



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Tuberculosis drogorresistente: Factores de riesgo
para su aparición**

**Drug-resistant Tuberculosis: Risk factors for its
appearance**

Alumno:

Armanini Diego Alejandro

Diego.armanini@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Laube Gerardo Erico

GerardoErico.Laube@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tuberculosis drogoresistente: Factores de riesgo para su aparición. Una revisión sistemática

Drug-resistant Tuberculosis: Risk factors for its appearance. A systematic review

Autores: Armanini D, Laube G

Resumen

Introducción: La tuberculosis continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más prevalentes del mundo y su control representa un difícil desafío debido al desarrollo de resistencia a los fármacos existentes para su tratamiento. Esta problemática plantea la importancia del reconocimiento de los factores de riesgo existentes para evitar la diseminación de la drogoresistencia y lograr establecer pautas preventivas que permitan controlarla adecuadamente. El objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo existentes para la aparición de la drogoresistencia en pacientes con Tuberculosis.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica metódica y exhaustiva en las bases de datos: PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos. Fueron seleccionadas diversas investigaciones como metaanálisis, estudios observacionales, revisiones y revisiones sistemáticas de donde se extrajeron los datos más relevantes. **Resultados:** Se incluyeron un total de 21 estudios que cumplieron con los criterios e involucran a un total de 51.259 pacientes con TBC drogoresistente. Fueron identificados factores de riesgo significativos para el desarrollo de drogoresistencia como el uso previo de drogas antituberculosas y el HIV. **Conclusión:** Se ha observado un marcado predominio de TBC drogoresistente -asociada al uso previo de drogas antituberculosas- en pacientes de sexo masculino mayores a 40 años de edad. También, se destacó una prevalencia de TBC farmacoresistente en pacientes con serología positiva para HIV de sexo masculino menores a 40 años de edad.

Palabras Clave: Tuberculosis Multidrug-Resistant; Risk Factors; Drug Resistance; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Epidemiology.

Abstract

Background: Tuberculosis remains to be at present one of the most prevalent infectious diseases worldwide because its control represents a difficult challenge due to the fact that this particular disease has the ability to develop resistance to the medication currently existent for its treatment. Herein lies the importance to examine thoroughly the existing risk factors in order to avoid the propagation of multidrug-resistance and to establish preventive guidelines for the purpose of adequate control. The main objective of this study is to determine the existing risk factors towards the development of drug resistance in Tuberculosis patients. **Material and methods:** It was conducted a methodical and exhaustive bibliographical research in several databases: PubMed, Cochrane Library and Epistemonikos. Several studies and research articles were selected as meta-analysis, observational studies, revisions and systematic revisions from which was obtained the most relevant data.

Results: A total of 21 studies fulfilling the criteria and comprising 51.259 patients with drug-resistant Tuberculosis were included in the present study. Several significant risk factors for drug-resistance development were identified such as previous usage of anti-tuberculosis medication and HIV. **Conclusion:** It was observed a noticeable predominance of drug-resistant Tuberculosis –connected to previous usage of anti-tuberculosis medication– amongst male patients over 40 years of age. Furthermore, it should be noted that it was observed a certain prevalence of drug-resistant Tuberculosis amongst male patients under 40 years of age with HIV positive serology.

Keywords: Tuberculosis Multidrug-Resistant; Risk Factors; Drug Resistance; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Epidemiology.

Correspondencia:

Gerardo Erico Laube

GerardoErico.Laube@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Av. San Juan 951. C1147 AAH. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Tel.: 43002147 Int: 1142/1145

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infectocontagiosa que ocasiona diversas manifestaciones clínicas y tiene una amplia distribución a nivel mundial. La TBC continúa siendo una de las principales problemáticas de salud global debido a que provoca alrededor de 10 millones de contagios anuales y es una de las diez principales causas de muerte en todo el mundo. En los últimos 5 años, ha sido la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso, ubicándose incluso por encima del HIV. (1)

La Organización mundial de la Salud (OMS) desde el año 2015 ha puesto en marcha la estrategia “Fin a la Tuberculosis” con el objetivo de lograr una reducción en la incidencia y mortalidad (90 y 95% respectivamente) entre los años 2015 y 2035. (2) Una de las principales amenazas que existen para el cumplimiento de dicha estrategia es la drogoresistencia de la Tuberculosis. (1)

Según el número y tipo de drogas a las que exista resistencia se la puede clasificar en monoresistente (resistencia a una sola droga antituberculosa de primera línea) (3), multidrogoresistente [resistencia a los dos fármacos de primera línea más efectivos: isoniazida (INH) y rifampicina (RMP)] (4) y extensamente resistente (es la multidrogoresistente, más la resistencia a fluoroquinolonas y por lo menos a una droga inyectable de segunda línea) (5)

Ahora bien, la historia de la drogoresistencia no es un fenómeno nuevo, se originó hace poco más de 70 años con el desarrollo de los fármacos antituberculosos. (6) La demostración clínica del desarrollo de resistencia a dichas drogas ya fue descrita por investigadores británicos del Medical Research Council en 1948. (7)

En Argentina, en la década del noventa, hubo un gran brote de Tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) asociado al HIV/SIDA, que se originó en el Hospital Muñiz. Su cepa fue denominada “M” y sus consecuencias persisten hasta el día de hoy. Fue identificada en casi 100 casos relacionados al SIDA entre 1992 y 1995. (8)

Los líderes de las naciones integrantes del G20 destacaron que la resistencia a los antimicrobianos constituye una amenaza creciente para la salud pública y el crecimiento económico mundial. El número de pacientes con drogoresistencia aumentó en más del 20% anual, entre 2009 y 2016, debido a las mejoras diagnósticas y las pruebas de sensibilidad a fármacos. (9)

Es de suma importancia poder reconocer los factores de riesgo individuales y colectivos (10) responsables de la distribución mundial de la resistencia a los medicamentos antituberculosos e identificar aquellas poblaciones de mayor riesgo, (11) para poder establecer pautas de prevención que permitan controlar de forma adecuada esta enfermedad.

La presente revisión sistemática de la literatura pretende demostrar que el uso previo de drogas antituberculosas es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de TBC drogoresistente, así como también lo es la alta tasa de farmacoresistencia que presentan los pacientes tuberculosos con serología positiva para HIV.

Esta investigación brindará información acerca de los factores de riesgo que predisponen a la aparición de la

drogoresistencia en la TBC y sus resultados podrán ser utilizados por investigadores, médicos y estudiantes de carreras afines al área de la salud como estrategia de prevención, buscando disminuir los casos de farmacoresistencia.

El objetivo del presente estudio es investigar, analizar e integrar la evidencia disponible sobre algunos de los factores de riesgo existentes para la aparición de drogoresistencia en los pacientes con TBC.

Como objetivos específicos se formularon los siguientes:

-Demostrar que el uso previo de drogas antituberculosas es un importante factor de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis drogoresistente.

-Demostrar la alta tasa de farmacoresistencia que presentan los pacientes tuberculosos con serología positiva para HIV.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es una revisión sistemática de la literatura donde se incluyeron diversos metaanálisis, estudios observacionales, revisiones y revisiones sistemáticas.

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica metódica y exhaustiva en las bases de datos: PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos. Para lograr especificidad en la búsqueda se utilizaron palabras claves y términos MeSH combinados entre sí (Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Risk Factors; Drug Resistance; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis) con el operador booleano “AND”.

En la base de datos PubMed fueron aplicados los siguientes filtros:

- **Tipos de artículos:** metaanálisis, estudios observacionales, revisiones y revisiones sistemáticas.
- No fueron utilizados filtros de “años de publicación”

Los resultados de búsqueda obtenidos en la base de datos PubMed, al combinar los términos MeSH por medio del operador booleano AND, fueron los siguientes:

- a) “Tuberculosis, Multidrug-Resistant” (fueron encontrados 8.402 artículos) y al asociarlo con el término “Risk Factors” se obtuvieron 798 investigaciones. Luego de aplicar los filtros mencionados se redujeron a un total de 141 publicaciones.
- b) “Tuberculosis, Multidrug-Resistant”, “Drug Resistance” y “Risk Factors” (obteniéndose 199 artículos). Una vez aplicados los filtros se alcanzó un total de 27 investigaciones.
- c) “Tuberculosis, Multidrug-Resistant”, “Extensively Drug-Resistant” y “Risk Factors” (consiguiendo 68 publicaciones). Luego de los filtros quedó un total de 18 artículos.
- d) “Mycobacterium tuberculosis” (encontrando 50.742 publicaciones), y luego al combinarlo con el

término “Tuberculosis, Multidrug-Resistant” y “Risk Factors” se obtuvieron 327 publicaciones. Aplicados los filtros, se obtuvo un total de 39 artículos científicos.

Por otro lado, al utilizar Cochrane Library, se emplearon los términos MeSH “Tuberculosis, Multidrug-Resistant” y “Risk Factors” (sin utilizar filtros), y asociándolas con el operador booleano AND, obteniéndose 14 publicaciones.

Por último, se utilizó la base de datos Epistemonikos donde se realizó la siguiente búsqueda: “Tuberculosis drug resistance and risk factors” alcanzando un total de 46 artículos. El único filtro utilizado fue el de tipo de artículo (revisión sistemática).

Población

La población sobre la que se llevó a cabo la presente revisión sistemática de la literatura fue de 51.259 pacientes con TBC drogoresistente; de los cuales 32.056 eran del sexo masculino (62,54%) y 19.203 del sexo femenino (37,46%)

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios observacionales, retrospectivos y analíticos que describen factores de riesgo para el desarrollo de TBC drogoresistente, específicamente el uso previo de drogas antituberculosas y el HIV.

Los criterios de inclusión para los pacientes fueron:

- Pacientes de ambos sexos, sin limitación etaria y sin distinción étnica
- Pacientes que posean factores de riesgo para el desarrollo TBC drogoresistente (uso previo de drogas antituberculosas y HIV)

Criterios de exclusión

Fueron excluidos de la selección todos aquellos artículos que estuviesen repetidos o que no contengan datos relevantes para el desarrollo de la investigación.

Los criterios de exclusión para los pacientes fueron:

- Pacientes con otra patología concomitante (excepto HIV)
- Pacientes con antecedentes psiquiátricos y embarazadas

Recolección de datos

Para la recolección de datos de los estudios se diseñaron tablas en el programa Microsoft Excel, para el análisis y extracción de información relevante en la investigación.

Cada artículo y sus correspondientes datos fueron analizados por separado y una vez recabada toda la información pertinente se confeccionó una tabla con los siguientes datos: nombre del artículo, datos de los autores, año de publicación, diseño del estudio, factores de riesgo para el desarrollo de drogoresistencia (uso previo de

drogas antituberculosas y HIV), número total de pacientes, edad (< 40 y ≥ 40 años) y sexo (masculino y femenino). - **Ver Anexo-**

Descripción operacional de las variables

Las variables implementadas para la confección de esta investigación fueron:

- **Variable dependiente:** número de pacientes con TBC que han desarrollado drogoresistencia

- **Variables independientes:** sexo, edad y factores de riesgo para el desarrollo de drogoresistencia en la TBC (uso previo de drogas antituberculosas y HIV).

Para el estudio de las mismas se crearon tablas con los datos recabados de los diversos artículos incluidos y se evaluaron mediante la confección de gráficos de torta y de barras.

RESULTADOS

La "estrategia de búsqueda bibliográfica" realizada permitió identificar un total de 285 artículos. De estos fueron descartados 60 por estar duplicados. Luego, de los 225 artículos seleccionados para revisión se excluyeron 40 por no ser relevantes. De los 185 artículos revisados en su totalidad se excluyeron 164 por falta de datos numéricos o bien por no cumplir con los criterios de inclusión.

Finalmente, se incluyeron 21 investigaciones sobre las cuales se centró el desarrollo de la presente revisión sistemática de la literatura.

Para determinar los artículos científicos seleccionados y excluidos se desarrolló un flujograma que cumple con las normativas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) de: identificación, selección o tamizaje, elegibilidad e inclusión (**Figura 1**).

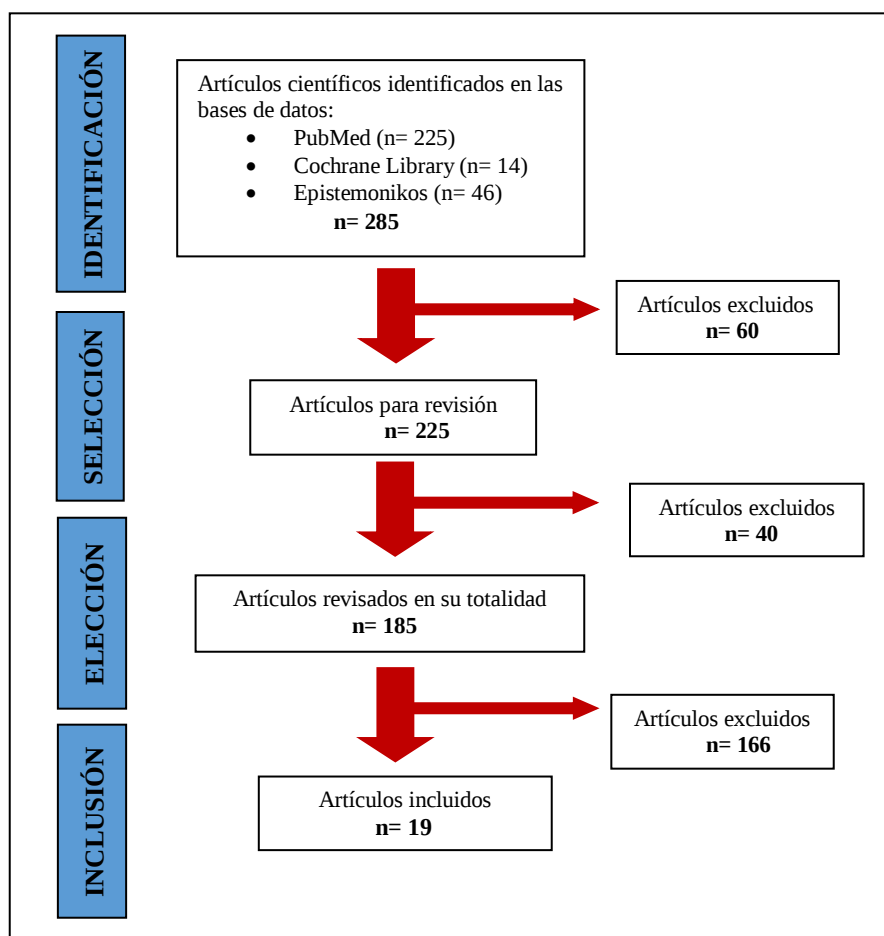


Figura 1: Flujograma para selección de artículos científicos

Fueron registradas un total de 19 investigaciones científicas de las cuales se incluyeron 51.259 pacientes con TBC drogoresistente. De la población en estudio el 62,54% eran hombres y el 37,46% mujeres.

Además, se identificaron factores de riesgo significativos para el desarrollo de farmacoresistencia como lo son el uso previo de drogas antituberculosas (61,31%) y el HIV (30,87%).

Tabla N°1: Tuberculosis drogoresistente: Factores de riesgo para su aparición / Uso previo de drogas antituberculosas discriminado por sexo.

Sexo	Absoluto (n pacientes)	%
Masculino	22.786	72%
Femenino	8.643	28%
Total	31.249	100%

La **tabla n° 1** expresa que de la población en estudio, 31.249 pacientes han utilizado previamente drogas antituberculosas. Tal como se puede observar existe una clara prevalencia del uso de drogas antituberculosas en la población masculina (72%) sobre la femenina (28%).

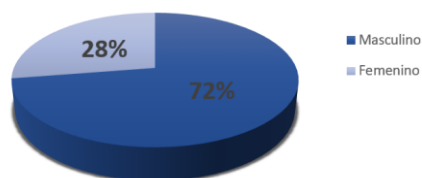


Gráfico 1: Uso previo de drogas antituberculosas discriminado por sexo

Tabla N° 2: Tuberculosis drogoresistente: Factores de riesgo para su aparición / Uso previo de drogas antituberculosas discriminado por edad.

Edad	Absoluto (n pacientes)	%
< 40 años	11.944	38%
≥ 40 años	19.485	62%
Total	31.249	100%

La **tabla n° 2** indica que de 31.249 pacientes -que utilizaron previamente drogas antituberculosas- un 62% pertenecen a un rango etario superior a los 40 años.

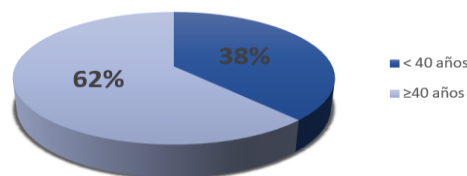


Gráfico 2: Uso previo de drogas antituberculosas discriminado por edad

Tabla N° 3: Tuberculosis drogoresistente: Factores de riesgo para su aparición / HIV discriminado por sexo.

Sexo	Absoluto (n pacientes)	%
Masculino	8.862	56%
Femenino	6.964	44%
Total	15.826	100%

Como podemos observar, del total de pacientes con TBC drogoresistente incluidos en esta investigación, 15.826 presentaron serología positiva para HIV. Del total un 56% eran hombres y 44% mujeres. (Tabla n° 3)

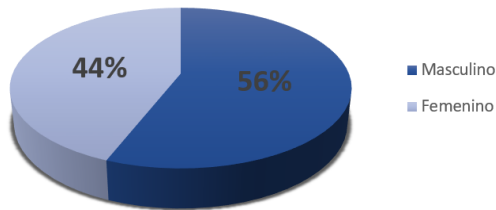


Gráfico 3: HIV discriminado por

Tabla N° 4: Tuberculosis drogoresistente: Factores de riesgo para su aparición / HIV discriminado por edad.

Edad	Absoluto (n pacientes)	%
< 40 años	9.416	59%
≥ 40 años	6.410	41%
Total	15.826	100%

La tabla n° 4 muestra que, de la totalidad de los pacientes en estudio, 9.416 (59%) tenían menos de 40 años de edad.

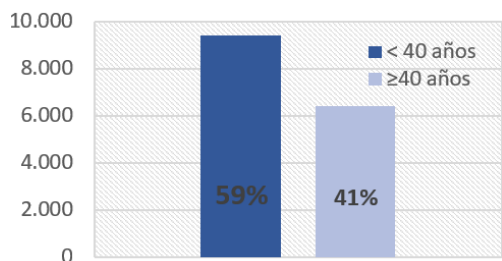


Gráfico 4: HIV discriminado por

DISCUSIÓN

Los estudios analizados y comparados a lo largo de esta investigación demuestran que la incidencia de drogoresistencia en la TBC está aumentando debido a los diversos factores de riesgo que afectan gravemente el control y la prevención de esta enfermedad infectocontagiosa.

Dentro de los obstáculos, para el control de la TBC, uno de los más serios es la baja tasa de éxito en el tratamiento debido al uso previo de drogas antituberculosas de forma inadecuada.(12–14) Esto podría conducir a una mayor resistencia y a la consecuente transmisión de cepas resistentes a la población.

Las malas prácticas de prescripción sumadas a la duración insuficiente de los tratamientos, los regímenes farmacológicos inadecuados, la ingesta irregular de

medicamentos y la mala adherencia por parte de los pacientes constituyen las principales razones para el desarrollo de una terapia inadecuada. (15–19)

Según un estudio realizado en China por Zhao P. y col.,(20) el uso previo de drogas antituberculosas es el factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de cualquier tipo de drogoresistencia en la TBC. Asimismo, otro estudio llevado a cabo en Francia por Smaoui Fourati y col.(21) ha demostrado que el tratamiento previo con fármacos antituberculosos y la falta de adherencia son factores de riesgo sumamente importantes para el desarrollo de la farmacoresistencia.

El incumplimiento en la toma de los medicamentos antituberculosos parece ser un fenómeno mundial, con tasas superiores al 15% en varios países, incluidos Corea (32%), Taiwán (29%), Sudáfrica (29%), Rusia (20%), Argentina (20%), Perú (19%), Italia (17%) y España (16%).(22)

La OMS estima que un gran porcentaje de los casos de TBC drogoresistente han tenido exposición previa a un esquema terapéutico inadecuado o una mala adherencia al mismo. Por ello, han formulado estrategias como el tratamiento acortado estrictamente supervisado, en el cual la ingesta de los fármacos es observada en forma directa por profesionales de la salud.(23) Sin embargo, Karumbi J. y col.(24) concluyeron que esta estrategia no ha logrado reducir la mala adherencia al tratamiento y que tampoco genera disminuciones significativas en las tasas de drogoresistencia.

Por otro lado, existe otra importante amenaza para el desarrollo de drogoresistencia como es la infección por HIV. La pandemia del HIV aumentó la aparición de cepas mutantes y comenzaron a registrarse una gran cantidad de pacientes con TBC drogoresistente durante la seropositividad al HIV.(25,26)

Un estudio llevado a cabo por Palmero D. y col.(27) sostiene que la baja tasa de tratamiento previo y el bajo recuento de linfocitos T CD4+ generan un estadio avanzado de inmunosupresión. Además, una gran parte de su población en estudio tomó conocimiento de su seropositividad para HIV luego de haber sido diagnosticada su drogoresistencia frente a la TBC.

Se han sugerido diversos mecanismos biológicos que relacionan la tuberculosis farmacoresistente con la infección por HIV. La malabsorción de las drogas antituberculosas, en pacientes infectados por el HIV, puede producir resistencia a los fármacos y se ha demostrado que lamentablemente conduce a un fracaso en el tratamiento.(28)

Debido a la creciente resistencia a los medicamentos en todo el mundo es sumamente probable que un gran porcentaje de pacientes infectados recientemente sean resistentes a múltiples fármacos, lo que da como resultado altas tasas de drogoresistencia en personas HIV positivas.(29)

En conclusión, a partir de la realización de la presente investigación se ha observado un marcado predominio de TBC drogoresistente -asociada al uso previo de drogas antituberculosas- en pacientes de sexo masculino mayores a 40 años de edad. Por otro lado, se destacó una prevalencia de TBC farmacoresistente en pacientes con

serología positiva para HIV de sexo masculino menores a 40 años de edad.

Sin lugar a duda, deberían realizarse más test de screening para HIV en investigaciones científicas sobre TBC drogoresistente, dado que esta enfermedad infectocontagiosa es una de las principales causas que contribuyen a la diseminación de la farmacorresistencia en la TBC.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a esta investigación.

ANEXO

Artículos	Autor/es y Año de publicación	Diseño del estudio	Factores de Riesgo	Número total de pacientes	Edad		Sexo	
					< 40	≥ 40	Masc.	Fem.
<i>Mobility patterns of persons at risk for drug-resistant tuberculosis in Mumbai, India. (30)</i>	<i>Connors et al. (2016)</i>	<i>Estudio observacional</i>	Uso previo de drogas antituberculosas y ptes. HIV (+)	602	241	361	323	279
<i>Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study.(31)</i>	<i>Elmi et al. (2015)</i>	<i>Casos y Controles</i>	Uso previo de drogas antituberculosas y HIV	105	60	45	70	35
<i>Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis.(15)</i>	<i>Pradipta et al. (2018)</i>	<i>Metaanálisis</i>	Tratamiento previo con drogas para la TBC y HIV	1.814	761	1.053	1.176	638
<i>Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? A Systematic Review.(28)</i>	<i>Suchindran et al. (2009)</i>	<i>Revisión sistemática</i>	HIV y uso previo de drogas antituberculosas	364	256	108	127	137
<i>Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multicentric prospective study.(16)</i>	<i>El Hamdouni et al. (2019)</i>	<i>Estudio observacional</i>	Uso previo de drogas antituberculosas (fracaso en el tratamiento, abandono), HIV	101	64	37	80	21
<i>Abandonment of therapy in multidrug-resistant tuberculosis: Associated factors in a region with a high burden of the disease in Perú.(17)</i>	<i>Rivera et al. (2018)</i>	<i>Estudio observacional</i>	Uso previo de drogas antituberculosas y HIV	266	83	183	160	106
<i>Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients.(32)</i>	<i>Ahmad et al. (2016)</i>	<i>Estudio observacional</i>	Uso previo de drogas antituberculosas y ptes. HIV (+)	181	54	127	99	82
<i>Model of care and risk factors for poor outcomes in patients on multi-drug resistant tuberculosis treatment at two facilities in eSwatini (formerly Swaziland), 2011–2013.(33)</i>	<i>Verdecchia et al. (2018)</i>	<i>Estudio observacional</i>	Uso previo de drogas antituberculosas y HIV	174	27	34	40	21
<i>Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000-2016.(34)</i>	<i>Bhering et al. (2019)</i>	<i>Estudio observacional</i>	Serología (+) HIV y tratamiento previo con drogas antituberculosas	2.269	1.031	1238	1.466	803
<i>Undertreated HIV and drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Irkutsk, Siberia.(35)</i>	<i>Heysell et al. (2016)</i>	<i>Estudio observacional</i>	Uso previo de drogas contra TBC y pacientes con HIV	98	58	40	64	34
<i>Variation and risk factors of drug resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic</i>	<i>Lukoye et al. (2015)</i>	<i>Revisión</i>	Uso previo de drogas antituberculosas (abandono o fracaso), HIV	15.241	8.382	6.859	8.484	6.978

<i>review and meta-analysis.</i> (36)								
Multidrug- and Extensively Drug Resistant Tuberculosis, Germany. (18)	<i>Eker et al. (2008)</i>	<i>Estudio observacional</i>	Uso previo de drogas contra TBC (resistencia, abandono), serología positiva para HIV	184	79	105	139	45
Risk Factors of Multidrug-Resistant Tuberculosis. (19)	<i>Paudel et al. (2017)</i>	<i>Casos y controles</i>	Uso previo de drogas antituberculosas y HIV	113	96	17	88	25
Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. (22)	<i>Johnston et al (2009)</i>	<i>Revisión</i>	HIV y uso previo de drogas antituberculosas	7.961	4.670	3.291	5.755	2.206
Treatment Outcomes of Patients With Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis According to Drug Susceptibility Testing to First- and Second-line Drugs: An Individual Patient Data Meta-analysis. (37)	<i>Bastos et al. (2014)</i>	<i>Metaanálisis</i>	Uso previo de drogas antituberculosas (fracaso o abandono), serología (+) HIV	8.955	5.821	3.134	6.118	2.837
Risk factors for drug resistance in pulmonary tuberculosis inpatients. (38)	<i>Yang et al. (2010)</i>	<i>Estudio observacional</i>	HIV y uso previo de drogas antituberculosas	330	239	91	179	151
Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. (39)	<i>Bisson et al. (2020)</i>	<i>Metaanálisis</i>	Uso previo de drogas antituberculosas (primera y segunda línea/ abandono o tratamiento incompleto) y HIV	11.920	8.940	2.980	8.106	3.814
Social Behaviour Risk Factors for Drug Resistant Tuberculosis in Mainland China: a Meta-analysis. (20)	<i>Zhao et al. (2012)</i>	<i>Metaanálisis</i>	Uso previo de drogas antituberculosas y HIV	520	208	312	297	223
Factors Contributing to the High Prevalence of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among Previously Treated Patients: A Case-Control Study from China. (12)	<i>Wang et al. (2014)</i>	<i>Casos y Controles</i>	Uso previo de drogas antituberculosas y HIV	61	46	15	40	21

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang K-C, Yew W-W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012. *Respirology*. 2013;18(1):8-21.
2. OMS | Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/>
3. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet Lond Engl*. 20 de abril de 2019;393(10181):1642-56.
4. KJ S, S K, MI R. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis [Internet]. Vol. 5, Cold Spring Harbor perspectives in medicine. Cold Spring Harb Perspect Med; 2015 [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918181/>
5. Maitre T, Aubry A, Jarlier V, Robert J, Veziris N, CNR-MyRMA. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *Med Mal Infect*. febrero de 2017;47(1):3-10.
6. Marimani M, Ahmad A, Duse A. The role of epigenetics, bacterial and host factors in progression of Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberc Edinb Scotl*. 2018;113:200-14.
7. Navas Elorza E, Moreno Guillén S. [Multi-drug resistant and extremely drug resistant]. *Rev Espanola Sanid Penit*. febrero de 2010;12(3):91-8.
8. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F, et al. [Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium]. *Medicina (Mex)*. 2006;66(5):399-404.
9. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udawadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment: Drug-resistant tuberculosis. *Respirology*. julio de 2018;23(7):656-73.
10. Curtidor LEF, Bernal CPM, Carmona GIO, Peña LJP, Aponte CP. Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogorresistente en Colombia, 2008 a 2011. *Rev Salud Pública*. 1 de noviembre de 2016;18(6):845-57.
11. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet Lond Engl*. 30 de mayo de 2009;373(9678):1861-73.
12. Wang K, Chen S, Wang X, Zhong J, Wang X, Huai P, et al. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis among previously treated patients: a case-control study from China. *Microb Drug Resist Larchmt N*. agosto de 2014;20(4):294-300.
13. Liang L, Wu Q, Gao L, Hao Y, Liu C, Xie Y, et al. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis: a study from China. *Thorax*. julio de 2012;67(7):632-8.
14. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. febrero de 2006;61(2):158-63.
15. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar J-W. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018;77(6):469-78.
16. El Hamdouni M, Bourkadi JE, Benamor J, Hassar M, Cherrah Y, Ahid S. Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multi-centric prospective study. *BMC Infect Dis*. 11 de abril de 2019;19(1):316.
17. Rivera O, Benites S, Mendigure J, Bonilla CA. Abandonment of therapy in multidrug-resistant tuberculosis: Associated factors in a region with a high burden of the disease in Perú. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 01 de 2019;39(Supl. 2):44-57.
18. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R, et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis*. noviembre de 2008;14(11):1700-6.
19. Paudel S. Risk Factors of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Int J Appl Sci Biotechnol*. 24 de diciembre de 2017;5(4):548-54.
20. Zhao P, Li XJ, Zhang SF, Wang XS, Liu CY. Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland China: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2012;40(2):436-45.
21. Smaoui Fourati S, Mzid H, Marouane C, Kammoun S, Messadi-Akrout F. Tuberculose multirésistante : épidémiologie et facteurs de risque. *Rev Pneumol Clin*. agosto de 2015;71(4):233-41.
22. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 9 de septiembre de 2009;4(9):e6914.
23. Higueta-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Causal association of antibiotic use and resistant tuberculosis infection: Casecontrol meta-analysis. *Rev Esp Salud Publica*. 7 de septiembre de 2018;92.
24. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 de mayo de 2015;(5):CD003343.
25. Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J Suppl*. julio de 2002;36:66s-77s.
26. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 15 de junio de 2002;359(9323):2059-64.
27. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F, et al. [Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium]. *Medicina (Mex)*. 2006;66(5):399-404.
28. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PloS One*. 2009;4(5):e5561.

29. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med*. 26 de abril de 2001;344(17):1294-303.
30. Connors E, Garfein RS, Rodwell TC, Udawadia ZF, Catanzaro DG. Mobility patterns of persons at risk for drug-resistant tuberculosis in Mumbai, India. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2016;20(12):1633-8.
31. Elmi OS, Hasan H, Abdullah S, Mat Jeab MZ, Bin Alwi Z, Naing NN. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries*. 29 de octubre de 2015;9(10):1076-85.
32. Ahmad N, Javaid A, Syed Sulaiman SA, Afridi AK, Zainab null, Khan AH. Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients. *Am J Ther*. octubre de 2018;25(5):e533-40.
33. Verdecchia M, Keus K, Blankley S, Vambe D, Ssonko C, Piening T, et al. Model of care and risk factors for poor outcomes in patients on multi-drug resistant tuberculosis treatment at two facilities in eSwatini (formerly Swaziland), 2011-2013. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205601.
34. Bhering M, Duarte R, Kritski A. Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000-2016. *PLoS ONE*. 20 de noviembre de 2019;14(11):e0218299.
35. Heysell SK, Ogarkov OB, Zhdanova S, Zorkaltseva E, Shugaeva S, Gratz J, et al. Undertreated HIV and drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Irkutsk, Siberia. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. febrero de 2016;20(2):187-92.
36. Lukoye D, Ssengooba W, Musisi K, Kasule GW, Cobelens FGJ, Joloba M, et al. Variation and risk factors of drug resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 25 de marzo de 2015;15:291.
37. Bastos ML, Hussain H, Weyer K, Garcia-Garcia L, Leimane V, Leung CC, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de noviembre de 2014;59(10):1364-74.
38. Yang X, Li Y, Wen X, Wu G, Li X. Risk factors for drug resistance in pulmonary tuberculosis inpatients. *J Evid-Based Med*. agosto de 2010;3(3):162-7.
39. Bisson GP, Bastos M, Campbell JR, Bang D, Brust JC, Isaakidis P, et al. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 08 de 2020;396(10248):402-11.