

Factores de riesgo asociados a la farmacorresistencia y al tratamiento no exitoso de la tuberculosis en Chile 2014-2018

SERGIO ORÓSTICA V.^{1,2}, CARLOS SANDAÑA S.^{1,3}

Risk factors and predictors of drug resistance in tuberculosis: A comprehensive analysis of cases in Chile (2014-2018)

Objective: Determine the risk factors associated with drug resistance and unsuccessful treatment of tuberculosis in Chile between 2014 and 2018. **Methodology:** Analytical observational cross-sectional study including patients diagnosed with Tuberculosis (TB) who entered treatment during 2014-2018, contained in the national TB records. Demographic, clinical variables, and risk groups associated with drug resistance and unsuccessful treatment in TB patients were determined using logistic regression. **Results:** Between 2014 and 2018, 13,1761 TB patients were reported in Chile, of whom 3.4% ($n = 445$) were drug-resistant. From this, 43.1% are rifampicin-resistant TB (RR-TB), multidrug-resistant (MDR-TB), and extensively drug-resistant (XDR-TB). The risk factors that generated the highest probability of drug resistance were relapse (OR: 4.27; CI95% 2.94; 6.20), foreigner (OR: 3.97; CI95% 2.86; 5.52), pulmonary TB (OR: 2.92; CI95% 1.71; 4.99) and HIV (OR: 1.97; CI: 95% 1.33; 2.90). Regarding the probability of unsuccessful treatment against TB, the highest probability were street situation (OR: 3.33; CI: 95% 2.45; 4.52), drug addiction (OR: 1.91; CI 95% 1.52; 2.41), foreigner (OR: 1.51; CI 95% 1.25; 1.83), drug resistance (OR: 2.81; CI 95% 1.87; 4.20), HIV (OR: 3.24; CI: 95% 2.61; 4.02), not belonging to an indigenous people (OR: 1.43; CI 95% 1.00; 2.06) alcoholism (OR: 1.25; CI 95% 1.01; 1.54), pulmonary TB (OR: 1.43; CI 95% 1.20; 1.70) and male sex (OR: 1.44; CI 95% 1.25; 1.65). **Conclusions:** The risk factors identified as relapse and coinfection with HIV as predictors of drug resistance highlight the complexity of disease management. Likewise, the presence of street situations, drug addiction, and alcoholism highlights the need for specific approaches to address tuberculosis in different population groups, suggesting the need for personalized strategies.

(Rev Med Chile 2023; 151: 999-1009)

Key words: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; Risk factors; Tuberculosis, Multidrug-Resistant.

RESUMEN

Objetivos: Determinar los factores de riesgos asociados a la farmacorresis-

¹Escuela de Salud Pública, Universidad Mayor, Instituto de Salud Pública, Universidad Andrés Bello, Chile. Temuco, Chile.

²Mg. Salud Pública y Planificación Sanitaria.

³PhD Salud Pública.

Financiación: sin financiación.

Recibido el 22 de abril de 2022, aceptado el 16 de diciembre de 2023.

Correspondencia a:
Sergio Oróstica V
sergio.orostica@utalca.cl

tencia y al tratamiento no exitoso de tuberculosis en Chile durante el 2014-2018. **Metodología:** Estudio transversal observacional analítico que incluye los pacientes notificados con tuberculosis (TB) que ingresaron a tratamiento durante el 2014-2018 en Chile, contenidos en el registro nacional TB. Se determinaron variables demográficas, clínicas y grupos de riesgos asociados a la farmacorresistencia y al tratamiento no exitoso en pacientes con TB mediante regresión logística. **Resultados:** Entre los años 2014-2018 se notificaron 13.1761 pacientes con TB en Chile, de los cuales 3,4% ($n = 445$) son farmacorresistentes. El 43,1% de estos son TB resistente a rifampicina (TB-RR), multidrogorresistente (TB-MDR) y extensamente resistente (TB-XDR). Los factores de riesgo que generaron mayor probabilidad de presentar farmacorresistencia fueron la recaída (OR: 4,27; IC 95% 2,94; 6,20), extranjero (OR: 3,97; IC 95% 2,86; 5,52), TB pulmonar (OR: 2,92; IC 95% 1,71; 4,99) y VIH (OR: 1,97; IC 95% 1,33; 2,90). Frente a la probabilidad de generar un tratamiento no exitoso, las variables que presentaron mayor probabilidad fueron situación de calle (OR: 3,33; IC 95% 2,45; 4,52), drogadicción (OR: 1,91; IC 95% 1,52; 2,41), extranjero (OR: 1,51; IC: 95% 1,25; 1,83), farmacorresistencia (OR: 2,81; IC 95% 1,87; 4,20), VIH (OR: 3,24; IC: 95% 2,61; 4,02), no pertenecer a un pueblo indígena (OR: 1,43; IC: 95% 1,00; 2,06) alcoholismo (OR: 1,25; IC 95% 1,01; 1,54), TB pulmonar (OR: 1,43; IC 95% 1,20; 1,70) y sexo masculino (OR: 1,44; IC 95% 1,25; 1,65). **Conclusiones:** Los factores de riesgo identificados como la recaída y la coinfección con VIH como predictores de farmacorresistencia destaca la complejidad del manejo de la enfermedad. Asimismo, la presencia de situaciones de calle, drogadicción y alcoholismo resalta la necesidad de enfoques específicos y personalizados para abordar la tuberculosis en distintos grupos poblacionales. Estos resultados subrayan la importancia de abordar estos factores de riesgo en la gestión y tratamiento de la tuberculosis en Chile, sugiriendo la necesidad de estrategias específicas y personalizadas.

Palabras clave: Factores de riesgo; Tuberculosis Extensivamente Resistente a Drogas; Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos.

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos plantea una crisis mundial que pone en riesgo un siglo de avances en materia de salud, haciendo más difícil el tratamiento de infecciones comunes¹. En este sentido, las cepas resistentes a los medicamentos de *M. tuberculosis* significan una amenaza para el control de la tuberculosis (TB).

A pesar de la disponibilidad de tratamiento por más de 70 años, desde la introducción de la estreptomycin (1944), el tratamiento inadecuado ha permitido que el *M. tuberculosis* vaya adquiriendo resistencia a los diferentes medicamentos antituberculosos. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece las siguientes definiciones: TB monorresistente, resistencia a un medicamento de primera línea, dentro de las cuales encontramos: TB resistente a isonia-

cida (TB-RH) y TB resistente a rifampicina (TB-RR); TB polirresistente, resistencia a dos o más medicamentos de primera línea (exceptuando la resistencia conjunta de isoniacida y rifampicina); TB-multidrogorresistente (TB-MDR), resistencia conjunta de al menos isoniacida/rifampicina y por último la TB extensamente resistente (TB-XDR), cumple con la definición de TB-MDR y TB-RR y que además son resistentes a cualquier fluoroquinolona y al menos a un medicamento inyectable de segunda línea².

La TB-RR/MDR/XDR representa una dificultad para el manejo de los pacientes, debido a que los esquemas son más prolongados, menos potentes, presentan más efectos secundarios y tienen un mayor costo económico asociado, lo que conlleva a que sea menos probable lograr la curación^{2,3}.

Los factores de riesgo de la farmacorresisten-

cia en TB son heterogéneos, sin embargo, estos se pueden agrupar en dos categorías. Por una parte, aquellos que facilitan la selección de poblaciones micobacterianas resistentes en la comunidad, vinculados a programas nacionales que funcionan de manera deficiente, ya sea porque mantienen un tratamiento no estandarizado y/o falta de vigilancia de este, la estrategia TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) no se ha implementado, capacitación inadecuada a los profesionales, entre otros. También dentro de esta categoría se encuentran factores que están asociados al suministro irregular o mala calidad de medicamentos e ingesta inadecuada por parte del paciente debido a trastornos de dependencia a sustancias o barreras sociodemográficas que impidan el acceso a medicamentos⁴.

Un segundo grupo de factores de riesgo son aquellos que aumentan la vulnerabilidad de los pacientes para generar resistencia, haciendo referencia a situaciones especiales del hospedero. Se incluye pacientes con baciloscopia positiva después de haber culminado el segundo o tercer mes de tratamiento, contactos de pacientes ya diagnosticados con TB-MDR y comorbilidades que dificulten la absorción de los fármacos o que afecten la respuesta inmune (VIH)^{4,5}.

Durante el 2018, la OMS estimó 484.000 casos nuevos de TB-RR a nivel mundial, de los cuales 78% tenían TB-MDR. Los tres países con mayor carga de TB-MDR fueron India, China y Rusia, representando el 50% de los casos⁶. En la región de las Américas se estimó en 11.000 los casos de TB-RR/TB-MDR durante el 2018, sin embargo, solo 4.791 casos fueron notificados. El 90% de estos casos se concentraron en 10 países de la región, siendo liderado por Brasil y Perú, con un 23% y 22% de los casos, respectivamente⁷.

Con la intención de recoger y evaluar los datos sobre la resistencia de una manera sistemática y continua, durante 1994 la OMS y la Unión Internacional contra la TB y las Enfermedades Respiratorias (La Unión) inician el Proyecto Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia a los Medicamentos Anti-tuberculosis, a través de la realización de Pruebas de Susceptibilidad a Drogas (PSD) a todos los pacientes que sean diagnosticados con TB⁸. En Chile, a partir de abril del 2014 y con la implementación de la nueva norma técnica del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET), se estableció la vigilancia

farmacológica de forma universal mediante PSD^{2,9}.

En este contexto, si bien existen estudios descriptivos que identifican el perfil del paciente con tuberculosis que abandona el tratamiento en Chile, desde el inicio de la vigilancia universal en Chile no se han llevado a cabo estudios analíticos para determinar los factores asociados tanto a la resistencia en pacientes con tuberculosis como al tratamiento no exitoso¹⁰. Este enfoque analítico ha facilitado la identificación de población de riesgo que podrían estar más propensas a experimentar estos resultados.

Material y Método

Se realizó un estudio transversal observacional analítico, incluyendo a todos los pacientes notificados con TB que ingresaron a tratamiento en Chile durante el 2014-2018. La obtención de datos, contenidos en el registro nacional de TB, fueron solicitados a través del portal de transparencia a la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud (MINSAL).

Las variables contenidas en el registro y utilizadas, corresponden a variables demográficas: sexo y edad; variables clínicas: localización de la TB, susceptibilidad farmacológica (sensible, RH, RR, MDR o XDR), condición de egreso (curado confirmado, término de tratamiento, alta, fallecido, pérdida de seguimiento, fracaso y traslado sin información), antecedentes de tratamiento y grupos de riesgos identificados.

Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas, clínicas y grupos de riesgos según susceptibilidad farmacológica, determinando diferencias en la distribución de estas a través del test de chi cuadrado de Pearson. Además, se calculó la frecuencia relativa de los tipos de farmacorresistencia según año, variables demográficas y variables clínicas.

Modelos de regresión logística

Se realizó un modelo de regresión logística para determinar la probabilidad de que ocurra farmacorresistencia, en función de variables independientes (demográficas, clínicas y grupos de

riesgos), considerando como variable respuesta todo aquel paciente que presentó TB-RR/MDR/XDR, excluyendo la RH, dado que el manejo farmacológico (durante el período de estudio) y su pronóstico es diferente¹¹. A pesar de que el sexo no presentó significancia estadística de forma bivariada, fue incluida en el modelo multivariado debido a que la literatura lo describe como factor de riesgo para generar resistencia^{4,21,22}. Por último, se evaluó la bondad de ajuste del modelo a través del test de razón de verosimilitud.

Un procedimiento similar se utilizó para determinar la probabilidad de que un tratamiento farmacológico no sea exitoso. Para esto se recodificó la variable egreso del paciente (curado confirmado, término de tratamiento, fallecido, pérdida de seguimiento, fracaso o traslado sin información), dejando como la variable la respuesta el tratamiento no exitoso (pérdida de seguimiento, fracaso, traslado sin información y fallecidos).

Se realizaron modelos bivariados en funciones de las variables independientes y un modelo multivariado que incluyó variables independientes con significancia estadística en los modelos bivariados. Para los análisis bivariados/multivariado se estimaron sus respectivos *Odds Ratio* (OR) con un nivel de significación de 0,05. Los análisis se realizaron con el software Stata versión 14.0.

Resultados

Descripción de la población de estudio

Durante el quinquenio 2014-2018 se notificaron 13.176 pacientes con TB, de los cuales un 3,4% (n = 445) corresponden a pacientes farmacorresistentes. De estos, el 70,6% (n = 314) son de sexo masculino, el 86,4% (n = 380) de los pacientes son Vírgenes de Tratamiento (VT) y el 49,3% (n = 218) se concentra en las edades de 15-44 años, siendo este último porcentaje similar a los que se presenta en los pacientes sensibles. Por otro lado, la TB pulmonar predomina en los farmacorresistentes con 93,9% (n = 418), siendo también más frecuente que en los pacientes con cepas sensibles (Tabla 1).

Los grupos de riesgos más frecuentes en pacientes farmacorresistentes resultaron ser extranjero (29%), coinfección VIH (13%), alcoholismo (10%), drogadicción (9%) y diabetes (9,3%).

Cabe destacar que la coinfección con VIH y el ser extranjero está dada principalmente por nacionalidad peruana, haitiana y boliviana (Tabla 2).

Del total de pacientes con TB farmacorresistentes notificados, la TB-RR/MDR/XDR concentran el 43,1% (n = 192). Tanto la TB-RR como los TB-MDR, presentan un aumento, esta última variando entre 16,7% (n = 15) a 33,9% (n = 38) del total de casos anuales entre el 2015 y el 2018, respectivamente (Tabla 3).

Según tipos de resistencias, el sexo masculino mantiene un predominio en los cuatro tipos de farmacorresistencia, así también, el grupo etario entre 15-44 años, presentándose en mayor proporción en la RR. Al distinguir por nacionalidad, a diferencia de lo que sucede en la monorresistencia, en la TB-MDR predominan los extranjeros con 52% (n = 51) dada principalmente por nacionalidad peruana, colombiana, haitiana y boliviana. Al observar la localización y antecedentes de tratamiento, se mantiene el predominio de la TB pulmonar y los pacientes VT en los cuatro tipos de resistencia (Tabla 4).

Análisis de factores de riesgos asociados a resistencia

Los pacientes que presentan una recaída tienen 4,3 veces más probabilidad de presentar TB-RR/MDR/XDR que un paciente VT (ORa = 4,27; IC 95%: 2,94; 6,20). Así también sucede con el ser extranjero, presentando una probabilidad de 4 veces mayor que un paciente de nacionalidad chilena (ORa = 3,97; IC 95%: 2,86; 5,22). La presencia de coinfección con VIH presenta una probabilidad 2 veces mayor de presentar TB-RR/MDR/XDR, en comparación a quien no presenta VIH (ORa = 1,97; IC 95%: 1,33; 2,90). Según la localización, tener TB pulmonar aumenta en 2,9 veces la probabilidad de presentar estas resistencias que un paciente con TB extrapulmonar (ORa = 2,92; IC 95%: 1,71; 4,99) (Tabla 5).

Análisis de factores de riesgo asociados al tratamiento no exitoso

El sexo masculino presentó mayores probabilidades de tener un tratamiento no exitoso, siendo de 1,4 veces mayor que el sexo femenino (ORa = 1,44; IC 95%: 1,25; 1,65). Así también, el presentar farmacorresistencia tiene una probabilidad

Tabla 1. Características demográficas y clínicas según susceptibilidad farmacológica de pacientes notificados con TB en Chile, 2014-2018

	TB Farmacorresistente n = 445	TB Sensible n = 12.731	p*	Total** n = 13.176
Sexo n (%)			0,004	
Masculino	314 (70,6)	8.130 (63,9)		8.444 (64,1)
Edad n (%)			0,031	
< 14 años	4 (0,9)	256 (2,1)		260 (2,0)
15-44 años	218 (49,3)	5.501 (43,3)		5.719 (43,5)
45-64 años	139 (31,5)	4.191 (33,0)		4.330 (33,0)
> 65 años	81 (18,3)	2.738 (21,6)		2.819 (21,5)
Localización n (%)			< 0,001	
Pulmonar	418 (93,9)	10.111 (79,5)		10.529 (80)
Extrapulmonar	27 (6,1)	2.609 (20,5)		2.636 (20)
Antecedentes tratamiento n (%)			< 0,001	
Virgen de tratamiento	380 (86,4)	11.803 (93,9)		12.183 (93,7)
Recaída	60 (13,6)	765 (6,1)		825 (6,3)
Resultado tratamiento n (%)			< 0,001	
Curado Confirmado	25 (22,7)	1.503 (30,8)		1.528 (30,6)
	17,3			1.833 (36,4)
Término tratamiento***	19	1.814 (34,2)		1.833 (34,8)
Fracaso	1 (0,9)	2 (0,0)		3 (0,1)
Pérdida Seguimiento	18 (16,4)	442 (9,1)		460 (9,2)
Fallecido	34 (30,9)	947 (19,4)		981 (19,7)
Traslado sin información	13 (11,8)	168 (3,5)		181 (3,6)

*Chi cuadrado de Pearson.

**Totales pueden no coincidir con el total del período debido a falta de información en variables.

***Se incluyen pacientes que en la base de datos mantienen como resultado de tratamiento "Alta".

2,8 veces mayor que un paciente sensible (ORa = 2,81; IC 95%: 1,87; 4,20) (Tabla 6). Entre los grupos de riesgos, el presentar coinfección con VIH presentó 3,2 veces más probabilidades de tener un tratamiento no exitoso (ORa = 3,24; IC 95%: 2,61; 4,02). Así también, el ser extranjero (ORa = 1,51; IC 95%: 1,25; 1,83), el alcoholismo (ORa = 1,25; IC 95%: 1,01; 1,54), la drogadicción (ORa = 1,91; IC 95%: 1,52; 2,41), la situación de calle (ORa = 3,33; IC 95%: 2,45; 4,52) y no pertenecer a un pueblo indígena (ORa = 1,43; IC 95%: 1,00; 2,06) (Tabla 6).

Discusión

Los hallazgos descriptivos de la población

de estudio muestran que tanto la TB-RR como la TB-MDR presentaron un aumento durante el 2014-2018, los cuales son concordantes con lo que sucede en la región de las Américas y a nivel mundial. Según los datos reportados durante el 2019 por la OPS, desde el 2016 al 2018 los casos notificados fueron en aumento en la región de las Américas, pasando de 3.737 a 4.791 casos⁷. Por otro lado, a nivel mundial durante el 2017 se notificaron 160.684 casos de TB-RR/MDR, aumentando a 186.772 casos notificados durante el 2018¹⁴.

Por otro lado, existe un predominio en la proporción de TB pulmonar y los pacientes VT, en el total de pacientes notificados. Este último antece-

Tabla 2. Grupos de riesgo de pacientes notificados con TB en Chile, según susceptibilidad farmacológica, 2014-2018

Grupos de Riesgos n (%)	TB Farmacorresistente n = 445	TB Sensible n = 12.731	p*	Total** n = 13.176
Coinfección VIH	58 (13,0)	1.138 (8,9)	0,003	1.196 (9,1)
Contacto	23 (5,2)	549 (4,3)	0,384	572 (4,3)
Privado libertad	8 (1,8)	297 (2,3)	0,461	305 (2,3)
Pueblo indígena	12 (2,7)	447 (3,5)	0,357	459 (3,5)
Alcoholismo	46 (10,3)	1.248 (9,8)	0,710	1.294 (9,8)
Drogadicción	40 (9,0)	1.018 (8,0)	0,449	1.058 (8,0)
Extranjero***	130 (29,2)	1.750 (13,7)	< 0,001	1.880 (14,3)
Personal de Salud	0 (0,0)	133 (1,0)	0,030	133 (1,0)
Diabético	37 (8,3)	880 (6,9)	0,253	917 (7,0)
Situación de calle	21 (4,7)	445 (3,5)	0,170	466 (3,5)
Residente de Hogar	2 (0,4)	74 (0,6)	0,718	76 (0,6)
Otra inmunosupresión	2 (0,4)	97 (0,8)	0,453	99 (0,8)

*Chi cuadrado de Pearson.

**Totales pueden no coincidir con el total del periodo debido a falta de información en variables.

***Principales nacionalidades: peruana, haitiana y boliviana.

Tabla 3. Tipos de farmacorresistencia en pacientes notificados con TB en Chile, 2014-2018.

	2014 n = 63	2015 n = 90	2016 n = 89	2017 n = 91	2018 n = 112	Total n = 445
RH n (%)	36 (57,1)	61 (67,8)	57 (64,0)	49 (53,8)	50 (44,6)	253 (56,9)
RR n (%)	10 (15,9)	14 (15,6)	17 (19,1)	17 (18,7)	23 (20,5)	81 (18,2)
MDR n (%)	17 (27,0)	15 (16,7)	15 (16,9)	25 (27,5)	38 (33,9)	110 (24,7)
XDR n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,2)

RH: Resistencia Isoniacida; RR: Resistencia Rifampicina; MDR: Multidrogorresistencia; XDR: Extensamente resistente.

dente es de relevancia al momento de evaluar la efectividad del programa, ya que la existencia de una proporción mayor de pacientes antes tratados estaría dada por programas nacionales de TB con lineamientos deficientes, los cuales no mantienen un tratamiento estandarizado y/o aplicación inadecuada del mismo⁴.

En cuanto al egreso de los pacientes notificados con TB, 67,4% fue tratamiento exitoso (curado confirmado y tratamiento terminado). Al diferenciar por susceptibilidad, esta cifra es de 68% y 40% para pacientes sensibles y resistentes, respectivamente, ambos valores por debajo de la meta propuesta por la OMS y el PROCET

(90%)^{15,16}. Según lo reportado por la OMS, a nivel mundial la tasa de éxito para las personas con TB-RR/MDR fue de 56% durante el 2016¹⁷. Para el mismo año, según la OPS en la región de las Américas fue de 59%⁷. El incumplimiento de la meta a nivel nacional está dado por un porcentaje importante de pacientes que egresa como pérdida de seguimiento o fallecimiento (causa originaria o concomitante), encontrándose datos similares a los evaluados durante la cohorte 2011-2014¹¹. El egreso por fallecimiento en pacientes resistentes a nivel nacional durante el período de estudio se encuentra en 30,9%. Al diferenciar según tipo de resistencia, la proporción supera el 25% a excep-

Tabla 4. Características demográficas y clínicas, según tipos de farmacorresistencia en Chile, 2014-2018

	RH n = 253	RR n = 81	MDR n = 110	XDR n = 1	Total* n = 445
Sexo n (%)					
Masculino	181 (71,5)	64 (79)	68 (61,8)	1 (100)	314 (70,6)
Edad n (%)					
< 14 años	2 (0,8)	1 (1,3)	1 (0,9)	0 (0)	4 (0,9)
15-44 años	107 (42,5)	53 (66,3)	57 (52,3)	1 (100)	218 (49,3)
45-64 años	92 (36,5)	11 (13,8)	36 (33,0)	0 (0)	139 (31,4)
> 65 años	51 (20,2)	15 (18,8)	15 (13,8)	0 (0)	81 (18,3)
Nacionalidad n (%)					
Chilena	169 (75,1)	52 (70,3)	47 (48)	0 (0)	268 (67,3)
Extranjera	56 (24,9)	22 (29,7)	51* (52)	1 (100)	130 (32,7)
Localización n (%)					
Pulmonar	241 (95,3)	73 (90,1)	103 (93,6)	1 (100)	418 (93,9)
Extrapulmonar	12 (4,7)	8 (9,9)	7 (6,4)	0 (0)	27 (6,1)
Antecedentes Tratamiento n (%)					
Virgen de tratamiento	226 (91,1)	60 (74,1)	93 (84,6)	1 (100)	380 (86,4)
Recaída	22 (8,9)	21 (25,9)	17 (15,5)	0 (0)	60 (13,6)
Resultado tratamiento n (%)					
Curado Confirmado	23 (29,9)	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)	25 (22,7)
Término tratamiento	13 (16,9)	43 (19,1)	21 (16,6)	0 (0)	197 (17,3)
Fracaso	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)
Pérdida Seguimiento	10 (13)	6 (28,6)	2 (16,7)	0 (0)	18 (16,4)
Fallecido	23 (29,9)	7 (33,3)	4 (33,3)	0 (0)	34 (30,9)
Traslado sin información	7 (9,1)	2 (9,5)	4 (33,3)	0 (0)	13 (11,8)

* Totales pueden no coincidir con el total del periodo debido a falta de información en variables.

**Principales nacionalidades: peruana, colombiana, haitiana y boliviana.

ción de la TB-XDR. Estos valores son, superiores a los publicados a nivel de latinoamérica (15%) y el mundo (8%), así como también supera la meta operacional del PROCET ($\leq 3\%$)^{2,7}.

En los grupos de riesgo según susceptibilidad farmacológica, destaca la asociación estadísticamente significativa el ser extranjero, siendo el grupo con mayor proporción. Según tipo de resistencia; la TB-MDR está dada por una mayor proporción de extranjeros, siendo principalmente la nacionalidad peruana al igual que el único caso TB-XDR. Esto concuerda con los datos publicados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en relación con la alta tasa de TB-MDR/XDR presente en Perú⁷. En este senti-

do, Caminero y cols. mencionan que ser paciente procedente de países con tasa elevadas de TB-MDR inicial, es un factor de riesgo moderado para ser portador de una TB farmacorresistente¹⁸.

En cuanto a los factores de riesgo asociados asociada a TB-RR/MDR/XDR, la recaída es la variable de mayor magnitud, con un OR: 4,27 (IC 95%: 2,94; 6,20) frente al paciente VT. Un metaanálisis realizado en China estableció que el antecedente de tratamiento previo se asoció significativamente a la TB farmacorresistente y a la TB-MDR (OR: 4,54; (IC 95%: 2,71; 7,61) y OR: 3,83; (IC 95%: 2,12; 6,89)) respectivamente¹⁸. Otro metaanálisis más reciente, evidencia que la probabilidad de desarrollar resistencia en quienes

Tabla 5. Asociación de antecedentes demográficos, clínicos y grupos de riesgos con TB-RR/MDR/XDR en Chile, 2014-2018.

Variables	ORc* (IC95%)		ORa* - (IC95%)		p
Sexo					0,242
Femenino	1		1		
Masculino	1,26	(0,93; 1,72)	1,20	(0,87; 1,66)	
Edad					0,554
< 14 años	0,69	(0,16; 2,92)	0,64	(0,15; 2,74)	
15-44 años	1,84	(1,22; 2,76)	1,14	(0,73; 1,76)	
45-64 años	1,02	(0,64; 1,61)	0,88	(0,55; 1,41)	
> 65 años	1		1		
Nacionalidad					< 0,001
Chilena	1		1		
Extranjero	3,88	(2,89; 5,21)	3,97	(2,86; 5,52)	
Localización TB					< 0,001
Extrapulmonar	1		1		
Pulmonar	2,98	(1,76; 5,06)	2,92	(1,71; 4,99)	
Antecedentes tratamiento					< 0,001
Virgen de tratamiento	1		1		
Recaída	3,77	(2,62; 5,41)	4,27	(2,94; 6,20)	
Coinfección retroviral VIH					0,001
No	1		1		
Si	2,35	(1,62; 3,39)	1,97	(1,33; 2,90)	

* ORc: *odds ratio* cruda; ORa: *odds ratio* ajustada.

presentan consumo previo de antibióticos para TB es 12 veces mayor que en quienes no tienen antecedentes de consumo (OR: 12; IC 95%: 6,0; 23,7)¹³. El mecanismo por el cual ocurría esto se ha relacionado con la exposición de la bacteria a dosis subterapéuticas y el efecto selectivo del medicamento, lo cual favorece la aparición de genes mutantes resistentes¹³. Sin embargo, ambos metaanálisis no especifican si los antes tratados fueron recaídas, tratamiento después de pérdida de seguimiento o tratamiento después del fracaso. No obstante, un estudio realizado en Brasil refiere que el tratamiento previo, específicamente la recaída, tiene un OR 7,72 (IC 95%: 4,24; 14,05)²⁰. El mecanismo por el cual ocurriría esto, se explicaría por el mayor tiempo de exposición a los fármacos antituberculosos²⁰. En este sentido, independiente de la categoría del paciente antes tratado, el consumo previo de fármacos antituberculosos es un factor de riesgo para generar resistencia.

Por otro lado, la probabilidad de presentar TB-RR/MDR/XDR en pacientes con coinfección VIH fue de dos 2 veces mayor que en quienes no presentaron este riesgo (OR = 1,97; IC 95%: 1,33; 2,90). Si bien, el presente estudio se enmarca en TB-RR/MDR/XDR, el resultado es concordante con dos revisiones sistemáticas y metaanálisis, las cuales identificaron que los pacientes con coinfección VIH presentan mayor probabilidad de desarrollar TB-MDR, siendo uno de ellos 1,4 veces mayor frente a quienes no presentan esta comorbilidad. Esto estaría dado tanto por el estado inmunitario (inmunosupresión) la cual puede conducir a la reactivación de la TB latente, el tratamiento farmacológico prolongado el cual lleva a presentar problemas relacionados con las interacciones farmacológicas, la superposición de toxicidades farmacológicas, el consumo elevado de fármacos, entre otros, los cuales pueden conducir potencialmente al desarrollo de resistencia

Tabla 6. Asociación de antecedentes demográficos, clínicos y grupos de riesgos, con el tratamiento no exitoso en paciente con TB en Chile, 2014-2018.

Variables	ORc* (IC 95%)		ORa* (IC 95%)		p
Sexo					< 0,001
Femenino	1		1		
Masculino	1,79	(1,57; 2,04)	1,44	(1,25; 1,65)	
Edad					< 0,001
< 14 años	0,19	(0,96; 0,39)	0,21	(0,10; 0,43)	
15-44 años	0,66	(0,57; 0,77)	0,45	(0,38; 0,54)	
45-64 años	0,67	(0,57; 0,79)	0,54	(0,46; 0,64)	
> 65 años	1		1		
Nacionalidad					< 0,001
Chilena	1	1			
Extranjera	1,09	(0,92; 1,28)	1,51	(1,25; 1,83)	
Localización TB					< 0,001
Extrapulmonar	1		1		
Pulmonar	1,70	(1,45; 2,00)	1,43	(1,20; 1,70)	
Susceptibilidad					< 0,001
Sensible	1				
Resistente**	3,19	(2,16; 4,69)	2,81	(1,87; 4,20)	
Coinfección VIH					< 0,001
Si	3,12	(2,54; 3,82)	3,24	(2,61; 4,02)	
No	1		1		
Pueblo indígena					0,049
Si	1		1		
No	1,63	(1,15; 2,32)	1,43	(1,00; 2,06)	
Alcoholismo					0,035
Si	2,03	(1,71; 2,40)	1,25	(1,01; 1,54)	
No	1		1		
Drogadicción					<0,001
Si	2,38	(1,97; 2,88)	1,91	(1,52; 2,41)	
No	1		1		
Situación de calle					<0,001
Si	4,58	(3,45; 6,08)	3,33	(2,45; 4,52)	
No	1		1		

*ORc: odds ratio cruda; ORa: odds ratio ajustada; **TB-RH/RR/MDR/XDR.

a los medicamentos y al fracaso terapéutico en coinfectados^{21,22}.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a un tratamiento no exitoso, las variables de mayor probabilidad fueron situación de calle, drogadic-

ción, extranjero, coinfección VIH, alcoholismo, TB pulmonar, sexo masculino y la farmacoresistencia. Este último factor de riesgo presenta 2,8 veces más probabilidades de presentar este efecto que un paciente sensible (OR = 2,81; IC 95%:

1,87; 4,20). Esto estaría en parte relacionado con el régimen terapéutico de la farmacorresistencia, debido a que los fármacos presentan mayores efectos adversos y son tratamientos más prolongados^{2,23}.

Los hallazgos de este estudio permitieron identificar los factores de riesgos demográficos y clínicos asociados tanto a la resistencia como al tratamiento no exitoso, los cuales son consistentes con la literatura. Estos resultados, ofrecen la oportunidad de focalizar estratégicamente las intervenciones del programa en los diferentes niveles del PROCET, como por ejemplo, acercar el tratamiento farmacológico a los pacientes en situación de calle y pacientes que mantienen abusos de sustancias de manera expedita, capacitar facilitadores extranjeros e interculturales para implementación del TAES, terapia farmacológica domiciliaria, disponibilidad de horarios extendidos para la administración del tratamiento, entre otras estrategias.

Al no contar con un trabajo similar a nivel nacional y evidenciando la tendencia al alza de la resistencia, este se convierte en un punto de partida para futuras investigaciones sobre TB farmacorresistente, como por ejemplo determinar los factores riesgos asociados a la recaída en TB, costos económicos asociados al aumento de casos TB-MDR y/o al tratamiento no exitoso, factores asociados a la farmacorresistencia según antecedentes de tratamiento o realizar un modelo más específico en el cual se relacionen variables con el efecto buscado, controlando variables de confusión o modificadoras de efecto.

Una de las limitaciones presentes en este estudio se encuentra vinculada a la fuente de información utilizada. El registro comienza su funcionamiento un año después del periodo que comprende esta investigación, siendo esta información registrada de forma retroactiva. Además, al tratarse de una fuente secundaria, la calidad del registro está condicionada por los profesionales del nivel local generando un subregistro de información en la base de datos.

Referencias

1. Grupo de coordinación interinstitucional resistencia antimicrobianos. Informe para el secretario general de las naciones unidas, 2019. Disponible en: http://oie.int/fileadmin/Home/esp/Media_Center/docs/pdf/IACG2019/IACG_final_report_ES.pdf
2. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades. Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis 2015. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wpcontent/uploads/2015/12/MANUAL-PROCEDIMIENTOS TUBERCULOSIS.pdf
3. Daley C, Caminero J. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Jun;39(3):310-324.
4. Caminero JA. Multidrug-resistant Tuberculosis: Epidemiology, Risk Factors and Case Finding, 2020. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14 (4): 382-90.
5. Acevedo G, Vega A, Welman R. Tuberculosis Multidrogoresistente Revista de la Universidad Industrial de Santander. *Salud*. 2013; 45(3): 87- 92.
6. Who.int. 2020. Tuberculosis. Disponible en: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>> [Accessed 18 May 2020].
7. OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Hoja informativa: Tuberculosis drogorresistente en las Américas; 2020 - Paho.org. 2020 [cited 18 March 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/hoja-informativa-tuberculosis-drogorresistente-americas-2020>
8. Organización Mundial de la Salud. Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis - 5ª edición. 2015. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/es/
9. Ministerio de Salud de Chile. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades. Informe de Situación Chile 2014. Santiago; 2015. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wpcontent/uploads/2015/09/Informe_tbc_2014.pdf
10. Torres GZ, Herrera MT. Perfil del paciente con tuberculosis que abandona el tratamiento en Chile: profile of patients in Chile. *Rev. chil. enferm. respir*. [Internet]. 2015 Mar [citado el 5 de enero de 2024]; 31(1): 52-57. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482015000100008](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482015000100008&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482015000100008>.
11. Peña C, Herrera T, Ruiz N, Arias F. Manejo clínico y programático de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Rev. chil. enferm. respir*. 2018 Ago.; 34(2): 122-8.
12. Farías-Curtidor LE, Mejía-Bernal CP, Osorio-Carmona

- GI, et al. Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogorresistente en Colombia, 2008 a 2011. *Rev. salud pública.* 2016; 18(6): 845-57.
13. Higueta-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metaanálisis de estudios de casos y controles. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2018; 92: e201809067.
 14. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Tuberculosis 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_sp.pdf?ua=1
 15. Organización Mundial de la Salud. Implementación de la estrategia Fin de la TB: Aspectos esenciales. 2016. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf?ua=1 (20)
 16. Ministerio de Salud de Chile. Norma técnica para el control y la eliminación de la Tuberculosis. Santiago de Chile; 2014. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wpcontent/uploads/2016/10/NORMA_TECNICA_TUBERCULOSIS.pdf
 17. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Tuberculosis 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_sp.pdf?ua=1
 18. Camionero J, Cayla J, García-García J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(9):501-9.
 19. Zhao P, LI J, Zhang S, et al. Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland China: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2012;40(2): 436-45.
 20. Fregona G, Cosme Lorryne B, Moreira CM, Marques, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo. *Rev Saude Publica.* 2017 Apr 27;51(0):41.
 21. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar, JW. (2018). Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 77(6), 469-478. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.10.004>
 22. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-Ul-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, et al. (2021). HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 21(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>
 23. Molina M, Martín-Vivaldi A, Molina F. Tratamiento de la tuberculosis: ¿qué pacientes y por qué lo abandonan? *Aten Primaria.* 2012; 44(11):e25-e26.