de muestreo sistemático previsto, agrupado por establecimiento de salud, según esquema recibido, para determinación de tasa de recaída. DISA Lima Ciudad. Período 1996/1, 1998/2 y 1999/1.

Tipo de esquema:	TOTAL Esq. I	TOTAL Esq. II
TOTAL	528	70

La técnica utilizada consistió en entrevista personal domiciliaria mediante cuestionario estandarizado y la revisión de registros oficiales de los establecimientos de salud.

MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA.- Se consideran dos procesos complementarios:

1. Muestreo y tamaño de muestra para detectar tasa de recaídas.

- a. La población esta constituida por el total de casos con TBP-FP que ingresaron como nuevos al tratamiento y que egresaron de alta como curados. Se realizó en ellos un muestreo sistemático para cada uno de dos períodos: Enero-Junio1996 y Junio1998-Junio1999.

La muestra que corresponde a cada período fue distribuida proporcionalmente entre cada establecimiento de salud de la red MINSA de la DISA Lima Ciudad, según el número de casos que fue notificado para dicho período, utilizando como base el libro de registro de tratamientos de los PCT de cada establecimiento, el que corresponde a un área geográfica-epidemiológica de influencia, similar a la definición de cluster utilizada por el Instituto Nacional de Salud (INS) y el PNCT para los estudios nacionales de resistencia a drogas antituberculosis, así como a lo recomendado también por OMS ³ :

- b. Se calculó el tamaño de muestra requerido para detectar una tasa de recaída de 3%, utilizando STATCALC (EPINFO 5.1) para cálculo de tamaño de muestra para estudios poblacionales no pareados:

1. Tamaño de la población (pacientes con esquema uno en el período estudiado: 3 semestres escogidos): 2,238;
2. Frecuencia esperada (de recaídas): 3%;
3. Peor valor aceptable (de recaídas): 5%, con un nivel de confianza de 95%.

Teniendo en cuenta que el PCT de Perú es considerado como programa modelo para América Latina y uno de los programas más eficientes en opinión del Programa Global de TB de la O.M.S., deberíamos esperar que la tasa de recaídas en Perú se encuentre en el límite inferior aceptable, por lo que escogimos arbitrariamente 3% como valor o frecuencia esperada de recaída ^{4,5} (Ver anexos 1 y 2). Escogimos 5% como peor valor aceptable. Por tanto la muestra es de 443 casos (210 para Ene-Jun.96; 233 para Ene98-Jun99). Se considera un arbitrario factor de pérdida de casos de 20% (88 pacientes más), con un total de 531 pacientes, redondeándose la cifra final a **530 pacientes** (252 y 278, respectivamente). La muestra se distribuyó proporcionalmente para cada establecimiento de salud.

c. Los **530 ex pacientes** seleccionados fueron programados para ser entrevistados en su respectivo domicilio.

2. Muestreo y tamaño de muestra para estudiar factores de riesgo asociadas a recaída.

La población de casos estuvo constituida por el total de recaídas al esquema uno, reportadas en el PCT de la DISA LC durante los períodos estudiados.

La muestra fue obtenida mediante muestreo sistemático estratificado utilizando los registros de control de tratamiento del PCT de la DISA y los ex pacientes seleccionados fueron distribuidos proporcionalmente para cada establecimiento de salud de la DISA, según su aporte al número de casos de recaída notificados dichos años. Los controles se obtuvieron de la muestra de pacientes nuevos seleccionados para el estudio de prevalencia de recaídas y que no recayeron, habiendo sido entrevistados en la primera fase. El tamaño de muestra se calculó mediante STATCALC (EPINFO 5.1) para estudios caso-control en base a una tasa de TB multirresistente de 15% para las recaídas y de 2.5% para los casos nuevos que no recayeron⁶:

- Nivel de confianza: 95%;
- Poder: 80%;
- Relación casos/controles = 1:2,
- Frecuencia esperada de exposición en no enfermos (no recaída): 2.5%,
- Proporción de exposición en enfermos (recaídas): 15%,

Nota: **No enfermos**: son los ex pacientes que cuando fueron Nuevos al tratamiento recibieron esquema UNO de tratamiento, curaron y no volvieron a recaer.

Enfermos: son los ex pacientes que cuando fueron Nuevos al tratamiento recibieron esquema UNO de tratamiento, curaron y posteriormente recayeron (recaídas).

Según el cálculo se requirió **130** No enfermos (Curados/No recaídas) y **65** Enfermos (curados que luego recaen), total: 195; considerando un factor de pérdida de 20%, requiriéndose 234 pacientes (156 curados/no-recaídas y 78 recaídas).

Casos y controles fueron pareados por: grupo de edad (+/- 5 años), período de estudio y establecimiento de salud. Debido a que el PCT de los establecimientos de salud de Perú no solicita sistemáticamente prueba para detección de VIH/SIDA y siendo esta una notificación pasiva en dichos programas, no se pudo parrear según condición VIH. Pero se rescató dicha información cuando estuvo disponible.

Se escogió de manera consecutiva, empezando por el primer paciente nuevo curado (control) o recaída (caso) con TBP-FP, que figuraba en el libro de registro de tratamientos del PCT local, correspondiente al inicio del período de estudio, siguiendo a continuación el caso que le correspondía según cadencia de casos determinado previamente para cada establecimiento.

Los controles se obtuvieron de las entrevistas ya realizadas en la primera fase del estudio. Los casos (recaídas) se obtuvieron de dos fuentes: de los casos de recaída que se detectaron en la primera fase del estudio (se calculó 3%: **16 recaídas**). Debido a que este número de recaídas es insuficiente para explorar factores de riesgo y requiriéndose otras 64 recaídas, redondeándose a 70, estos se obtuvieron de entrevistas a ex pacientes que durante los periodos estudiados fueron notificados por el PCT como RECAÍDAS del esquema uno (verificado por historia clínica o por tarjeta de tratamiento) en las cohortes de tratamiento del esquema II: así, en la cohorte de 1996 (Enero-Setiembre) se registraron 395 recaídas (50.8%), 182 en la cohorte del segundo semestre de 1998 (23.4%) y 200 en la cohorte del primer semestre de 1999 (25.7%), por lo que se obtendrían 36, 16 y 18 pacientes de cada cohorte de recaídas, respectivamente.

El número de casos que correspondía a cada establecimiento se obtuvo según la proporción de casos notificados como recaída que había aportado cada establecimiento para cada período estudiado. En cada establecimiento a su vez, se aleatorizó dividiendo el número total de casos de recaída que tuvo el establecimiento para dicho período entre el número de casos que le correspondía entrevistar. Esto establecería la cadencia con que se escogerían los casos, empezando por el primer caso registrado como recaída TBP-FP en dicho establecimiento y que hubiese recibido esquema uno en su primer episodio.

Luego de seleccionada la muestra, se elaboró un registro con los nombres de los pacientes (ex-pacientes) a ser entrevistados in situ (domicilio) mediante un cuestionario estructurado de preguntas cerradas, se revisó su historia clínica cuando estuvo disponible y se recolectó las radiografías de tórax, cuando estas estaban disponibles. La información obtenida en los formularios fue vaciada en una base de datos electrónica (SPSS 10.0). Se obtuvo frecuencias absolutas y relativas, promedios, desviaciones estándar, intervalos de confianza, X^2 cuadrado (M-H) para comparar variables categóricas entre casos y controles, t de Students para comparar variables cuantitativas entre casos y controles y test exacto de

Fisher (dos colas) en caso de muestras menores de 5. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

Después del análisis bivariado entre casos y controles se realizó un análisis multivariado usando regresión logística con la finalidad de controlar confusores. Se comparó entre casos y controles los siguientes factores de riesgo de recaída:

1) edad, 2) sexo, 3) extensión de la enfermedad (severidad al inicio del tratamiento, en caso de disponer de placas radiográficas previas), 4) presencia de cavidad, 5) cavidad >4 cm, 6) número total de cavidades, 6) irregularidad al tratamiento, 7) condición VIH/SIDA, 8) hospitalización previa, 10) período de estudio, 11) contacto de caso índice TB con antecedentes de: a.- TBMDR, b.- fallecido, c.- multitratado (más de dos tratamientos previos), d.- tratamiento de 12 meses o más, e.- recaída, f.- usuario de drogas ilegales (UDI), g.- antecedentes de internamiento en penal o en albergue para UDIs.

En conclusión se programaron 530 casos nuevos curados y 70 recaídas, haciendo un total de **600 entrevistados**, siendo realizadas todas las entrevistas en un mismo periodo.

Criterios de Inclusión: Pacientes nuevos al tratamiento que recibieron esquema uno 2RHZE/4(RH)₂ durante el período Enero1996-Junio1999 en el programa de control de tuberculosis (PCT) de la Dirección de Salud Lima Ciudad (DISA LC) y que curaron con baciloscopía negativa BK(-) al final del tratamiento.

Criterios de Exclusión: pacientes nuevos con otra forma de presentación clínica o con frotis negativo o aquellos excluidos en la cohorte o que recibieron otro esquema de tratamiento o que no pudieron ser ubicados o entrevistados.

Aspectos éticos.

Se diseñó un modelo de consentimiento informado, aprobado por el Comité de Bioética en Investigación del Hospital Dos de Mayo, el cual tiene certificación internacional. No siendo un estudio experimental, no se consideró que el estudio pueda poner en riesgo la salud ni la vida de los pacientes. Dado que no se publicaría la identificación individual de los pacientes considerados en el estudio, no se perjudicó la privacidad de los mismos. Ambas informaciones, la tasa de recaída a dos años post tratamiento y los factores asociados a recaída, son aparentemente escasas en el Perú, por tanto han de servir desde el punto de vista de salud pública, para conocer un indicador de la eficacia del tratamiento que ofrece el programa a pacientes nuevos al tratamiento.

Servirá además para tener un perfil anticipado del paciente con riesgo de recaer para planear intervenciones oportunas (no forma parte del presente trabajo) para evitar o disminuir el riesgo de ocurrencia de un segundo episodio de tuberculosis. Durante la visita, en retribución a su colaboración voluntaria se aprovechó de la entrevista domiciliaria para realizar una charla educativa en salud y reforzar los conocimientos y precauciones a tener en cuenta sobre la tuberculosis. Asimismo, aquellos participantes que eran sintomáticos respiratorios se beneficiaron con un examen de esputo gratuito obtenido en el mismo domicilio.

RESULTADOS

Para obtener el objetivo TASA DE RECAÍDAS se programó un tamaño de muestra de **530** pacientes. Se obtuvo 298 fichas, de las cuales se excluyeron dos por no ser de casos nuevos que recibieron esquema UNO. De manera que se obtuvo **296** entrevistas válidas (**56.4%** de cobertura de meta), siendo mayor para el período más próximo (78.3%). Ver cuadro 3.

Cuadro 3. Entrevistas obtenidas según meta y periodo para obtener tasa de recaídas. Pacientes nuevos al tratamiento que recibieron esquema UNO. DISA Lima Ciudad. 1996-1998-1999.

	1996	1998	1999	TOTAL
Nº entrevistas obtenidas	126	89 ¹	105	320
Previsto	252	144	134	530
Cobertura (%)	50.0	61.8	78.35	60.37

Nota: San Cosme entregó un caso Nuevo del año 1998 que al sexto mes presentó BK+ . Debido a que puede ser un fracaso no se le consideró en el presente informe. En total Sn. Cosme ha entregado 36 fichas, de las cuales una es no válida. Por ello solo figura 89.

LIMITACIONES

En el cuadro 4 se muestra las razones esgrimidas para no haber entregado las entrevistas programadas por cada CCSS o hospital. El proyecto se resintió por la escasa colaboración de la gestión anterior de coordinación del PCT de la DISA y el cambio de mando en la coordinación del PCT/DISA en plena ejecución del estudio. Estos son argumentos relacionados con la gestión del grupo de investigadores. Pero hay razones más importantes relacionadas con el trabajo de campo, expuesto por el personal de salud, siendo el más importante la situación de violencia urbana y peligro de la integridad física y del honor que ha tenido que afrontar el personal de salud.

Este argumento coincide con los antecedentes conocidos de las zonas que cubren dichos CCSS y hospitales.

Cuadro 4. Razones para no haber entregado las entrevistas previstas, según versión del personal técnico.

	Total Esq. I y II previstas	Hospitales que aportaron	Violencia urbana	Problemas con registros	Migra.	Falleci dos
TOTAL CCSS y Hospitales	598	Ninguno	13	11	14	12

El personal capacitado para realizar las entrevistas domiciliarias a los ex pacientes informa de varias causas para la baja cobertura de entrevistas para el grupo de ex - pacientes de 1996:

1. Una proporción no determinada de registros han sido “depurados”, incluyendo historias clínicas, es decir ya no están disponibles en el establecimiento (algunas fueron destruidas, por ejemplo, por fallecimiento del paciente, otras fueron enviadas al CERN (Comité de Evaluación de Retratamientos TBMDR, Nacional) para su ingreso a retratamiento para TBMDR y no retornaron al establecimiento.
2. Una proporción de pacientes escogidos habían fallecido.
3. Una proporción había dado dirección falsa.
4. Una pequeña proporción de ex pacientes no aceptó ser entrevistados.
5. Otra proporción no fue localizada por trabajar ellos hasta horas de la noche, incluyendo domingos.

Las dos técnicas del hospital Dos de Mayo informaron por ejemplo haber sido objeto de intento de robo y de agresión física. Similar fue la versión de la técnica del CCSS San Cosme y la de El Pino, ambas zonas conocidas por su extrema incidencia y morbilidad de TB y TBMDR.

Por otro lado se debe mencionar que la metodología o procedimientos para acceder a las copias de los registros no ha sido el más adecuado para la confiabilidad de la información. El investigador principal había planteado acudir a cada CCSS para revisar los registros de los Libros de Tratamiento, identificar a los ex pacientes participantes, solicitar in situ las historias clínicas y tarjetas de tratamiento e inmediatamente fotocopiarlos, junto con los exámenes de laboratorio e informe de radiografías y devolverlos al CCSS respectivamente el mismo día. Sin embargo el procedimiento normado por la DISA difiere de esta mecánica.

Consiste en licitar el servicio de fotocopiado, el que estaría a cargo de una proveedora obviamente no entrenada en estos temas pero que teóricamente aceptaría cumplir con las especificaciones del investigador y de la enfermera supervisora-coordinadora. Teóricamente este proceso de fotocopiado se concentraría en la DISA. Sin embargo, se nos informó que la DISA no proporcionaba ambiente para dedicar a esta actividad, por lo que la proveedora llevó las historias clínicas a su establecimiento comercial ubicado en el cono norte, fuera de la jurisdicción de la DISA, procesando el fotocopiado en horario nocturno irregular, en un ambiente totalmente inapropiado (pasadizo público de tránsito de personas, con riesgo de pérdida de documentación médico legal, sin la presencia de nuestro personal). Debido al riesgo físico para la enfermera, a la falta de comodidad para supervisar el fotocopiado y la improvisación del horario, pero sobre todo al riesgo de deterioro o pérdida de documentos médico legales es que el investigador principal determinó suspender la presencia de dicho personal durante el procedimiento.

En el cuadro 5 se muestra en detalle para cada año y cada CCSS el número de entrevistas previstas y las realizadas. Respecto a la tasa de cobertura lograda por los CCSS se logró 77% y 55% para casos nuevos y recaídas, respectivamente.

Cuadro 5. Entrevistas realizadas por los CCSS.. DISA Lima Ciudad, 1996-1998-1999. Se incluyen únicamente los CCSS que han entregado entrevistas.

CCSS	1996		1998		1999		Total		Previsto	
	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R
San Cosme	19	0	13	0	1	0	33	2	36	4
El Pino	2	0	9	1	4	4	15	5	37	6
San Luís	9	3	5	0	3	3	17	0	21	2
Breña	5	0	9	0	4	0	18	6	16	2
El Porvenir	0	0	2	0	42	4	44	0	47	6
Juan Pérez Carranza	18	0	14	0	12	0	44	4	48	7
Lince	1	0	0	0	3	0	4	0	15	3
Max Arias schreiber	9	0	4	0	3	0	16	0	28	3
Mirones	8	0	4	0	5	0	17	0	16	3
Mirones bajo	12	1	7	1	5	1	24	0	27	4
San Isidro	2	0	1	0	1	0	4	3	4	1
San Miguel	13	2	8	2	7	1	28	0	28	5
Villa Victoria Porvenir	2	0	0	0	1	1	3	5	15	2
Villa Maria del Perpetuo	11	2	4	0	4	0	19	1	19	2
San Sebastián	11	2	6	2	7	1	24	2	25	5
Jesús Maria	4	2	3	0	3	0	10	5	0	1
TOTAL	116	12	76	6	104	15	296	31	382	56
PREVISTO	252	36	114	16	134	18	530	70	382	56
COBERTURA %	41	33	53	31	78	83	56	44	77	55

N: nuevos al tratamiento (sirven para establecer tasa de recaída).

R: casos de recaída al tratamiento, notificados durante los periodos estudiados (sirven para establecer factores de riesgo).

Las tasas de recaída post tratamiento con esquema UNO obtenidas se muestran en el cuadro 6. Obsérvese que la tasa de recaídas se incrementa cada año y que en 1999 esta alcanza a casi 4% (recaída a dos años post tratamiento) y que a los siete años post tratamiento con esquema UNO la tasa de recaídas llegaría a 13.3% (según línea de tendencia, Excel 2002).

Cuadro 6. Tasa de recaída al esquema UNO, según año. DISA Lima Ciudad 1996-1998-1999.

	1996	1998	1999	TOTAL
Nº de entrevistados	126	89	105	320
Nº de recaídas	5	8	8	21
% de recaídas	3.96	8.98	7.62	6.56
% promedio anual de recaída ^a	0.56	1.79	1.905	1.23
Tiempo de seguimiento (en años)	7	5	4	5.3
Tasa de recaída a 2 años ^b	1.13	3.58	3.81	2.47
Tasa de recaída a 7 años ^b	3.96	12.53	13.33	8.61

a: Se obtiene dividiendo el porcentaje de recaída obtenido entre el número de años de seguimiento.

b: se obtiene multiplicando el promedio anual de recaída por el número de años a proyectar para cada tasa de recaída (2 o 7).

El gráfico 1 muestra la evolución de la tasa de recaída a dos años post tratamiento con esquema UNO.

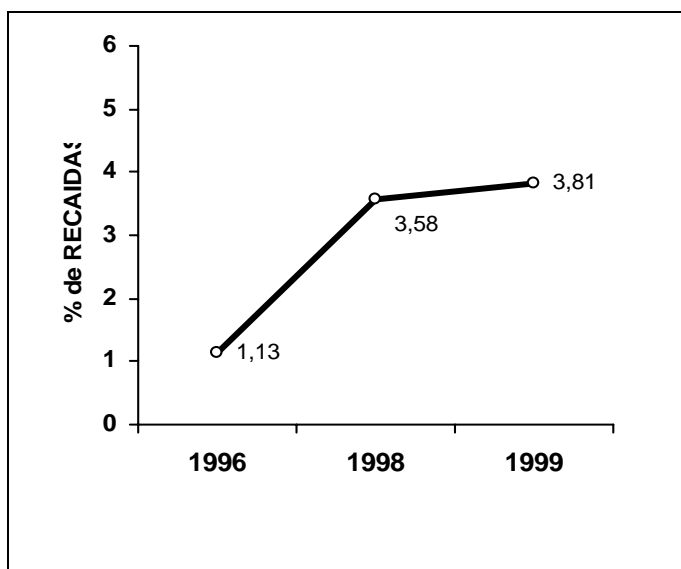


Gráfico 1. Proporción de recaída a dos años post tratamiento de casos nuevos de TBP-FP con esquema UNO, según año de primer tratamiento recibido. DISA V Lima Ciudad, 1996 a 1999.

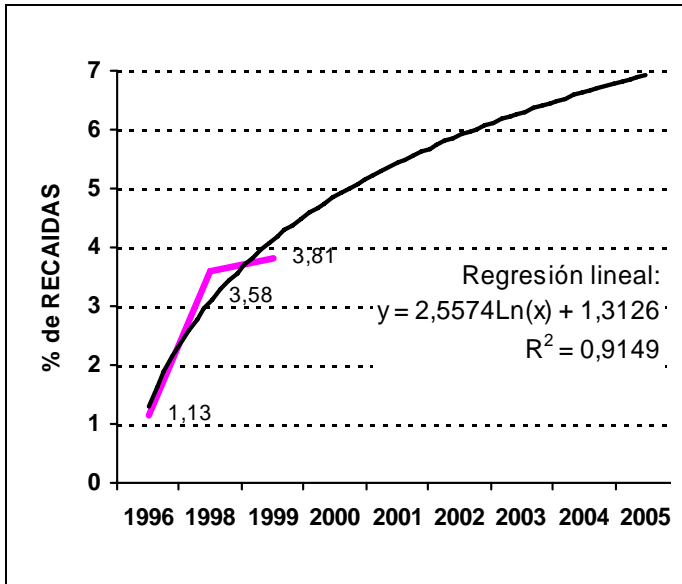


Gráfico 2. Línea de tendencia de la proporción de recaída a dos años post tratamiento de casos nuevos de TBP-FP con esquema UNO, según año de primer tratamiento recibido. DISA V Lima Ciudad, 1996 a 1999.

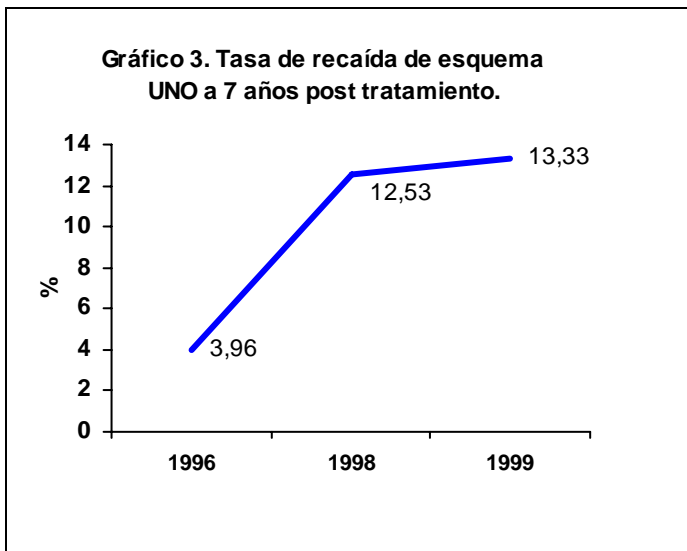


Gráfico 3. Proporción de recaída a siete años post tratamiento de casos nuevos de TBP-FP con esquema UNO, según año del primer tratamiento recibido. DISA V Lima Ciudad, 1996 a 1999.

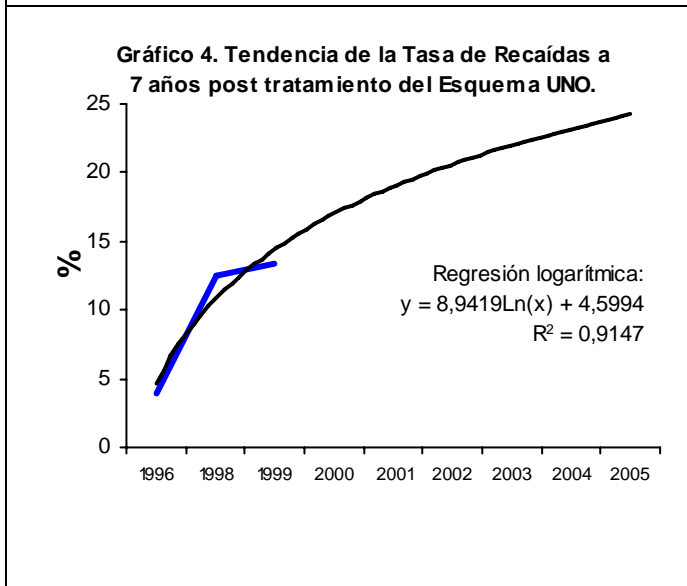


Gráfico 4. Línea de tendencia de la proporción de recaída a siete años post tratamiento de casos nuevos de TBP-FP con esquema UNO, según año del primer tratamiento recibido. DISA V Lima Ciudad, 1996 a 1999.

El gráfico 2 muestra la línea de tendencia de la tasa de recaídas al esquema UNO a dos años post tratamiento (utilizando Excel 2002), hasta el año 2005, observándose una baja tasa de recaída en 1996 y que esta se triplica en 1998, aún cuando no es estadísticamente significativo (OR=2.39; IC95%:0.68-8.76, p=0.128, X²=2.31; Epiinfo 2000) ni tampoco hay diferencia significativa respecto a 1999, comparado con 1996 (OR=2.0;IC95%:0.57-7.28; p=0.230;X²=1.44; Epiinfo2000). Según dicha línea de tendencia la tasa de recaída a dos años post tratamiento con esquema UNO llegaría supuestamente a casi 7% en el año 2004.

En el gráfico 3 se muestra la tasa de recaída a siete años post tratamiento con esquema UNO. Según esta, la tasa de recaídas entre aquellos que iniciaron tratamiento en 1999 llegaría a 13% y este fenómeno se manifestaría hasta el año 2006, inclusive.

Asimismo, debido a que se logró entrevistar a ex pacientes correspondientes a 1996 y 1998, fue posible establecer la tasa de recaída a 7 y 5 años, respectivamente. El gráfico 4 muestra la línea de tendencia de la tasa de recaída a 7 años post tratamiento con esquema UNO (utilizando Excel para Windows XL), proyectada hasta los pacientes que ingresan a tratamiento el año 2005, observándose que supuestamente entre aquellos que reciban esquema UNO entre los años 2000 y 2005, la tasa de recaídas a 7 años estará entre 15 y 25%. Según este cálculo, un 25% de los pacientes que recibieron el esquema UNO en el año 2004 recaerían dentro de los siete años siguientes.

Debido a que un único CCSS estaba incrementando la tasa de recaídas en 1996 y en 1998 de manera desproporcionada (CCSS JPC), decidimos presentar un cuadro excluyendo dicho CCSS para los tres períodos. Las tasas de recaídas así obtenidas se muestran en el cuadro 7. La tendencia a incrementarse la proporción de recaídas, tanto a dos años como a siete años post tratamiento se mantiene. El cuadro 7 muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de recaídas a dos años ocurrida en 1998 (**OR=7.64**;IC95%.0.84-176.61; **p=0.043**; Fisher exact test; Epiinfo2000) y en 1999 (**OR=7.38**; IC95%=0.86-165.74; **p=0.050**; Fisher exact test; Epiinfo2000) respecto al basal de 1996.

Cuadro 7. Tasa de recaída del esquema uno, excluyendo un CCSS atípico. DISA Lima Ciudad. Período 1996-1998-1999.

	1996	1998	1999	TOTAL
Nº de entrevistados	108	75	93	252
Nº de recaídas	1	5	6	12
% de recaídas	0.92	6.66	6.45	4.76
% promedio anual de recaída ^a	0.131	1.332	1.612	0.898
Tiempo de seguimiento (en años)	7	5	4	5.3
Tasa de recaída a 2 años ^b	0.26	2.66	3.22	1.79
Tasa de recaída a 7 años ^b	0.92	9.324	11.28	6.28

a: Se obtiene dividiendo el porcentaje de recaída obtenido entre el número de años de seguimiento.

b: se obtiene multiplicando el promedio anual de recaída por el número de años a proyectar para cada tasa de recaída (2 o 7).

Los gráficos 5 y 6 muestran la evolución de la tasa de recaídas cuando se excluye dicho CCSS y la línea de tendencia de la recaída a dos años post tratamiento, de manera que se esperaría que entre aquellos que recibieron esquema UNO por primera vez entre el año 2000 y 2004 la tasa de recaída a dos años estaría entre 4% y 6%.

Gráfico 5. Tasa de recaída a dos años post tratamiento, en pacientes que recibieron esquema UNO en el primer episodio de TBP-FP. DISA Lima Ciudad, excluyendo un CCSS atípico. Período 1996-1998-1999.

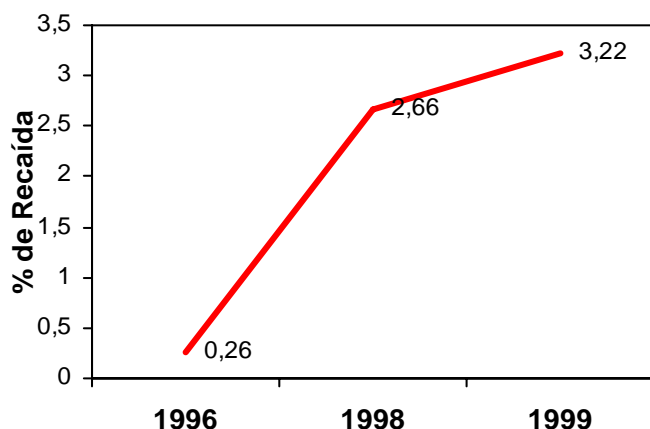
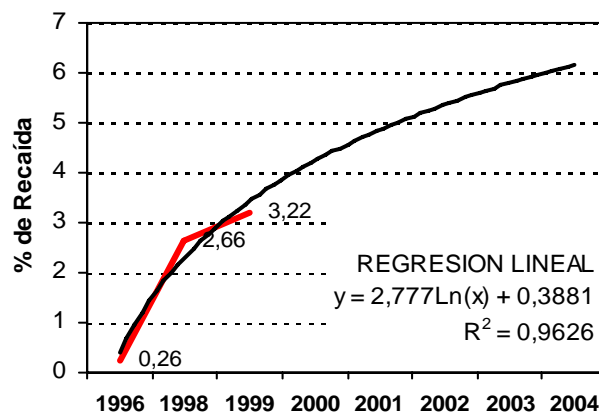


Gráfico 6. Tendencia de la Tasa de recaída a dos años post tratamiento de TBP-FP Nuevos con esquema UNO según año excluyendo un CCSS atípico. Período 1996-1998-1999.



SEGUNDA PARTE

Se realizaron 435 entrevistas. Se eliminó un caso R por ser recaída del 2002, VIH+ (CCSS El Porvenir). Otro caso nuevo de El Porvenir fue eliminado por no tener año de ingreso al primer tratamiento ni esquema recibido. Asimismo se eliminaron ocho casos, cuatro por corresponder a pacientes que recibieron su primer tratamiento en 1990 o antes y otros cuatro por haberlo recibido a partir del 2001. Se eliminó otro por no responder o no haberse consignado si volvió a recibir tratamiento anti TB después del primer egreso.

Cuadro 8. Número de Casos (recaídas) y Controles (nuevos al tratamiento) ingresados al análisis de factores asociados a recaídas (basados en la pregunta: ¿Después de terminar su primer tratamiento en el programa de TB, volvió a recibir tratamiento para Tuberculosis?).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No (Nuevo)	332	76,3	78,3	78,3
	Si (Recaída)	92	21,1	21,7	100,0
	Total	424	97,5	100,0	
Perdidos	No respondió	11	2,5		
	Total	435	100,0		

En cuanto a la edad y sexo de los entrevistados, los detalles se muestran en el [cuadro 9](#). Los casos de recaída tuvieron su primer episodio a mayor edad que los controles. El 58.6% de los entrevistados era varón y el 41.3% mujer. Sin embargo no hubo diferencia significativa en cuanto a sexo.

Cuadro 9.- Edad al momento de ingresar al primer tratamiento anti TB, según antecedentes de tratamiento previo y según sexo. Período 1996-1999 (Válidos = 363; perdidos = 64).

ANTECEDENTE	SEXO	N%	MEDIA	D.S	MIN	MAX	RANGO
RECAIDAS	MASCULINO	40	34.15	15.82	10	76	66
	FEMENINO	25	31.56	17.07	11	70	59
	TOTAL	65	33.15	16.23	10	76	66

El cuadro 10 muestra el peso promedio de los casos y controles al momento de ingresar al primer tratamiento anti TB. No se observa diferencia importante entre ambos grupos en comparación ($p=0.598$).

Cuadro 10.- Peso al momento de recibir el primer tratamiento anti TB, según antecedente de tratamiento y sexo ((basados en la pregunta: ¿Después de terminar su primer tratamiento en el programa de TB, volvió a recibir tratamiento para Tuberculosis?).

ANTECEDE. DE TRATAMIENTO		N	Media	D.S.	Mín.	Máx.	Rango
NUEVO	Mascul.	166	56.35	11.13	16.0	97.6	81.6
	Femen.	115	49.91	8.91	17.0	79.0	62.0
	TOTAL	281	53.71	10.75	16.0	97.6	81.6
RECAIDA	Mascul.	32	55.80	9.60	42.0	82.0	40.0
	Femen.	23	48.50	11.23	24.0	80.0	56.0
	TOTAL	55	52.75	10.84	24.0	82.0	58.0
TOTAL^a		336	53.56	10.75	16.0	97.6	81.6

a: Se considera en este total, los registros donde figura el sexo y edad del entrevistado.

El cuadro 11 muestra el año en que iniciaron tratamiento anti TB por primera vez los ex pacientes de la muestra estudiada. Cincuenta y uno ex pacientes fueron excluidos por no tener información o por haber recibido tratamiento el año 1990 o antes o, por el contrario, el año 2001 o después. Se observa que los casos y controles que ingresaron a análisis recibieron su primer tratamiento en la década de los años 1990, recibiendo la gran mayoría de ellos el esquema UNO, vigente desde entonces.

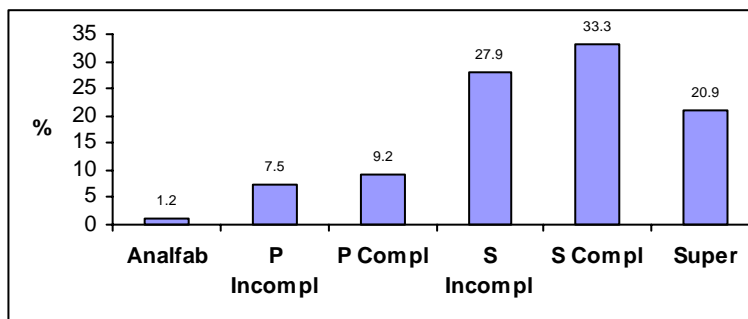
Cuadro 11.- Año de inicio de primer tratamiento anti TB en enfermos entrevistados. DISA Lima Ciudad.

	Sin información	1991-1995	1996	1997	1998	1999	2000	TOTAL
Nuevos	25	0	119	1	78	106	0	304
Recaídas	18	1	19	1	21	21	2	65
TOTAL	43	1	138	2	99	127	2	369

El grado de instrucción de los encuestados se muestra en el gráfico 7, el cual no considera aquellos casos donde no hubo información o no respondió (72 casos).

El 17.9% de los entrevistados solo alcanzó la primaria completa o menos que ese grado y otro 20.9% tenía grado superior.

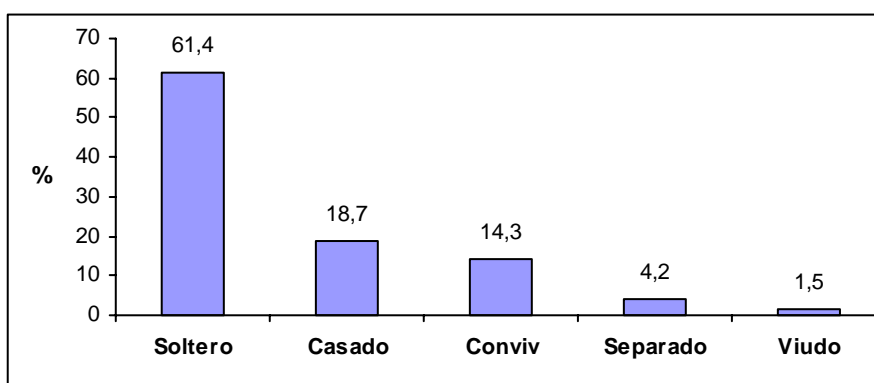
Gráfico 7. Grado de instrucción de los entrevistados para factores asociados a recaída TBP-FP.



Analfab=analfabeto; P= primaria; S= secundaria; Incompl= incompleta; Compl= completa; Super= superior.

El gráfico 8 muestra el estado civil de los entrevistados para el estudio de factores asociados a recaída TBP-FP, predominando los solteros.

Gráfico 8. Estado civil de la muestra entrevistada para el estudio de factores asociados a recaída TBP-



Conviv: conviviente.

El cuadro 12 muestra el esquema de tratamiento que recibieron los entrevistados durante su primer episodio de TBP.

Cuadro 12.- Esquema de tratamiento recibido la primera vez

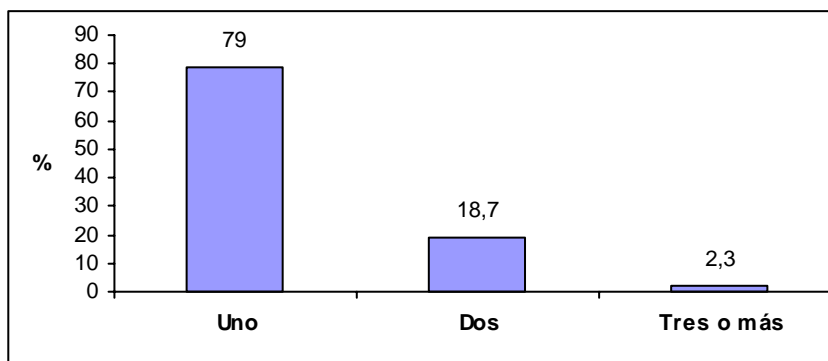
ESQUEMA	FRECUENCIA	%	% Válido
Esq. I	354	74,7	87,8
Otro esq.	49	10,3	12,2
Total	403	85	100
Perdidos	71	15	
TOTAL	474	100	

De aquellos que respondieron que recibieron otro esquema, 39 habían recibido esquema II y otros 10 no recordaban el esquema recibido. A la pregunta acerca de si presentó o no reacción adversa medicamentosa en la primera fase que motivó por lo menos suspensión de un medicamento, únicamente 05 ex pacientes respondieron que

sí (1.3% del total de respuestas válidas: 396). Un 95.9% de los entrevistados completó su primer tratamiento hasta el final (total de respuestas válidas: 434). Un 22.1% de los entrevistados (considerando únicamente las respuestas válidas: 462) volvió a recibir tratamiento para TB después de terminar su primer tratamiento.

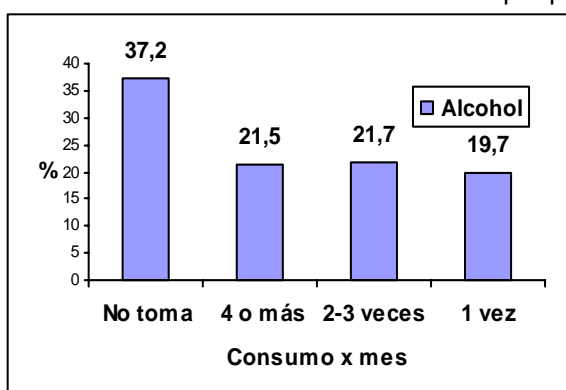
El número de veces que recibieron tratamiento para TB se muestra en el gráfico 9, sobre un total de 471 respuestas válidas. El 79% de aquellos con información disponible recibieron una sola vez tratamiento anti TB. Un 11.7% de los entrevistados habían estado hospitalizados antes de tener TB por primera vez (respuestas válidas: 461).

Gráfico 9. Número de veces que recibieron tratamiento anti TB en la muestra entrevistada para el estudio de factores asociados a recaída de TBP-FP.



El gráfico 10 muestra el antecedente de consumo de cerveza u otro licor previo al primer episodio. Un 21.5% de ellos consumía cerveza o licor semanalmente.

Gráfico 10. Consumo de cerveza u otro licor antes de enfermar de TB por primera vez



Análisis bivariado

El cuadro 13 muestra el análisis bivariado para factores asociados a recaída por TBP-FP. Algunos de ellos alcanzan significancia estadística. Un 6.1% de las recaídas tenían al menos un contacto que padeció de enfermedad TB al momento del primer tratamiento vs. 3.1% en el caso de los que no recayeron ($p=0.205$). El tener primaria incompleta incremento en siete veces la asociación con recaída TB ($p=0.023$), actuando la instrucción superior como factor protector. Tuvieron tendencia a estar asociado a recaída TBP, pero sin alcanzar significancia: edad al momento de ingresar al primer tratamiento, prolongación de segunda fase del primer tratamiento recibido (esquema UNO), RAM en el primer tratamiento TB con Esq. I, RAM en la 1ª. fase del primer tratamiento TB con Esq. I, RAM en la 1ª. fase del primer tratamiento TB con Esq. I que motivó por lo menos suspensión de un medicamento, haber tenido familiares que fallecieron de TB (independientemente del esquema de tratam. recibido la primera vez), antecedente de Diabetes, antes de haber recibido el primer tratamiento y tener habitación dormitorio compartida con otras 2 personas o más.

Cuadro 13.- Análisis bivariado para factores asociados a recaída de TBP-FP. 1996-1999.

RECIBIERON ESQUEMA UNO durante 1er. Tratam.	Validos	OR (IC95%)	p
Sexo	329	1.44 (0.64-3.30)	0.225
Edad al momento de ingresar al primer tratamiento	317		0.073
Peso al momento de ingresar al primer tratamiento	334		0.598
BK resultado al final del segundo mes	321	2.70 (0.70-9.71)	0.100
BK resultado al final del cuarto mes	304	4.52 (0.0-66.38)	0.277
BK resultado al final del sexto mes	304	Indefinido	0.010
Contactos censado al momento del primer tratamiento	312		0.000
Contactos examinados al momento del primer tratamiento	307		0.343
Contacto examinado y con TB, en el primer tratamiento del entrevistado (comparando más de dos contactos con TB vs. ninguno)	298	2.97 (0.39-17.64)	0.201
Se prolongó primera fase del primer tratamiento recibido (esquema UNO)	323	Indefinido	0.010
Se prolongó segunda fase del primer tratamiento recibido (esquema UNO)	317	0.00 (0.00-1.88)	0.098
Grado de instrucción (comparando primaria incompleta vs. superior)	323	7.02 (1.08-57.21)	0.023
Estado civil	328		0.838
RAM en el primer tratamiento TB con Esq. I	311	4.18 (0.80-19.43)	0.066
RAM en la 1ª. Fase del primer tratamiento TB con Esq. I	329	3.48 (0.68-15.92)	0.096
RAM en la 1ª. Fase del primer tratamiento TB con Esq. I que motivó por lo menos suspensión de un	318	9.13 (0.88-94.89)	0.054

medicamento			
Tiene resultados de alguna Pba.de VIH/SIDA	320	1.84 (0.67-4.88)	0.183
Resultado VIH (+) o reactivo en 1er. Tx	41	0.00	0.171
Tiene resultados de Pba. de sensibilidad	323	5.83 (0.99-32.56)	0.040
Tiene resultados de Pba. de sensibilidad (independientemente del tipo de esquema recibido en el 1er. tratam.)	365	7.09 (1.71-30.97)	0.003
Faltó algunas veces a su tratamiento durante el primer tratamiento	34	41.9% entre las recaídas	
Algunas veces tuvo que tomar medicinas del 1er. tratam. en casa	32	25% entre las recaídas	
Algunas veces tuvo que tomar medicinas del 1er. tratam. en casa (independientemente del tipo de tratam. recibido la 1ra. vez)	85		0.766
Completó el 1er. tratam. hasta el final	298	0.08 (0.01-0.43)	0.002
Completó el 1er. tratam. hasta el final (otro esquema)	41	0.00 (IC inválido)	0.566
Antes de tener TB la primera vez, había estado hospitalizado alguna vez.	319	1.17 (0.37-3.43)	0.788
Hospitalización alguna vez, después del primer tratamiento	323	3.30 (1.02-5.18)	0.026
Personas de su casa que hicieron TB después de tratarse por 1ª. vez el entrevistado	319	2.30 (0.59-2.98)	0.032
Tomar otra medicación para otras enfermedades durante el primer tratamiento TB (esquema 1)	323	1.90 (0.69-5.03)	0.175
Tomar otra medicación para otras enfermedades durante el primer tratamiento TB (otro esquema)	43	0.008 (0.01-0.71)	0.012
En los últimos 06 meses hacer consulta con médico a causa de enfermedad bronquial	318	3.25 (1.55-6.78)	0.007
Tener o haber tenido familiares que reciben o recibieron tratam. para TB por 01 año o más de duración	310	1.68 (0.65-4.24)	0.226
Haber tenido familiares que fallecieron de TB	314	1.53 (0.56-4.01)	0.320
Haber tenido familiares que fallecieron de TB (independientemente del esquema de tratam. recibido la 1ª. Vez)	354	1.97 (0.97-3.96)	0.061
Haber tenido familiar que recibe o recibió tratamiento anti TB por 02 o más veces	310	4.08 (1.71-9.67)	0.001
Haber tenido vecinos o amigos que recibieron tratamiento anti TB antes que el entrevistado recibiera su primer tratam. en el PCT	314	1.16 (0.53-2.55)	0.709
Haber tenido Vecinos o amigos que recibieron tratamiento anti TB antes que el entrevistado recibiera su primer tratam. en el PCT (otro esquema aplicado al entrevistado) (N como factor de riesgo)	39	10.0 (1.47-79.41)	0.008
Vecinos o amigos que recibieron tratamiento anti TB por 01 año o más de duración, antes que el entrevistado se tratara por 1ª. vez	315	1.31 (0.49-3.41)	0.627
Vecinos o amigos o compañeros de trabajo que fallecieron por TB antes que el entrevistado recibiera su primer tratam.	311	1.20 (0.38-3.55)	0.785
Consumir cerveza u otro licor 04 o más veces antes de enfermar por primera vez (comparado con ninguna vez)	313	1.54 (0.61-3.91)	0.317
Consumir tabaco antes de enfermar de TB la 1ª. vez	290	1.33 (0.59-3.02)	0.454
Consumir tabaco después de curar la 1ª. vez	310	1.19 (0.48-	0.674

Haber vivido en una comunidad terapéutica para UDIs	313	2.89) 5.38 (1.45-19.27)	0.009
Alguna vez haber consumido drogas, al menos una vez.	312	2.38 (0.94-5.88)	0.038
Alguna vez estuvo privado de su libertad en un penal	313	1.90 (0.41-7.65)	0.404
Actualmente se atiende en un hospital	309	3.53 (1.52-8.16)	0.000
Alguna vez el médico le dijo que debía tomar sulfas (BACTRIM por ejemplo) permanentemente	297	1.24 (0.27-4.76)	0.728
Se ha atendido alguna vez en el programa PROCETSS	309	2.51 (0.52-10.54)	0.165
Antecedente de asma o bronquitis asmático o bronquitis alérgica o alergia bronquial o bronquitis espasmódica o principios de asma, antes de haber recibido 1er. tratam. (esq. I)	329	2.27 (0.91-5.56)	0.048
Antecedente de bronquitis crónica, antes del 1er. tratam.	329	4.67 (1.68-12.74)	0.000
Antecedente de Diabetes, antes de haber recibido 1er. tratam.	329	4.13 (0.80-19.09)	0.067
Antecedente de Cirrosis hepática: ningún caso, antes de haber recibido 1er. tratam.	329	N.A.	1.000
Antecedente de Insuficiencia renal, antes de haber recibido 1er. tratam.	328	Indef.	0.100
Antecedente de consumidor de drogas ilegales, antes de haber recibido 1er. tratam.	329	1.30 (0.00-6.43)	0.668
Persona viviendo con VIH, antes del 1er. tratam.	329	Indef.	0.100
Solo para mujeres: embarazo post tratamiento TB	129	0.70 (0.16-2.87)	0.754
Habitación dormitorio compartida con otras 2 personas o más.	290	2.26 (0.89-6.01)	0.062
En los últimos 12 m. previos ha tenido que dejar de trabajar o estudiar completamente al menos 01 día a causa de molestias bronquiales o respiratorias	292	2.04 (0.73-5.50)	0.121
Algunas personas dependen económicamente del entrevistado	288	0.74 (0.32-1.78)	0.445
Requirió hospitalización en algún momento del primer tratam.	284	3.03 (0.41-17.49)	0.192
Es un paciente con sospecha de TBMDR	329		0.000
Es un paciente con TBMDR comprobado	329	1.82 (límites inválidos)	0.472
Es contacto de paciente en retratamiento antiguo	329	7.06 (1.19-39.77)	0.026
Tiene radiografía de tórax al inicio del 1er. tratam.	235	0.52 (0.20-1.41)	0.225
Presencia de caverna en radiografía al inicio del 1er. tratam.	140	0.74 (0.24-2.31)	0.559
Tiene radiografía de pulmones al final del 1er. tratam.	219	0.73 (0.25-2.12)	0.526
Presencia de caverna en radiografía al final del 1er. tratamiento	135	4.63 (0.99-20.82)	0.036
Radiografía al inicio del tratamiento mostrando enfermedad pulmonar extensa (3/6 o más campos pulmonares)	126	1.11 (0.15-6.43)	1.000
Prueba de sensibilidad con resistencia a rifampicina	329	Indef.	0.009
Prueba de sensibilidad con resistencia a isoniazida	329	Indef.	0.009

R: recaída que responde SI a la pregunta; N: nuevo al tratamiento que responde SI a la pregunta.

Análisis multivariado.

Inicialmente se hizo regresión logística (SPSS10.0) para las siguientes variables: prolongación de primera fase en el primer tratamiento, prolongación de segunda fase en el primer tratamiento, reacción adversa a medicamentos (ram) en el primer tratamiento y RAM en la primera fase del primer tratamiento que motivó suspensión de al menos un medicamento, teniendo como variable dependiente el antecedentes de volver a recibir tratamiento después de haber terminado el primero (casos incluidos en el análisis= 332; casos perdidos = 95). De ellas, únicamente el RAM en primera fase que obligó a suspensión de al menos un medicamento alcanzó nivel de significancia (($p=0.007$)).

Luego se hizo ANOVA para las variables edad y peso al momento de ingresar al primer tratamiento. Los resultados se muestran en el cuadro 14.

Cuadro 14.- ANOVA para Edad y Peso al ingresar al primer tratamiento.

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1 Regresión	1,609	2	,804	6,044	,003
Residual	42,721	321	,133		
Total	44,330	323			

a Variables predictoras: (Constante), Peso al ingresar al primer tratamiento de PCT:, Edad al momento de ingresar al PCT por primera vez:

b Variable dependiente: Después de terminar su primer tratamiento en el programa TB volvió a recibir tratamiento para Tuberculosis?.

Finalmente se ingresó progresivamente variables conocidas en la literatura por estar asociadas a recaída TB. Los resultados se muestran en el cuadro 15. En ella se observa que edad al momento de recibir el primer tratamiento, esquema de tratamiento recibido la primera vez, número de personas de la casa que tuvieron TB después de tratarse el caso índice la primera vez, antecedente de familiares que recibieron o reciben tratamiento anti TB por dos años o más y antecedentes de haber tenido vecinos o amigos o compañeros de trabajo que fallecieron de TB antes que el caso índice estuviera en I PCT por primera vez, son factores asociados a recaída en la muestra estudiada.

Cuadro 15. Análisis multivariado de factores asociados a recaída de TBP-FP.

VARIABLE	Valor p
Edad al momento del primer tratamiento	0.025
Esquema recibido en el primer tratamiento	0.000
Año de ingreso al PCT por primera vez	0.752
Peso al ingresar al primer tratamiento	0.880
BK al segundo mes de tratamiento	0.562
BK al cuarto mes de tratamiento	0.955
BK al sexto mes de tratamiento	0.763
Nº de contactos con TB al momento del primer tratamiento	0.867
Grado de instrucción actual	0.131
RAFA en el primer tratamiento	0.744
Después del primer tratamiento estuvo hospitalizado en los años siguientes	0.414
Nº de personas de su casa que tuvieron TB después de tratarse Ud. en su primer tratamiento	0.046
La primera vez que estuvo en tratamiento anti TB tomaba medicación para otra enfermedad	0.296
Ha tenido familiares que reciben o recibieron tratamiento TB por ≥ 1 año de duración	0.779
Ha tenido Ud. familiares que fallecieron por TB	0.407
Ha tenido Ud. familiar que recibe o recibió tratamiento TB por ≥ 2 años	0.003
Ha tenido vecinos o amigos que recibieron tratamiento TB antes que Ud. estuviera en el PCT la primera vez.	0.756
Ha tenido vecinos o amigos que recibieron tratamiento TB por ≥ 1 año de duración antes que Ud. estuviera en el PCT por primera vez	0.606
Ha tenido vecinos o amigos o compañeros de trabajo que fallecieron de TB antes que Ud. estuviera en el PCT por primera vez.	0.046
Ha vivido Ud. en alguna comunidad terapéutica para ex consumidores de droga	0.268
Alguna vez ha consumido droga por lo menos una vez	0.403
Alguna vez estuvo privado de su libertad en un penal	0.840

Casos incluidos en el análisis = 165, casos perdidos = 262, total = 427. Las variables que se eliminaron del análisis: Se prolongó primera fase, se prolongó segunda fase; reacción adversa a medicamentos en primera fase de tratamiento que motivó por lo menos suspensión de un medicamento.

DISCUSION

El estudio mostró que la tasa de recaída post tratamiento de TBP en casos nuevos presentó una tendencia a incrementarse en cada año revisado a partir de 1996 y que la línea de tendencia proyectada mostraba que en los próximos años continuaría en ascenso, suponiendo que no hubiera intervenciones, observándose una diferencia estadísticamente significativa para 1998 y 1999, respecto al basal de 1996. Debido a que un único CCSS contribuyó en forma desproporcionada a la tasa de recaídas correspondiente a 1996 y 1998, con 4 de 5 casos (80%) y 3 de 8 casos (37.5%), respectivamente, decidimos explorar las tasas de recaída para cada año excluyendo la muestra que corresponde a este CCSS (Juan .Pérez Carranza.) para cada periodo (Ver gráficos 5 y 6). Se observó un aumento progresivo de la recaída post tratamiento con esquema UNO en pacientes nuevos, siendo estadísticamente significativo.

De seguir la tendencia a aumentar la tasa de recaídas a dos años post término de tratamiento, esta habría llegado en el año 2004 a 6% del total de casos tratados y curados, lo cual constituiría una elevada tasa y cuestionaría directamente la eficacia del esquema UNO, obligando a reevaluar el esquema de tratamiento primario, con todo lo grave que significaría desde el punto epidemiológico, clínico y operacional para el control de la TB en Perú. La revisión bibliográfica (ver los anexos del presente informe) muestra, para esquemas similares al usado por Perú para pacientes nuevos al tratamiento (terapia de seis meses, bifásica, con uso de RMP y INH en ambas fases y PZA en primera fase), una proporción de recaídas que oscila entre 0.0% y 6.5%, con un promedio de 2.3%. Brasil reportó el mayor porcentaje de recaídas en la revisión presentada, probablemente relacionado con la aplicación de tratamiento auto-administrado⁷ tal como se indica en sus normas, mientras que en Perú el tratamiento es supervisado durante ambas fases de tratamiento. Es conocido que el tratamiento auto-administrado es un factor de riesgo para recaída post tratamiento.^{8,9}

Debemos mencionar que empíricamente los expertos en TB de las diferentes DISAs de Lima y Callao estuvieron reportando informalmente en las reuniones de los CERI y CER nacional un incremento no cuantificado de las así llamadas “recaídas tempranas” para referirse a las recaídas que se producen dentro de los primeros 12 meses post término de tratamiento de esquema UNO y que usualmente se interpretan como “fracasos encubiertos” del esquema UNO, pues se asume que es debido a reactivación endógena y al fenómeno de caída y ascenso de bacilos drogo-resistentes y multirresistentes.

Este persistente fenómeno de las recaídas tempranas que se ha venido observando ha llevado al ex programa de TB a incorporar dicho concepto en su manual actualizado de normas* y a modificar la conducta diagnóstica (el que incluye ahora la indicación de realizar pruebas de sensibilidad en este tipo de pacientes) y terapéutica (el documento se encuentra en fase de validación para su publicación). Este hallazgo es concordante en sentido y tiempo con el incremento sostenido de la tasa de fracasos al esquema uno que ha ocurrido desde 1996¹⁰, año de implementación del controversial “esquema DOS” y esquema DOS REFORZADO¹¹ (5 drogas/dos fases/8 meses) aplicada a pacientes que habían fracasado previamente al esquema UNO (4 drogas/dos fases/seis meses). Sería singular que en un ámbito pueda elevarse progresivamente la tasa de fracasos sin elevarse simultánea y progresivamente la tasa de recaídas. Asimismo, el resultado es plausible pues para el mismo período de estudio el Instituto Nacional de Salud (INS) reportó un incremento estadísticamente significativo en la tasa de resistencia a medicamentos anti TB ocurrido en un período de apenas 3 años, entre 1996¹² y 1999¹³. Más aún, coincide con la observación empírica de los neumólogos del CER nacional (Comité de evaluación de retratamientos) y de los CERI (Comité de evaluación de retratamientos, intermedio) regionales que reportan un incremento de las recaídas, especialmente de aquellas denominadas “recaídas tempranas” (miembros del CERI y del CER nacional, comunicación personal). Coincide asimismo, en el tiempo, con el informe de OMS sobre el resultado final de los estudios mundiales de resistencia a medicamentos anti TB, en el que reporta que en Perú se produjo –entre 1996 y 1999- un incremento estadísticamente significativo en la proporción de resistencia a drogas anti TB en pacientes nuevos al tratamiento, siendo uno de los tres únicos países en el mundo en el que ocurrió dicho incremento en tan corto lapso³. Es conocido que un incremento de la resistencia a drogas anti TB es un factor de riesgo para incremento significativo de la tasa de recaídas.¹⁴

* La norma considera como recaídas tempranas a aquellas que ocurren dentro de los primeros seis meses post termino de tratamiento de esquema UNO para pacientes nuevos y post esquema DOS para recaídas y abandonos.

Obsérvese que la cobertura actual de entrevistas se incrementó conforme era más próxima la cercanía al antecedente de tratamiento previo. Así, el porcentaje de cobertura de 50% respecto a ex pacientes atendidos en 1996 es menor que en 1999, lo cual es coincidente con otros estudios internacionales sobre muestreo de recaídas con seguimiento prolongado, con coberturas finales de alrededor de 50%. Hasta donde tenemos conocimiento esta sería la primera vez que se obtiene tasa de recaída a siete años post tratamiento TB, en Perú y aparentemente también en A. Latina.

El **análisis bivariado** mostró que el riesgo de recaída post esquema UNO esta asociado con: RAM en el primer tratamiento TB con Esquema I, tener resultados de prueba de VIH/SIDA, algunas veces haber tenido que tomar medicinas del primer tratamiento en casa, haber tenido familiares que fallecieron de TB, haber tenido familiares que fallecieron de TB (independientemente del esquema de tratamiento recibido la 1ª. vez), haber tenido familiar que recibe o recibió tratamiento anti TB por 02 o más veces, haber tenido vecinos o amigos que recibieron tratamiento anti TB antes que el entrevistado recibiera su primer tratamiento en el PCT (otro esquema aplicado al entrevistado), haber vivido en una comunidad terapéutica para UDIs, (usuarios de drogas ilegales) alguna vez haber estado internado en un penal, atenderse actualmente en un hospital, antecedente de asma o bronquitis asmático o bronquitis alérgica o alergia bronquial o bronquitis espasmódica o principios de asma, antes de haber recibido 1er. tratamiento, antecedente de bronquitis crónica, antes del primer tratamiento, en los últimos 12 meses previos haber tenido que dejar de trabajar o estudiar completamente al menos 01 día a causa de molestias bronquiales o respiratorias y requerir hospitalización en algún momento del primer tratamiento.

El **análisis multivariado** mostró que el riesgo de recaída estuvo asociado con: edad al momento del primer tratamiento, esquema recibido en el primer tratamiento, número de personas de la casa que tuvieron TB después de tratarse el entrevistado en su primer tratamiento, haber tenido familiar que recibe o recibió tratamiento TB por dos años o más de duración y haber tenido vecinos, amigos o compañeros de trabajo que fallecieron de TB antes que el entrevistado estuviera en el programa de tuberculosis por primera vez. En los estudios de prevalencia de resistencia a medicamentos anti TB realizados en Perú en 1996 y 1999 se observó que las tasas de resistencia eran mayores en adultos que en adolescentes. En cuanto al esquema de tratamiento recibido anteriormente durante el primer episodio, la gran mayoría recibió esquema UNO, debido a que enfermaron en los años 1990, cuando estaba ya en vigencia dicho esquema, por lo tanto no se puede atribuir a otros esquemas la elevada tasa de recaídas. El número de personas de la casa enfermas de TB posteriormente a la

enfermedad del entrevistado sugiere una alta transmisión intradomiciliaria entre los contactos del caso índice pero también la posibilidad de una reinfección exógena además de la verdadera recaída (aquella producida por reactivación endógena de la misma cepa del primer episodio).¹⁵

Por otra parte, la letalidad durante el tratamiento de TB es un evento raro cuando se dispone de un adecuado tratamiento, como el que Perú usa en los enfermos que reciben por primera vez en su vida tratamiento anti TB. De manera que si ocurre un deceso entre los afectados de TB, debería descartarse, entre otras causas: comorbilidad por enfermedad inmunodepresora (Diabetes, VIH/SIDA, cirrosis hepática, corticoterapia prolongada, desnutrición severa, etc.), diagnóstico tardío, reacción adversa severa a medicamentos anti TB, o presencia de TB drogo-resistente y TB multirresistente.^{16,17} Habiéndose documentado un incremento significativo de la TB drogo-resistente, resulta una posibilidad plausible como causa asociada a letalidad por TB. Sin embargo, durante los años 1990 las pruebas de sensibilidad para determinar resistencia a medicamentos estuvieron seriamente restringidas, por lo que no es posible documentar su presencia en la muestra estudiada.

Sin embargo, los estudios nacionales de resistencia a drogas mostraron que las recaídas tienen una elevada prevalencia de TBMDR (15%, frente a 2.5% en los casos nuevos, para el año 1996).⁵ Si en la comunidad existe una fuerte transmisión de TBMDR (como en el caso del Perú, según los resultados del INS y como los resultados de los estudios internacionales auspiciados por OMS/UICITER, los cuales muestran asociación temporal y espacial entre antecedentes de tratamiento previo, lugar de residencia y elevadas tasas de resistencia a medicamentos anti TB),¹³ es posible por ello que muchos ciudadanos enfermen desde el inicio de TBMDR (resistencia primaria o en casos nuevos al tratamiento).¹⁸ Cuando ello ocurre, estos afectados pueden, por el fenómeno de caída y ascenso, curarse inicialmente para recaer luego. O pueden evolucionar clínicamente de manera tal que se deterioran y fallecen. Más frecuentemente, sin embargo, los afectados de TBMDR que reciben esquema UNO fracasan en el curso del primer tratamiento. En Perú, desde 1996, se ha observado un incremento de la proporción de fracasos al tratamiento con esquema UNO, especialmente en Lima y Callao¹⁹. Otra proporción de afectados de TBMDR, al no ver mejoría y persistir con el mismo tratamiento, abandonaron el tratamiento en el programa de TB para buscar otra alternativa.

Los ensayos clínicos en condiciones controladas relacionados a tratamiento de tuberculosis incluyen los siguientes indicadores o “tasas” de eficacia: proporción de fracasos, la “tasa” de eficacia (relación: Número de curados/(Número de curados –

Número de fracasos), la curva o proporción de conversión bacteriológica, y la proporción de recaídas. Los dos primeros han sido incorporados en la rutina de evaluación de los programas de control de tuberculosis (PCT) ¹. Sin embargo, en condiciones operacionales, los programas no reportan los dos últimos indicadores para cada esquema de tratamiento que usan.

Aún cuando no hay un consenso sobre los límites máximos permisibles de tasa de recaídas para los esquemas de tratamiento, se estima que un esquema moderno de tratamiento que incluye al menos rifampicina (RMP), isoniacida (INH) y pirazinamida, con RMP y INH durante ambas fases, bajo tratamiento supervisado no deberían superar el 5% del total de pacientes que terminaron su tratamiento en condición de curados.^{20,21} Sin embargo, esta tasa (proporción) se refiere únicamente a seguimientos a dos años. Si bien existen estudios prospectivos de seguimiento a largo plazo²² estos son escasos y de desarrollo en condiciones controladas, no en condiciones de programa. Por tanto la proporción de recaídas para determinado esquema probablemente varía cuando el tratamiento se brinda en condiciones de trabajo real (“condiciones de programa”).

Establecer la tasa de recaídas es un indicador importante para evaluar la eficacia y eficiencia de un programa de control, pues si resulta ser muy alta indicaría la necesidad de reevaluar el esquema medicamentoso de tratamiento o indirectamente la probabilidad de estar aplicando tratamiento auto administrado, donde la irregularidad al tratamiento es frecuente, la que lleva a un mayor riesgo de fracaso o recaída ⁴, lo cual revelaría un programa débil a nivel operacional. Además, cuando en la comunidad se incrementa las tasas de drogo-resistencia y multirresistencia iniciales, el riesgo es que pacientes nuevos con este tipo de resistencia reciban un tratamiento inadecuado que los pone en riesgo de morir, fracasar o recaer.

El Instituto Nacional de Salud (INS) ha reportado recientemente un incremento estadísticamente significativo de la drogo-resistencia inicial en Perú ⁵, por lo que existe la probabilidad que la tasa de recaídas también se haya modificado. Sin embargo no existe un valor basal de referencia. Por otra parte el programa de control de TB de Perú ha reportado elevadas tasas de curación (más de 90%), bajas tasas de fracaso (< 2% oficialmente) y afirma que proporciona 100% de tratamiento supervisado, por lo que debería esperarse bajas tasas de recaídas (máximo 3%). Es posible que una proporción de los fracasos entre los pacientes nuevos a tratamiento que fueron contactos de casos índices con TBMDR, haya sido notificada inicialmente como curados y luego haya recaído tempranamente.

No es posible resolver esta aparente contradicción entre un incremento en las tasas de drogo-resistencia y multirresistencia inicial por un lado y una elevada tasa de curación y bajas tasas notificadas de fracaso, sin explorar todos los indicadores de eficacia con que se evalúan los esquemas de tratamiento. Se requiere evaluar asimismo cuales son los factores de riesgo asociados a la presentación de recaída para identificar tempranamente a los pacientes que necesitarían una intervención diferenciada ⁶.

Debido a que hay un incremento real y sostenido de la tasa de fracaso al tratamiento con esquema UNO así como un incremento real de la tasa de TB multirresistente reportado por el INS, ambos hechos abonarían a favor de los hallazgos que aquí presentamos. De acuerdo a nuestra proyección a siete años, las tasas de recaída se incrementarían de manera importante precisamente en el primer lustro de los años 2000. Empíricamente los CERIs y el CER nacional están encontrando una asociación entre recaída temprana y presencia de TB multirresistente. La TB multirresistente es un conocido factor de riesgo de fracaso al tratamiento, recaída y letalidad. Su manejo es muchísimo más complicado desde el punto de vista clínico, epidemiológico y operacional.

El nivel de participación de los CCSS en el presente estudio ha sido variado, siendo menor o nulo en aquellos CCSS que trabajan en áreas de alto riesgo de violencia urbana y mayor en aquellas zonas menos populosas. Asimismo los hospitales programados no proporcionaron casos para el estudio. Es conocido que los hospitales son establecimientos que concentran casos de TB antes tratada y TBMDR. Los CCSS como San Cosme, cerro El Pino, Max Arias, Surquillo, Conde de la Vega y Hospital Dos de Mayo, entre otros, cubren zonas de elevada incidencia de violencia urbana, habiendo sido imposible continuar la visita domiciliaria a pacientes escogidos, por riesgo de ser agredidos (por intento de hurto o de agresión sexual). Estos CCSS tienen una característica común: altas tasas de incidencia y morbilidad TB, alta proporción de fracaso al tratamiento y elevadas tasa de TB drogo-resistente y TB multirresistente, además de hacinamiento urbano. Por tanto, las tasas de recaída pueden ser mayores que la que aquí reportamos, debido a que al momento del presente informe no hemos podido incorporar completamente entrevistas provenientes de estos CCSS.

Sin embargo, esto significaría indirectamente que probablemente en los años anteriores, donde también había violencia urbana (no es un fenómeno reciente), también hubo restricciones para la visita domiciliaria y por tanto pueden haber contribuido tanto a una mayor tasa de irregularidad y/o abandono de tratamiento como

a una menor cobertura de examen de contactos intra-domiciliarios y por tanto menos acciones de prevención de aparición de nuevos casos de TB. De haber casos de TBMDR en dichas zonas y no habiendo una respuesta adecuada aún para el manejo de contactos de casos índices de TBMDR, estas zonas se constituyen en motores de diseminación y endemia de TBMDR, una de cuyas manifestaciones es el incremento de la tasa de recaídas. En ello se basó nuestra hipótesis de una aparente sub-notificación de tasas de recaída en dichas zonas para los períodos estudiados.

El presente informe tiene varias limitaciones, señaladas ya en material y método, por lo que sus conclusiones deben ser tomadas con precaución. Sin embargo, de ser apropiada la información aquí presentada, ameritaría hacer una pronta replica del estudio en otras zonas y en mejores condiciones, para obtener respuestas oportunas y sólidas sobre este aparente cuestionamiento de la eficacia del esquema UNO, tomando como basal el año 1996 o 1998. Dicho esquema es uno de los más potentes existentes en el mundo y cubre el tratamiento de la mayoría de casos de TB, esto es: los casos nuevos al tratamiento (aproximadamente el 80% de todos los casos de TB en Perú).

Sin embargo, debido a que la participación en la muestra aquí reportada es menor para el caso de los CCSS que tienen las más altas tasas de fracaso y de TBMDR de la DISA Lima Ciudad (El Pino, San Cosme, Surquillo, etc.), es posible que las tasas que estamos presentando sean una subestimación de la verdadera tasa de recaída a dos años post término de tratamiento.

En conclusión: se ha detectado un incremento en la tasa de recaída desde 1966 hasta 1999, siendo estadísticamente significativo y la tendencia es a un incremento que podría poner en riesgo el uso del esquema UNO en Perú, lo cual complicaría el manejo de la TB en nuestro país. Los factores de riesgo hallados son coherentes con lo reportado en la literatura internacional: edad al momento del primer tratamiento, esquema recibido en el primer tratamiento, número de personas de la casa que tuvieron TB después de tratarse el entrevistado en su primer tratamiento, haber tenido familiar que recibe o recibió tratamiento TB por dos años o más de duración y haber tenido vecinos, amigos o compañeros de trabajo que fallecieron de TB antes que el entrevistado estuviera en el programa de tuberculosis por primera vez. Se sugiere realizar investigaciones que permitan corroborar o refutar estos hallazgos, a fin de determinar la política de tratamientos a seguir.

Anexo 1.

Tasa (proporción) de recaídas post tratamiento de TBP-FP acortados en esquema modernos bifásicos de 06 meses de duración, con cuatro drogas en primera fase e incluyendo INH y RMP en ambas fases y pirazinamida en primera fase.

Estudio	Nº regimen	Esquema	Total de Recaídas (%)	Tiempo de recaída post tratamiento	
				<=6 meses	7-24 meses
Africa del Este Nº 5	24	2RHZS/4RH	2.4	2/166	2
Polonia Nº2	48	2RHZS/4(RH) ₂	0.0	0/85	0
Polonia Nº3	49	2RHZS/4(RH) ₂	1.8	1/56	0
	50	2RHZ/4(RH) ₂	3.4	1/116	3
USPHS-21	52	2RHZ/4RH	3.5	4/343	9/273
Denver (USA)	53	0.5RHZS/1.5(RHZS) ₂ /4(RH) ₂	1.6	1/125	1
Singapur Nº2	54	2RHZS/4RHZ	0.0	0/78	1
BTA Nº2	55	2RHZS/4RH	2.5	1/80	1
	56	2RHZS/4RH	0.8	--	--
	57	2RHZE/4RH	2.5	--	--
Singapur Nº3	60	2RHZS/4(RH) ₃	2.1	1/96	1
	61	1RHZS/5(RH) ₃	2.1	1/96	1
	62	2RHZ/4(RH) ₃	2.9	1/109	2
Brazil ^a	63	2RHZ/4RH	6.5	--	--
PROMEDIO			2.3		

a: tratamiento autoadministrado.

Nota: en rojo los esquemas que más se asemejan al esquema usado en Perú, a juicio del autor de este informe.

Fuente: ²³, modificado (abreviado).

ANEXO 2

Tasa (proporción) de recaídas post tratamiento de TBP-FP en CHILE, con esquemas modernos acortados de al menos seis meses, bifásicos, con cuatro drogas en primera fase de dos meses, incluyendo INH y RMP en ambas fases y pirazinamida en primera fase.

Código	Esquema	Fracaso (%)	Recaída (%)	Éxito (%)
TA-81	1RHZS/ 6(RH) ₂	1.1	0.7	98.2
TA-82	A: 2RHZS/ 3(RHZ) ₂	0.4	1.0	98.6
	B ^a : 2RHZS/ 4(RH)₂	0.0	3.1	96.9
TA-84	A: 1RHZS/ 5(RH) ₂	0.0	2.4	97.6
TA-85	B: 1RHZ/ 5(RH) ₂	0.4	4.8	94.8
PROMEDIO			2.4	

a: El esquema más semejante al usado en Perú, a juicio del autor del presente informe.

Fuente: Victorino Farga. Cap. 12: Quimioterapia actual de la tuberculosis. En: Tuberculosis. Editorial Mediterráneo, ed: 1989.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Jaap F Broekmans. Control strategies and programme management. En: Tuberculosis: back to the future, edited by JDH Porter and KPWJ Mc Adam, John Wiley & Sons Ltd;1994:171-192.
- ² Victorino Farga. Cap. 11: Tratamiento de la tuberculosis. En: Tuberculosis. Editorial Mediterráneo, ed: 1989.
- ³ WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Geneva 2000.
- ⁴ M.S. Jawahar. Current trends in chemotherapy of tuberculosis. Review article. Indian J Med Res 120, 2004:398-417.
- ⁵ V. Farga. Cap. 12: Quimioterapia actual de la tuberculosis. En: Tuberculosis. Editorial Mediterráneo, ed: 1989.
- ⁶ Ministerio de Salud. Vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos en el Perú, 1995-1996
- ⁷ C J L Murray, K Styblo, A Rouillon. Tuberculosis En Los Paises En Desarrollo: Magnitud, Intervenciones Y Costos. BOL UICTER 1990.
- ⁸ R Menzies, I Rochter. Factors Associated With Compliance In Treatment Of Tuberculosis. Tubercle, 1993.
- ⁹ Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Asociacion VIH y Tuberculosis. Nov 1992.
- ¹⁰ Programa de control de tuberculosis, informes nacionales operacionales y de tratamiento, semestrales y anuales. Ministerio de Salud.
- ¹¹ Sociedad Peruana de Neumología. X Seminario Nacional de Tuberculosis en el Perú. Análisis y recomendaciones de la Sociedad Peruana de Neumología, Noviembre 2003 a Febrero 2004. Enfermedades del Tórax Enero-Abril 2004, 48(1):9-33.
- ¹² Ministerio de Salud. Vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos en el Perú, 1995-1996.
- ¹³ Anónimo. Vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosos en el Perú, 1999. En: Tuberculosis en el Perú. Informe 1999:183-195. Dirección de Salud de las Personas. Programa nacional de control de la tuberculosis. Ministerio de Salud.
- ¹⁴ Michael D. Iseman. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 1993 Sep 9;329(11):784-91. Review. Erratum in: N Engl J Med 1993 Nov 4;329(19):1435.
- ¹⁵ P M Fine. Immunities In And To Tuberculosis: Implications For Pathogenesis And Vaccination.En: Tuberculosis. Back To The Future. edited by JDH Porter and KPWJ Mc Adam, John Wiley & Sons Ltd;1994:53-74
- ¹⁶ Toungousova OS, Nizovtseva NI, Mariandyshev AO, et al. Impact of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis on treatment outcome of culture-positive cases of tuberculosis in the Archangel oblast, Russia, in 1999. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Mar;23(3):174-9.

-
- ¹⁷ Timothy R Sterling, Harold P Lehmann and Thomas R Frieden. Impact of DOTS compared with DOTS-plus on multidrug resistant tuberculosis and tuberculosis deaths: decision analysis. *BMJ* 2003;326:574-7.
- ¹⁸ P Chaulet, F Boulahbal, J Grosset. Surveillance of drug resistance for tuberculosis control: why and how?. *Tubercle and Lung Disease* (1995) 76, 487-492.
- ¹⁹ Programa nacional de control de tuberculosis. Informes operacionales y en: *Tuberculosis en el Perú. Informe anual 2001*. Ministerio de Salud, Perú.
- ²⁰ M Iseman. Chapter 10: Tuberculosis chemotherapy. En: *A clinician's guide to tuberculosis*. Edit Lippincot, Williams & Wilkins, 2000.
- ²¹ P. Farmer, J Furin, J Bayona et al. Management of MDR-TB in resource-poor countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 3(8):643-645. 1999.
- ²² East African/British Medical Research Councils Study. Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-months and a standard 18 months regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:3-8.