

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**Factores de riesgo asociados a tuberculosis
multidrogoresistente en el Hospital II Vitarte
Essalud durante el periodo enero del 2010 –
diciembre 2016**

Presentado por el bachiller:
Bravo Gutiérrez, Jason Hugo

Tesis para para optar el título de Médico Cirujano

Asesor de Tesis:
Dra. Salinas Salas, Cecilia

Lima – Perú

2018

AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primera instancia a Dios, quien me dio la vida y quien me proporcione fuerzas en los momentos más propicios de mi carrera, guiando mis pasos durante este largo proceso.

Agradecer a mi querida familia que siempre me dio su apoyo y fortaleza en todo momento, siendo fiel compañía durante este largo proceso, haciendo especial énfasis, agradeciendo infinitamente y de forma muy especial, el apoyo incondicional, fortaleza, amor que siempre me brindo mi madre a lo largo de toda mi vida.

Agradecer a mis maestros, que siempre tuvieron la disposición para proporcionar y brindarme su conocimiento de forma desinteresada y sobre todo enseñarme los valores más importantes, el bienestar de paciente, el amor por el prójimo y a valorar esta grandiosa carrera.

Agradecer a todas las personas que colaboraron en la elaboración de este trabajo, en especial a mi Asesora de Tesis, la Dra. Salinas que siempre con sus palabras de motivación enrumbo esta investigación.

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida y permitirme llegar a este momento de mi vida, guiando mis pasos de forma sabia, a mi madre por su apoyo incondicional en todo momento de mi vida y enseñarme que el amor verdadero si existe, a mi padre y hermanos por siempre brindarme siempre su respaldo, y a mis amigos por acompañarme durante todo este camino, compartiendo experiencias inolvidables.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los principales factores de riesgo asociados a la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes que acuden al Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016.

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles. La muestra obtenida fue de 164 pacientes con tuberculosis pulmonar en el Hospital II Vitarte EsSalud durante el periodo Enero 2010 – Diciembre 2016, de los cuales 41 fueron casos y 123 controles.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 22.0, utilizándose para la estadística descriptiva frecuencias y porcentajes; y para la estadística analítica se calculó los Odds ratio y la prueba de chi cuadrado.

En el presente estudio se utilizaron diversas variables clasificadas en factores epidemiológicos, factores clínicos y factores sociales.

Resultados: Se encontró como principal factor de riesgo el antecedente de contacto con un paciente diagnosticado con tuberculosis MDR, así mismo se encontró que el antecedente previo de tuberculosis curada, antecedente de abandono de tratamiento, tiempo de enfermedad, antecedente de diabetes mellitus y el antecedente de consumo de alcohol y drogas fueron factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis MDR.

Conclusiones: Existen diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis MDR, que deben ser estudiados a mayor profundidad y ser considerados dentro del abordaje multidisciplinario de un paciente diagnosticado con tuberculosis pulmonar, con el fin de evitar o regular estos factores de riesgo y así disminuir la incidencia de la tuberculosis MDR

Palabras clave: Tuberculosis multidrogorresistente, factores de riesgo.

ABSTRACT

Objective: Identify the main risk factors associated with multidrug resistant tuberculosis in patients who attend to the Vitarte EsSalud Hospital II in the period January 2010 - December 2016.

An observational, analytical, retrospective study of cases and controls was carried out. The sample obtained was 164 patients with pulmonary tuberculosis in the Vitarte EsSalud Hospital II during the period January 2010 - December 2016, of which 41 were cases and 123 controls.

For the statistical analysis, the SPSS program version 22.0 was used, using descriptive statistics for frequencies and percentages; and for the analytical statistics the odds ratio and the chi square test were calculated.

In the present study, several variables classified as epidemiological factors, clinical factors and social factors were used.

Results: The main risk factor was the direct contact with a patient diagnosed with MDR tuberculosis. Also a previous antecedent of cured tuberculosis, antecedent of abandonment of treatment, time of illness, antecedent of diabetes mellitus and the antecedent of consumption of alcohol and drugs were risk factors for the development of MDR tuberculosis.

Conclusions: There are several risk factors associated with the development of MDR tuberculosis, which must be studied in greater depth and be considered in the patient diagnosed with pulmonary tuberculosis, in order to avoid or regulate these risk factors and reduce the incidence of MDR tuberculosis.

Key Words: Multidrug resistant tuberculosis, risk factors.

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECIFICO

La tuberculosis (TB) existe desde hace milenios y sigue siendo considerada un importante problema de salud a nivel mundial, afectando a millones de personas cada año, motivo por el cual, en el año 2015 se considero una de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo, situándose por encima del VIH/SIDA como una de las principales causas de muerte debido a una enfermedad infecciosa¹.

La TB hoy en día es considerada a nivel mundial un problema relevante de salud. En el año 2015 se estima que hubo 10,4 millones de nuevos casos de tuberculosis (incluidos 1,2 millones de casos en personas VIH positivas), de los cuales 5,9 millones corresponden a hombres, 3,5 millones a mujeres y 1,0 millones a niños. En general, el 90% de los casos fueron adultos y 10% niños, y la proporción hombre-mujer fue de 1,6:1, de los cuales se estimó que hubo aproximadamente 1,4 millones de muertes por tuberculosis y 0,4 millones de muertes como resultado de la tuberculosis en pacientes seropositivos¹.

En la Región de las Américas y el Caribe, durante el periodo del 2012 se calculó aproximadamente una incidencia de tuberculosis de 29 casos por cada 100 mil habitantes, de los cuales dos tercios de los casos nuevos se notificaron en los países del área andina de América del Sur. El 60% de los casos nuevos se concentraron principalmente en cuatro países, siendo Haití, Bolivia, Guyana y Perú los países que reportaron las tasas de incidencia más altas de la región de las Américas y el Caribe²

En los diversos distritos de la Provincia metropolitana de Lima, la tuberculosis ha demostrado poseer una distribución geográfica en relación con zonas en donde la urbanización se encuentra en situaciones de pobreza con viviendas precarias y hacinamiento, condiciones en las cuales una persona con tuberculosis baciloscopia positiva, puede transmitir con mayor facilidad la

tuberculosis a personas de su entorno. La identificación de estas áreas en las diversas localidades de nuestro país contribuirá con un abordaje más integral y específico de la tuberculosis a nivel local.

La resistencia a los fármacos antituberculosos es considerada actualmente uno de los retos más importantes en la prevención y control de la tuberculosis a nivel mundial¹.

La resistencia a los fármacos antituberculosos es considerada un importante factor de riesgo que complica las medidas de acción necesarias para un adecuado control de la enfermedad considerándose así un problema emergente de la salud pública en varios países¹.

A nivel mundial, en el año 2015, aproximadamente se registraron 480 000 nuevos casos de TB-MR y 100 000 personas adicionales con tuberculosis resistente a la rifampicina que también fueron elegibles para el tratamiento de la tuberculosis MDR; La India, China y la Federación de Rusia representaron el 45% de estos casos³.

La mayor cantidad de casos de TB MDR, fueron reportados en departamentos de la costa, en donde Lima presentó el 83,1% y un 12 % en otros departamentos de la costa, probablemente asociado a la alta incidencia de TB reportada en estos departamentos³.

En el Perú, desde el año de 1990, se evidenciaba un crecimiento de la tasa de fracaso al tratamiento antituberculoso. Sin embargo, se minimizó la magnitud de la TB MDR, por lo cual no se realizaron las adecuadas intervenciones para lograr un oportuno diagnóstico y tratamiento, siendo erróneas las terapias farmacológicas adoptadas para el abordaje del tratamiento de los fracasos, casos probables de TB MDR y sus contactos⁴.

Una persona con tuberculosis baciloscopia positiva que no recibe tratamiento específico con drogas antituberculosas, puede llegar a contagiar a un promedio de 10 a 15 personas cada año. Las cepas resistentes de M. Tuberculosis, no

son ajenas a este mecanismo y se transmiten de la misma manera³. En nuestro país un gran porcentaje de los casos con TB MDR, son captados como sintomáticos respiratorios con baciloscopía positiva³.

En el 2013 y 2014, el 84% y 86% de los casos diagnosticados con TB MDR de localización pulmonar, que fueron reportados al sistema de vigilancia epidemiológica, obtuvieron una baciloscopía diagnóstica positiva y en el 45% de estos casos se obtuvo una carga bacilar de 2(+++) a 3(+++) cruces³.

Así mismo reconocemos la importancia de los determinantes de salud, lo cuales son un conjunto de factores personales, sociales, económicos y ambientales que determinaran e influirán en el estado de salud de los individuos y poblaciones. En 1974 se publicó el informe de Lalonde en donde se expuso que se habían determinado cuatro grandes determinantes de la salud, que marcaron un hito importante para la atención de la salud tanto individual como colectiva, siendo estos la biología humana, el medio ambiente, los estilos de vida y la atención sanitaria, los cuales se abordaran de forma limitada en el presente trabajo de investigación como factores epidemiológicos (edad, sexo, antecedente de tuberculosis curada, antecedente de abandono de tratamiento, contacto con TBC MDR), factores sociales (uso de drogas, alcoholismo y tabaquismo) y factores clínicos (índice de masa corporal, infección por vi, enfermedad pulmonar intersticial difusa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus).

Por lo anteriormente descrito el abordaje de la TB MDR en el país, no solo debe poseer fortalecimiento en el aspecto diagnóstico, sino a su vez se debe garantizar una detección precoz de los casos, así como acceso oportuno al tratamiento respectivo, ya que la demora tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, aumenta el riesgo de trasmisión en la comunidad, disminuye la tasa de curación e incrementa los riesgos de fracaso y muerte.

El propósito del presente trabajo investigación fue analizar los factores asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes que acuden al Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo 2010 – 2016.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo 2010 – 2016?

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Desde el periodo comprendido entre los años 1997 y 2014 se han detectado en nuestro país, más de 15 mil casos de TB MDR. El mayor número de casos de TB MDR han sido reportados en los últimos 10 años (del 2005 en adelante) en donde, el promedio reportado por año superó los 1100 casos de TB MDR, con una tendencia creciente en los últimos 4 años.

El mayor porcentaje de los casos de TB MDR, han sido reportados en departamentos de la costa, Lima con el 83,1% y un 12 % en otros departamentos de la costa³.

El patrón de la tendencia para la TB MDR es creciente, lo cual se evidencio en el año 2013 y 2014 en donde la proporción de casos de TB MDR entre los casos de TB reportados en el país, fue del 4%, mayor a lo reportado antes del año 2010 con menos del 3.4%, esto relacionado al incremento del número de casos TB MDR y la disminución de la incidencia de tuberculosis en nuestro País³.

Lima es el departamento que concentra el mayor número de casos de tuberculosis en el país (60%), situándose como el tercer departamento que posee la incidencia más alta, antecedido por Madre de Dios y Ucayali⁴

El mayor porcentaje de casos se concentra en la provincia metropolitana de Lima; en esta ciudad los distritos que reportan tasas de tuberculosis pulmonar frotis positivo (TBP-FP) por encima del nivel nacional (más de 100 casos de TBP-FP por cada 100 mil habitantes) son San Juan de Lurigancho, Rímac, La Victoria, El Agustino, Ate, San Anita y Barranco⁴.

La tuberculosis multidrogoresistente es considerada un problema de salud pública a nivel mundial, existiendo escasa investigación sobre sus factores de riesgo en nuestro medio, por lo cual la importancia de este estudio se basa en dar a conocer los principales factores que condicionan a un paciente a incrementar el riesgo de contraer tuberculosis multidrogorresistente.

Por los motivos anteriormente descritos, se justifica el abordaje de este trabajo de investigación, debido al incremento del número de casos de tuberculosis MDR en nuestro medio, considerando que la información obtenida en el presente trabajo permitirá el reconocimiento temprano de pacientes con factores de riesgo, limitando su exposición al contagio mediante la creación de estrategias que limiten su exposición a la enfermedad y a su vez incidiendo en la modificación de estos factores de riesgo en beneficio del paciente.

Los principales beneficiarios con este trabajo de investigación son los pacientes que son atendidos en el Programa de Control de la Tuberculosis del Hospital II Vítarte, debido a que el personal a cargo de su funcionamiento tendrá conocimiento de los potenciales factores de riesgo para el desarrollo tuberculosis multidrogorresistente y podrán tomar medidas precoces y oportunas que logren disminuir la incidencia de la misma.

Por todo lo anteriormente expuesto, se evidencia la importancia del planteamiento de la presente investigación, la cual nos permite aportar información valiosa que difícilmente se hubiera conseguido con otro tipo de estudio.

1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El presente trabajo tiene como línea de investigación el problema sanitario de “Enfermedades Transmisibles: Tuberculosis” enfocándose específicamente en la realización de estudios para determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogo resistente. Este proyecto se llevo a cabo en el Hospital II Vitarte EsSalud, a cargo de la Universidad Ricardo Palma, el cual se realizó mediante una ficha de recolección de datos, a través de la cual se obtuvo datos relevantes de la población en estudio.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General.

Identificar los principales factores de riesgo asociados a la tuberculosis multidrogorresistencia en pacientes que acuden al Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo 2010 – 2016.

Objetivos específicos.

- Determinar las características epidemiológicas como factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes que acuden al Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo 2010 – 2016.
- Determinar las características sociales como factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes que acuden al Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo 2010 – 2016.
- Determinar las características clínicas como factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes que acuden al Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo 2010 – 2016.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Alena Skrahina (2013), en su investigación sobre La tuberculosis multidrogoresistente en Bielorrusia: El tamaño del problema y los factores de riesgo asociados, encontró que el antecedente de tratamiento previo de la tuberculosis resulto el factor de riesgo más fuerte para la TB-MR (Odds ratio: 6,1; intervalo de confianza del 95%, IC: 4,8-7,7). Los otros factores de riesgo fueron la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Odds ratio: 2,2; intervalo de confianza del 95%: 1,4-3,5), la edad inferior a 35 años (Odds ratio: 1,4; intervalo de confianza del 95%: 1,0-1,8), abuso de alcohol (Odds ratio: 1,3; intervalo de confianza del 95%: 1,0-1,8)⁵.

Casal M, y cols. (2005) en su trabajo de investigación sobre “La tuberculosis multidrogorresistente: factores de riesgo en cuatro países europeos”, se realizó un estudio epidemiológico prospectivo de casos y controles, compuesto por pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticada clínicamente y microbiológicamente confirmada en los cuatro países entre 1997 y 2000. Se estudiaron 138 casos y 276 controles. Considerando los cuatro países en su conjunto, los factores de riesgo estadísticamente más significativos fueron los siguientes: consumo de drogas intravenosas (OR 4,68), tuberculosis previa con localización pulmonar (OR 2.03), prisión (OR 2.02), contacto con pacientes con tuberculosis (OR 2.01), inmunosupresión distinta del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (OR 1.96), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (OR 1,96) y ser trabajador de salud (OR 1.69)⁶.

Xin-Tong Lv (2017), en su investigación sobre “Prevalencia y factores de riesgo para tuberculosis multiresistente” realizado en Dalian, China; se encontró que de 3552 pacientes con baciloscopia positiva para Mycobacterium tuberculosis (MTB), 2918 (82,2%) tuvieron cultivos de MTB positivos y 1106

(31,1%) presentaron cepas que mostraron resistencia a al menos un fármaco. La prevalencia general de TB-MDR fue del 10,1% (359/3552, 131/2261 [5,8%] y 228/1291 [17,7%] pacientes previamente tratados). Es importante destacar que se detectaron 75 aislamientos de TB extensamente resistentes a los fármacos de 25 pacientes recién tratados y 50 pacientes previamente tratados. En total, 215 (6,1%) pacientes fueron infectados con una cepa poli-resistente de MTB. Se investigaron los factores asociados con el desarrollo de cualquier resistencia a fármacos y el tratamiento anti-TB previo fue el más significativo (Odds ratio [OR] 3,20, intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] 2,72, 3,76, P <0,001). El siguiente grupo de edad (>60 años) fue el siguiente factor más significativo asociado con cualquier resistencia (OR 1,30; IC del 95%: 1,09; 1,56; P <0,01). Llegando a la conclusión que la historia de tratamiento previo contra la TB y la edad avanzada se asociaron con una mayor probabilidad de desarrollo de TB-MDR⁷.

Worku Jimma (2017), en su investigación sobre "Prevalencia y factores de riesgo para la tuberculosis multidrogoresistente en Irán y sus países vecinos: revisión sistemática y metaanálisis", realizó búsquedas en cuatro bases de datos (PubMed, BioMed Central, EMBASE y Web of Science) utilizando términos clave. Se identificaron 19 artículos elegibles, de los cuales 12 y 7 fueron utilizados para análisis cuantitativo y cualitativo, respectivamente. El total de estimaciones agrupadas de la prevalencia de la tuberculosis multidrogoresistente, incluidos los casos de tuberculosis nuevos y tratados previamente, en Irán, Irak, Turquía y Pakistán fue del 16% (Intervalo de confianza del 95% [IC] 11 - 20). Los pacientes con antecedentes previos de tratamiento de la tuberculosis (OR = 6,45; IC del 95%: 5,12-7,79), los que tenían menos de 45 años (OR = 1,57; IC del 95%: 1,12-2,03) y los que eran varones = 1,83; IC del 95%: 1,19-2,48) tuvieron un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis multiresistente, a su vez se concluyó que la mala adherencia al tratamiento fue uno de los predictores de resultados de tratamiento sin éxito⁸.

Qianqian Liu (2017), en su estudio realizado sobre “Diabetes mellitus y el riesgo de tuberculosis multidrogoresistente: un metaanálisis” señala que la alta prevalencia de diabetes mellitus (DM) entre los pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) es una causa grave de preocupación. Se realizó un metaanálisis para determinar si la DM es un factor de riesgo independiente para la TB-MDR. Se realizaron búsquedas bibliográficas electrónicas de las bases de datos PubMed, Web of Science y EMBASE hasta el 12 de julio de 2016. En este metaanálisis se incluyeron 13 estudios, incluidos 9289 individuos con TB. Se identificó una asociación significativa entre DM y MDR-TB (OR = 1,71; IC del 95% = 1,32, 2,22). En conclusión, el análisis de agrupación indicó que la DM era un factor de riesgo independiente para la TB-MDR, especialmente para la TB-MDR primaria⁹.

Geisa Fregona (2017), en su investigación sobre “Factores de riesgo asociados con tuberculosis multidrogoresistente”, realizada en Espírito Santo, Brasil; incluyó en su estudio, 1.669 personas las fueron sometidas a pruebas de susceptibilidad a los fármacos antituberculosos. De estos individuos, el 10,6% mostró resistencia a cualquier fármaco antituberculoso. La tasa de resistencia a múltiples fármacos, es decir, la rifampicina y la isoniacida, ha sido del 5%. Después del análisis múltiple, se identificó como factores independientes asociados a la tuberculosis resistente: antecedentes de tratamiento previo de la tuberculosis [recidiva (OR = 7,72; IC del 95%: 4,24-14,05) y reingreso después del abandono (OR = 3,91; IC del 95%: 1,81 (OR = 3,93; IC del 95%: 1,98-7,79), y cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en el momento de la notificación del caso (OR = 3,22; IC del 95%: 1,15-8,99)¹⁰.

Abdulhalik Workicho (2017), en su investigación realizada sobre “Factores de riesgo para la tuberculosis multidrogoresistente entre los pacientes con tuberculosis: un estudio de casos y controles”, se encontró que en el análisis multivariado de regresión logística cuatro variables eran predictores independientes para la aparición de TB-MDR. Los pacientes menores de ≤ 30 años tenían siete veces más probabilidades de tener TB MDR en comparación con los encuestados mayores de 30 años (odds ratio ajustado [AOR] = 7, 95% intervalo de confianza [CI]: 2,4-21,07). Los encuestados que tenían

antecedentes de tratamiento de TB eran 21 veces más propensos a desarrollar MDR-TB en comparación con aquellos que no tenían antecedentes de tratamiento de la tuberculosis (AOR = 21; IC del 95%: 17,80-28,80). Por último, los encuestados que presentaron infección por el VIH tuvieron tres veces más probabilidades de padecer tuberculosis MDR que los que no tenían infección por VIH (AOR = 3,1, IC del 95%: 1,02-9,40)¹¹.

Setegn Eshetie (2017), en su trabajo de investigación sobre “La tuberculosis multidrogoresistente en la configuración etíope y su asociación con antecedentes de tratamiento antituberculoso: una revisión sistemática y meta-análisis” en donde se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase y Google Scholar en donde se considero estudios o encuestas realizadas a nivel nacional o subnacional, con prevalencia de TB-MDR. Las asociaciones entre el tratamiento previo de TB y la infección por TB MDR se examinaron a través de análisis de subgrupos estratificados por pacientes nuevos y previamente tratados, en donde se identificaron 16 estudios y se encontró una prevalencia general de TB MDR entre los pacientes diagnosticados recientemente y tratados previamente de TB a un 2% (95% IC 1% - 2%) y 15% (95% IC 12% - 17%), respectivamente. La diferencia observada fue estadísticamente significativa (P <0,001) y hubo un odds ratio de 8,1 (IC 95%: 7,5-8,7) para los pacientes tratados previamente con TB para desarrollar una infección TB MDR en comparación con los casos recién diagnosticados. El tratamiento previo contra la TB fue el predictor más potente para la infección por TB MDR¹².

Hyun-Oh Park (2016), en su estudio realizado sobre la “Asociación entre el índice de masa corporal y la conversión de cultivos de esputo entre pacientes surcoreanos con tuberculosis multidrogoresistente en un hospital de referencia de tuberculosis” tuvo como objetivo investigar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la conversión del cultivo de esputo a los 3 meses entre los pacientes con TB-MDR, en donde se evaluó retrospectivamente a 218 pacientes con tuberculosis MDR que fueron tratados en un hospital de referencia de tuberculosis en Corea del Sur entre enero de 2005 y diciembre de 2010. Resultados: De los 218 pacientes, 53 pacientes (24,3%) tuvieron un IMC

bajo ($<18,5$ kg / m²). En el análisis multivariado de regresión, el fracaso en lograr la conversión del cultivo de esputo a los 3 meses se asoció independientemente con un bajo IMC (hazard ratio [HR]: 1,741, intervalo de confianza del 95% [CI]: 1,006-3,013; P = 0,047) y un frotis de esputo positivo al inicio del tratamiento (HR: 8,440, IC del 95%: 1,146 - 62,138, P = 0,036). Conclusión: El bajo IMC ($<18,5$ kg / m²) fue un factor de riesgo independiente de fracaso en la conversión del cultivo de esputo a los 3 meses entre los pacientes con TB-MDR¹³.

Argita D. Salindri (2016), en su estudio realizado sobre “Diabetes reduce la tasa de conversión de la cultura de esputo en pacientes con tuberculosis multiresistente” tuvo como objetivo evaluar los factores de riesgo de TB MDR primaria, incluida la diabetes, y determinar si la diabetes redujo la tasa de conversión del cultivo de esputo entre los pacientes con MDR TB. Métodos: Entre el 2011 y 2014, se llevo a cabo un estudio de cohortes en el Centro Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares en Tbilisi, Georgia. Se utilizó la regresión poltómica para estimar la asociación de las características del paciente con la resistencia a fármacos. Resultados: Entre 318 pacientes con TB, 268 tenían resultados de prueba de susceptibilidad al fármaco (DST). Entre los pacientes con los resultados de DST, el 19,4% (52 de 268) tenían MDR TB primaria y el 13,4% (36 de 268) tenían diabetes. En los análisis multivariado, la diabetes (odds ratio ajustada [aOR], 2,51, intervalo de confianza del 95% [IC], 1,00-6,31) y un nivel socioeconómico más bajo (aOR, 3,51; IC del 95%: 1,56-8,20) se asociaron con TB MRD primaria. Conclusiones: Se encontró que la diabetes estaba asociada con un mayor riesgo de tuberculosis MDR primaria; y que tanto la diabetes como el tabaquismo se asociaron con un mayor tiempo para la conversión del cultivo de esputo¹⁴.

Salad Elmi (2015), en su trabajo de investigación sobre “La tuberculosis multidrogoresistente y los factores de riesgo asociados con su desarrollo: un estudio retrospectivo” presento como objetivo describir los factores de riesgo asociados con el desarrollo de tuberculosis MDR en los pacientes de Malasia. Metodología: Se realizó un estudio de casos y controles en cinco hospitales de TB de referencia en Malasia peninsular de enero de 2010 a abril de 2014. Los

105 casos fueron confirmados por un cultivo positivo de esputo de *Mycobacterium tuberculosis* para MDR-TB y extensivamente Resistente a fármacos (XDR) –TB y como controles se seleccionaron al azar un total de 209 casos de TB no-MDR. Resultados: En análisis multivariado, las variables significativas fueron tratamiento previo de tuberculosis (AOR = 5,97, IC del 95% = 2,73-13,04, $p = 0,001$), infección por VIH (AOR = 0,22, IC del 95% = 0,08-0,61, $P = 0,001$), estatus de inmigrante (AOR = 5,97, IC del 95% = 2,72-13,04, $p = 0,001$), y una alta carga bacteriana por frotis (AOR = 7,04, IC del 95% = 3,16-15,70, $p = 0,001$). Conclusiones: Los resultados de este estudio revelaron que los pacientes que habían recibido tratamiento previo para la tuberculosis, estaban infectados con el VIH, eran inmigrantes y tenían una alta carga de pruebas positivas para el frotis tenían más probabilidades de tener TB-MDR¹⁵.

Charoen Chuchottaworn (2015), en su trabajo de investigación sobre “Factores de Riesgo para la tuberculosis multidrogoresistente en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Central Chest Institute of Thailand”, realizó un estudio retrospectivo de casos y controles pareados entre adultos con tuberculosis pulmonar que recibieron tratamiento en el Instituto Central del Tóxico de Tailandia (CCIT) entre enero de 2007 y diciembre de 2013. Se identificaron 145 pacientes con TB-MDR pulmonar (casos) y 145 pacientes con TB pulmonar sensible a fármacos (controles). El análisis multivariado identificó los factores de riesgo independientes para la TB-MR: (1) 2 o más episodios de TB pulmonar previa (odds ratio [OR] 39,72, intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) 7,86-200,66), (2) duración de enfermedad mayor a 60 días (OR 3,08, IC del 95%: 1,52-6,22), (3) bacilos alcohol resistente en esputo 3+ (OR 13,09, IC del 95%: 4,64-36,91), (4) presencia de cavidades pulmonares (OR 3,82; 95% CI 1,89-7,73), y (5) presencia de derrame pleural (OR 2,75; IC del 95%: 1,06-7,16). En conclusión, estos factores clínicos y los hallazgos radiográficos de tórax asociados con la TB-MDR entre los pacientes con TB pulmonar pueden ayudar a los médicos a proporcionar un manejo adecuado de los casos para la prevención del desarrollo y la propagación de la TB-MR en el futuro¹⁶.

Antecedentes nacionales

Avalos-Rodríguez (2014), en su investigación sobre los Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Peru; encontró en el análisis bivariado, que presentar contacto con pacientes TB MDR o XDR fue un factor de riesgo significativo (OR: 5,56; IC95%: 1,05 a 29,27); lo mismo se demostró en el análisis multivariado (OR: 14,56; IC95%: 1,52 a 139,54). En el análisis multivariado, presentar una edad superior a los 40 años demostró ser un factor protector significativo (OR: 0,94; IC 95%: 0,90 a 0,99). Se concluyo que el presentar contacto con pacientes tuberculosis MDR/XDR son factores de riesgo significativos y una edad menor a 40 años es un factor protector para contraer tuberculosis MDR primaria.¹⁷

Torres-Chang (2014), en su investigación realizada sobre “Factores de riesgo en la aparición de multidrogo resistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar”. La muestra estuvo conformada por 41 casos y 82 controles, los cuales fueron seleccionados a través de un muestreo aleatorio sistemático. Se encontró tuberculosis pulmonar en el 92,7% de los casos y 80,5% de los controles; tuberculosis extrapulmonar en 22,4% de los casos y 15,9% de los controles y del tipo mixto en 2,4% en igual porcentaje tanto en los casos como en los controles. En 32 casos (78,0%) y 16 controles (19,5%) presentaban el antecedente de tratamiento antituberculoso (OR=14.24; IC95%=5,809 - 37,480; Chi2 =39.36; p=0,000). En 9 casos (22,2%) y 1 control (1,2%) presentaban contacto previo con un paciente con diagnosticado confirmado de TB-MDR. (OR=22,2; IC95%=3,451-508,8; Chi2=13,08; p=0,000). Se concluyo que la TB-MDR se presenta con mayor posibilidad cuando existe el antecedente de tratamiento antituberculoso previo y contacto con un paciente que es portador de TB-MDR¹⁸.

Chen V. (2013) en su estudio realizado sobre “Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque”, se llego a la conclusión que la irregularidad en el tratamiento es un factor de riesgo para el desarrollo de TB-MDR con OR = 6,857 (IC: 95%,

[2,480 - 18,961]). La presencia de comorbilidad mostró un OR = 3,068 (IC: 95%, [1,439 - 6,541]), mientras que el contacto con TB tuvo un OR = 2,119 (IC: 95%, [1,004 - 4,472]) y el desempleo un OR = 2,143 (IC: 95%, [1,035 - 4,439]), concluyendo que la mayor fuerza de asociación para el desarrollo de multidrogorresistencia corresponde a la irregularidad en el tratamiento. Además, el desempleo, el contacto con TB y, la presencia de comorbilidad son también factores de riesgo en paciente con TB para desarrollar TB-MDR¹⁹.

BASES TEÓRICAS – ESTADÍSTICAS

MARCO TEORICO

GENERALIDADES

La tuberculosis es considerada como una de las enfermedades infecciosas, causante de mayor morbilidad y mortalidad en la historia de la humanidad¹⁰. En el ámbito mundial, la tuberculosis constituye problema importante de salud pública, existiendo grandes diferencias entre los países industrializados y los subdesarrollados en cuanto al control de la enfermedad²⁰.

La TB, una de las enfermedades más antiguas que ha afectado a seres humanos y que tal vez existió desde las épocas de los prehomínidos, es una causa importante de muerte a nivel mundial. Esta enfermedad es causada por una bacteria del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* que suele afectar pulmones y hasta en 33% de los casos hay afectación de otros órganos. Si se trata correctamente, la TB por cepas farmacosensibles se cura prácticamente en todos los casos, pero sin tratamiento 50 a 65% de los enfermos puede morir en un plazo de cinco años²¹. Su contagio suele ocurrir por vía aérea, a través de las gotitas que expulsan los pacientes con TB contagiosa²¹.

Las micobacterias pertenecen a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actinomycetales. De las especies patógenas que forman parte del complejo de *M. tuberculosis*, el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis*. El complejo incluye *M. bovis* (bacilo tuberculoso bovino que en forma característica es resistente a pirazinamida, en alguna ocasión fue una causa importante de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada, y a la fecha causa un pequeño porcentaje de casos en todo el mundo), *M. caprae* (relacionado con *M. bovis*), *M. africanum* (aislado en casos en África oriental, central y occidental), *M. microti* (el “bacilo del campañol” o rata de campo, un microorganismo poco virulento y rara vez encontrado), *M. pinnipedii* (un bacilo que afecta focas y leones marinos en el hemisferio sur y que en fechas recientes se ha aislado en seres humanos), y *M. canetti* (rara vez aislado en el este africano, produce colonias lisas en medios sólidos y tiene una relación estrecha con su supuesto progenitor)²¹.

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no esporógena, bacilar, que mide 0.5 por 3 µm. Las micobacterias, incluida la cepa mencionada, suelen no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido, una propiedad que los caracteriza como bacilos acidorresistentes. Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos. Hay otros microorganismos distintos de las micobacterias que son también acidorresistentes, como las especies de *Nocardia* y *Rhodococcus*, *Legionella micdadei*, y los protozoarios *Isospora* y *Cryptosporidium*. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micólicos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es causa de la escasa permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos^{21,22}.

Otra molécula que también forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomano, interviene en la patogenia de la interacción agente

patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *M. Tuberculosis* en el interior de los macrófagos. La secuencia genómica completa de *M. Tuberculosis* comprende 4043 genes que codifican 3993 proteínas y 50 genes que condifican RNA; tiene un alto contenido en guanina mas citosina (65.6%) que undica un comportamiento aerobio^{21,22}.

INMUNOPATOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Una vez que los microorganismos han alcanzado el tejido del hospedero en este caso los alveolos pulmonares, de un paciente inmunocompetente y no expuesto previamente, se desencadena una reacción inflamatoria inespecífica con exudación de polimorfonucleares y presencia de macrófagos (conocidos también como histiocitos)²³.

Estos fagocitan a los bacilos, sin embargo, éstos no mueren y se multiplican intracelularmente. Este fenómeno inicialmente intralveolar puede desencadenarse en ganglios linfáticos regionales y/o distantes y en otros órganos de la economía al ser transportados los bacilos por vía sanguínea, linfática, libremente o contenidos dentro de los macrófagos^{23,24}.

En cualquiera de los lugares descritos anteriormente, la fagocitosis de los bacilos a cargo de los macrófagos, desencadenara una respuesta inmunocelular²³.

La capacidad del organismo para limitar o eliminar eficazmente el inoculo infeccioso está determinada por el estado inmunológico del individuo, los factores genéticos y si se trata de una exposición primaria o secundaria a los organismos. Además, *Mycobacterium tuberculosis* posee varios factores de virulencia que hacen difícil para los macrófagos alveolares eliminar el organismo de un individuo infectado. Los factores de virulencia incluyen el alto contenido de ácido micólico de la cápsula externa de las bacterias, lo que hace que la fagocitosis sea más difícil para los macrófagos alveolares. Además, algunos de otros constituyentes de la pared celular tal como el "factor de cable" pueden dañar directamente los macrófagos alveolares. Varios estudios han demostrado que la micobacteria tuberculosis previene la formación de un

fagolisosoma efectivo, por lo tanto, previene o limita la eliminación de los organismos^{23, 25}.

El primer contacto del organismo *Mycobacterium* con un huésped conduce a manifestaciones conocidas como tuberculosis primaria. Esta tuberculosis primaria suele estar localizada en la porción media de los pulmones y su conocida como el foco de Ghon de la tuberculosis primaria. En la mayoría de los individuos infectados, el foco de Ghon entra en un estado de latencia. Este estado se conoce como tuberculosis latente²³.

La tuberculosis latente es capaz de reactivarse después de la inmunosupresión en el huésped. Una pequeña proporción de personas desarrollaría una enfermedad activa después de la primera exposición. Estos casos se denominan tuberculosis progresiva primaria. La tuberculosis primaria progresiva se observa en niños, personas desnutridas, personas con inmunosupresión, y personas en uso a largo plazo de esteroides²³.

La mayoría de las personas que desarrollan tuberculosis, lo hacen después de un largo período de latencia (generalmente varios años después de la infección primaria inicial). Esto se conoce como tuberculosis secundaria. La tuberculosis secundaria generalmente ocurre debido a la reactivación de una infección tuberculosa latente. Las lesiones de la tuberculosis secundaria se encuentran en los ápices pulmonares²³.

Las lesiones de la tuberculosis secundaria son similares tanto para la reactivación como para la reinfección en términos de localización (en los ápices pulmonares), y la presencia de cavitación permite diferenciar la tuberculosis primaria progresiva que tiende a estar en las zonas pulmonares intermedias y carece de daño tisular marcado o cavitación²³.

La tuberculosis es un ejemplo clásico de una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV mediada por células²³.

Reacción de hipersensibilidad retardada: Al estimular las células inmunitarias (el linfocito T Helper, las células CD4 +), *Mycobacterium tuberculosis* induce la formación de reclutamiento y la activación de los macrófagos tisulares. Este proceso es mejorado y sostenido por la producción de citoquinas, especialmente el interferón gamma²³.

CLASIFICACION

La persona infectada con el bacilo puede curarse en forma espontánea o el bacilo puede permanecer en forma latente y reactivarse posteriormente²².

Tuberculosis pulmonar primaria

La tuberculosis pulmonar primaria, hace referencia al primer contacto de cualquier de un órgano con el bacilo de la tuberculosis. El tejido del órgano comprometido con el bacilo reaccionara con la formación del complejo primario; el órgano afectado primariamente con mayor frecuencia es el pulmón, esto debido al modo de transmisión de la enfermedad²⁵.

En la tuberculosis pulmonar primaria generalmente se presenta la formación de una única lesión generalmente ubicada a nivel de la parte media y casi nunca en el ápex de un lóbulo pulmonar, denominado foco de Ghon. La diseminación por vía linfática del foco Ghon semeja a un rosario, por la presencia de numerosos tubérculos en cadena en el trayecto de la vía linfática. El foco de Ghon y su drenaje a uno o más ganglios hiliares y/o mediastinales se conoce como el complejo pulmonar primario o de Ranke²⁵.

El foco de Ghon, es un área de consolidación frecuentemente menor de 2 cm. Microscópicamente es un foco de necrosis caseosa central rodeada por un proceso inflamatorio granulomatoso crónico, que frecuentemente se encapsula con tejido fibroso. Finalmente este foco, puede calificarse dejando una lesión de pocos milímetros. Los ganglios más afectados, como los hiliares, presentaran necrosis caseosa central y fibrosis. El proceso ganglionar tarda más tiempo en resolverse que el pulmonar, permaneciendo al igual que la lesión pulmonar como una fuente potencial de reactivación²⁵.

Tuberculosis pulmonar secundaria

La tuberculosis posprimaria, también denominada secundaria o tuberculosis de tipo adulto, es la forma clínico radiográfica más frecuente, aunque en general el individuo no tiene constancia de la primoinfección previa por haber sido ésta asintomática o poco aparente²⁵.

En algunos casos, la tuberculosis posprimaria se debe a una reinfección exógena pese al relativo grado de inmunidad del sujeto infectado, esto se ve principalmente en los países con alta prevalencia de tuberculosis.

Lo más común es la reinfección endógena por micobacterias latentes capaces de resistir ocultas en el interior de algunas células, o en pequeños focos caseosos en condiciones metabólicas adversas en un continuo equilibrio con las defensas orgánicas, que se rompe tras muchos años por alteraciones, transitorias o persistentes, de la inmunidad²⁵.

La tuberculosis activa se desarrolla generalmente mediante de un proceso de re-activación. Aproximadamente el 10% de los individuos con infección latente progresará a enfermedad activa durante su vida. El riesgo es mayor en los 2 años siguientes a la adquisición inicial de *M. tuberculosis*. Una serie de condiciones pueden alterar este riesgo, particularmente la infección por el VIH, en la que el riesgo anual de desarrollar TB activa es del 8% al 10%. Las condiciones inmunocomprometidas y el tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluyendo corticoesteroides sistémicos y antagonistas de TNF-alfa, también contribuyen a la reactivación²⁵.

RESISTENCIA A FARMACOS

Uno de los problemas inherentes a la enfermedad es la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos, especialmente la multirresistencia - definida como aquella situación en la que hay cepas con resistencia a la isoniacida y la rifampicina, representa un problema de salud global²⁶.

La tuberculosis multidrogorresistente (MDR) se define como una enfermedad causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son al menos resistentes al tratamiento con isoniacida y rifampicina; la tuberculosis extensamente resistente a fármacos (XDR) se refiere a la enfermedad causada por cepas multiresistente al tratamiento con cualquier fluoroquinolona y cualquiera de los fármacos inyectables utilizados en el tratamiento con fármacos antituberculosos de segunda línea (amikacina, capreomicina y kanamicina)^{26,27,28}.

La tuberculosis MDR y XDR son consideradas serias amenazas a los avances que se han hecho en el control de la tuberculosis en todo el mundo durante la última década^{26,27,28}.

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* se clasifica en primaria y secundaria o también llamada adquirida. La resistencia primaria está definida

como aquella en la cual se presentan cepas resistentes aisladas en pacientes que nunca antes han recibido tratamiento previo con drogas antituberculosas. La resistencia secundaria es la cual se presentara de forma consecutiva a una quimioterapia incorrecta esto debido a la utilización de un esquema terapéutico inicial erróneo, incumplimiento del tratamiento o una indicación inadecuada de quimioprofilaxis al no descartar enfermedad pulmonar activa²⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado una nueva terminología ante la dificultad de discernimiento cuando la resistencia es adquirida, utilizando el término de "casos iniciales" para referirse a pacientes que nunca han recibido fármacos antituberculosos o que los tomaron previamente en un tiempo menor de un mes, y aplica el término de "casos previamente tratados" a los que se les administró la terapia al menos un mes. Ambos tipos de resistencia están incrementándose en los países industrializados²⁶.

ESTRATEGIAS DE CONTROL

Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis

En el año 1991 el Ministerio de Salud a través del Ex - Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCT), actualmente denominado Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis (ESNPyc TB), tomo la decisión de implementar la estrategia DOTS (Sistema de Tratamiento por Observación Directa) para mejorar de manera más eficaz el control de la Tuberculosis²⁹.

Esta estrategia fue recomendada por la OMS debido a que resulto altamente costo-efectiva. La estrategia DOTS tiene cinco componentes claves²⁹:

- Compromiso político y social del estado en proveer los recursos humanos y financieros fundamentales para el control de la tuberculosis, a través del suministro regular de drogas antituberculosas y materiales necesarios de laboratorio²⁹.

- Organización en la detección de casos, diagnóstico precoz y tratamiento precoz²⁹.

- Acceso al diagnóstico bacteriológico, a través del examen directo de esputo en toda persona sintomática respiratoria²⁹.
- Tratamiento con drogas antituberculosas bajo observación directa de su toma, por el personal de salud de los diversos establecimientos en donde se lleva a cabo el plan de control de tuberculosis²⁹.
- Sistema de información para el registro oportuno de pacientes y su adecuado seguimiento hasta su curación²⁹.

La implementación y realización de esta estrategia DOTS, es llevada a cabo en todos los establecimientos de salud del MINSA, lo cual ha contribuido con la disminución de la tasa de incidencia de TB en todas sus formas²⁹.

OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE

En el periodo comprendido entre los años 2000 a 2015, los esfuerzos mundiales y nacionales para reducir la carga de la tuberculosis (TB) se centraron conseguir lograr cumplir las metas fijadas en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM)³⁰.

Los ODM se establecieron por las Naciones Unidas en el año 2000 fijándose objetivos para el año 2015, siendo el objetivo 6C detener e invertir la incidencia de TB. Así mismo en forma paralela la Alianza “Alto a la Tuberculosis” que se estableció en el año 2001, adoptó este objetivo y estableció dos objetivos adicionales en donde la prevalencia de la tuberculosis y las tasas de mortalidad deberían reducirse a la mitad para el año 2015 en comparación con sus niveles en 1990. La estrategia mundial contra la tuberculosis elaborada por la OMS para el decenio 2006-2015, la estrategia Stop TB, tenía el objetivo general de alcanzar los tres objetivos³⁰.

Los ODM (2000-2015) han sido sustituidos por los Objetivos de Desarrollo Sostenible (SDG), que tienen una fecha de finalización en el año 2030. Asimismo, la Estrategia Stop TB de la OMS ha sido reemplazada por la Estrategia final contra la TB, que abarca el período 2016-2035³⁰.

DETERMINANTES DE LA SALUD

En 1974 se publicó el informe de Lalonde donde se expuso, luego de un estudio epidemiológico de las causas de muerte y enfermedad de los canadienses, en donde se delimitaron los cuatro grandes determinantes de la salud, los cuales marcaron un hito importante para la atención de la salud tanto individual como colectiva³¹.

Estos determinantes son:

- Medio ambiente: Relacionado a los factores ambientales físicos, biológicos, de contaminación atmosférica, de contaminación química, tanto del suelo, agua y aire³¹.
- Estilos de vida: Relacionados con los hábitos personales y de de la comunidad en relación a la alimentación, actividad física, adicciones, conductas peligrosas o temerarias, actividad sexual, utilización de los servicios de salud, etc³¹.
- Biología humana: Relacionado a aspectos genéticos de las personas³¹.
- Atención sanitaria: Relacionado con la calidad, accesibilidad y financiamiento de los servicios de salud que atienden a los individuos y poblaciones³¹.

DETERMINANTES DE LA TUBERCULOSIS

Las principales determinantes de tuberculosis son³¹:

- La pobreza.
- Desempleo y subempleo.
- Hacinamiento urbano
- Bajo nivel educativo: conocimiento del riesgo de enfermar y reconocimiento de la enfermedad: si no se conoce no se previenen ni se interviene a tiempo (las personas no buscan rápidamente asistencia médica).

- Discriminación y estigma a los pacientes y ex-pacientes, dificulta la búsqueda de ayuda especializada oportuna.
- Acceso a servicios de salud de calidad, acceso geográfico, por idioma, etnia cultura y por un débil sistema de salud.
- Estilos de vida y otras condiciones individuales que incrementan el riesgo de infectarse de tuberculosis y desarrollar la enfermedad (VIH, diabetes, desnutrición, alcoholismo, silicosis, trabajador de salud, poblaciones aglomeradas, prisiones, albergues).

FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MEDICAMENTOS

Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis resistente³²:

FACTORES DE RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> - Fracaso a esquema con medicamentos de primera línea. - Contacto de caso confirmado de TB resistente. - Recaída dentro de los siguientes 6 meses de haber sido dado de alta de un esquema con medicamentos de primera línea. - Recaída luego de haber sido dado de alta con medicamentos de segunda línea. - Personas privadas de su libertad (PPL) y residentes de albergues, comunidades terapéuticas, entre otros. - Antecedente de tratamientos múltiples (más de dos episodios previos de TB). - Antecedente de irregularidad al tratamiento, abandono o terapia no supervisada. - Contacto con persona que falleció por TB. - Comorbilidades: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, tratamiento inmunosupresor, otros y coinfección con VIH. - Trabajadores y estudiantes de la salud.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

El tratamiento de la Tuberculosis llevado cabo en la actualidad, está basado en principios formulados en los decenios 1970 – 1980 en donde se utilizaban regímenes de terapia combinada de corta duración, los cuales progresivamente se han ido mejorando con el transcurrir de los años, teniendo en cuenta tres propiedades fundamentales de las drogas antituberculosas: Capacidad bactericida, capacidad esterilizante, y capacidad de prevención contra la resistencia³³.

En la actualidad, existen diversas patologías como el VIH/SIDA y la Diabetes Mellitus, que favorecen al desarrollo de la tuberculosis, además del desarrollo y aparición de diversas formas de resistencia a los fármacos antituberculosos, lo cual ha generado escenarios mucho más complejos para el control y manejo de la tuberculosis en el país³³.

En el Perú, en estos últimos años hemos acumulado una reconocida experiencia internacional en el manejo de la tuberculosis en general y de manera particular en la Multidrogorresistencia³³.

Hemos podido incorporar herramientas de diagnóstico para identificar Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) y la posibilidad de implementar acciones terapéuticas más eficaces³³.

Indicación para pacientes con TB sin infección por VIH/SIDA³¹

INDICACIONES
<ul style="list-style-type: none">- Paciente con TB pulmonar frotis positivo o negativo.- Pacientes con TB extrapulmonar, excepto compromiso miliar, SNC Y osteoarticular.-Pacientes nuevos o antes tratados (recaídas y abandonos recuperados).

El tratamiento farmacológico de la Tuberculosis sensible a las drogas considera dos fases, ambas supervisadas:

- **Primera fase de inducción o bactericida:** En esta fase se realiza una administración diaria de medicamentos, lo cual permite la reducción de población bacilar de crecimiento y multiplicación rápida con lo cual se logra

destruir aproximadamente el 90% de la población bacteriana en los primeros 10 días de tratamiento específico. Esto nos permitirá prevenir la resistencia y con ello el fracaso al tratamiento³².

- **Segunda fase de mantenimiento o esterilizante:** En esta fase se realizara una administración intermitente de medicamentos. Durante esta fase la población bacteriana se multiplica de forma más lenta y pausada, una vez por semana o incluso de forma menos frecuente, de esta manera que ya no se requerirá un tratamiento diario con drogas antituberculosas. Esta fase incluye un menor número de drogas antituberculosas, los cuales son suficientemente necesarios para conseguir la eliminación de los bacilos persistentes y de esta forma poder evitar así las recaídas³².

En todos los pacientes se realiza de forma obligatoria la supervisión directa mediante la observación de la toma de los medicamentos por el personal de salud, con lo cual se obtiene mayor posibilidad de curación y menos riesgo de resistencia y fracaso al tratamiento³².

La observación directa de la toma de los medicamentos, mejora considerablemente la posibilidad de lograr la curación de los pacientes, estando restringido el tratamiento autoadministrado sin la presencia de un personal de salud asignado al plan de control de tuberculosis para la supervisión necesaria^{32,33}.

Cuando se realiza un tratamiento autoadministrado, es decir no observado por el personal de salud, los pacientes no cumplen de forma estricta la toma de todos los medicamentos, lo cual incrementa considerablemente el riesgo de fracaso, abandono y muerte. El tratamiento autoadministrado da lugar a la potencial creación de resistencia a medicamentos y la transmisión de TB resistente a antibióticos a los trabajadores de salud y a la comunidad, por lo que se constituye en una grave falta contra la salud pública^{32,33}.

El tratamiento primario para pacientes con tuberculosis sin infección por VIH/SIDA incluye los siguientes fármacos: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E)³².

La Isoniacida y la Rifampicina se consideran el núcleo básico del tratamiento, posteriormente se agregó la Pirazinamida; todos estos fármacos pueden eliminar el bacilo de la TB (*Mycobacterium tuberculosis*) en cualquier localización, a nivel intracelular y extracelular³².

El esquema de tratamiento primario acortado se debe administrar durante 6 meses, dividido en dos etapas³²:

- **Primera Fase:** 50 dosis (diario de lunes a sábado con HRZE)
- **Segunda Fase:** 54 dosis (intermitente, 3 veces por semana, con RH)

En la primera fase se deben administrar 50 dosis diarias (de lunes a sábado) por 2 meses. En la segunda fase se debe administrar 54 dosis tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes o martes, jueves y sábado) por 4 meses³².

ESQUEMAS PARA TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE:

Esquema Estandarizado

Indicación: Pacientes que presentan con factores de riesgo para el desarrollo de TB MDR y en quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una PS rápida o convencional para iniciar tratamiento. Es indicado por el médico consultor³¹.

Esquema:

- Primera fase : 6-8 meses (EZLfxKmEtoCs) diario.
- Segunda fase : 12-16 meses (EZLfxEtoCs) diario.

Esquemas Empíricos

Indicaciones³²:

- Paciente con diagnóstico de TB resistente según PS rápida.
- Paciente con diagnóstico de TB resistente según PS convencional sólo a medicamentos de primera línea.
- Paciente que es contacto domiciliario de un caso de TB resistente y en quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una PS rápida o convencional para iniciar tratamiento. En este caso en el esquema se basa en el tratamiento del caso índice. Es indicado por el médico consultor. De acuerdo al resultado de las pruebas rápidas a isoniacida y rifampicina se establecen los esquemas empíricos.

DEFINICIONES Y CONTEXTO GENERAL

- **Caso nuevo de tuberculosis pulmonar con confirmación bacteriológica,** es el caso nuevo con diagnóstico de tuberculosis

pulmonar, la cual debe ser confirmada mediante un frotis directo positivo, cultivo positivo o prueba molecular. Dentro de este contexto se incluyen las siguientes definiciones de caso especificadas en la Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis³²:

Caso de tuberculosis pulmonar con frotis positivo (TBP-FP)

Caso de tuberculosis pulmonar cultivo positivo (TBP-CP)

- **Caso nuevo de tuberculosis pulmonar sin confirmación bacteriológica**, es el caso nuevo de tuberculosis pulmonar, al cual se ha realizado seguimiento diagnóstico, presentando bacteriología negativa y, a quien se decide iniciar tratamiento con drogas antituberculosas por criterio clínico, epidemiológico, imagenológico, inmunológico, o anatomopatológico.

Dentro de este contexto se incluyen las siguientes definiciones de caso especificadas en la Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis³²:

Caso de tuberculosis pulmonar con frotis negativo y cultivo negativo

Caso de tuberculosis pulmonar sin baciloscopía

- **Caso nuevo de tuberculosis extrapulmonar**, es el caso nuevo en el que se diagnostica tuberculosis en otro(s) órgano(s) que no sean los pulmones, el diagnóstico puede ser por criterio bacteriológico, clínico, histológico u otros³².
- **Caso de tuberculosis abandono recuperado**, persona con diagnóstico de tuberculosis, la cual ha dejado de asistir al tratamiento durante treinta días de forma consecutiva, reingresando al servicio del plan de control de tuberculosis con baciloscopía o cultivo positivo, siendo posible en algunos casos encontrar una baciloscopía negativa, en un paciente con criterios clínicos y radiológicos de tuberculosis activa³².
- **Caso de tuberculosis recaída**, persona que, habiendo sido declarado curado (confirmado con bacteriología negativa) de cualquier forma de tuberculosis, después de un ciclo completo de tratamiento, presenta evidencias de enfermedad activa³².

- **Caso de tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR)**, persona con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, que presenta un resultado de prueba de sensibilidad que demuestre resistencia a isoniacida y rifampicina³².
- **Caso de tuberculosis extensamente resistente (TB XDR)**, persona con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, que presenta un resultado de prueba de sensibilidad que muestra resistencia a rifampicina, isoniacida, una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) y a un antibiótico inyectable de segunda línea (kanamicina, amikacina o capreomicina)³².
- **Caso de tuberculosis monorresistente**, persona con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, que presenta un resultado de prueba de sensibilidad que muestra resistencia a un medicamento antituberculoso de primera línea³².
- **Caso de tuberculosis polirresistente**, persona con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, que cuenta con resultado de prueba de sensibilidad que demuestra resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea (no incluye la combinación de isoniacida más rifampicina)³².
- **Condición de egreso de pacientes con TB pulmonar en tratamiento con esquemas para TB sensible**
 - Curado: Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con baciloscopía de esputo negativa en el último mes de tratamiento³².
 - Tratamiento completo:
 - Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema tratamiento con buena evolución y en quien no fue posible realizar la baciloscopía de esputo en el último mes de tratamiento³².
 - Paciente sin confirmación bacteriológica al inicio de tratamiento que concluye esquema de tratamiento con buena evolución³².

- Fracaso: Paciente con baciloscopía o cultivo de esputo positivo a partir del cuarto mes de tratamiento³².
- Abandono: Paciente que inicia tratamiento y lo descontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo descontinúa³².
- No evaluado: Paciente al que no se le ha asignado la condición de egreso. Incluye los casos transferidos a otro EESS en los que se desconoce su condición de egreso³².

- Estudio de contactos

- Caso índice: Es la persona que ha sido diagnosticada de tuberculosis³².
- Contacto: Persona que tiene o ha tenido exposición con un caso índice diagnosticado de tuberculosis en los tres meses previos al diagnóstico. Los contactos pueden ser: o Personas que comparten o compartieron el mismo domicilio con el caso índice con tuberculosis o personas que no comparten el domicilio del caso índice, pero que frecuentaron el mismo espacio: vecinos, parejas, compañeros de estudio o trabajo, entre otros³².

- Condición de egreso de pacientes con TB pulmonar en tratamiento con esquemas para TB MDR y TB XDR.

- Curado: Paciente que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con 10 cultivos mensuales negativos consecutivos en los últimos 12 meses del tratamiento programado para casos de TB MDR y TB XDR³².
- Tratamiento completo: Paciente que completó el tratamiento programado sin evidencia de fracaso, pero que no implica que cumple el criterio de curado³².
- Fracaso: Paciente que no logra conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento o en quien se produce reversión bacteriológica después del sexto mes. También se considera como fracaso cuando se demuestra la ampliación de la resistencia, a una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea³².

- Fallecido: Paciente que fallece por cualquier razón durante el tratamiento de la tuberculosis³².
- Abandono: Paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa³².
- No evaluado: Paciente al que no se le ha asignado la condición de egreso. Incluye los casos transferidos a otro EESS en los que se desconoce su condición de egreso³².
- Éxito de tratamiento: Resultado de la suma de los pacientes con la condición de egreso "curado" y "tratamiento completo"³².

- Prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos anti tuberculosis.

- Son ensayos in vitro que sirven para detectar la resistencia a medicamentos antituberculosos. Se denominan PS directas cuando se realizan a partir de las muestras clínicas (por ejemplo esputo); y PS indirectas cuando requieren cultivo para aislar la *Micobacteria*³².
- PS convencionales indirectas en medio sólido: Método de proporciones en medio Lowenstein — Jensen o en agar en placa³².
- PS rápidas fenotípicas directas: Prueba de sensibilidad a medicamentos mediante observación microscópica, MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility) y la prueba de la nitrato reductasa o prueba de Griess³².
- PS rápidas moleculares: Pruebas que analizan el ADN de la *Micobacteria* para identificar el complejo M. tuberculosis y detectar mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina, isoniacida y medicamentos de segunda línea³².

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

VARIABLES DEPENDIENTES:

Patrón de sensibilidad a tuberculosis pulmonar:

Tuberculosis sensible al tratamiento de primera línea: Es aquella infección por tuberculosis que no ha adquirido resistencia a alguna de las medicinas usadas en primera instancia en el tratamiento antituberculoso.

Tuberculosis multidrogorresistente (MDR): Se define tuberculosis multidrogorresistente a la enfermedad producida por el *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniacida y rifampicina. Se considerara a pacientes con TBC MDR de origen primario a aquellos pacientes que no presenten ningún tratamiento previo con fármacos antituberculosos y han sido infectados de forma primaria por bacilos multidrogoresistentes; así mismo, se considerara TBC MDR de origen secundario a la patología que se desarrollo en pacientes anteriormente tratados.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Factores asociados a multidrogorresistencia: Se define como factor de riesgo a toda condición epidemiológica (edad, sexo, antecedente de tuberculosis curada, antecedente de abandono de tratamiento, contacto con tuberculosis multidrogorresistente, tiempo de enfermedad), social (uso de drogas, alcoholismo, tabaquismo) o clínica (índice de masa corporal, infección por VIH, enfermedad pulmonar intersticial difusa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) identificada en el paciente con tuberculosis MRD que posea un Odds Ratio mayor a 1, la cual se encuentre presente antes del desarrollo de la enfermedad y que no sea considerada consecuencia de esta misma patología.

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECIFICA

HIPÓTESIS GENERAL

- Existe asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes que acuden al Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo 2010 – 2016.

HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- Existe asociación significativa entre los factores epidemiológicos con el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente.
- Existe asociación significativa entre los factores sociales con el desarrollo tuberculosis multidrogorresistente.
- Existe asociación significativa entre los factores clínicos con el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente.

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN Y MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

Observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles, eligiendo 3 controles por cada caso.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible y multidrogoresistente, incluidos en el programa de Plan de Control de Tuberculosis del Hospital II Vitarte EsSalud durante el periodo 2010 – 2016.

Para la muestra se tomó todos los casos que se encuentran en el universo; realizándose un apareamiento 1:3 con el resto del universo para obtener el grupo de controles. Se considero como caso a todo paciente con diagnóstico microbiológico de tuberculosis multidrogoresistente (resistente a rifampicina e isoniacida) y como control a todo paciente con diagnostico de tuberculosis sensible a fármacos de primera línea.

La muestra del presente trabajo de investigación se formó con 164 pacientes: 41 casos y 123 controles, aceptando un riesgo alfa de 1,96 y un riesgo beta de 0,84 en un contraste bilateral.

4.3 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Se emplearon 15 variables las cuales fueron asociadas y distribuidas según características comunes entre ellas en donde se obtuvieron factores epidemiológicos (edad, sexo, antecedente de tuberculosis curada, antecedente de abandono de tratamiento, contacto con tuberculosis multidrogorresistente, tiempo de enfermedad); factores clínicos (índice de

masa corporal, infección por VIH, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus) y factores sociales (uso de drogas, alcoholismo, tabaquismo), siendo sus características propias descritas en el anexo N°1.

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos se confeccionó una ficha donde se consignaron los datos generales de los pacientes y sus características epidemiológicas, clínicas y sociales.

4.5 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

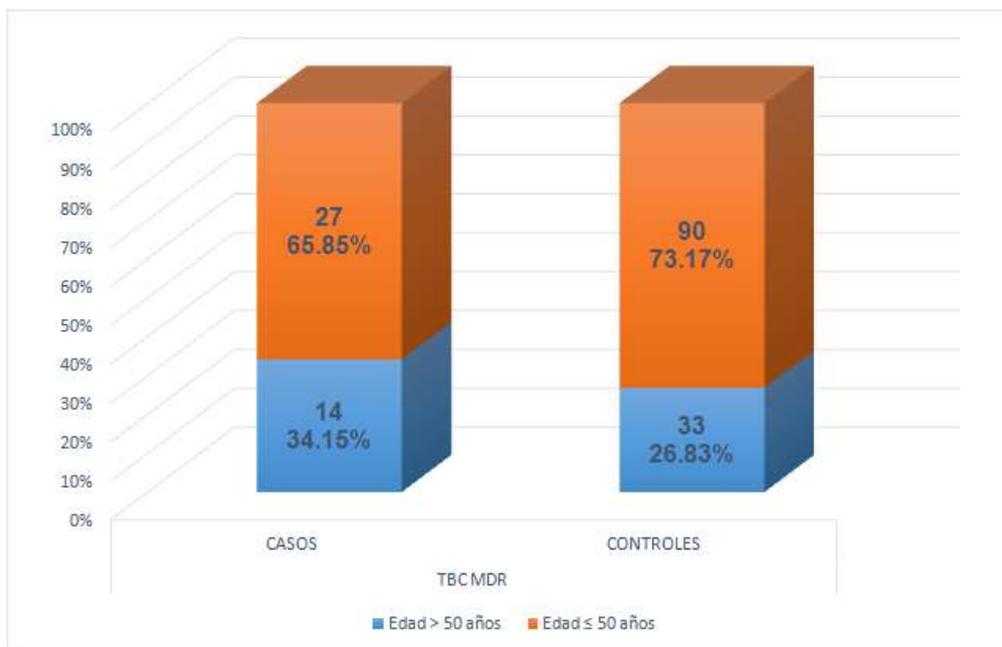
El procesamiento y tabulación de los datos, fue realizado en el programa de Microsoft Excel generando una base de datos acuerdo a los objetivos de la investigación.

Posteriormente para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 22.0, utilizándose para la estadística descriptiva frecuencias y porcentajes y para la estadística analítica se calcularon los OR y la prueba de chi cuadrado, considerándose significativos los valores de 'p' menores a 0.05.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSION

5.1. RESULTADOS

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

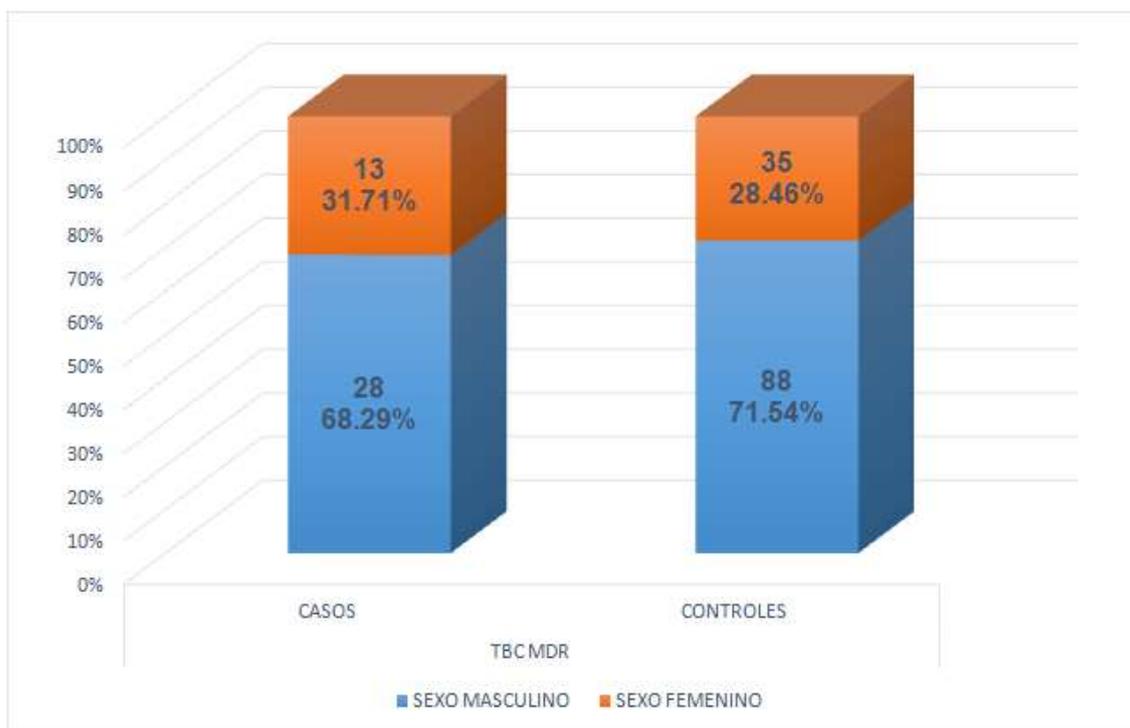


Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 1: Distribución de los pacientes con tuberculosis según el grupo etario, en donde se encontraron 117 pacientes con una edad inferior o igual a 50 años y 47 pacientes con una edad superior a 50 años, de los cuales 14 presentaron TBC MRD y 33 no presentaron TBC MRD.

TABLA 1: Respecto a la edad, se encontró que los pacientes con una edad mayor a 50 años tuvieron 1,41 veces las posibilidades de tener tuberculosis MDR frente a los que tuvieron una edad menor o igual a 50 años. Siendo esta diferencia no estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor de $p=0,369$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor p
		SI	NO			
EDAD	<50 AÑOS	14	33	47	1.41 (0.61 – 3.19)	0.369
	≤ 50 AÑOS	27	90	117		
	TOTAL	41	123	164		



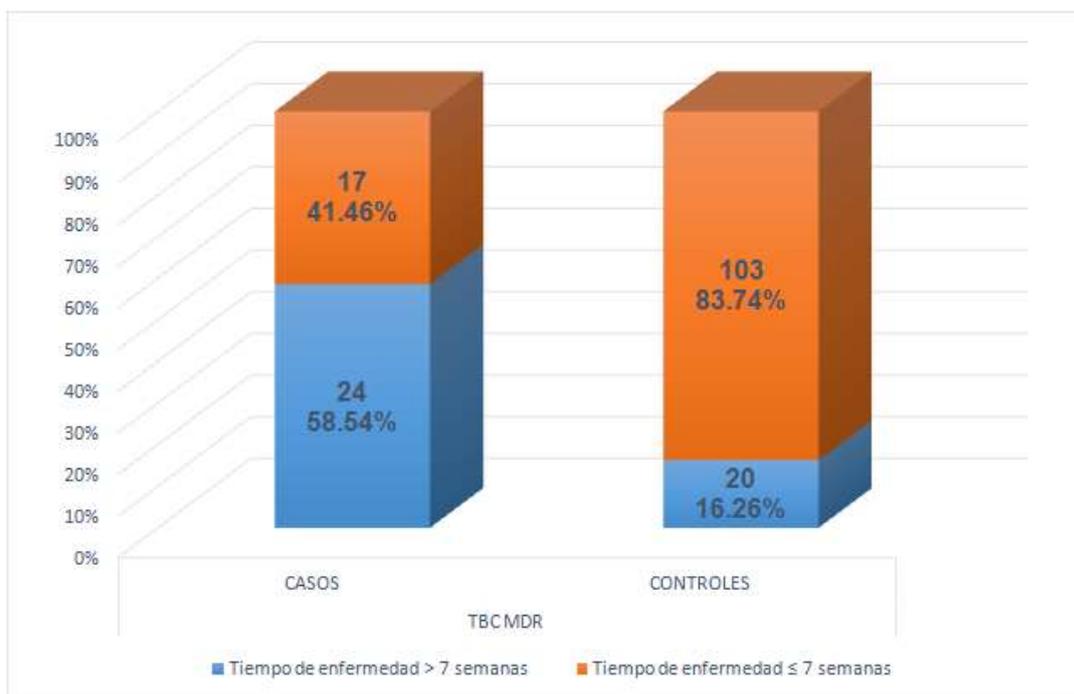
Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 2: Distribución de los pacientes según sexo, en donde se obtuvieron 48 pacientes de sexo femenino y 116 pacientes de sexo masculino de los cuales 28 presentaron TBC MRD y 88 no presentaron TBC MRD.

TABLA 2: Con respecto al sexo, se encontró que los pacientes del sexo masculino tuvieron 0,86 veces las posibilidades de tener tuberculosis MDR frente a las del sexo femenino. Siendo esta diferencia no estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p=0,691$.

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor p
		SI	NO			
SEXO	MASCULINO	28	88	116	0.86 (0.38 - 2.02)	0.691
	FEMENINO	13	35	48		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia



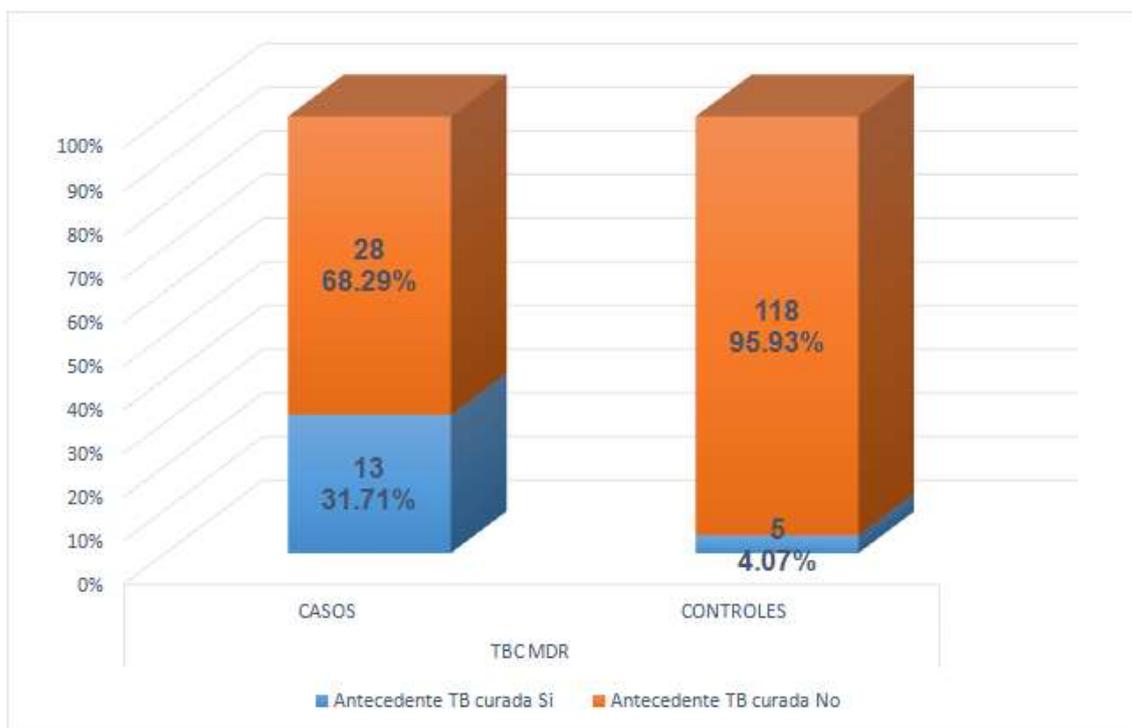
Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 3: Distribución de los pacientes con tuberculosis según el tiempo de enfermedad, en donde se encontraron 120 pacientes con un tiempo de enfermedad inferior o igual a 7 semanas y 44 pacientes con un tiempo de enfermedad mayor a 7 semanas, de los cuales 24 presentaron TBC MDR y 20 no presentaron TBC MDR.

TABLA 3: Con respecto al tiempo de enfermedad, se encontró que los pacientes con un tiempo de enfermedad mayor a 7 semanas tuvieron 7,27 veces las probabilidades de tener tuberculosis MDR frente a los que tuvieron un tiempo de enfermedad menor o igual a 7 semanas. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p < 0,001$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor p
		SI	NO			
TIEMPO DE ENFERMEDAD	> 7 semanas	24	20	44	7.27 (3.09 – 17.18)	0.001
	≤ 7 semanas	17	103	120		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia



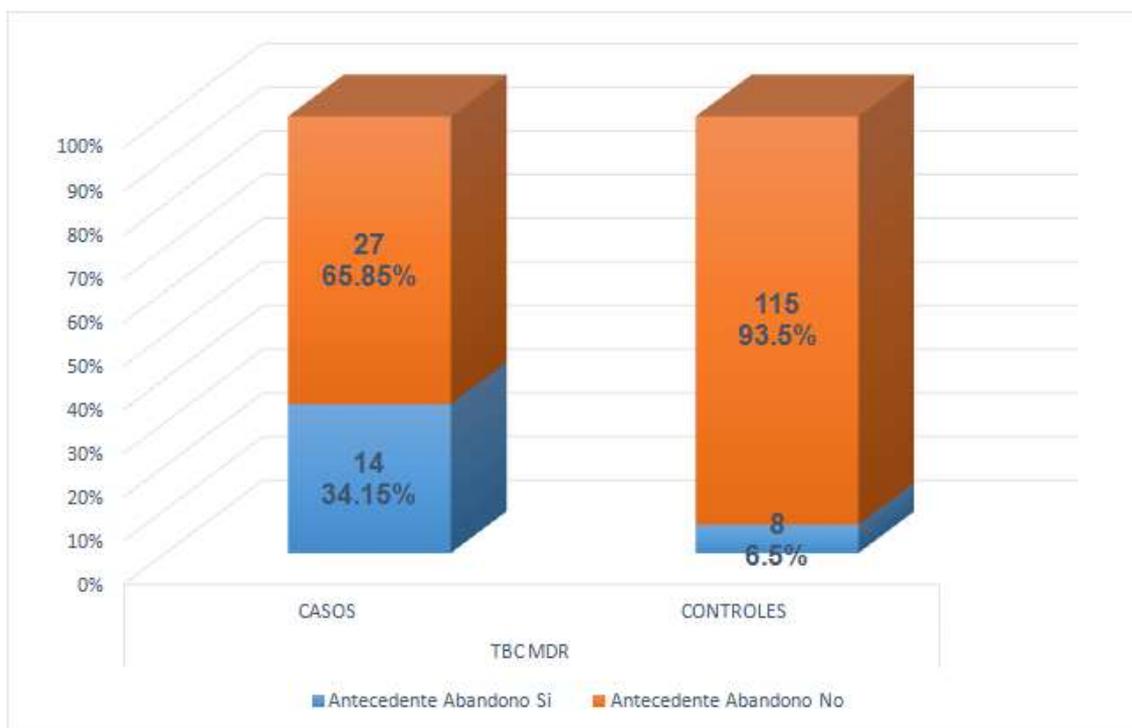
Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 4: Distribución de los pacientes según la presencia del antecedente de tuberculosis previa curada, en donde se encontró 146 pacientes que no presentaban dicho antecedente y 18 pacientes con la presencia de tuberculosis previa curada.

TABLA 4: Con respecto al antecedente de TBC curada, se encontró que los pacientes con el antecedente de TBC curada tuvieron 10,96 veces las posibilidades de tener tuberculosis MDR frente a los que no tuvieron este antecedente. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p < 0,001$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
		SI	NO			
ANTECEDENTE DE TB CURADA	SI	13	5	18	10.96 (3.27 – 41.75)	0.001
	NO	28	118	146		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia



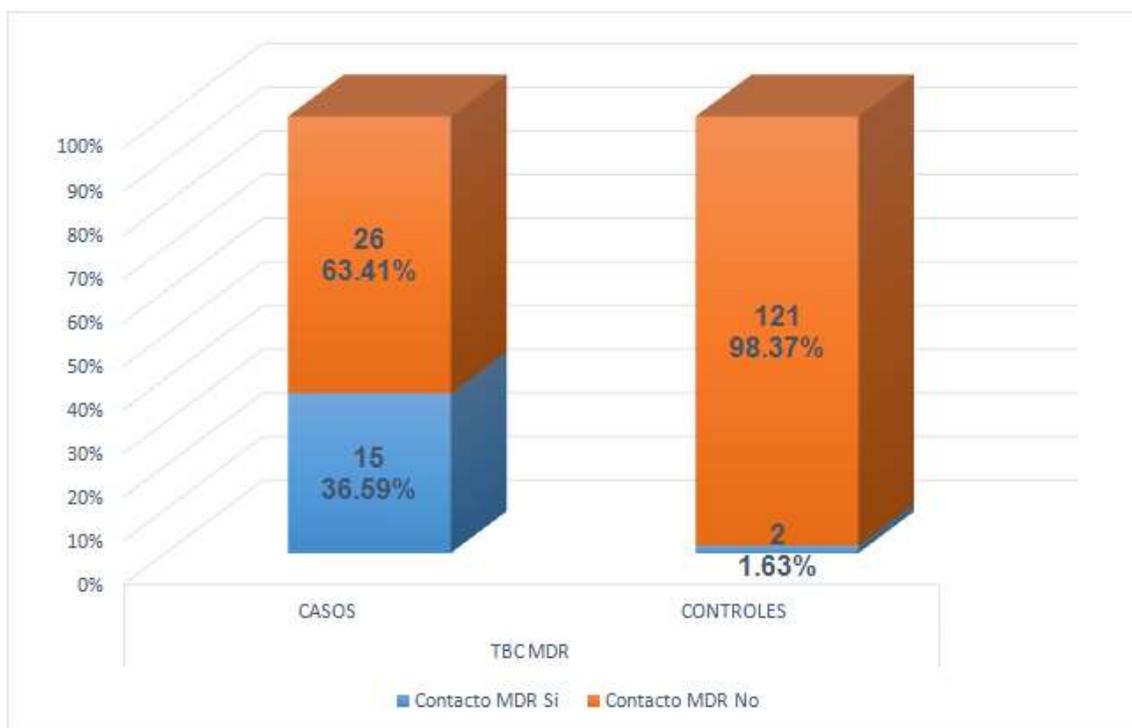
Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 5: Distribución de pacientes con el antecedente de abandono previo de tratamiento de tuberculosis, en donde se encontró un total de 142 pacientes sin dicho antecedente y 22 pacientes con el antecedente previo de abandono de tratamiento, de los cuales 14 presentaron TBC MRD y 8 no presentaron TBC MRD.

TABLA 5: Con respecto al antecedente de abandono del tratamiento, se encontró que los pacientes con el antecedente de abandono del tratamiento tuvieron 7,45 veces las posibilidades de tener tuberculosis MDR frente a los que no tuvieron este antecedente. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p < 0,001$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor p
		SI	NO			
ANTECEDENTE DE ABANDONO	SI	14	8	22	7.45 (2.57 – 22.40)	0.001
	NO	27	115	142		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

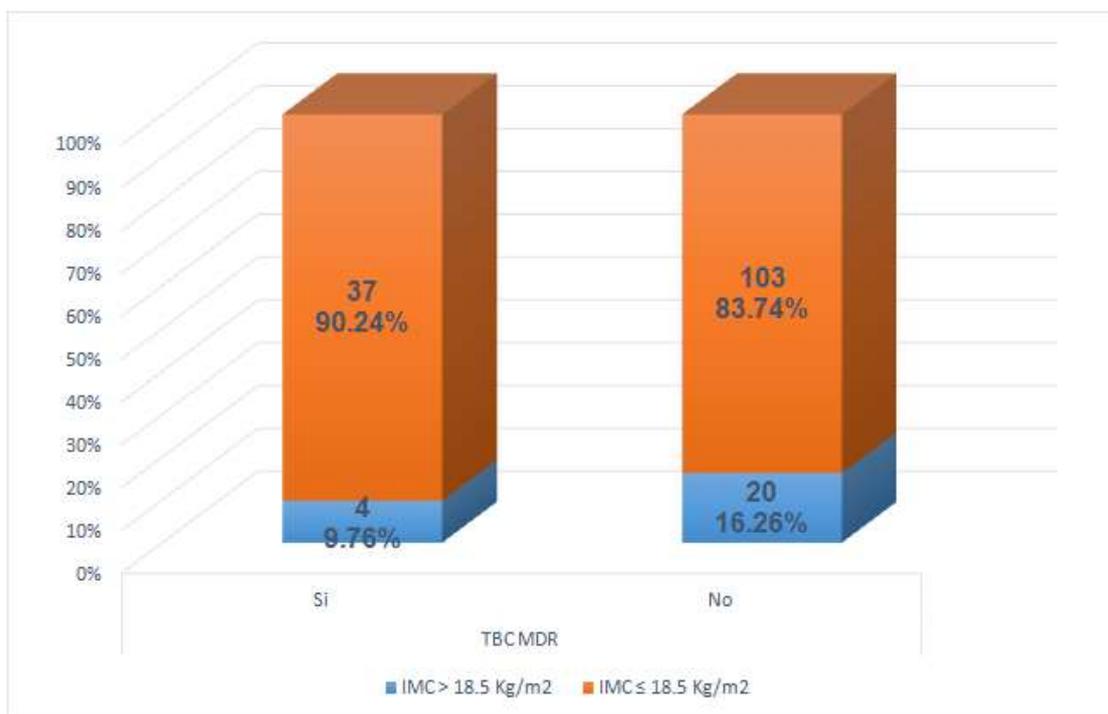
GRAFICO 6: Distribución de pacientes con el antecedente epidemiológico de de contacto con tuberculosis MRD, se encontró 147 pacientes sin dicho antecedente y 17 pacientes con el antecedente previo de contacto con pacientes diagnosticados con tuberculosis MRD, de los cuales 15 presentaron TBC MRD y 2 no presentaron TBC MRD.

TABLA 6: Con respecto al antecedente de contacto MDR, se encontró que los pacientes con el antecedente de contacto MDR tuvieron 34,9 veces las posibilidades de tener tuberculosis MDR frente a los que no tuvieron este antecedente. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p < 0,001$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor p
		SI	NO			
CONTACTO CON TBC MDR	SI	15	2	17	34.9 (7.22 – 322.40)	0.001
	NO	26	121	147		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia

FACTORES CLINICOS



Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 7: Distribución de los pacientes según su índice de masa corporal en donde se obtuvieron 24 pacientes con un IMC superior a 18.5 y 140 pacientes con un IMC inferior o igual a 18.5, de los cuales 37 pacientes presentaron TBC MDR y 103 pacientes no presentaron TBC MDR.

TABLA 7: Con respecto al IMC, se encontró que los pacientes con un IMC mayor a 18.5 Kg/m² tuvieron 1,80 más posibilidades de tener tuberculosis MDR frente a los que tuvieron un IMC menor o igual a 18.5 Kg/m². Siendo esta diferencia no estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p=0,307$

	IMC	TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
		SI	NO			
	≤18.5	37	103	140	1.80 (0.57 – 5.60)	0.307
	>18.5	4	20	24		
	TOTAL	41	123	164		

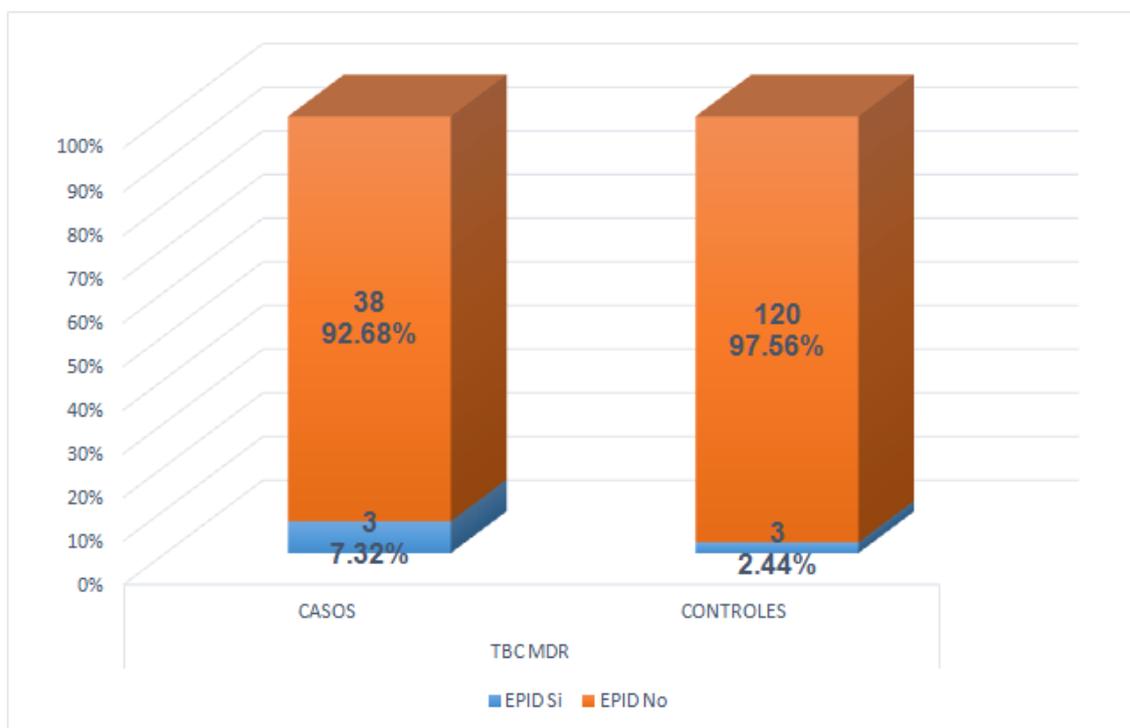
Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 8: Distribución de pacientes diagnosticados con VIH, en donde se obtuvieron 159 pacientes sin dicho antecedente y 5 pacientes diagnosticados de VIH, de los cuales todos presentaron tuberculosis MDR. Se encontró que dentro de los 41 pacientes diagnosticados con TBC MDR, 36 no presentaron antecedente de VIH y 5 si presentaron este antecedente.

TABLA 8: Con respecto al antecedente de VIH todos los pacientes diagnosticados fueron considerados como casos, no encontrándose controles con antecedente de VIH en este estudio, motivo por el cual no pudo hallarse Odds Ratio y chi cuadrado.



Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 9: Distribución de pacientes diagnosticados con Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), en donde se obtuvieron 158 pacientes sin dicho antecedente y 6 pacientes diagnosticados de EPID, de los cuales 3 presentaron TBC MDR y 3 pacientes no presentaron TBC MDR.

TABLA 9: Con respecto al antecedente de EPID, se encontró que los pacientes con EPID tuvieron 3,16 veces las chances de tener tuberculosis MDR frente a los que no tuvieron EPID. Siendo esta diferencia no estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p=0,149$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
		SI	NO			
EPID	SI	3	3	6	3.16 (0.40 – 24.37)	0.149
	NO	38	120	158		
	TOTAL	41	123	164		

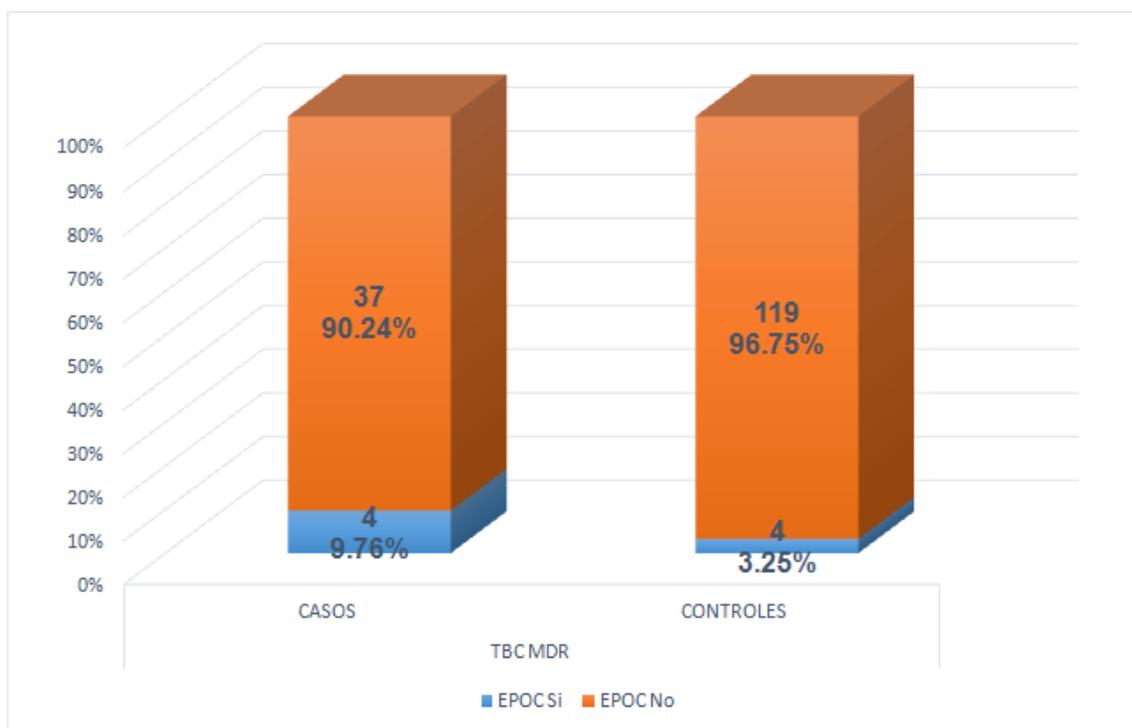
Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 10: Distribución de pacientes diagnosticados con asma, en donde se obtuvieron 159 pacientes sin dicho antecedente y 5 pacientes diagnosticados de asma, de los cuales ninguno presento tuberculosis MDR

TABLA 10: Con respecto al antecedente de asma todos los pacientes diagnosticados fueron considerados como controles, no encontrándose casos con dicho antecedente en este estudio, motivo por el cual no pudo hallarse Odds Ratio y chi cuadrado.



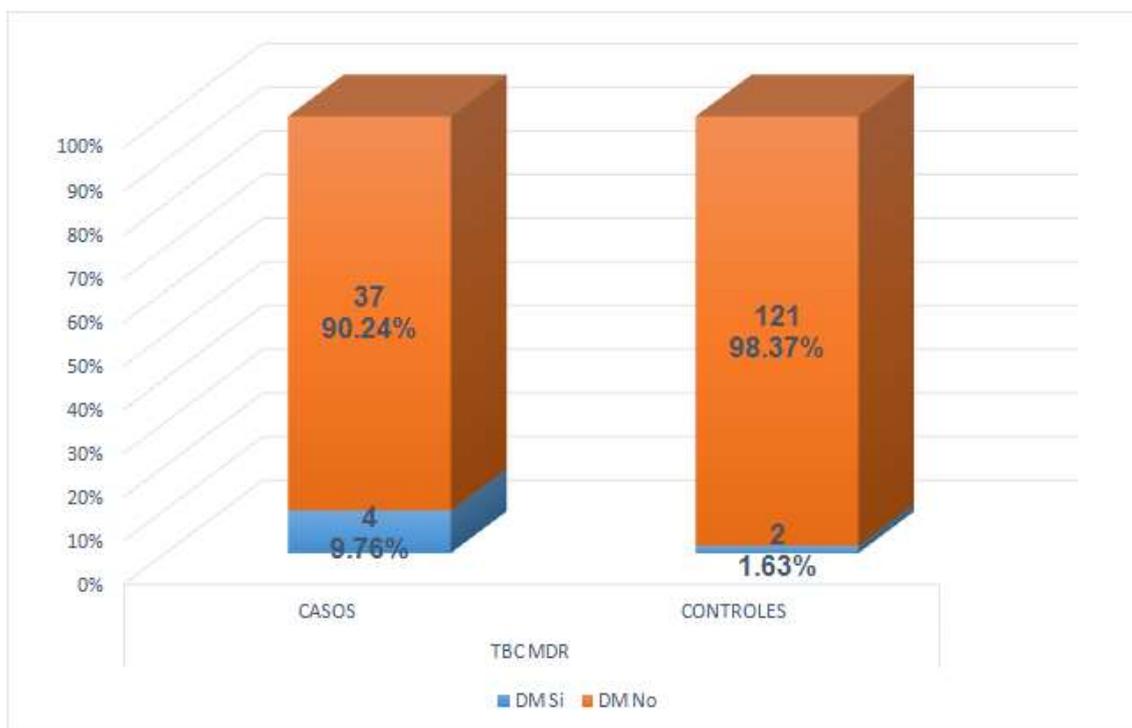
Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 11: Distribución de pacientes diagnosticados de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en donde se encontraron 156 pacientes sin dicho antecedente y 8 pacientes con el diagnóstico de EPOC

TABLA 11: Con respecto al antecedente de EPOC, se encontró que los pacientes con EPOC tuvieron 3,22 veces las chances de tener tuberculosis MDR frente a los que no tuvieron EPOC. Siendo esta diferencia no estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p=0,094$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
		SI	NO			
EPOC	SI	4	4	8	3.22 (0.56 – 18.02)	0.094
	NO	37	119	156		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

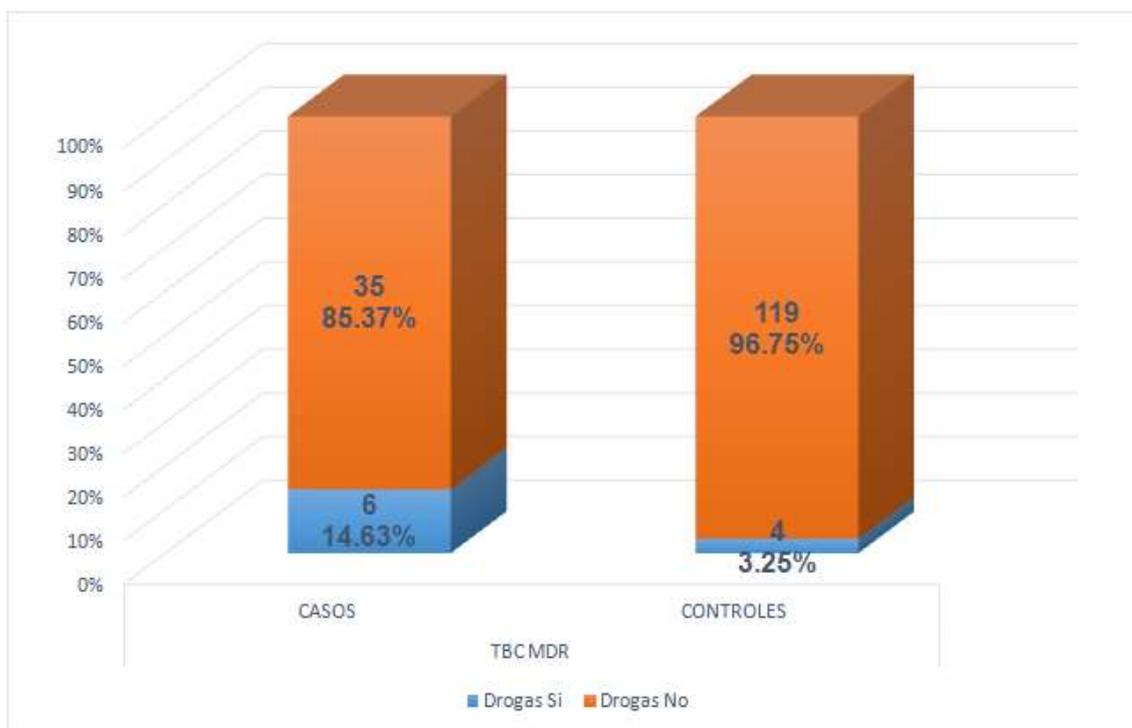
GRAFICO 12: Distribución de pacientes diagnosticados con Diabetes mellitus, en donde se encontró 158 pacientes sin dicho antecedente y 6 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus, de los cuales 4 presentaron TBC MDR y 2 no presentaron TBC MDR.

TABLA 12: Con respecto al antecedente de DM, se encontró que los pacientes con DM tuvieron 6,54 veces las chances de tener tuberculosis MDR frente a los que no tuvieron DM. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p=0,016$

	DM	TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
		SI	NO			
	SI	4	2	6	6.54 (0.88 – 73.92)	0.016
	NO	37	121	158		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia

FACTORES SOCIALES



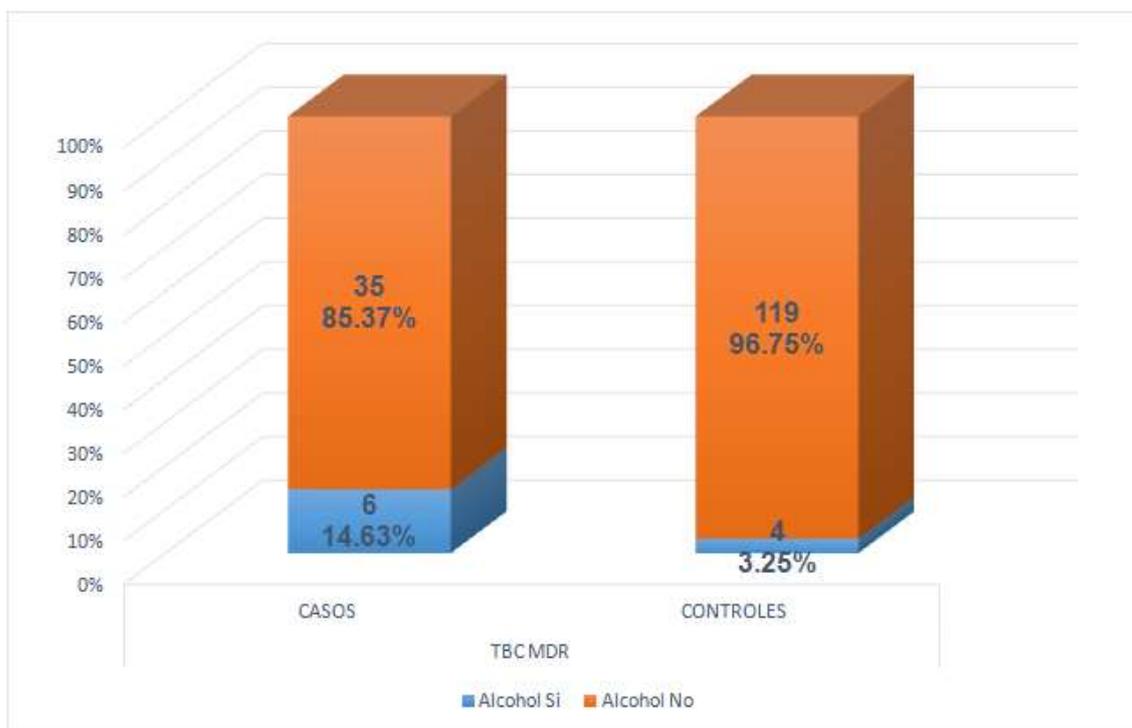
Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 13: Distribución de pacientes según el uso de drogas, en donde se encontró que 154 pacientes no presentaban uso de drogas y 10 pacientes si presentaron el uso de estas, de los cuales 6 presentaron TBC MDR y 4 no presentaron TBC MDR.

TABLA 13: Con respecto al antecedente de consumo de drogas, se encontró que los pacientes que lo hacían tuvieron 6,54 veces las chances de tener tuberculosis MDR frente a los que no lo hacían. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p=0,008$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor p
		SI	NO			
DROGAS	SI	6	4	10	5.10 (1.12 – 25.68)	0.008
	NO	35	119	154		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia



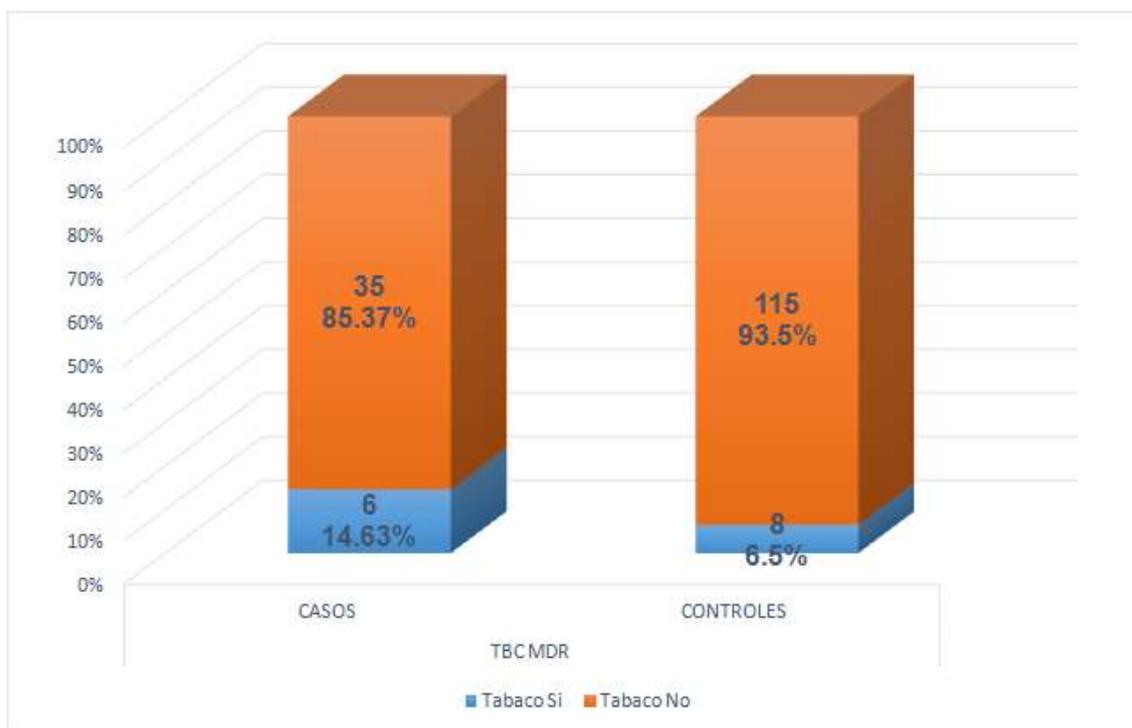
Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 14: Distribución de pacientes según el consumo de alcohol, en donde se encontró que 119 pacientes no presentaron consumo de alcohol y 10 pacientes si lo presentaron, de los cuales 6 presentaron TBC MDR y 4 no presentaron TBC MDR.

TABLA 14: Con respecto al antecedente de consumo de alcohol, se encontró que los pacientes que lo hacían tuvieron 5,1 veces las chances de tener tuberculosis MDR frente a los que no lo hacían. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p=0,008$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
		SI	NO			
ALCOHOL	SI	6	4	10	5.10 (1.12 – 25.68)	0.008
	NO	35	119	154		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

GRAFICO 15: Distribución de pacientes de según el consumo de tabaco, en donde se encontró 150 pacientes sin este antecedente y 14 pacientes que presentaron consumo de tabaco, de los cuales 6 presentaron TBC MDR y 8 no presentaron TBC MDR.

TABLA 15: Con respecto al antecedente de consumo de tabaco, se encontró que los pacientes que lo hacían tuvieron 2,46 veces las chances de tener tuberculosis MDR frente a los que no lo hacían. Siendo esta diferencia no estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor $p=0,106$

		TBC MDR		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
		SI	NO			
TABACO	SI	6	8	14	2.46 (0.65 – 8.68)	0.106
	NO	35	115	150		
	TOTAL	41	123	164		

Fuente: Elaboración propia

5.2. DISCUSION DE RESULTADOS

Respecto a la hipótesis general, se demostró la existencia de relación entre algunas de las variables estudiadas como factores de riesgo y el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente.

En el análisis de los resultados se pudo obtener como factores de riesgos para desarrollo de TBC MRD, datos generales (Tiempo de enfermedad), factores epidemiológicos (Antecedente de tuberculosis curada, antecedente de abandono de tratamiento, contacto con TBC MRD), factores clínicos (Diabetes Mellitus) y factores sociales como (alcohol y drogas), resultando las demás variables no significativas como factores de riesgo para el desarrollo de TBC MRD.

Respecto al tiempo de enfermedad, se encontró que los pacientes con un tiempo de enfermedad mayor a 7 semanas tuvieron 7,27 veces más posibilidades de tener tuberculosis MDR, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado: $p < 0,001$), resultado concordante con estudios realizados anteriormente, como el realizado por Charoen Chuchottaworn (2015), sobre "Factores de Riesgo para la Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Central Chest Institute of Thailand" en donde una duración de la enfermedad mayor a 60 días presentó 3,08 más posibilidades de presentar TBC MRD con un IC del 95%: (1,52-6,22).

Respecto al antecedente de tuberculosis curada se encontró que los pacientes tuvieron 10,96 veces más posibilidades de tener tuberculosis MDR, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado $p < 0,001$), resultado concordante con estudios realizados anteriormente, como el realizado por Casal M, y cols. (2005) en su trabajo de investigación sobre "La tuberculosis multidrogorresistente: factores de riesgo en cuatro países europeos", en donde el antecedente Tuberculosis previa con localización pulmonar obtuvo 2.03 más posibilidades de desarrollar TBC MRD.

Respecto al antecedente de abandono de tratamiento, se encontró que los pacientes tuvieron 7,45 veces las posibilidades de tener tuberculosis MDR, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado: $p < 0,001$), resultado concordante con otros estudios realizados anteriormente, como el de Geisa Fregona (2017), en su investigación sobre "Factores de riesgo asociados

con Tuberculosis multidrogoresistente”(Espírito Santo, Brasil), en donde el reingreso después del abandono presento 3,91 más posibilidades de desarrollo de TBC MRD (IC del 95%: 1,98-7,79)

Respecto al antecedente de tuberculosis curada y abandono de tratamiento ambos factores de riesgo presentaron 10,96 y 7,45 más posibilidades de desarrollar tuberculosis MRD respectivamente, ambos en su conjunto definidos según a norma técnica como “Caso antes tratado o antecedente de tratamiento previo”, ambos resultados se ven reforzados con múltiples estudios realizados previamente, como Geisa Fregona (2017), sobre “Factores de riesgo asociados con Tuberculosis multidrogoresistente” (Espírito Santo, Brasil), en donde el presentar el antecedente de tratamiento previo de la tuberculosis obtuvo 7,72 más posibilidades de desarrollar TBC MRD (IC del 95%: 4,24-14,05), de igual manera Worku Jimma (2017), en su investigación sobre “Prevalencia y factores de riesgo para la tuberculosis multidrogoresistente en Irán y sus países vecinos: revisión sistemática y metaanálisis”, en donde lo pacientes con antecedentes previos de tratamiento de la tuberculosis, presentaron 6,45 mas posibilidades de desarrollar TBC MRD (IC del 95%: 5,12-7,79), así mismo Abdulhalik Workicho (2017), en su investigación realizada sobre “Factores de riesgo para la tuberculosis multidrogoresistente entre los pacientes con tuberculosis: un estudio de casos y controles”, encontró que los pacientes con antecedentes de tratamiento de TB eran 21 veces más propensos a desarrollar MDR-TB en comparación con aquellos que no tenían antecedentes de tratamiento de la tuberculosis (AOR = 21; IC del 95%: 17,80-28,80), de igual manera Alena Skrahina (2013) en su investigación sobre La tuberculosis multidrogoresistente en Bielorrusia: El tamaño del problema y los factores de riesgo asociados, los pacientes con antecedente de tratamiento previo de tuberculosis presentaron 6,1 más posibilidades de desarrollar TBC MDR.

Respecto al antecedente de contacto con TBC MRD, se encontró que los pacientes con el antecedente de contacto MDR tuvieron 34,9 veces más posibilidades de tener tuberculosis MDR, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrado: $p < 0,001$), resultado concordante con otros estudios realizados anteriormente, como es el de Avalos-Rodríguez (2014), en su investigación sobre los Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Peru, en donde haber

tenido contacto con pacientes TB MDR fue un factor de riesgo significativo (OR: 5,56; IC95%: 1,05 a 29,27); lo mismo se demostró en el análisis multivariado (OR: 14,56; IC95%: 1,52 a 139,54), así mismo Torres-Chang (2014), en su investigación realizada sobre los factores de riesgo en la aparición de multidrogo resistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar (Peru), en donde el registro de contacto previo con paciente diagnosticado de TB-MDR, presento 22.2 más posibilidades de desarrollar TMC MRD (Chi²=13,08; p=0,000; OR=22,2; IC95%=3,451-508,8).

Respecto al antecedente de DM, se encontró que los pacientes con DM tuvieron 6,54 veces las posibilidades de tener tuberculosis MDR, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor p=0,016, esto se corrobora con estudios realizados previamente como el de Qianqian Liu (2017), en su estudio realizado sobre "Diabetes mellitus y el riesgo de tuberculosis multidrogoresistente: un metaanálisis", en donde se identificó una asociación significativa entre DM y MDR-TB, presentando los pacientes con diabetes mellitus 1,71 mas posibilidades de desarrollar TBC MRD (OR = 1,71; IC del 95% = 1,32, 2,22), de igual manera Argita D. Salindri (2016), en su estudio realizado sobre "Diabetes reduce la tasa de conversión de la cultura de esputo en pacientes con tuberculosis multiresistente", en donde los pacientes con DM presentaron 2.51 mas posibilidades de desarrollar TBC MDR (Odds ratio ajustada [aOR], 2,51, intervalo de confianza del 95% [IC], 1,00-6,31).

Respecto al antecedente de uso de alcohol y drogas se encontró que los pacientes presentaron 5,1 y 6,54 veces más posibilidades de tener tuberculosis MDR respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un chi cuadrado con valor p=0,008 en ambos casos, esto se corrobora con estudios realizados previamente, como el estudio de Alena Skrahina (2013), en su investigación sobre La tuberculosis multidrogoresistente en Bielorrusia: El tamaño del problema y los factores de riesgo asociados, en donde presentar el antecedente de abuso de alcohol presento 1.3 más posibilidades para el desarrollo de TBC MDR.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo estudiados como antecedente previo de tuberculosis curada, antecedente de abandono de tratamiento, tiempo de enfermedad, diabetes mellitus, consumo de alcohol, consumo de drogas y el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo epidemiológicos como el antecedente previo de tuberculosis curada, abandono de tratamiento, tiempo de enfermedad y el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente.
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo sociales como el antecedente de consumo de

alcohol, consumo de drogas y el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente.

- Se encontró asociación estadísticamente significativa, entre los factores de riesgo clínicos como la diabetes mellitus y el desarrollo de tuberculosis multidrogoresistente

- No se observó asociación estadísticamente significativa entre edad y el desarrollo de tuberculosis MDR.

- No se observó asociación estadísticamente significativa entre sexo y el desarrollo de tuberculosis MDR.

- No se observó asociación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal y el desarrollo de tuberculosis MDR.

- No se observó asociación estadísticamente significativa entre VIH y el desarrollo de tuberculosis MDR.

- No se observó asociación estadísticamente significativa entre el presentar EPID (enfermedad pulmonar intersticial difusa) y el desarrollo de tuberculosis MDR.

- No se observó asociación estadísticamente significativa entre EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y el desarrollo de tuberculosis MDR.

- No se observó asociación estadísticamente significativa entre asma y el desarrollo de tuberculosis MDR.
- No se observó asociación estadísticamente significativa entre tabaquismo y el desarrollo de tuberculosis MDR.

6.2 RECOMENDACIONES

La tuberculosis MDR es una enfermedad considerada como una prioridad sanitaria nacional en el Perú, por lo cual se debe fomentar el estudio de factores de riesgo determinados que puedan aumentar la incidencia de esta enfermedad, en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o con factores de riesgo para el desarrollo de la misma.

Realizar una historia clínica ampliada en todo paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, incidiendo en los factores de riesgo a los que este se encuentra expuesto, ya sean comorbilidades clínicas o factores sociales

Realizar un registro prolijo de los antecedentes epidemiológicos de todo paciente diagnosticado con tuberculosis pulmonar, incidiendo en su contacto de pacientes diagnosticados con tuberculosis MDR.

Realizar una mayor captación de pacientes sintomáticos respiratorios y su despistaje o tratamiento oportuno.

Realizar interconsultas oportunas y necesarias en caso de presencia de comorbilidades clínicas, en todo paciente diagnosticado de tuberculosis pulmonar, para su abordaje multidisciplinario

Realizar capacitaciones periódicas al personal de salud en métodos de prevención y transmisión en pacientes con tuberculosis pulmonar BK positivo, con el objetivo de disminuir su transmisión e incidencia.

Realizar una implementación tecnológica a nivel del plan de control de tuberculosis para la realización de las historias clínicas de pacientes notificados con tuberculosis pulmonar con el fin de lograr una mayor accesibilidad a los datos y menor pérdida de información valiosa, que posteriormente pueda ser utilizada en futuros estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2016. 20th edition.
- 2.- Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis in the Americas Regional Report 2015
- 3.- Perú. Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú. 2015.
- 4.- MINSA- ESNPyCTB: Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Sala situacional TB 2012. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/>
- 5.- Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. Bull World Health Organ. 2013 Jan 1;91(1):36–45.
- 6.- Casal M, Vaquero M, Rinder H, Tortoli E, Grosset J, Rüscher S, Gutiérrez J, Jarlier V. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.). 2005 Spring ;11(1):62-7.
- 7.- Lv X-T, Lu X-W, Shi X-Y, Zhou L. Prevalence and risk factors of multi-drug resistant tuberculosis in Dalian, China. J Int Med Res. 2017 Jan 1;4–5.
- 8.- Jimma W, Ghazisaeedi M, Shahmoradi L, Abdurahman AA, Kalhori SRN, Nasehi M, et al. Prevalence of and risk factors for multidrug-resistant

tuberculosis in Iran and its neighboring countries: systematic review and meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Jun;50(3):287–95.

9.- Liu Q, Li W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Apr 24;7(1):1–3.

10.- Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni V do V, Dalcolmo MP, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2017 Apr 27;51(0):3–8.

11.- Workicho A, Kassahun W, Alemseged F. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients: a case-control study. *Infect Drug Resist.* 2017;10:91–6.

12.- Eshetie S, Gizachew M, Dagne M, Kumera G, Woldie H, Ambaw F, et al. Multidrug resistant tuberculosis in Ethiopian settings and its association with previous history of anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017 Mar 20;17(1):1–12.

13.- Park H-O, Kim S-H, Moon S-H, Byun J-H, Kim J-W, Lee C-E, et al. Association between Body Mass Index and Sputum Culture Conversion among South Korean Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis in a Tuberculosis Referral Hospital. *Infect Chemother.* 2016 Dec;48(4):317–23.

14.- Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes Reduces the Rate of Sputum Culture Conversion in Patients With Newly Diagnosed Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Sep;3(3):1–10.

15.- 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.* 2015 Oct 29;9(10):1076–85.

16.- Chuchottaworn C, Thanachartwet V, Sangsayunh P, Than TZM, Sahassananda D, Surabotsophon M, et al. Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. *PloS One.* 2015;10(10):1–17.

17.- Avalos, A. *et al.* Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *An Fac Med.* 2014;75(3):233-6

18.- Torres, J. Factores de riesgo en la aparición de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev méd panacea.* 2014; 4(2): 31-35.

19.- Chen J. *et al.* Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. *Rev. Cuerpo Méd. HNAAA* 6(2) 2013

20.- Bonilla C et al. Situación de la tuberculosis en el Perú. *Acta Medica Peruana.* 2008; 25(3):163-70.

21.- Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

22.- Spicer J. *Microbiología clínica y enfermedades infecciosas.* España. Editorial Elsevier; 2009. pg. 108. – 110.

23.- Jain D, Ghosh S, Teixeira L, Mukhopadhyay S. Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Jun 7

24.- Adigun R, Bhimji S. Tuberculosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 [cited 2017 Jul 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>

25. Philips J, Ernst J. Tuberculosis Pathogenesis and Immunity (PDF Download Available) [Internet]. [cited 2017 Jul 26]. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/51770749_Tuberculosis_Pathogenesis_and_Immunity

26.- Organización Mundial de la Salud. Antituberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance WHO. Geneva. 2008. 1-120.

27.- Perú, Ministerio de Salud. Situación de la tuberculosis en el Perú. Informe de Gestión 2008. Lima: MINSa; 2008.

28.- Asencios L, Quispe N, Mendoza A, Leo E, Vásquez L, Jave O y col. Vigilancia Nacional de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosos, Perú 2005-2006. Rev peru med exp salud publica. 2009;26(3):278-87.

29.- Ministerio de Salud del Perú. Evaluación de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis Año 2006. Lima: MINSa; 2007

30.- Organización Mundial de la Salud. Objetivos de desarrollo sostenible. Enero de 2016

31.- Villar A. Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención. Acta medica peruana v.28 n.4

32.- Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de la Salud para la atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Dirección General de salud de las personas 2013. Estrategia Sanitaria Nacional de prevención y control de la Tuberculosis.

33.- Ministerio de Salud de Perú. Actualización del sub numeral 7. Tratamiento de la tuberculosis de la NTS N° 041-MINSa/DGSP-V.01 Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis 2006. 2010

ANEXO Nº1

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	Tipo	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA	MEDICION	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	DE	INSTRUMENTO
Tuberculosis pulmonar	Dependiente	Enfermedad pulmonar activa causada por M. Tuberculosis	TBC SENSIBLE TBC MRD	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Enfermedad causada por M. Tuberculosis ser sensible a fármacos de primera línea -Enfermedad causada por M. Tuberculosis resistente a rifampicina e isoniacida.	-Presente -Ausente		Ficha de recolección de datos

Edad	Independiente	Edad Cronológica en año cumplidos por el paciente	<50 años >50 años	Cuantitativa	Nominal Dicotómica	Grupo etario	Años	Ficha de recolección de datos
Sexo	Independiente	Condición orgánica que distingue el sexo masculino y femenino	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sexo biológico	Masculino Femenino	Ficha de recolección de datos
Tiempo de enfermedad	Independiente	Tiempo de enfermedad previo al desarrollo de TBC sensible o MR	>7 semanas ≤7semanas	Cuantitativa	Nominal Dicotómica	Tiempo de enfermedad	Semanas	Ficha de recolección de datos
Antecedente de TBC Pansensible curada	Independiente	Paciente con antecedente de diagnostico confirmado de TBC sensible a	Presente Ausente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Presente Ausente	Ficha de recolección de datos

		medicamentos de primera línea						
Antecedente de Abandono de tratamiento	Independiente	Paciente con antecedente de inicio de tratamiento de TBC y abandono por más de 30 días	Presente Ausente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si No	Presente Ausente	Ficha de recolección de datos
Contacto con paciente MRD	Independiente	Paciente con contacto de TBC MRD confirmada	Presente Ausente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si No	Presente Ausente	Ficha de recolección de datos
Factores clínicos	Independiente	Presencia de enfermedad que condicione el probable desarrollo de enfermedades infectocontagiosas	Presente Ausente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si No	Presente Ausente	Ficha de recolección de datos
Factores	Independiente	Presencia de	Presente	Cualitativa	Nominal	Si	Presente	Ficha de recolección de

sociales		factor social que condicione desarrollo de enfermedades infectocontagiosa s	Ausente		Dicotómic a	No	Ausente	datos
----------	--	--	---------	--	----------------	----	---------	-------

ANEXO N°2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I.- DATOS GENERALES

1.- Nombres y Apellidos:

2.- Ocupación:

3.- Grado de Instrucción:

4.- F. Ingreso:

5.- F. Alta:

6.- Estado Civil:

7.- Jurisdicción:

8.- Responsable:

9.- Tipo de tuberculosis

0.- Pulmonar

1.- Extrapulmonar

2.- Sistémica

3.- Miliar

10.- Tipo de resistencia

0.- Pansensible

1.- Monoresistente

3.- Poliresistente

3.- Multidrogoresistente

4.- Extremadamente resistente

II.- FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

- 1.- Edad
- 2.- Sexo
- 3.- Antecedente de tuberculosis curada
- 4.- Antecedente de abandono de tratamiento
- 5.- Contacto con tuberculosis multidrogorresistente
- 6.- Tiempo de enfermedad

COMORBILIDADES

III.- FACTORES CLINICOS

- 1.-Índice de masa corporal
- 2.- Infección por VIH
- 3.- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)
- 4.- Asma
- 5.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- 6.- Diabetes mellitus

IV.- FACTORES SOCIALES

- 1.- Uso de drogas
- 2.- Alcoholismo
- 3.- Tabaquismo