

## CONSUMO DE PIRAZINAMIDA COMO INDICADOR DE INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN LA REGIÓN LA LIBERTAD, 2013-2017

Olga E. Caballero-Aquiño<sup>1</sup>, Luz A. Suárez-Rebaza<sup>2</sup>, Mayar L. Ganoza-Yupanqui<sup>1</sup>,  
Moisés E. Mendocilla-Risco<sup>3</sup>, Edith A. Torres-Quezada<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Explorar si el consumo de pirazinamida puede ser un indicador de la incidencia de Tuberculosis (TB) en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017. **Material y Métodos.** Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo. La información fue recogida de la base de datos del Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-Quirúrgicos del Ministerio de Salud, con lo cual se calculó la cantidad de dosis diaria definida por 100 000 habitantes por día. Los datos sobre la incidencia de TB en La Libertad, notificada al sistema de vigilancia epidemiológica (SVE), se obtuvieron de La Dirección de Prevención y Control de TB del Ministerio de Salud. Se aplicó la prueba de correlación de Pearson con un  $\alpha=5\%$ . **Resultados.** Se halló una tendencia descendente ( $r=0,9170$ ;  $p=0,02$ ) del consumo de pirazinamida durante el estudio. Se encontró correlación ( $r=0,8411$ ;  $p<0,05$ ) entre el consumo de pirazinamida y la incidencia de TB. La tasa de incidencia por 100 000 habitantes estimada a partir del consumo de pirazinamida del 2013 al 2017 fue 89,1; 82,2; 77,8; 74,6 y 75,8, respectivamente. En promedio, en cada año, ésta fue superior en 30% a la incidencia de TB notificada al SVE. **Conclusiones.** El consumo de pirazinamida puede ser un indicador de la incidencia de TB en la región de la Libertad.

**Palabras clave:** Pirazinamida, Tuberculosis, Incidencia, Utilización de Medicamentos. (Fuente: DeCS- BIREME).

## CONSUMPTION OF PYRAZINAMIDE AS AN INDICATOR OF TUBERCULOSIS INCIDENCE IN THE LA LIBERTAD REGION, 2013-2017

### ABSTRACT

**Objective.** To explore the consumption of pyrazinamide as an indicator of the incidence of tuberculosis (TB) in La Libertad region during the 2013-2017 period. **Material and Methods.** It was a retrospective cross-sectional study. The information was collected from the database of the Integrated Supply System for Medicines and Medical-Surgical Supplies of the Ministerio de Salud, which was used to calculate the amount of daily dose defined per 100,000 inhabitants per day. Data of the incidence of TB in La Libertad, notified to the epidemiological surveillance system (ESS), were obtained from the Department of TB Prevention and Control of the Ministerio de Salud. The information was processed and the data obtained after applying the Pearson correlation test with  $\alpha=5\%$ . **Results.** There was a statistically significant downward trend ( $r=0.9170$ ,  $p=0.02$ ) of pyrazinamide consumption during the study. A significant correlation was found ( $r=0.8411$ ,  $p<0.05$ ) between consumption of pyrazinamide and the incidence of TB. The incidence rate per 100,000 inhabitants estimated from the consumption of pyrazinamide from 2013 to 2017 was 89.1, 82.2, 77.8, 74.6 and 75.8, respectively; on average per year, it was 30% higher than the reported to the ESS. **Conclusions.** The consumption of pyrazinamide could be an indicator of TB incidence in La Libertad region.

**Keywords:** Pyrazinamide, Tuberculosis, Incidence, Drug Utilization. (Source: MeSH-NLM).

1. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.
2. Departamento de Farmacotecnia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.
3. Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud, Ministerio de Salud, Lima, Perú.
4. UTF-Medicamentos, GERESA La Libertad, Trujillo, Perú.

**Correspondencia:** Olga E. Caballero Aquiño

**Correo:** ocaballero@unitru.edu.pe

## INTRODUCCIÓN

A nivel de la región de las Américas, Perú es uno de los países con más alta tasa de incidencia de TB junto a Haití y Bolivia <sup>(1)</sup>; y ocupa el primer lugar en reportar casos de TB resistente a medicamentos, es decir tuberculosis multi resistente (TB MDR) y extensamente resistente (TB XDR) <sup>(1-3)</sup>, con una acelerada tendencia creciente de su incidencia desde que se detectaron los primeros casos <sup>(2,4)</sup>, a pesar de que a partir de los años noventa se fortalece el programa de control de TB con el acceso a fondos económicos que permite brindar tratamientos gratuitos, tener recursos para laboratorio y diagnóstico, así como para capacitar al personal e impulsar el tratamiento supervisado en primera y segunda fase como estándar nacional. Sin embargo todavía es evidente la alta carga de la enfermedad en el país, y el avance de la TB MDR <sup>(2)</sup> pese a que se dispone de un tratamiento farmacológico eficaz, cuyas pautas están claramente definidas <sup>(5,6)</sup>. La Libertad, es la tercera región en registrar el mayor número de pacientes con TB en el Perú <sup>(2,7)</sup> y donde se presentan más casos de TB MDR después de Lima y el Callao <sup>(2,7,8)</sup>.

En el 2017, la Contraloría General de la República, realizó una auditoría de desempeño al servicio de diagnóstico, tratamiento y prevención secundaria de TB proporcionado por el Ministerio de Salud (MINSA) en Lima metropolitana, con el objetivo de determinar la eficacia de las actividades desarrolladas en el marco de la estrategia sanitaria de prevención y control de TB del MINSA a las personas afectadas, llegando a la conclusión que éstas no fueron eficaces, la tasa de morbilidad se incrementó en 2,2 puntos para el año 2016 respecto al año anterior <sup>(9)</sup>. Estos resultados han conducido a que la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del MINSA, considere la pertinencia de fortalecer buenas prácticas y experiencias exitosas, e incorporar estrategias innovadoras que permitan un mayor impacto en la prevención y control de TB <sup>(3)</sup>.

La incidencia real de la TB es útil para valorar la magnitud del problema, su tendencia respecto a años previos y la influencia de las medidas preventivas utilizadas <sup>(10)</sup>. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) basado en proyecciones de estudios poblacionales como medición de la morbilidad de TB, estima que en el Perú se presentan un mayor número de casos de TB sensibles, TB MDR y defunciones de los que se notifican, existiendo una brecha importante entre los casos estimados por este organismo y los casos notificados por Perú. Para el 2017 solo 86% de los casos de TB fueron detectados en relación a los estimados <sup>(3)</sup>.

Para conseguir una mejor estimación se han propuesto distintas alternativas, como la creación de sistemas de registro activos de detección, el desarrollo de sistemas informáticos que permitan declarar directamente el caso, medidas indirectas como la de consumo de fármacos antituberculosos (11-15). Este último es un tipo de estudio de utilización de medicamentos que en sí mismo no proporciona necesariamente respuestas, pero contribuye al uso racional de medicamentos de manera importante, y por eso es promovido por la OMS.

Para el caso de la morbilidad de TB, la mayoría de los estudios sobre estimaciones epidemiológicas se han basado en el consumo de rifampicina como indicador (11-13,15) porque se usa en prácticamente todos los casos, pero debido a las altas tasas de resistencia en nuestro medio a éste al igual que la isoniacida (16,17) se ha optado por la pirazinamida, dado que no se usa para la quimioprofilaxis, y su dosis y duración de administración están bien definidas. La pirazinamida se debe administrar por paciente 50 dosis de 1500

mg diariamente según el esquema estándar establecido en la norma técnica de salud para la atención integral de personas afectadas por TB del MINSA <sup>(6)</sup>.

Debido a la alta carga de TB, especialmente la TB MDR en la región y en el país, resulta de gran interés utilizar el consumo de pirazinamida como indicador de incidencia de TB en la región La Libertad, que complementa la incidencia obtenida por otras fuentes de información que ayuden a aproximarse a la incidencia real de TB en la región y el país, con el propósito de tomar mejores decisiones y servir de base para el desarrollo de estrategias innovadoras que retroalimenten, justifiquen y optimicen las intervenciones orientadas a lograr mayor impacto en la reducción de la morbimortalidad por TB en el marco de la estrategia mundial FIN DE LA TB promovido por la OMS <sup>(18)</sup>. Por lo que se planteó como objetivo establecer el consumo de pirazinamida como indicador de incidencia de TB en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de estudio y diseño

Es un estudio descriptivo con un diseño transversal retrospectivo.

### Población y muestra

Se trabajó con los registros de consumo de pirazinamida del total de establecimientos de salud del MINSA, igual a 145, que utilizaron antituberculosos en la región La Libertad durante los años 2013-2017.

### Procedimientos

Se empleó la técnica de observación estructurada para la recolección de datos en formatos de registro elaboradas en hoja de cálculo Microsoft Excel 2016. Como fuente de información se empleó la base de datos del Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-quirúrgicos (SISMED) del MINSA para obtener el número mensual de tabletas de pirazinamida de 500 mg, de los años 2013 al 2017. Además se utilizaron los indicadores epidemiológicos del panel de datos (dashboard) de la DPCTB del MINSA del Perú y datos demográficos de la región La Libertad del portal web de la Gerencia Regional de Salud de La Libertad y del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) <sup>(19)</sup>.

Obtenido el número anual de tabletas de pirazinamida de 500 mg, se calculó la cantidad total de gramos del principio activo por año registrado para la región La Libertad y para expresar ese consumo en unidades con fines de comparación, se utilizó la dosis diaria definida (DDD) como unidad técnica de medida, propuesta por el Drug Utilization Research Group (DURG) de la Oficina Regional Europea de la OMS para este tipo de estudios <sup>(20)</sup> para lo cual se convirtió la cantidad total en gramos de pirazinamida en DDD/100 000 hab/día (DHD), utilizando la siguiente fórmula <sup>(21)</sup>:

$$DHD = \frac{\text{Cantidad de medicamento (g)} \times 100\,000}{\text{DDD del medicamento} \times \text{N}^\circ \text{ de habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

Para estimar la incidencia de TB a partir del consumo, primero se calculó el número de personas que recibieron tratamiento antituberculoso con pirazinamida en los años 2013 al 2017, luego se determinó la proporción (tasa x 100 000) de pacientes con

TB en relación a la población total de la región La Libertad en los años respectivos.

La incidencia de TB notificados por el MINSA para cada año se obtuvo del SVE de enfermedades de notificación obligatoria, publicado por la DPCTB del MINSA, y luego se relacionó el perfil de consumo de pirazinamida del periodo 2013-2017 con el perfil de incidencia de TB notificado de La Libertad para el mismo periodo <sup>(21)</sup>.

**Análisis de datos**

Los datos fueron procesados en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2016, utilizando para ello el coeficiente de correlación de Pearson y sus correspondientes pruebas de significancia estadística con un  $\alpha=5\%$  <sup>(22)</sup> que se presentaron en tablas y figuras.

**Consideraciones éticas**

Se contó con las respectivas autorizaciones de los responsables de la custodia de la información para el acceso a la data.

**RESULTADOS**

El consumo anual de pirazinamida expresado en DHD (DDD/100 000 hab/día) en la región La Libertad fue mayor en el año 2013 y luego desciende hasta el año 2016 presentándose un ligero incremento al año 2017 (tabla 1), sin embargo la tendencia de éste consumo en la región es a la disminución durante el periodo 2013-2017, tal como se observa en la figura 1.

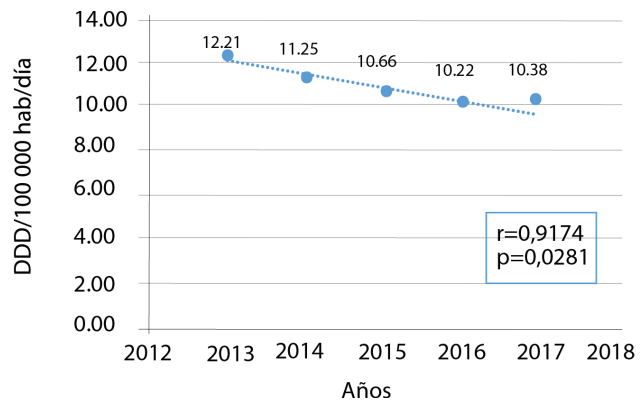
En relación a la incidencia de TB notificada en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017, la tendencia también es a la disminución en el periodo de estudio tal como se aprecia en la figura 2, encontrándose una correlación significativa entre el consumo de pirazinamida y la incidencia notificada de TB en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017 (figura 3).

A partir de los datos de consumo de pirazinamida en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017 se calcularon los casos nuevos por año y se estimaron las incidencias de TB x 100 000 habitantes, encontrándose diferencias con las incidencias notificadas al SVE del MINSA (tabla 2), pero conservando la tendencia a la disminución y la brecha constante, tal como se observa en figura 4.

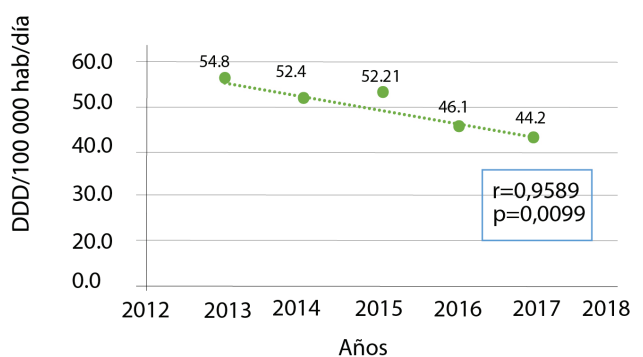
**Tabla 1.** Consumo anual de pirazinamida en DHD (DDD/100 000 hab/día) en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017

Años	Pirazinamida	
	Tab x 500 mg	DHD
2013	242 568	12,21
2014	226 384	11,25
2015	217 127	10,66
2016	210 657	10,22
2017	216 522	10,38

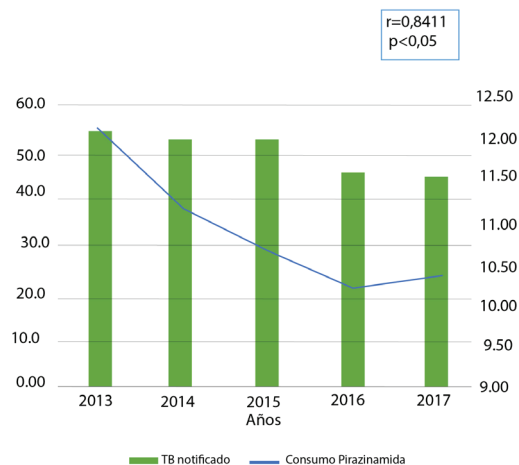
DHD = Dosis diaria definida por 100 000 hab/día



**Figura 1.** Tendencia del consumo de pirazinamida en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017



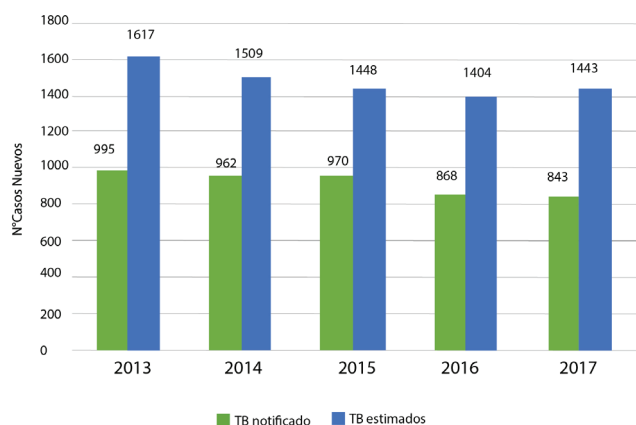
**Figura 2.** Tendencia de la incidencia de Tuberculosis notificada en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017



**Figura 3.** Correlación entre el consumo de pirazinamida y la incidencia notificada de Tuberculosis en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017

**Tabla 2.** Incidencia de Tuberculosis en la región La Libertad notificados por el MINSA al sistema de vigilancia epidemiológica e incidencia estimada a partir del consumo de pirazinamida en los años 2013-2017

Años	Población	TB N° Casos Nuevos Notificados	TB Tasa Incidencia Notificados X 100 000 hab	TB N° Casos Nuevos Estimados	TB Tasa Incidencia Estimados X 100 000 hab
2013	1 814 276	995	54,8	1617	89,1
2014	1 836 960	962	52,4	1509	82,2
2015	1 859 640	970	52,2	1448	77,8
2016	1 882 405	868	46,1	1404	74,6
2017	1 905 301	843	44,2	1443	75,8

**Figura 4.** Casos nuevos de Tuberculosis notificado y estimado a partir del consumo de pirazinamida en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017

## DISCUSIÓN

Al analizar el consumo de pirazinamida, se observó en la tabla 1, las cantidades registradas expresadas tanto en unidades de dosificación autorizadas en el país, tabletas por 500 mg, como en DHD; advirtiéndose que en el año 2013 se registró la mayor exposición a este medicamento; 12,21 DDD por cada 100 000 habitantes al día (DHD). No se encontró datos nacionales para referencia, sin embargo estudios realizados en España, reportaron un consumo, que partió en 1985 de una tasa próxima a cero y fue aumentando paulatinamente hasta una tasa de 8 DHD en 1995<sup>(13)</sup>. Si el consumo anual en el periodo, nos permitió medir la magnitud de la exposición a la pirazinamida, entonces la tendencia, ayuda a pronosticar la continuidad, empeoramiento o mejoría del problema. La evolución temporal del consumo de la pirazinamida en la región La Libertad en el periodo 2013-2017 mostrada en la figura 1, evidencia una alta correlación entre el consumo y el tiempo con una tendencia decreciente estadísticamente significativa ( $r=0,9174$ ;  $p=0,0281$ ), es decir que la disminución del consumo de este medicamento está relacionada en un 91,74% al paso de los años, concordante con la información proporcionada por la OMS respecto a la disminución de la TB en el mundo (23). En la figura 2, se observó la tendencia de la incidencia de TB notificada al SVE en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017, con una alta correlación entre las tasas de incidencia y el tiempo ( $r=0,9589$ ;  $p=0,0099$ ), es decir

que la disminución de la incidencia de TB está relacionada en un 95,89% al transcurrir de los años.

La disminución de la incidencia en el país se inicia el año 1995 hasta el año 2005 en el que se presentó un comportamiento estacionario, con una ligera disminución hacia el 2015 (2) (7). La marcada disminución iniciada el 1995 le permitió al Perú salir de la lista de los 23 países con la más alta carga de TB en el mundo en el año 2000 (24), pero todavía es alta la incidencia en comparación a países vecinos como Chile que presentó la incidencia más baja en Sudamérica por cada 100 000 habitantes, igual a 16, o Colombia con 32 en el año 2016 (23) frente al 86,4 que reportó el MINSA para el Perú en ese mismo año (25). En la región La Libertad la incidencia ha tenido el mismo comportamiento temporal y aún sigue siendo una de las 10 regiones con mayor carga de la enfermedad en el país (3).

En relación a la figura 3, se observó una alta correlación entre el consumo de pirazinamida y la incidencia notificada de TB en la región La Libertad durante el periodo 2013-2017 ( $r=0,8411$ ;  $p<0,05$ ), que indica que la disminución de la incidencia de TB ha repercutido directamente en la disminución del consumo de la pirazinamida. Dado que el consumo de este medicamento depende del número de sujetos afectados por la TB, es posible entonces estimar la incidencia a partir de los datos de su consumo. En la región La Libertad, a partir de los consumos anuales registrados que se apreciaron en la tabla 1, se estimó la incidencia de TB para los años 2013 al 2017 por 100 000 habitantes, en 89,1; 82,2; 77,8; 74,6 y 75,8 respectivamente, los mismos que fueron mayores a las incidencias notificadas al SVE para el mismo periodo tal como se observó en la tabla 2.

La brecha encontrada entre lo estimado y lo notificado se evidenció en la figura 4, la misma que es constante en todos los años y superó en 30% en promedio al año, a la incidencia de TB notificada al SVE. Los resultados demostraron que el consumo de medicamentos antituberculosos, como la pirazinamida, aportaron información de enorme interés para conocer la situación epidemiológica de la TB.

Se puede concluir que el consumo de pirazinamida en DDD/100 000 habitantes/día (DHD) durante el periodo 2013-2017 ha evolucionado con una tendencia a la disminución significativa y la incidencia de TB en la región La Libertad estimada a partir del consumo de pirazinamida desde el 2013 al 2017 fue mayor que la incidencia de TB obtenida por notificación al SVE y finalmente, el consumo de pirazinamida es un indicador de enorme utilidad para estimar la incidencia de TB.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Panamericana de la Salud. Situación del Control de la Tuberculosis en las Américas [Internet]. 2018. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=44088&Itemid=270&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=44088&Itemid=270&lang=en)
- Ministerio de Salud. Analisis de la situacion epidemiologica de la tuberculosis en el Perú 2015 [Internet]. edición el. Lima, Perú: Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología; 2016. 36/128. Available from: [http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=599&Itemid=204](http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=599&Itemid=204)
- Ministerio de Salud. Plan de Intervención de Prevención y Control de Tuberculosis 2018-2020 [Internet]. Lima, Perú: Dirección de Prevención y control de Tuberculosis; 2018 [cited 2018 May 20]. p. 1–65. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180328114640.PDF>
- Oswaldo CH, Castillo J. Situación de la tuberculosis multirresistente en Perú. Acta Médica Peru [Internet]. 2017 [cited 2018 May 30];34(2):114–25. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v34n2/a07v34n2.pdf>
- World Health Organization. Treatment of Tuberculosis [Internet]. 2010 [cited 2018 Jun 7]. 29-42/160 p. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833\\_eng.pdf;jsessionid=C96899FEA-2B90E79F49B0C0FAC772E50?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf;jsessionid=C96899FEA-2B90E79F49B0C0FAC772E50?sequence=1)
- Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para La Atención Integral de Personas Afectadas por Tuberculosis. Resoluc Minist. 2013;1–128.
- Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(2):299–310.
8. Geresa La Libertad. Análisis de la Situación de Salud La Libertad 2014 [Internet]. Trujillo; 2015. p. 220. Available from: [http://www.dge.gob.pe/portal/Asis/indreg/asis\\_lalibertad.pdf](http://www.dge.gob.pe/portal/Asis/indreg/asis_lalibertad.pdf)
9. Contraloría de la República P. Informe de Contraloría 759-2017-CG-DEMA " Auditoría de desempeño a los servicios de diagnóstico, tratamiento, y prevención secundaria de Tuberculosis prestados por el Ministerio de Salud en Lima Metropolitana" [Internet]. 2017. Available from: <http://fweb.contraloria.gob.pe/BuscadorInformes/DocView.aspx?id=4245518>
- Winston CA, Navin TR, Becerra JE, Chen MP, Armstrong LR, Jeffries C, et al. Unexpected decline in tuberculosis cases coincident with economic recession - United States, 2009. BMC Public Health. 2011.
- Múñiz-González F, Guerra-Laso J, García-García S, López-Veloso M, Raposo-García S, Carracedo-Falagán N, et al. Aproximación a la incidencia real de tuberculosis en el Área de Salud de León: aplicación del método captura-recaptura para comparar 2 fuentes de información. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 May 10];31(2):82–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12002261>
- Theodoracopoulos P, Dimadi M, Constantopoulos SH. Calculation of New Cases of Tuberculosis from the Consumption of Antituberculosis Medications; Comparison with Notification Rates. Respiration [Internet]. 1992 [cited 2018 Feb 5];59(1):64–64. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/196028>
- Gutiérrez MA, Castilla J, Nogueira I, Díaz P, Arias J, Guerra L. El consumo de fármacos antituberculosos como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en España. Gac Sanit [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2018 Feb 5];13(4):275–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911199713695https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.06.009>
- Mantel-Teeuwisse AK, Klungel OH, Verschuren WMM, Porsius A, De Boer A. Comparison of different methods to estimate prevalence of drug use by using pharmacy records. J Clin Epidemiol. 2001;54(11):1181–6.
- Rodríguez Ruiz P, Hernando Arizaleta L, Navarro Sánchez C. Evaluación del consumo de rifampicina como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en la comunidad autónoma de murcia. Gac Sanit [Internet]. 1987 [cited 2018 Feb 13];1(3):101–5. Available from: [https://ac.els-cdn.com/S0213911187708905/1-s2.0-S0213911187708905-main.pdf?\\_tid=6e7a5f1a-10e9-11e8-b137-00000aab0f6c&acdnat=1518545720\\_07b-7105c9e920ab78f4972209d0b1253](https://ac.els-cdn.com/S0213911187708905/1-s2.0-S0213911187708905-main.pdf?_tid=6e7a5f1a-10e9-11e8-b137-00000aab0f6c&acdnat=1518545720_07b-7105c9e920ab78f4972209d0b1253)
- Leo E, Vásquez L, Asencios L, Quispe N, Gómez L, Lecca L, et al. Determinación de la susceptibilidad de Mycobacterium tuberculosis a la pirazinamida mediante la prueba de la pirazinamida, Perú – 1999. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2003;20(2):105–6.
- Alejandro L, Alberto CL, David L, Julca G, Carlos J, García M, et al. Patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en la región La Libertad -Perú . Patterns of resistance to first-line tuberculosis drugs in the region La Libertad-Perú . Sciendo. 2013;15(1):75–80.
- World Health Organization. Implementación de la Estrategia Fin de la TB: Aspectos Esenciales [Internet]. 2016. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential\\_spanish\\_web.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf)
- INEI. PERÚ: Estimaciones y Proyecciones de Población Departamental, por Años Calendario y Edades Simples 1995-2025 [Internet]. Vol. 22, INEI. Lima, Perú; 2010. Available from: <http://proyectos.inei.gob.pe/web/biblioineipub/bancopub/Est/Lib1039/libro.pdf>
- World Health Organization WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Introduction to Drug Utilization Research [Internet]. 2003 [cited 2018 Jun 5]. 1-49 p. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018 [Internet]. 21 st. Oslo, Norway; 2017 [cited 2018 Jun 11]. 285 p. Available from: <https://www.whocc.no/filearchive/publications/guidelines.pdf>
- Politi DF, Hungler BP. Investigación Científica en Ciencias de la Salud. Sexta. Mc Graw-Hill Interamericana editores SA, editor. México; 2000.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. World Health Organization Report 2017. 2017. 1-262 p. Available from: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf>
- World Health Organization. WHO REPORT 2000 Global Tuberculosis Control. 2000.
- Ministerio de Salud. Informe Operacional ESNPCT Nacional 2016 [Internet]. 2016. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/Dashboard-DPCTB/recursos/20180213172208.pdf>

Revisión de pares: Recibido:21/12/2018 Aceptado:02/01/2019