



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**“MANUEL HUAMAN GUERRERO”**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**Comorbilidades y su asociación con la mortalidad en pacientes  
con tuberculosis del servicio de neumología del Hospital  
Nacional 2 de Mayo en el período 2012-2021**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL**

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

**AUTOR(ES)**

Vega Medrano, Luis Alfredo (0000-0003-1308-6491)

Gomez Velasquez Gamarra, Walter Raul (0000-0003-3621-9162)

**ASESOR**

Llanos Tejada, Félix Konrad (0000-0003-1834-1287)

**LIMA - PERÚ**

**2023**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

**AUTOR:** Vega Medrano Luis Alfredo

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 47496771

**AUTOR:** Gomez Velasquez Gamarra, Walter Raul

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 46961919

### **Datos de asesor**

**ASESOR:** Llanos Tejada Félix Konrad

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 10303788

### **Datos del jurado**

**PRESIDENTE:** De la Cruz Vargas, Jhony

DNI: 06435134

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5592-0504>

**MIEMBRO:** Segura Nuñez, Patricia Rosalia

DNI: 25836725

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2873-3065>

**MIEMBRO:** Vera Ponce, Víctor Juan

DNI: 46070007

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-9049>

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.07

Código del Programa: 912016

## **DEDICATORIA**

*A nuestros padres, quienes  
estuvieron siempre para  
ayudarnos, motivarnos, por  
ser parte de nuestros sueños  
y logros.*

*A nuestros docentes, que con  
paciencia influyeron en  
nuestra formación  
profesional y personal.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a Dios por despertar en nosotros la vocación de ayudar a otros y a nuestros padres por darnos la vida, ser nuestra inspiración desde pequeños y brindarnos su apoyo incondicional durante todo el proceso de nuestra carrera.

Damos gracias a nuestros maestros y amigos que nos acompañaron desde el inicio de esta etapa hasta llegar a este momento y cada palabra de aliento y fortalecimiento durante nuestra formación académica que nos ayudaron a superar los momentos difíciles que se presentaban.

Agradecemos al doctor Félix Konrad Llanos Tejada, asistente del servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo, quien con su amplio conocimiento y experiencia nos brindó desde el inicio su apoyo y las recomendaciones para la elaboración de este trabajo.

Agradecemos al director del curso taller de tesis, el doctor Jhony Alberto De la Cruz Vargas, por brindarnos los conocimientos para la elaboración del presente estudio, además de su orientación y recomendaciones para hacer que este trabajo sea exitoso.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las comorbilidades y su asociación a la mortalidad en pacientes con Tuberculosis hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2012-2021.

**Metodología:** El tipo de estudio es observacional, retrospectivo, analítico de tipo casos y controles. Los casos son los pacientes fallecidos con diagnóstico de TB y los controles son los pacientes vivos con diagnóstico de TB. La muestra está constituida por 504 casos y 1008 controles y los datos fueron obtenidos a través de la historia clínica.

**Resultados:** Se observó significancia estadística con la mortalidad en comorbilidades como VIH (OR: 3.15 [2.02-4.92],  $p < 0.001$ ), ERC (OR: 4.35 [2.00-9.46],  $p < 0.001$ ), EHC (OR: 2.95 [1.28-6.80],  $p = 0.011$ ), anemia (OR: 10.25 [6.75-15.58],  $p < 0.001$ ), EPID (OR: 4.43 [1.82-10.79],  $p = 0.001$ ), IR (OR: 24.04 [15.95-36.23],  $p < 0.001$ ) y factores como la edad  $\geq 50$  años (OR: 2.94 [1.92-4.50],  $p < 0.001$ ), no tener pareja (OR: 2.52 [1.73-3.68],  $p < 0.001$ ), contacto TB (OR: 2.99 [1.95-4.56],  $p < 0.001$ ), TB extrapulmonar (OR: 3.48 [2.34-5.16],  $p < 0.001$ ), resistencia a los fármacos antituberculosos (OR: 2.13 [1.10-4.13],  $p = 0.025$ ), el alcoholismo (OR: 4.63 [2.55-8.42],  $p < 0.001$ ) y la desnutrición (OR: 2.45 [1.68-3.58],  $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** La edad mayor o igual de 50 años, no tener pareja, comorbilidades como VIH, ERC, EHC, anemia, EPID e IR, además del contacto con paciente con TB activa, la localización extrapulmonar y la resistencia a los fármacos antituberculosos, así como el alcohol y la desnutrición son factores de riesgo independientes asociados a mortalidad por TB.

**Palabras Clave:** tuberculosis, mortalidad, comorbilidad

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine comorbidities and their association with mortality in hospitalized tuberculosis patients in the pulmonology service of the national hospital Dos de Mayo in the period 2012 to 2021.

**Methodology:** The type of study is observational, retrospective, analytical type cases and controls. Cases are deceased patients diagnosed with TB and controls are living patients diagnosed with TB. The sample is made up of 504 cases and 1008 controls and the data was obtained through the clinical history.

**Results:** Statistical significance was observed in comorbidities such as HIV (OR: 3.15 [2.02-4.92],  $p < 0.001$ ), CKD (OR: 4.35 [2.00-9.46],  $p < 0.001$ ), CLD (OR: 2.95 [1.28-6.80],  $p = 0.011$ ), anaemia (OR: 10.25 [6.75-15.58],  $p < 0.001$ ), ILD (OR: 4.43 [1.82-10.79],  $p = 0.001$ ), RI (OR: 24.04 [15.95-36.23],  $p < 0.001$ ), and factors such as age  $\geq 50$  years (OR: 2.94 [1.92-4.50],  $p < 0.001$ ), not having partner (OR: 2.52 [1.73-3.68],  $p < 0.001$ ), TB contact (OR: 2.99 [1.95-4.56],  $p < 0.001$ ), extrapulmonary TB (OR: 3.48 [2.34-5.16],  $p < 0.001$ ), resistance to antituberculous drugs, (OR: 2.13 [1.10-4.13],  $p = 0.025$ ), alcoholism (OR: 4.63 [2.55-8.42],  $p < 0.001$ ) and malnutrition (OR: 2.45 [1.68-3.58],  $p < 0.001$ ) .

**Conclusions:** Age greater than or equal to 50 years, not having a partner, comorbidities such as HIV, CKD, CLD, anaemia, RI, ILD in addition to contact with a patient with active TB, extrapulmonary location and resistance to drugs also alcohol and malnutrition are independent risk factors for mortality associated with TB mortality.

**Key words:** tuberculosis, mortality, comorbidity

## ÍNDICE

### **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	
1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN .....	
1.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	
1.5 DELIMITACIÓN .....	
1.6 VIABILIDAD.....	
1.7 OBJETIVOS .....	

### **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	
2.2 BASES TEÓRICAS .....	
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	

### **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

3.1 HIPÓTESIS .....	
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	

### **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

4.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO .....	
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA .....	
4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	
4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	
4.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	
4.6 PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS .....	
4.7 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	

### **CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

5.1 RESULTADOS .....	
5.2 DISCUSIÓN .....	
5.3 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN .....	

### **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

6.1 CONCLUSIONES.....	
6.2 RECOMENDACIONES .....	

### **CAPÍTULO VII: RECURSOS Y CRONOGRAMA**

7.1 FUENTE DE FINANCIAMIENTO .....	
7.2 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	
7.3 CRONOGRAMA.....	

## **CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

### **8.1 BIBLIOGRAFÍA .....**

#### **ANEXOS**

**ANEXO N 1:** ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

**ANEXO N 2:** CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

**ANEXO N 3:** CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

**ANEXO N 4:** CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA

**ANEXO N 5:** CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

**ANEXO N 6:** ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

**ANEXO N 7:** REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

**ANEXO N 8:** CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER

**ANEXO N 9:** OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**ANEXO N 10:** FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**ANEXO N 11:** VALIDACIÓN DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POR EXPERTOS

**ANEXO N 12:** MATRIZ DE CONSISTENCIA

**ANEXO N 13:** BASE DE DATOS

#### **LISTA DE TABLAS**

**TABLA N 1:** Clasificación de Resultados de baciloscopia de esputo

**TABLA N 2:** Procedimiento de detección de TB resistente por pruebas rápida

**TABLA N 3:** Dosis de medicamentos de primera línea para  $\geq 15$  años

**TABLA N 4:** Dosis de medicamentos de primera línea para  $< 15$  años

**TABLA N 5:** Esquema para pacientes con TB sin infección por VIH/SIDA

**TABLA N 6:** Esquema de tratamiento en TB resistente

**TABLA N 7:** Esquema empírico Basado en la PS a H y R

**TABLA N 8:** Esquema de tratamiento para TB mono o polirresistente

**TABLA N 9:** Principios para el establecimiento del esquema individualizado para el tratamiento de la TBMDR

**TABLA N 10:** Criterios para el establecimiento del esquema individualizado para el tratamiento de la TBXDR

**TABLA N 11:** Clasificación según antecedente de tratamiento

**TABLA N 12:** Clasificación según localización de la enfermedad

**TABLA N 13:** Clasificación según nivel de adherencia

**TABLA N 14:** Clasificación según sensibilidad al tratamiento

**TABLA N 15:** Clasificación según hallazgos radiográficos

**TABLA N 16:** Clasificación nutricional según IMC

**TABLA N 17:** Frecuencias correspondientes a la distribución en variables categóricas

**TABLA N 18:** Características sociodemográficas de los casos y controles

**TABLA N 19:** Comorbilidades de los casos y controles

**TABLA N 20:** Indicadores clínicos de tuberculosis de los casos y controles

**TABLA N 21:** Hábitos nocivos y estado nutricional de los casos y controles

**TABLA N 22:** Análisis multivariado de los factores asociados a mortalidad en los pacientes hospitalizados por tuberculosis en el hospital nacional dos de mayo periodo 2012-2021

## **LISTA DE GRÁFICOS**

**GRÁFICO N 1:** Esquema de selección de casos y controles

**GRÁFICO N 2:** Gráfico de bosque de los Odds ratio ajustados de los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con tuberculosis del hospital nacional dos de mayo período 2012-2021

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Tuberculosis (TB) es una patología infectocontagiosa, que se puede prevenir y curar, cuyo agente etiológico es una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*, que tiene la capacidad de afectar cualquier parte del cuerpo, principalmente a los pulmones. La transmisión ocurre a través del aire cuando una persona infectada con TB habla, escupe, tose o estornuda, de esta manera libera los microorganismos que pueden ser inhalados por una persona sana al estar en contacto frecuente con un enfermo de TB. (1)

La TB ha sido por mucho tiempo la causa de muerte infecciosa más frecuente en el mundo, hasta que el 1 de abril de 2020 la COVID-19 superó a la TB convirtiéndose en la enfermedad infecciosa con mayor cantidad de muertes por día a nivel mundial. La coinfección COVID-19/TB facilita el agravamiento y el progreso de ambas patologías debido a que tienden a provocar una desequilibrada reacción inflamatoria, lo que duplica la mortalidad en estos pacientes. (2,3)

Según la OMS la TB es una enfermedad con prevalencia mundial y se estima que la cuarta parte del mundo está infectado por el *Mycobacterium tuberculosis* en su forma "latente", esto significa que tienen el microorganismo, pero no desarrollan la enfermedad ni la transmiten y la forma activa de TB suele presentar cuadros leves en los primeros meses, haciendo que el paciente busque atención tardía, incrementándose el riesgo de transmisión. (4)

Según la OMS, en el 2020 la mayor incidencia de TB se produjo en Asia Sudoriental, seguido de África y el Pacífico Occidental, con el 43%, 25% y 18% de los casos respectivamente. Los 30 países con mayor carga de TB representaron el 86% de los casos nuevos, de los cuales 8 países ocuparon los dos tercios del total siendo estos la India, Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Bangladesh, Nigeria y Sudáfrica. A nivel mundial en el 2020 se estima que 9.9 millones de personas se enferman de TB y aproximadamente 1,5 millones de personas murieron de TB, y 214 000 de estos pacientes tenían VIH. (4)

En el continente americano, la OMS estimó 290 mil casos nuevos y recaídas de TB en el año 2019; cifra superior a la presentada en el 2018 con 282 000 casos. En el 2019 se estimó que 88,1% de los casos de TB se concentraban en 12 países, y más del 50% se encuentran en México, Perú y Brasil con el 10.3%, 13.4% y 33,1% respectivamente. La incidencia de casos notificados de TB en el 2019 fueron 237 mil, que es el 82% del total de casos estimados. La diferencia entre casos estimados y notificados no ha disminuido en casi 10 años y para el 2019 se notificaron 23,4 casos de TB por cada 100 mil habitantes, en comparación con 23,5 del 2011. Un reporte del 2020 muestra un decrecimiento de los casos notificados por consecuencia de la COVID-19. La mortalidad estimada por TB en el continente americano ha descendido de 2,20 a 1,70 muertes por cada 100 mil habitantes del 2010 al 2019; y en el caso de pacientes TB/VIH el descenso pasó de 0,68 a 0,58 por cada 100 mil habitantes en la misma proporción de tiempo. La estimación de la mortalidad por TB es de 14% a nivel mundial y 7% para el continente americano. (5)

Perú ocupa el segundo lugar en número de casos estimados de TB en el continente americano y es el primero en casos de TB MDR. En el 2016, se informó acerca de una tasa de morbilidad de 98,7 x 100 mil habitantes, una tasa de incidencia de 86,4 x 100 mil habitantes y una tasa de incidencia de Tuberculosis pulmonar (TBP) con frotis positivo de 53.2 x 100 mil habitantes. Además, la tasa de mortalidad reflejaba un incremento de 4.1 a 4.4 muertes por cada 100 000 habitantes. Las regiones en el Perú con mayor riesgo de transmisión son el Callao, Lima, Loreto, Ucayali y Madre de Dios. El mayor porcentaje de casos lo tienen Lima y Callao con el 59%. (6)

La alta tasa de mortalidad de TB en el Perú es un tema de vital importancia debido a que mucho de los fallecimientos se asocia a comorbilidades con un manejo inadecuado, por este motivo nuestro estudio pretende determinar las principales comorbilidades y su asociación a la mortalidad por tuberculosis lo que permitiría prestar mayor atención a los grupos vulnerables y contribuir a la reducción de la mortalidad por tuberculosis en el Perú.

## **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las comorbilidades asociadas a la mortalidad en pacientes con Tuberculosis hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el período 2012-2021?

## **1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

El presente trabajo de investigación corresponde a la prioridad de investigación número 11, llamada "Tuberculosis" de acuerdo a las prioridades nacionales de investigación en salud 2019-2023 del Instituto Nacional de Salud.

El presente trabajo se encuentra dentro de las líneas de investigación de la Universidad Ricardo Palma que sigue la línea de investigación 4: Infecciones Respiratorias y Neumonía, del Oficio N°0711 publicado el 31 de marzo del 2021.

## 1.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La COVID-19 ha revelado la precaria situación de salud en el Perú debido tanto a la falta de centros de atención de salud, así como la falta de personal e insumos necesarios junto a una ya existente carga de pacientes con enfermedades infectocontagiosas como la tuberculosis. (7)

Actualmente la COVID-19 y la TB son 2 de las principales causas de muerte en el mundo y la coexistencia de ambos parece inducir un aumento en el riesgo de mortalidad de los pacientes con TB. La caída de los casos notificados de pacientes con tuberculosis en los países con mayor carga de la enfermedad es un problema de salud pública ya que el impacto que genera es un aumento en la transmisión de la enfermedad. (3)

La OMS y su programa mundial de tuberculosis tienen como objetivo apoyar a los programas de TB de los países miembros y a su personal de salud con el fin de garantizar la continuidad en la atención en personas afectadas con TB durante la pandemia por la COVID- 19. (8)

En el Perú, La Dirección de Control y Prevención de TBC propuso proteger del contagio de COVID-19 a todos los pacientes con TB, asegurando el tratamiento en los establecimientos de salud a través de nuevas modalidades como la domiciliaria y la red de soporte familiar. Sin embargo, no se contó con la duración del estado de emergencia sanitaria y como consecuencia la mayor exposición del personal de salud. (9)

Estudios internacionales demuestran que la coinfección de TBC/ COVID-19 y la coinfección TBC/VIH presentan elevada mortalidad en cambio en el Perú no ha sido suficientemente estudiada. Por tal motivo, nos cuestionamos cuales son las principales causas de fallecimiento de pacientes con tuberculosis pulmonar y es por eso que nuestro proyecto busca determinar cuáles son las comorbilidades y su asociación con la mortalidad en pacientes con Tuberculosis en nuestro país ya que nos permite conocer y dar un mejor manejo de los casos evitando así el contagio y dar prioridad a los pacientes que presentan dichas comorbilidades en personas vulnerables mediante medidas preventivas.

## **1.5 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

En el presente estudio se realizará una investigación de tipo retrospectiva sobre las comorbilidades y su asociación con la mortalidad en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Dos de Mayo, que cuenten con el diagnóstico de Tuberculosis. En la ejecución de la tesis se considerará como temporalidad los años 2012-2021.

## **1.6 VIABILIDAD**

Se pedirá autorización al Hospital Nacional Dos de Mayo para realizar la investigación y poder tener acceso al archivo de historias clínicas. Además, se cuenta con los recursos económicos y humanos para llevarlo a cabo.

## **1.7 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar las comorbilidades y su asociación a la mortalidad en pacientes con Tuberculosis hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2012-2021.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar la asociación entre el VIH y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.
2. Determinar la asociación entre la Diabetes Mellitus y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.
3. Determinar la asociación entre la COVID-19 y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.
4. Determinar la asociación entre otras comorbilidades y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.
5. Determinar la asociación de otros factores y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### ANTECEDENTES INTERNACIONALES

**Zerbini E, y cols “Risk factors associated with tuberculosis mortality in adults in six provinces of Argentina” (Buenos Aires-Argentina, 2017).** El estudio tuvo como objetivo determinar los principales factores de riesgo asociados con la mortalidad por Tuberculosis en adultos. El tipo de estudio fue retrospectivo, analítico, casos y controles, en el que se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico clínico y/o bacteriológico de Tuberculosis en tratamiento entre el periodo del 1° de enero del 2012 y el 30 de junio del 2013. La población fue conformada por 157 casos y 281 controles, siendo considerados como casos a todos los pacientes fallecidos dentro del programa de Tuberculosis, y controles a todos los pacientes que se curaron en el mismo periodo de tiempo. Según de los resultados obtenidos, los principales factores asociados con la mortalidad por Tuberculosis fueron: escasa adherencia al tratamiento (OR: 3.7, [1.9-7.3],  $p=0.000$ ), VIH-SIDA (OR: 5.29, [2.6-10.7],  $p=0.000$ ), sexo masculino (OR: 1.7, [1.1-2.5],  $p=0.009$ ), ser de pueblos originarios (OR: 7.2, [2.8-18.9],  $p=0.000$ ), y edad  $\geq 50$  (OR: 2.2, [1.4-3.3],  $p=0.000$ ). En conclusión, la asociación con VIH-SIDA, la pobre adherencia al tratamiento y la edad  $\geq 50$  años, son los factores que mostraron según los resultados del estudio, mayor asociación con la mortalidad por Tuberculosis; por el contrario, la presencia de anemia, el sexo femenino, las reacciones adversas al tratamiento antituberculoso y la historia de tratamiento previo, no mostraron significancia estadística en relación con la mortalidad por Tuberculosis. (10)

**Moosazadeh M, y cols “Predictive factors of death in patients with tuberculosis: a nested case-control study” (Mazandaran-República Islámica de Irán, 2015).** El presente estudio tuvo como objetivo determinar los principales factores predictores de muerte en pacientes con tuberculosis. El tipo de estudio fue retrospectivo, transversal, analítico, de casos y controles; en el que se incluyeron pacientes pertenecientes a Mazandaran, provincia del norte de la República Islámica de Irán, con diagnóstico de Tuberculosis y que iniciaron tratamiento entre el periodo 2002-2009. La población estuvo conformada por 376 casos y 376 controles, siendo los casos todos pacientes que fallecieron dentro del programa de Tuberculosis, y controles todos los pacientes dentro del mismo programa, que debidamente emparejados y con características similares, resultaron vivos en el momento de muerte del caso. Según los resultados obtenidos, los únicos factores que se asociaron de manera significativa con la mortalidad en estos pacientes fueron: la asociación TB-VIH (OR: 19.1,  $p=0.001$ ), el antecedente de enfermedad renal (OR: 6.81,  $p=0.004$ ), y el uso de medicamentos inmunosupresores (OR: 3.96,  $p=0.006$ ). En conclusión, en el presente estudio, solo la coinfección con VIH, la enfermedad renal y el uso de

medicamentos inmunosupresores tuvieron asociación significativa con la mortalidad en estos pacientes, y por el contrario, la nacionalidad (ciudadano o extranjero), el tipo de residencia (urbano o rural), el antecedente de haber estado preso, el tipo de caso de tuberculosis (caso nuevo, recaída, interrupción del tratamiento), las reacciones adversas al tratamiento, EPOC, tuberculosis MDR y el abuso de sustancias nocivas, no presentaron significancia estadística con la mortalidad.(11)

**Kizito E, y cols “Risk factors for mortality among patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis in Uganda- a case-control study” (Kampala-Uganda, 2021).** El presente estudio tuvo como objetivo determinar los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con Tuberculosis-Multidrogorresistente (TB-MDR). El tipo de estudio fue retrospectivo, transversal, analítico, de casos y controles. Se incluyeron solo pacientes de  $\geq 15$  años, con confirmación diagnóstica de resistencia a Rifampicina +/- Isoniazida, y dentro del programa de TB-MDR en Uganda en el periodo del 1 de Enero al 31 de Diciembre del 2016. La población total estuvo conformada por 66 casos y 132 controles, siendo considerado como caso a todo paciente fallecido por cualquier causa durante el tratamiento de TB-MDR, y control a todo paciente vivo con características similares a los casos, dentro del programa de tratamiento de TB-MDR, en el mismo periodo de tiempo. Los resultados mostraron que la coinfección TB-MDR/VIH (OR: 1.9 [1.1-4.92], p: 0.05), la falta de adherencia al tratamiento TB-MDR (OR: 1.92 [1.02-4.83], p: 0.04), edad mayor de 50 años (OR: 3.04 [1.13-8.20], p: 0.03) y no tener educación (OR: 3.61 [1.1-10.4], p: 0.03), fueron los factores de riesgo con mayor significancia estadística con la mortalidad por TB-MDR. En conclusión, la coinfección TB MDR-VIH, mala adherencia al tratamiento, edad  $\geq 50$  años y la falta de educación, según los resultados de este estudio, son los principales factores asociados con la mortalidad por TB-MDR, por el contrario, una edad menor de 50 años, tener primaria culminada en adelante, o padecer alguna complicación médica concomitante, no mostraron significancia estadística asociada a la mortalidad por TB-MDR. (12)

**Nembot Djouma F, y cols “Determinants of death among tuberculosis patients in a semi urban diagnostic and treatment centre of Bafoussam, West Cameroon: a retrospective case-control study” (Bafoussam-Camerún, 2015).** El presente estudio tuvo como objetivo determinar los principales factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes con Tuberculosis. El tipo de estudio fue retrospectivo, transversal, analítico, de casos y controles. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Tuberculosis (TB) y que estaban dentro del programa de tratamiento de TB entre el periodo de 1996 - 2011. La población estuvo conformada por 362 casos y 2883 controles, siendo considerado como caso a todos los pacientes fallecidos por cualquier causa dentro del programa de tratamiento de TB, y controles a todos los pacientes que

sobrevivieron y fueron tratados con éxito en el mismo periodo de tiempo. Los resultados obtenidos mostraron que la coinfección TB-VIH (OR: 4.8 [3.2-7.4], p: < 0.01), la TB Extrapulmonar (OR: 3.0 [1.6-5.4], p: < 0.01), la TB Pulmonar con frotis de esputo negativo (OR: 2.7 [1.7-4.4], p: < 0.01) y el sexo masculino (OR: 1.5 [1.0-2.3], p: 0.04), fueron los factores de mayor significancia estadística asociados con la mortalidad por TB. En conclusión, según los resultados del presente estudio, la coinfección TB-VIH, la TB extrapulmonar, la TB pulmonar con frotis negativo y el sexo masculino, fueron los factores que se asociaron más con la mortalidad por TB, mientras que la edad > 40 años, el tratamiento anti-TB previo, y el tratamiento antirretroviral, fueron factores que no se asociaron significativamente con la mortalidad por TB. (13)

**Avoi R, y cols “Tuberculosis Death Epidemiology and Its Associated Risk Factors in Sabah, Malaysia” (Sabah-Malasia, 2021).** El presente estudio tuvo como objetivo proporcionar estadísticas epidemiológicas sobre la mortalidad por Tuberculosis (TB) y sus factores asociados. El tipo de estudio fue retrospectivo, transversal, analítico, de casos y controles e incluyeron pacientes con TB registrados en el departamento de salud del estado de Sabah en Malasia, entre el periodo 2014-2018. La población estuvo conformada por 1794 casos y 2000 controles, siendo considerados como casos a todos los pacientes que fallecieron por cualquier causa, relacionada o no a la TB, antes de culminar el tratamiento anti-TB, y controles a todos los pacientes que sobrevivieron hasta terminar el tratamiento anti-TB, durante el mismo periodo de tiempo. Los resultados obtenidos mostraron que los factores de riesgo que más se asociaron con la mortalidad por TB, independientemente de si la causa estuvo o no relacionada a la TB, fueron la edad  $\geq$  65 años (OR: 7.46 [4.39-12.67], p: < 0.001), la coinfección TB-VIH (OR: 5.61 [3.51-8.97], p: < 0.001), un estadio muy avanzado de la TB en la radiografía de tórax en el momento del diagnóstico (OR: 4.56 [3.31-6.28], p: < 0.001), el uso de varias tabletas sueltas con principio activo diferente en el tratamiento anti-TB (OR: 2.11 [1.78-2.52], p: < 0.001), las recaídas (OR: 1.63 [1.21-2.21], p: < 0.001) y la TB extrapulmonar (OR: 1.86 [1.43-2.42], p: 0.001). En conclusión, los factores de riesgo que se asociaron con mayor significancia estadística a la mortalidad por TB, tomando en cuenta las muertes atribuibles y no atribuibles a la TB, fueron la edad  $\geq$  65 años, la coinfección TB-VIH, un estadio muy avanzado de TB al momento del diagnóstico según la radiografía de tórax, el uso de varias tabletas diferentes durante el tratamiento anti-TB, las recaídas y la presentación extrapulmonar de la TB. Por el contrario, la edad < 45 años, la nacionalidad, el tipo de residencia (urbano o rural), el hábito de fumar, el tipo de detección de casos (activo o pasivo), el compromiso pulmonar mínimo al diagnóstico, y el tratamiento directamente observado (DOT), no mostraron relación estadística significativa con la mortalidad por TB. (14)

**Deribe K, y cols “Predictors of Mortality among Tuberculosis/HIV-Coinfected Persons in Southwest Ethiopia: A Case–Control Study” (Jimma-Suroeste de Etiopía, 2015).** El presente estudio tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con coinfección TB-VIH. El tipo de estudio fue retrospectivo, analítico, transversal, de casos y controles. Se incluyeron pacientes  $\geq 15$  años con diagnóstico de coinfección TB-VIH que estaban en terapia antirretroviral (TAR), provenientes del Hospital especializado de la Universidad de Jimma en el suroeste de Etiopía entre el periodo desde el 8 Junio del 2003 al 14 de agosto del 2009. La población estuvo conformada por 69 casos y 207 controles, siendo considerado como caso a todos los pacientes con coinfección TB-VIH que estaban recibiendo TAR, y que fallecieron dentro del periodo de tiempo del estudio, y controles a todos los pacientes con coinfección TB-VIH que recibieron TAR y que sobrevivieron al término del periodo de estudio. Según los resultados obtenidos, el sexo masculino (OR: 2.04 [1.04-4.02], p: 0.015), la postración (OR: 2.84 [1.17-6.89], p: 0.000) y tos por más de dos semanas durante el inicio del TAR (OR: 4.75 [2.14-10.56], p: 0.000), fueron los factores que más se asociaron con la mortalidad en estos pacientes con coinfección TB-VIH. En conclusión, los factores con mayor significancia estadística asociados a la mortalidad por coinfección TB-VIH, fueron: el sexo masculino, la postración y la tos de más de dos semanas de duración mientras recibía TAR. Por el contrario, el conteo de linfocitos CD4  $\geq 50$ , sudoración nocturna, los estadios de la coinfección TB-VIH según la OMS, y el estado civil; no mostraron relación estadística significativa con la mortalidad en estos pacientes. (15)

**Singla R, y cols “Risk factors for early mortality in patients with pulmonary tuberculosis admitted to the emergency room” (Nueva Delhi-India, 2020).** El presente estudio tuvo como objetivo analizar los factores de riesgo asociados a la mortalidad precoz por Tuberculosis Pulmonar (TBP). El tipo de estudio fue prospectivo, analítico, transversal, de casos y controles. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de TBP, hospitalizados y que ingresaron por emergencia en el Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias de Nueva Delhi, India, entre el periodo de Mayo del 2017 hasta Mayo del 2019. La población estuvo conformada por 49 casos y 201 controles, siendo considerado como caso a todos los pacientes que fallecieron dentro de los siete días posteriores al ingreso dentro del periodo de tiempo del estudio, y controles a todos los que sobrevivieron a los 7 días del ingreso en el mismo periodo de tiempo. Los resultados obtenidos mostraron que: la desnutrición severa (OR: 3.80 [1.12-12.88], p: 0.020), la anemia severa (p: 0.027), SatO<sub>2</sub> < 90% (OR: 4.25 [4.01-6.17], p: 0.000), la hiponatremia (OR: 2.60 [1.28-5.28], p: 0.044), la hipoproteinemia (OR: 2.88 [0.98-8.47], p: 0.024), la enfermedad avanzada en la radiografía de tórax (OR: 4.0 [1.68-11.92], p: 0.000), la hipercapnia (OR: 8.51 [0.75-9.58], p: 0.044), la taquicardia (OR: 2.27 [1.12-2.59], p: 0.000), la

hipotensión (OR: 3.16 [1.64-6.08], p: 0.012), la taquipnea (OR: 3.29 [1.55-6.95], p: 0.042), la hipoxemia (OR: 4.58 [2.11-9.93], p: 0.000), fueron los factores de riesgo clínicos, laboratoriales y radiológicos que más se asociaron con la mortalidad temprana por TBP. En conclusión, la desnutrición severa, anemia severa, desaturación < 90%, hiponatremia, hipoproteïnemia, enfermedad avanzada según radiografía de tórax, hipercapnia, taquicardia, hipotensión, taquipnea y la hipoxemia, fueron factores que mostraron mayor significancia estadística en relación a la mortalidad temprana por TBP; por el contrario, la edad < 60 años, el sexo, el estatus social, el tabaquismo, el alcoholismo, el tratamiento anti-TB previo, la duración del tratamiento previo anti-TB, el número previo de veces que recibió tratamiento anti-TB, la resistencia bacteriana, y el recuento de leucocitos/plaquetas, no mostraron relación estadística significativa con la mortalidad temprana por TBP. (16)

**Aljadani R.y cols “Tuberculosis mortality and associated factors at King Abdulaziz Medical City Hospital” (Arabia Saudita, 2019).** El presente estudio tuvo como objetivo determinar la tasa de mortalidad por año-persona e identificar los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad en pacientes con tuberculosis. El tipo de estudio fue observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes entre el 1 de enero 2000 y 31 de diciembre del 2016 con el diagnóstico de TB, los datos fueron recolectados de las historias clínicas mediante un formulario de recolección de datos. La población estuvo conformada por 713 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Según los resultados obtenidos de los 713 pacientes incluidos en este estudio 110 fallecieron, que se traduce como una tasa de mortalidad de 22 por 1000(año-persona), Los pacientes mayores a 60 años presentaron una tasa de 36,5 por 1000 (años-persona. Por cada año de vida, el riesgo de mortalidad aumenta en un 2,4 % (aHR: 1,024, [1,009–1,039], P=0,002). un mayor riesgo de mortalidad entre los hombres (aHR: 2,014, [1,186–3,418], P= 0,010)). Las comorbilidades respiratorias y de otro tipo y cáncer tenían un mayor riesgo de mortalidad (aHR: 1,898 [1,005–3,582], P= 0,048]; aHR: 2,346 [IC 95 %: 1,313–4,192, P = 0,004]; aHR: 3,292 [IC 95%: 1,804-6,006, P = 0.001]) respectivamente. En conclusión, los factores de riesgo con mayor significancia estadística asociados a mortalidad fueron los hombres, los ancianos, enfermedades respiratorias, cáncer. (17)

**Wu Y, Yang Y y cols “Mortality predicted among patients with HIV associated pulmonary tuberculosis in Northeast China: A retrospective cohort analysis”. (Beijing-China,2021).** El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los predictores de mortalidad entre los pacientes con Tuberculosis pulmonar asociada a VIH. El tipo de estudio fue observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes que cumplían con ambos diagnósticos y eran mayores de 15 años y tenían la nacionalidad china. La población estuvo conformada por 311 ingresados en el hospital You An de

Beijing entre los años 2014 y 2018. Según los resultados obtenidos la edad (aHR: 1.03; 95%, [1.00–1.05], p= 0.04), uso del tabaco (aHR: 2.76, [1.54–4.94], p=0.01), historia de tuberculosis previa (aHR: 3.53, [1.82–6.8], p=0.001), no recibir tratamiento antirretroviral (aHR: 2.94, [1.31–6.63], p= 0.001), tuberculosis extrapulmonar (aHR: 2.39, [1.37–4.18], p=0.001), frotis de esputo positivo (aHR: 2.84, [1.61–4.99], p= 0.001), recuento de células T CD4+  $\leq$  50 cells/ $\mu$ l (aHR: 3.45, [1.95–6.10], p=0.001), e iniciar terapia antirretroviral  $\geq$  8 semanas después de iniciado la terapia antituberculosa (Odds ratio: 3.30, [1.09–10.04], p=0.035) están asociados como factores predictores de mortalidad en pacientes que presentan la coinfección VIH/TB. En conclusión, un adecuado control de los factores de riesgo puede cambiar la mortalidad en pacientes que presentan la coinfección y un tamizaje bidireccional fortalecería la prevención y minimizaría el retraso diagnóstico dando un diagnóstico oportuno. (18)

**Mave V. y cols “Diabetes mellitus and Tuberculosis Treatment Outcomes in Pune, India” (Pune-India,2021)**, El presente estudio tuvo como objetivo determinar la asociación de la Diabetes Mellitus (DM) y un resultado desfavorable del tratamiento de tuberculosis (fracaso, recurrencia, mortalidad) entre pacientes con el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar. El tipo de estudio fue observacional, analítico, de tipo cohorte prospectivo, Se incluyeron pacientes provenientes del Byramjee-Jeejeebhoy Hospital con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar microbiológicamente confirmada y mayores de 18 años, se excluyeron pacientes con antecedentes de TB y TB resistente. La población estuvo conformada por 799 pacientes divididos en 574 que presentan solo TB y 225 que presentaban TB+DM dentro del período 2013-2019. Según los resultados obtenidos mostraron que los pacientes con TB+DM (aHR: 4.36, [1.62–11.76], p=0.004), no recibir metformina (aHR:6.17, [2.24–17.04], p=0.001) están asociados a un mayor riesgo de mortalidad temprana en comparación con los pacientes con solo TB. En conclusión, en este estudio realizado en un país con alta carga de TB y DM, la DM no aumento el riesgo de resultado de fracaso o recurrencia en el tratamiento de la TB, pero aumento significativamente el riesgo de mortalidad, y como el uso de la metformina juega un rol importante en el control de riesgo. Esto nos indica la importancia de una vigilancia estrecha y un tratamiento inmediato al descubrir la DM presente durante los controles en nuestros pacientes con TB. (19)

## ANTECEDENTES NACIONALES

**Álvarez Hidalgo K y Montoya “Factores asociados a mortalidad por tuberculosis en pacientes del Hospital Regional del Cuzco durante el periodo 2014-2019” (Cuzco-Perú, 2020).** El estudio tuvo como objetivo determinar los principales factores asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis (TBC). El tipo de estudio fue de tipo observacional, retrospectivo, analítico, transversal, de tipo casos y controles y se incluyeron pacientes con TBC mayores de 15 años en el período 2014-2019, la población estuvo conformada por 174 pacientes siendo 63 casos y 122 controles. Los resultados muestran que la mortalidad está asociada a VIH (OR: 4.55, [1.02-20.29]),  $p=0.047$ ), procedencia rural (OR: 4.46, [1.87-10.65],  $p=0.001$ ), consumo de alcohol (OR: 3.57, [1.52- 8.39],  $p=0.003$ ) y desnutrición (OR: 2.87, [1.10-7.44],  $p=0.031$ ). En tanto, tener un mayor recuento plaquetario  $>150$  mil  $\text{mm}^3$  (OR: 0.99, [0.99-1.00],  $p=0.006$ ) y un nivel  $> 3.5$  gr/dl de albumina (OR: 0.2, [0.12-0.38],  $p=0.001$ ) se asociaron como factores de protección. En conclusión, se encontró con el VIH, la desnutrición y el consumo de bebidas alcohólicas están asociadas a una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con Tuberculosis a diferencia de la localización de la tuberculosis y la sensibilidad del tratamiento no están asociados a una mayor mortalidad en estos pacientes. (20)

**Arone Huachaca F. y Cano “Factores asociados a la mortalidad de pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente hospitalizados en neumología del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo 2014-2015” (Lima-Perú, 2018).** El presente estudio tuvo como objetivo determinar los principales factores asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. El tipo de estudio fue observacional, retrospectivo, analítico, transversal, de tipo casos y controles, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de TB MDR en el periodo 2014-2015. La población estuvo conformada 152 pacientes, siendo 38 casos y 114 controles. Según los resultados obtenidos la prevalencia de mortalidad en pacientes con TBC MDR es del 14%, y que la mortalidad está asociada a VIH (OR: 12.85, [5.16-32.1],  $p=0.001$ ), desnutrición moderada (OR:7.3, [2.63-20.28],  $p=0.001$ ), compromiso pulmonar radiográfico (OR=6.98, [3.12-15.6],  $p=0.001$ ) y diabetes mellitus (OR=2.77, [1.19-6.35],  $p=0.015$ ). En conclusión, se encontró que el VIH, Diabetes mellitus, la desnutrición y un compromiso pulmonar bilateral están asociadas a una mayor mortalidad en pacientes con el diagnóstico de tuberculosis multidrogorresistente y que la edad entre 20-40 años es un factor protector que favorece la sobrevida de los pacientes con TBC MDR.(21)

**Altamirano Arauco G. y Pinto, “Factores de Riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el período 2014-2018” (Lima-Perú, 2019).**

El estudio tuvo como objetivo determinar los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con Tuberculosis MDR. El investigador realizó un estudio usando la metodología de observacional, retrospectivo, analítico, casos y controles y contó con la participación de 63 casos y 126 controles. Los resultados del estudio muestran que la mortalidad está asociada a tener contacto previo con personas infectadas con tuberculosis (OR=5,6, [2,875 - 10,837], p=0, 000), el tener solo educación primaria (OR=5,8, [1,731 - 19,294], p=0, 000), el haber sido diagnosticado con tuberculosis previa (OR= 15,6, [7,095 - 34,162], p=0, 000), diabetes mellitus (OR= 4,3, [2,008 - 9,175], p=0, 000), VIH (OR= 4,5; [2,288 - 8,311], p=0, 000), tabaquismo (OR= 7,3, [3,599 - 14,629], p=0, 000), desnutrición severa (OR= 37, [3,0345 - 95,384], p=0, 000). En conclusión, la desnutrición severa, el tabaquismo, la coinfección VIH, diabetes mellitus, el diagnóstico de tuberculosis previa y el tener solo educación primaria presentan una relación estadística significativa de asociación con la mortalidad en pacientes con TBC MDR, y además el estudio refiere que el tener un peso adecuado es un factor protector y favorece la sobrevivencia de pacientes con TBC MDR.(22)

## **2.2 BASES TEÓRICAS**

### **DEFINICIÓN**

Según la definición de la OMS, la tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa que daña principalmente a los pulmones y es causada por una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*. La transmisibilidad de persona a persona se genera por medio de microgotas en aerosol que se quedan suspendidas en el aire luego de ser expulsadas a través de personas con la enfermedad pulmonar en fase activa. La Tuberculosis generalmente es asintomática en personas con buen sistema inmunológico, ya que actúa formando una barrera que cubre a la bacteria, impidiéndole el desarrollo de la enfermedad. Los síntomas más comunes de la TB en su fase activa incluyen tos seca, en ocasiones con esputo que puede ser sanguinolento, dolor torácico, astenia, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna. La TB es una enfermedad tratable, que requiere la administración de antibióticos durante un periodo no menor de seis meses.(4)

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La TB es una enfermedad prevalente en el mundo. Según la OMS, la mayor incidencia de TB en el 2020 se produjo en Asia Sudoriental, seguido de África y el Pacífico Occidental, con el 43%, 25% y 18% de los casos respectivamente. Concentrándose el 86% de casos nuevos en 30 países, ocupando 8 de ellos los dos tercios del total, siendo estos la India, Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Bangladesh, Nigeria y Sudáfrica. Se estima que ese año 9,9 millones de personas enfermaron de TB en el mundo y aproximadamente 1,5 millones murieron por TB, de los cuales 214 000 tenían VIH. (4)

En América, la OMS estimó 290 mil casos nuevos y recaídas de TB en el año 2019; cifra que superó a la del 2018 con 282 mil casos. En el 2019 se estimó que 88,1% de los casos de TB se encontraban en 12 países, y más de la mitad se concentraban en Brasil, Perú y México con 33,1%, 13,4% y 10,3% respectivamente. La incidencia de casos notificados de TB en el 2019 fueron 237 506, que es el 82% del total de casos estimados, la diferencia entre casos estimados y notificados no ha disminuido en casi 10 años y para el 2019 se notificaron 23,4 casos de TB por cada 100 mil habitantes, en comparación con 23,5 del 2011 además la brecha de casos estimados y notificados tampoco ha disminuido en los últimos años. La mortalidad estimada por TB en América ha disminuido de 2,20 muertes por cada 100 mil habitantes en el 2010, a 1,70 en el 2019; pero en el caso de pacientes TB/VIH el descenso pasó de 0,68 a 0,58 por cada 100 mil habitantes en la misma proporción de tiempo. La mortalidad estimada por TB es 14% a nivel mundial y 7% en América. (5)

El Perú es el segundo país con mayor carga estimada de TB en América y es el primer país en casos de TB MDR. En el 2016, se notificó una tasa de incidencia de 86,4 x 100 mil habitantes y una tasa de mortalidad de 4.4 muertes por cada

100 000 habitantes. Las regiones en el Perú con mayor porcentaje de casos lo tienen Lima y Callao con el 59%.(1)

## **ETIOLOGÍA**

La Tuberculosis (TB) humana es causada por microorganismos del complejo Mycobacterium Tuberculosis (M. Tuberculosis) en el que se incluye al M. tuberculosis propiamente dicho que es el agente más común e importante de las infecciones por micobacterias en humanos, M. bovis que al igual que otras especies de micobacterias ingresa al organismo a través del consumo de leche no pasteurizada, M. Africanum (los subtipos I y II) y el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). (23,24)

Existen también otras especies que conforman el complejo M. Tuberculosis, pero no están relacionadas con la TB humana, estos son el M. Microti, M. Canetti, M. Caprae y el M. Pinnipedii. Todas las especies del complejo de M. tuberculosis tienen como hábitat natural el tejido infectado de seres humanos y otros mamíferos. (23)

El M. Tuberculosis es un bacilo aerobio, inmóvil y no esporulado que mide alrededor de 1-4 por 0,3-0,6  $\mu\text{m}$ . El 40% de su peso total lo conforma una pared celular muy rica en lípidos compuesta principalmente por ácido micólico, lo que disminuye su permeabilidad y complica su tinción (reacción neutra a la tinción de Gram). Esta pared hace que requiera calentarse hasta casi 100 °C para facilitar la penetración del colorante. Una vez teñido, la descoloración puede ser igual de complicada, aún con una solución ácido-alcohólica, lo que le confiere la propiedad de bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). Por este motivo se usa la tinción de Ziehl-Neelsen y otras variantes con fluorocromos (auramina). (23)

Su pared también le permite mayor resistencia a los desinfectantes y algunos antibióticos, además de propiedades hidrófobas y una característica muy importante en su patogenicidad que es la persistencia intracelular. Por otro lado, posee una lenta velocidad de crecimiento en medios de cultivo sólidos respecto a otras bacterias, con un tiempo de división aproximado de 18 horas, y demora varias semanas en generar colonias visibles en medios convencionales.(23,24)

## **FISIOPATOLOGÍA**

El reservorio principal es el humano enfermo. La tuberculosis pulmonar (TBP) activa se propaga por inhalación de microgotas en aerosol (gotas de Flügge) que viajan por el aire al toser, estornudar o hablar. Estas microgotas una vez en el exterior, pierden por evaporación un porcentaje de su componente acuoso dejando un núcleo que contiene uno o más bacilos, estos últimos son los reales vehículos de transmisión; poseen alrededor de 1-2  $\mu\text{m}$  de diámetro y se dispersan fácilmente en el aire al quedarse suspendidas por varias horas, luego son conducidas sin dificultad por la corriente de aire hasta las zonas subpleurales, generalmente de los lóbulos inferiores donde la ventilación es mayor. (23)

La transmisión va depender de la duración y la cercanía del contacto con el paciente tuberculoso (TB), la capacidad infectante del mismo y el ambiente compartido.(24)

Cuando el bacilo se establece en los pulmones es fagocitado por los macrófagos alveolares, pero al tratarse de un patógeno intracelular evita su muerte interfiriendo en la unión del fagosoma con el lisosoma para después multiplicarse en el citoplasma del macrófago hasta provocar su destrucción. Una vez infectado el macrófago, secreta quimiocinas y citocinas que van a generar una respuesta inflamatoria local caracterizada por el agregado inicial de neutrófilos y la posterior acumulación de nuevos macrófagos en la región infectada. (23)

Esta inmunidad innata no es suficiente para contener al bacilo, con lo que logra diseminar y puede afectar cualquier parte del cuerpo. Este crecimiento bacteriano logra detenerse con la inmunidad celular, principalmente por los linfocitos T CD4, y con escasa participación de la inmunidad humoral. La acción de los linfocitos Th1 también es importante, ya que estimulados por algunas proteínas de la pared del M. Tuberculosis van a generar la activación y agregación de nuevos macrófagos al sitio de infección de manera focalizada, lo que va a permitir la formación del granuloma alrededor del bacilo impidiendo su crecimiento y diseminación. (23)

La activación de macrófagos provoca también la acidificación y acumulación de radicales libres en el interior del fagosoma que promueve la destrucción de un gran porcentaje de bacilos, mientras que el porcentaje restante sobrevive en estado de latencia. (23)

En el 90% de los casos, en un proceso de varios años, el granuloma crónico termina en fibrosis y se reabsorbe con la consecuente destrucción de los escasos bacilos en su interior. En el 5% puede generar la forma primaria de la enfermedad, cuando la multiplicación bacteriana no puede ser contenida al inicio, ocasionando cuadros clínicos de gravedad variable. El 5% restante desarrolla la enfermedad secundaria por una reactivación endógena en algún momento de la vida.(23)

Es considerada la inmunosupresión como un factor desencadenante de reactivación, aunque la mayoría de estos pacientes no reflejan una evidente inmunosupresión. La TB activa por reactivación endógena puede presentar una clínica insidiosa y de lento progreso, lo que favorece que una persona con TB subaguda pueda infectar a varias personas. (23)

La TB puede llegar a desarrollar lesiones cavitadas y la forma miliar. Las cavernas se forman con el incremento de la necrosis caseosa granulomatosa

generalmente en el ápex pulmonar, lo que facilita la reactivación del bacilo gracias a la alta concentración de oxígeno y favorecido además por una inmunosupresión local. (23)

Luego las proteasas de los macrófagos y de los mismos bacilos, degradan el tejido fibroso que rodea al caseum y se licuefacta, que a su vez se convierte en un potencial caldo de cultivo para los bacilos, que empiezan a multiplicarse fuera de la célula rápidamente, lo que genera que el granuloma se expanda de forma acelerada, provocando la degradación del tejido que lo rodea. (23)

Los pacientes con presencia de cavidades o la forma laríngea de la TB son los más infectantes, porque tienen alrededor de  $10^5$ - $10^7$  bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) por mililitro de esputo. (24)

La forma miliar está asociada a una gran inmunosupresión que favorece la diseminación del M. Tuberculosis a todo el organismo. Por este motivo, en más del 50% de los casos no reaccionan a la prueba de tuberculina. La TB miliar se manifiesta concentrando una gran cantidad de diminutos granulomas con escaso tejido necrótico en varias partes del cuerpo, con una especial semejanza a la semilla de mijo.(23)

## **CLASIFICACIÓN Y CUADRO CLÍNICO**

### **1. Según Localización**

La más frecuente son los síntomas respiratorios. Siendo la tos la manifestación más frecuente; generalmente es seca y persistente, y se puede prolongar por varias semanas hasta meses, pero lo más común es que termine siendo productiva con expectoración mucoide o mucopurulento. Cuando se desarrollan lesiones laríngeas o traqueobronquiales, la tos se asocia con dolor torácico tipo opresivo de imprecisa localización. (23)

La hemoptisis moderada y la expectoración sanguinolenta son signos que generalmente sugieren TB. La hemoptisis copiosa no es muy común, aunque la enfermedad se asocia a graves lesiones destructivas. Esto debido a que en el lugar de las lesiones se asocia eventos trombóticos vasculares que preceden a la necrosis tisular. La disnea, otro síntoma importante, aparece generalmente en los estadios avanzados o cuando se asocia a derrame pleural o pericárdico significativo. El cuadro clínico respiratorio no suele ser llamativo, por lo que es común la diferencia entre la clínica y la magnitud de las lesiones radiográficas. Existen dos formas de TB pulmonar, la forma primaria y la posprimaria o del adulto. (23)

### **TBP Primaria**

Generalmente se localiza en las regiones medias e inferiores. La lesión primaria por lo general remite espontáneamente y se mantiene en forma de un nódulo calcificado conocido como lesión de Ghon. Es común que manera ocasional aparezca una linfadenopatía paratraqueal e hilar. En inmunosuprimidos y en niños la TBP primaria algunas veces progresa de forma rápida llegando a desarrollar formaciones cavitadas, derrame pleural e incluso llegar a diseminarse a través de la sangre (forma miliar de la enfermedad). (24)

### **TBP Posprimaria o del adulto**

Suele desarrollarse de forma insidiosa e inespecífica, con síntomas generales como fiebre diurna, pérdida de peso, diaforesis nocturna, malestar, anorexia y debilidad. A medida que progresa la enfermedad se agregan tos con esputo purulento que suele acompañarse con rasgos de sangre. Puede llegar a formar extensas cavidades que se acompañan algunas veces de hemoptisis masiva al erosionarse algún vaso en la pared de la cavidad. Suele localizarse en zonas posteriores y apicales de los lóbulos superiores y en las regiones superiores de los lóbulos inferiores. (24)

### **Tuberculosis Extrapulmonar (TBE)**

La TBE puede afectar a todo el organismo, pero tiene predominio por algunas partes que, descritas en orden decreciente de frecuencia, son los ganglios linfáticos, la pleura, el aparato genitourinario, el sistema osteoarticular, las meninges, el peritoneo y el pericardio. Se conoce que el 66% de pacientes coinfectados TB-VIH desarrollan la forma extrapulmonar. (24)

### **Tuberculosis Ganglionar**

Es la forma más frecuente de TBE. Se sabe que la mayoría de los compromisos ganglionares se desarrollan a partir de la enfermedad posprimaria, ya sea que haya diseminado por vía linfática o hematogena. Es frecuente en los pacientes TB-VIH. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de una o más adenopatías, generalmente en la región lateral del cuello, pero pueden aparecer en diferentes grupos ganglionares. El diagnóstico se obtiene principalmente por biopsia en pacientes VIH negativos, y en el caso de los positivos generalmente con un examen bacteriológico. Con el manejo adecuado la evolución es mayormente favorable, aunque en algunos casos el tratamiento será la exéresis quirúrgica. (23)

### **Tuberculosis Miliar**

Es una de las presentaciones más peligrosas de la TB, que en algunos casos logra detectarse solo con la autopsia. Se puede desarrollar en cualquier etapa de la vida, pero predomina en jóvenes y usuarios VIH positivos. Se origina a partir de la destrucción por erosión de pequeños vasos sanguíneos en la pared de las cavidades logrando diseminar por vía hematogena a todo el cuerpo en forma de diminutos gránulos conocido como granulia miliar. Las manifestaciones clínicas son variables siendo la fiebre el síntoma más común, por esta razón, la forma miliar de la enfermedad se debe tener siempre en cuenta en la fiebre de origen desconocido. (23)

También se puede acompañar tos, disnea y malestar general. El cuadro clínico puede ser solo la manifestación del compromiso pulmonar o solo de compromiso meníngeo, pero es más común que la clínica se presente en ambas zonas. El patrón radiológico suele servir mucho para el diagnóstico, además debe acompañarse de una correcta búsqueda del patógeno utilizando muestras de esputo, lavado broncoalveolar, sangre, aspirado bronquial o líquido cefalorraquídeo (LCR), pero es la biopsia el método clave para llegar al diagnóstico. El test de tuberculina por lo general es negativo en más del 50% de pacientes. El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos cuando se establece un adecuado tratamiento. (23)

### **Otras formas de TBE**

La TBE puede aparecer en cualquier parte del organismo, pero algunas se comprometen con mayor frecuencia como la zona osteoarticular, intestinal, genitourinaria y peritoneal. Existen también otras áreas que pueden comprometerse, pero son mucho menos frecuentes, como el pericardio, la piel, las glándulas suprarrenales, la lengua, la úvea, el iris, los bronquios, la laringe, las mamas, las amígdalas, el estómago, el oído, entre otras. (23)

## **2. Según la Resistencia Bacteriana**

### **TB sensible**

Se denomina así cuando el paciente con TB demuestra ser sensible al tratamiento antituberculoso de primera línea a través del uso de pruebas de sensibilidad convencionales. (25)

### **TB Multidrogorresistente (TB MDR)**

Se determina cuando el paciente con TB demuestra resistencia conjunta a la Isoniacida y Rifampicina a través de pruebas de sensibilidad convencionales.(25)

### **TB Extremadamente resistente (TB XDR)**

Se determina cuando el paciente con TB demuestra resistencia conjunta a la Isoniacida, la Rifampicina, un inyectable de segunda línea y una Fluoroquinolona utilizando pruebas de sensibilidad rápidas o convencionales. (25)

## **DIAGNÓSTICO**

El proceso diagnóstico de tuberculosis según la Norma Técnica del MINSA se divide en 4 partes:

### **1. CAPTACIÓN**

#### **Detección de clínica respiratoria**

- La detección clínica debe realizarse en el primer nivel de atención enfocándose en pacientes que presentan un cuadro de tos con flema mayor o igual a 15 días
- En el Establecimiento de Salud (EESS), la detección es obligatoria, continua y permanente e independiente del motivo de consulta.
- En la comunidad la detección se realizará por estudio de contactos de personas que tengan el diagnóstico de TBC ya sea pulmonar o extrapulmonar y en zonas posibles de brotes como hospitales, cárceles, asilos, campamentos mineros entre otros.
- El estudio del paciente con clínica respiratoria se realizará con el personal de salud solicitando dos muestras de esputo para la prueba por baciloscopia. (25)

### **2. EVALUACIÓN**

Consiste en un examen físico exhaustivo dirigido a identificar signos y síntomas característicos de la tuberculosis, con el fin de tomar las siguientes acciones y el requerimiento de exámenes complementarios.(25)

### **3. DIAGNÓSTICO**

#### **1. Diagnóstico bacteriológico.**

##### **Baciloscopia Directa**

La muestra de esputo es procesada por el método de Ziehl-Neelsen, y utilizando el protocolo del INS y el informe con los resultados seguirá los siguientes criterios establecidos. (25)

**TABLA N 1: Clasificación de Resultados de baciloscopía de esputo**

<b>Resultados del examen microscópico</b>	<b>Informe de resultados de baciloscopía</b>
No se observan bacilos ácido alcohol Resistente (BAAR) en 100 campos observados.	Negativo (-)
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados (paucibacilar)*	Número exacto de bacilos en 100 campos
Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados (10-99 bacilos en 100 campos)	Positivo (+)
De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados	Positivo (++)
Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados	Positivo (+++)

Si se observa de 1 a 9 BAAR en 100 campos microscópicos, leer otros 100 campos microscópicos. Si persiste el resultado se anotará el hallazgo en el registro y la muestra se enviará para cultivo.

### **Cultivo de micobacterias**

Mediante este método se garantiza el diagnóstico con certeza, ya que es la técnica más sensible. En el Perú los métodos de cultivo son:

Los cultivos en medios sólidos, en este tipo de método de cultivo se encuentran el método Löwenstein- Jensen y OGAWA.(25)

Los cultivos en medios líquidos, en este tipo de método de cultivo se encuentran el método de prueba de MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility).(25)

## **2. Diagnóstico Radiológico**

Debe solicitarse una radiografía de tórax en todo caso probable de tuberculosis y en pacientes en los que se realice seguimiento diagnóstico. (25)

### **Diagnóstico de TB Extrapulmonar**

Debe sospecharse en el paciente que presente síntomas clínicos dependientes de órgano u órganos afectados, para su diagnóstico es necesario el apoyo de los exámenes complementarios. (25)

### **Diagnóstico de TB latente**

Se realiza mediante la prueba de tuberculina. El resultado es positivo cuando la induración es mayor o igual a 10 mm, en personas inmunosuprimidas se considera positivo cuando la induración es mayor o igual a 5mm. (25)

#### 4. IDENTIFICACIÓN DE MICOBACTERIAS

En el Perú se identifican micobacterias por medio de la inmunocromatografía y las pruebas moleculares. Se puede solicitar la identificación del M. Tuberculosis cuando se evidencia resistencia a la Isoniacida o Rifampicina en la Prueba Sensibilidad (PS) rápida y cuando existe un cultivo positivo de micobacteria en un paciente con coinfección TB-VIH. (25)

##### **Diagnóstico de la resistencia a medicamentos antituberculosos**

##### **Pruebas rápidas para la detección de TB MDR:**

##### **Prueba mods (Microscopic Observation Drug Susceptibility)**

Es un tipo de prueba directa que se realiza en muestras de esputo con frotis positivo o negativo, que se indica previo o durante el tratamiento antituberculoso. Permite diagnosticar al mismo tiempo TB y la resistencia o sensibilidad a Isoniacida y Rifampicina. Los resultados tardan de 7 a 14 días desde la realización de la prueba. (25)

##### **Prueba nitrato reductasa (GRIESS)**

Es un tipo de prueba directa que se hace en muestras de esputo con frotis positivo de una o más cruces. Permite detectar resistencia a Rifampicina e Isoniacida. Los resultados aparecen después de 14 a 28 días de iniciada la prueba. Dado el reducido número de pacientes a los que se le indica esta prueba, los laboratorios que la realizan deben recurrir a una prueba molecular de sondas de ADN. (25)

##### **Sistema automatizado en medio líquido MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube)**

Se usa para diagnosticar TB y detectar la sensibilidad o resistencia a los fármacos de primera línea. Los resultados demoran de 4 a 12 días desde que se informa el cultivo positivo. Esta prueba se indica para detectar TB pulmonar, TB extrapulmonar y TB resistente a fármacos de primera línea. (25)

##### **Prueba molecular de sondas de ADN**

Es una prueba molecular directa e indirecta, que detecta mutaciones específicas que se asocian a la resistencia a Rifampicina e Isoniacida. Se realiza en una muestra de esputo con frotis y cultivo positivos, además de identificar el complejo M. Tuberculosis. Los resultados tardan 72 horas desde que se recibe la muestra. (25)

No realizar esta prueba para monitorear la respuesta al tratamiento, porque puede llegar a detectar el ADN de patógenos muertos pese a un tratamiento efectivo. Esta prueba en fármacos de segunda línea se indica para detectar TB XDR en casos de tratamiento previo de TB MDR, fracasos a esquemas que utilizaron fármacos de segunda línea y contactos anteriores de TB XDR. (25)

### **Pruebas de sensibilidad convencionales a medicamentos de primera y segunda línea**

En el país se reconocen principalmente dos pruebas de sensibilidad convencionales:

#### **Método de las proporciones en agar en placa (app) para fármacos de primera y segunda línea**

Se realiza utilizando cultivos positivos a micobacterias.

Está indicado en:

- Pacientes con resistencia confirmada a Isoniacida y/o Rifampicina por PS rápidas o convencionales detectado previamente o durante el tratamiento.
- Paciente con resistencia a medicamentos de segunda línea e inadecuada evolución clínica y bacteriológica. (25)

#### **Método de proporciones indirecto en medio Löwenstein-Jensen para medicamentos de primera línea**

Esta prueba se realiza de cultivos de micobacterias positivas de casos de TB extrapulmonar y en los casos de TB pulmonar frotis negativo cultivo positivo, donde no se cuente con la prueba MODS o la prueba molecular a partir del cultivo por sondas de ADN. (25)

#### **Procedimiento para la detección de tuberculosis resistente por pruebas rápidas**

Toda persona con diagnóstico de TBP debe ser evaluada por pruebas rápidas para detectar la resistencia a isoniacida y rifampicina antes de iniciar el tratamiento.(25)

#### **TABLA N 2: Procedimiento de detección de TB resistente por pruebas rápidas**

a. Todo paciente con TBP frotis positivo-nuevos y antes tratados (recaídas, abandonos recuperados y fracasos a medicamentos de primera línea), debe ser evaluado por las pruebas moleculares de sondas de ADN, prueba MODS o pruebas convencionales.
b. Todo paciente con TBP frotis negativo debe ser evaluado por la prueba MODS o pruebas convencionales (previo cultivo positivo).
c. Todo paciente con PS rápida resistente a isoniacida o rifampicina, debe tener un resultado de PS a medicamentos de primera y segunda línea por métodos convencionales.

En el Perú, el sistema NETLAB nos brinda el resultado de las pruebas rápidas moleculares dentro de los 3 días hábiles de recibida la muestra y no deben realizarse en pacientes que ya tienen el diagnóstico confirmado de TB MDR.

### **Diagnóstico radiológico TB**

Los hallazgos radiológicos siguen siendo importantes cuando hay sospecha de tuberculosis y de forma conjunta realizar siempre la Prueba cutánea de tuberculina. La placa de tórax sin alteraciones tiene mucha relación con el descarte de TB activa.(26)

La TBP se puede clasificar en Tuberculosis primaria y Tuberculosis posprimaria, y en cada caso podemos encontrar hallazgos radiológicos iguales, pero con características diferentes.(26)

### **Hallazgos radiológicos de la Tuberculosis Pulmonar Primaria**

#### **Consolidación**

Se expresa clásicamente como una consolidación unifocal del parénquima, el compromiso multifocal es menos frecuente. Algunas veces puede afectar un lóbulo completo. Puede darse en ocasiones la combinación de consolidación y atelectasia.(26)

#### **Granulía miliar**

La TB miliar se evidencia en la radiografía como pequeños nódulos opacos de 2-3 mm distribuidos en ambos pulmones y con ligera frecuencia en las regiones inferiores. Estos nódulos pueden tener un tamaño de hasta 5 mm antes del fallecimiento del paciente, es en este momento que confluyen y comparan a una tormenta de nieve. (26)

#### **Calcificación**

El complejo de Ghon consiste en una cicatriz pulmonar, que puede estar calcificada, y sucede en el 15-17% de los pacientes. El complejo de Ranke es la combinación del complejo de Ghon y los ganglios paratraqueales o hiliares calcificados. También existen los nódulos de Simón que son calcificaciones secundarias. (26)

#### **Tuberculomas**

Son formaciones nodulares opacas, ovoidales o circunscritas que persisten. Se sitúan con frecuencia en las regiones superiores, la mayoría son bien delimitadas y de borde regular, miden menos de 3 cm por lo general, aunque se han reportado casos que miden hasta 5 cm. (26)

#### **Cavitación**

Se manifiesta generalmente asociada a un patrón de condensación en cuyo interior está presente, se aprecia con frecuencia con nódulos pequeños en su periferia. (26)

### **Atelectasia**

Este hallazgo puede ser producto de una obstrucción endobronquial o por adenopatías que comprimen de forma extrínseca. Se caracteriza por afectar la región medial del lóbulo medio o la zona anterior del lóbulo superior, y clásicamente permanece hasta la regresión de las adenopatías. (26)

### **Linfadenopatía**

El compromiso radiológico paratraqueal o hiliar permite diferenciar con mayor precisión la tuberculosis primaria de la posprimaria, esto con más frecuencia en adultos. Los ganglios afectados con mayor frecuencia son los hiliares y paratraqueales del lado derecho, con menor frecuencia los aortopulmonares y subcarinales. (26)

La tomografía axial computarizada (TAC) evidencia mejor los compromisos ganglionares tuberculosos dentro del tórax. El compromiso ganglionar del mediastino, principalmente con ganglios de más de 2 cm, se puede presentar de forma consistente y característica en zonas de escasa atenuación que reflejan un realce anular en la periferia luego de administrar el contraste. Este realce anular es característico, pero no exclusivo del compromiso ganglionar por Tuberculosis. (26)

### **Derrame pleural**

Es la forma de presentación más favorable y con menor riesgo de complicaciones, generalmente de un solo lado y en cantidades moderadas a más. A veces puede quedar un engrosamiento residual en la pleura. Cuando esta secuela mide 2 cm o más en la radiografía de tórax, con frecuencia la TAC evidenciará la persistencia de líquido que puede contener patógenos viables. (26)

### **Hallazgos radiológicos de la Tuberculosis Pulmonar Posprimaria Exudativa y fibrocásica**

En la TBP posprimaria es muy frecuente encontrar una lesión de tipo exudativa que se caracteriza por ser radiopaca, de contenido heterogéneo y de forma poco definida, usualmente en los segmentos apical o posterior del lóbulo superior o en el segmento superior del lóbulo inferior y puede progresar y dar una opacificación pulmonar a nivel lobar o total llevando a una rápida destrucción. (26)

Es muy frecuente que esta lesión se reemplace con lesiones fibroproliferativas o fibroproductivas, que se caracterizan por ser lesiones radiopacas reticulonodulares con formas más definidas. Estas pueden calcificarse y desarrollar una atelectasia cicatricial, alterar la arquitectura de los ganglios linfáticos o traccionar el parénquima generando bronquiectasias. (26)

### **Cavitación**

El 40-87% de pacientes con TBP posprimaria presentan calcificaciones de tamaño variable que van de milímetros a centímetros y pueden coexistir con muchas cavidades. La aparición de niveles hidroaéreos dentro de las cavidades es un indicativo de infección secundaria, probablemente por anaerobios; se presentan frecuentemente en los lóbulos superiores, en las regiones apical y posterior. (26)

El *Aspergillus* puede colonizar una cavidad (aspergiloma) y radiológicamente se observa como una masa en el interior de la cavidad que está separada de la pared cavitaria por una zona radiolúcida en forma de semiluna.(26)

### **Tuberculosis miliar**

Poco usual en la TBP posprimaria. Sin embargo, puede presentarse en adultos mayores o inmunosuprimidos. Esta forma diseminada de la enfermedad puede darse por fuente pulmonar y focos sistémicos reactivados. (26)

### **Tuberculomas**

Solo observado en el 3-6% de los casos de tuberculosis posprimaria. (26)

### **Linfadenopatía**

Solo observada en un 5-6% en tuberculosis posprimaria de los pacientes con enfermedad activa y se asocia con enfermedad parenquimatosa extensa y cavitación.(26)

### **Broncoestenosis**

Ocurre como resultado de la cicatrización en el 10-40% de pacientes con TBP. Radiológicamente producen colapso de un lóbulo o segmento, hiperinsuflación, impactación mucoide y neumonitis obstructiva que en ocasiones puede malinterpretarse con un tipo de cáncer pulmonar. (26)

### **Bronquiectasias**

Complicación frecuente de la TBP posprimaria que resulta de la degradación y posterior fibrosis del parénquima haciendo que se retraiga y dilate los bronquios de manera irreversible o se produzca secundario a una infección localizada en el interior del bronquio con dilatación distal.(26)

Generalmente los casos de TBP posprimaria que desarrollan bronquiectasias suelen ser asintomáticos debido a un adecuado drenaje bronquial. (26)

### **Enfermedad pleural**

Ocurre en un 18% de pacientes con enfermedad posprimaria, son pequeños y están asociados a enfermedad parenquimatosa. Además, se pueden complicar y aparecer fístulas broncopleurales debido a la ruptura de una cavidad en TB

activa o secundario a un empiema. Podemos sospechar esta complicación si observamos niveles hidroaéreos. (26)

## TRATAMIENTO

Toda persona con TB necesita recibir atención integral en su establecimiento de salud. Existen diversos esquemas de tratamiento antituberculoso dependiendo de la localización y la sensibilidad al tratamiento. Todo esquema de tratamiento debe ser modificado según los resultados de las pruebas de sensibilidad (PS) dentro de los 07 días calendario posteriores a la publicación del resultado. Todo paciente con TB debe iniciar el esquema para TB sensible si se encuentra estable clínicamente y tiene su PS rápida en proceso. (25)

### Esquema para TB sensible

La nomenclatura está representada de la siguiente manera:

#### **2RHZE / 4R3H3**

- La separación representa el cambio de fase.
- Los números delante de las siglas representa los meses que dura el tratamiento de cada fase.
- Los subíndices indican las veces por semana que se recibe el tratamiento, y la ausencia del mismo indica que la toma es diaria.
- H: Isoniacida, R: Rifampicina, E: Etambutol, Z: Pirazinamida

### Dosis recomendadas de medicamentos de primera línea (TB sensible)

Las dosis para adultos y menores de 15 años se aplican para todos los esquemas de TB sensible, no exceder las dosis máximas diarias y por toma. (25)

**TABLA N 3: Dosis de medicamentos de primera línea para  $\geq 15$  años**

Medicamentos	Primera Fase Diaria		Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	5 (4-6)	300 mg	10 (8-12)	900 mg
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600 mg	10 (8-12)	600 mg
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)	2000 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1600 mg		

Los números entre paréntesis representan el rango de dosis de medicamento.

Tabla obtenida de la Norma Técnica para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis 2013. MINSA

**TABLA N 4: Dosis de medicamentos de primera línea para < 15 años**

Medicamentos	Primera Fase Diaria		Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	10 (10-15)	300 mg	10 (10-20)	900 mg
Rifampicina (R)	15 (10-20)	600 mg	15 (10-20)	600 mg
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	1500 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1200 mg		

Tabla obtenida de la Norma Técnica para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis 2013. MINSA

**TABLA N 5: Esquema para pacientes con TB sin infección por VIH/SIDA**

---

**Esquema para pacientes con TB sin infección por VIH/SIDA**

---

Pacientes con TB pulmonar (TBP) con frotis positivo o negativo.

---

Pacientes con TB extrapulmonar (TBE) sin compromiso del Sistema nervioso central (SNC), osteoarticular (OA) ni TB miliar.

---

Pacientes nuevos o con tratamiento previo por recaídas o por abandono de tratamiento que se han recuperado.

---

**Norma Técnica de Tuberculosis MINSA. 2013**

El esquema es el mismo tanto para adultos y niños menores de 15 años, pero varían las dosis.

**Primera fase:** 2 meses (HRZE) diario (50 dosis) +

**Segunda fase:** 4 meses (H3R3) tres veces por semana (54 dosis)

**Esquema para TB miliar o TBE con compromiso OA o del SNC**

La duración del tratamiento es mayor, pero se mantienen las dosis para ambos grupos. En casos de diseminación meníngea, pericárdica o formas miliares tanto sea en niños como en adultos se debe añadir terapia con corticoides sistémicos a una dosis de 1-1.5 mg/kg/día usando prednisona o un equivalente durante 2 a 4 semanas y su posterior reducción gradual de la dosis del 30% semanal hasta suspenderlo completamente. (25)

**Primera fase:** 2 meses (HRZE) diario (50 dosis) +

**Segunda fase:** 10 meses (HR) diario (250 dosis)

## Esquema para pacientes con TB con coinfección por VIH/SIDA

Está dirigido de igual manera que los pacientes sin coinfección TB-VIH/SIDA, pero con mayor duración del tratamiento y preservando las mismas dosis. (25)

**Primera fase:** 2 meses (HRZE) diario (50 dosis) +

**Segunda fase:** 7 meses (HR) diario (175 dosis)

## Esquemas para TB resistente

Los fármacos antituberculosos son clasificados por la OMS en grupos de la A-D de acuerdo a su eficacia, propiedades y efectividad. (25)

**TABLA N 6: Esquema de tratamiento en TB resistente**

Grupos	Medicamentos de segunda línea		Dosis Kilo/Peso/Día	Dosis Máxima	
<b>A. Fluoroquinolonas</b> En general son los fármacos más eficaces en el tratamiento de la TB MDR, todos los pacientes deben de recibir un fármaco del grupo A	Levofloxacina	Lfx	10- 15 mg kp/peso/día	1000 mg/día	
	Moxifloxacina	Mfx	10 mg kp/peso/día	400 mg/día	
	Gatifloxacina	Gfx	10 mg kp/peso/día	400 mg/día	
<b>B. Fármacos inyectables de segunda línea</b> Todos los pacientes TB MDR deben recibir un agente inyectable del grupo B en la primera fase del tratamiento	Amikacina	Am	15 mg kp/peso/día	1000 mg/día	
	Capreomicina	Cm	15 mg kp/peso/día	1000 mg/día	
	Kanamicina	Km	15 mg kp/peso/día	1000 mg/día	
	(Estreptomicina)*	(S)	15 mg kp/peso/día	1000 mg/día	
<b>C. Otros fármacos de segunda línea</b> Utilizar 2 o más fármacos del grupo C, hasta contar con 4 fármacos que conformen el núcleo del esquema de tratamiento TBMDR	Etionamida	Eto	15-20 mg kp/peso/día	1000 mg/día	
	Protionamida	Pto	15 mg kp/peso/día	1000 mg/día	
	Cicloserina	Cs	10- 15 mg kp/peso/día	750 mg/día	
	Terizidone	Th	15 mg kp/peso/día	600 mg/día	
	Linezolid	Lzd	600 mg/día x 3 meses luego 300 mg/día	600 mg/día	
	Clofazimina	Cfz	100-200 mg/día por 2 meses, luego 100 mg/día	200 mg/día	
<b>D. Fármacos que se pueden añadir</b> (Se pueden agregar pero no deben ser contados como parte del núcleo del régimen TBMDR) Medicamentos antibacilares con limitados datos sobre la eficacia y/ o seguridad a largo plazo en el tratamiento de la TB MDR (en este grupo se incluyen nuevos agentes antituberculosos)	D1	Pirazinamida	Z	25 mg kp/peso/día	2000 mg/día
		Etambutol	E	15- 25 mg kp/peso/día	1200 mg/día
		Isoniacida a alta dosis	H <sup>b</sup>	16-20 mg kp/día	1500 mg/día
	D2	Bedaquilina	Bdq	400 mg/día x dos semanas; a partir de la tercera semana 200 mg/día, tres veces por semana, hasta un máximo de 6 meses de tratamiento.	
		Delamanid	Dlm	100 mg dos veces al día	200 mg/día
	D3	Ácido Paraaminosalicílico	PAS	15 mg kp/peso/día	12 gr
		Imipenen-Cilastatina	lpm	1000 mg E.V.cada 12 hs	
		Meropenem	Mpm	1000 mg E.V.cada 8 hs	
		Amoxicilina-Clavulanato	Amx-Clv	80 mg/kp/día, dividido en dos tomas	3000 mg/día
		(Thioacetazona)**	(T)	2,5 mg kp/día	150 mg/día

Tabla obtenida de la Guía de la OMS para tratamiento de TB resistente, 2016.

Extraído de la Guía Nacional para el manejo de la TB de Paraguay.

Existen cuatro diferentes esquemas de tratamiento para TB resistente, estos son el estandarizado, empírico, individualizado y los esquemas acortados.

### Esquema Estandarizado

Es un esquema provisional dirigido a pacientes con TB que cuentan con factores de riesgo para TB MDR y a pacientes en estado grave que requieren tratamiento inmediato y no pueden esperar el resultado de las PS rápidas o convencionales.(25)

**Primera fase:** 6-8 meses (EZLfxKmEtoCs) diario +

**Segunda fase:** 12-16 meses (EZLfxEtoCs) diario

### Esquemas Empíricos

Esquemas dirigidos a pacientes con TB resistente de acuerdo al resultado de las PS rápidas, pacientes con TB resistente solo a fármacos de primera línea según el resultado de las PS convencionales, y a pacientes que enfermaron por contacto directo dentro del hogar de TB resistente, en este último caso el esquema estará basado en el tratamiento del caso inicial. Estos esquemas se basan en el resultado de las PS a H y R. (25)

**TABLA N 7: Esquema empírico Basado en la PS a H y R**

Resultado PS rápida	Esquema empírico	Duración	Comentario
TB H sensible	2 (REZLfx)/ 7(RELfx)	Terapia diaria excepto domingos por 9 meses	Ajustar estos esquemas según resultado de PS convencional a medicamentos de 1 y 2 línea.
TB R resistente	6-8 (HEZLfxKmEtoCs)/ 12 (HEZLfxEtoCs)	Terapia diaria excepto domingos 12 a 18 meses	
TB H y R resistente (TBC MDR)	6-8 (EZLfxKmEtoCs)/ 12-16 (EZLfxEtoCs)	Terapia diaria exceptos domingos ≥18 meses	

Tabla obtenida de la Norma Técnica para la atención integral de personas afectadas por Tuberculosis, MINSA 2013

## Esquemas Acortados

Dirigido a pacientes con TB resistente a Rifampicina (TB-RR) o TB MDR que nunca hayan recibido medicamentos de segunda línea y que la susceptibilidad a las fluoroquinolonas y a los inyectables de segunda línea sea haya confirmado o se presume. (25)

**Primera fase:** 4-6 meses (Km-Mfx (alta dosis)-Pto-Cfz-Z-Had-E) diario +

**Segunda fase:** 5 meses (Mfx (alta dosis)-Cfz-Z-E) diario

## Esquemas Individualizados

Hacia pacientes con diagnóstico confirmado de TB resistente según resultados de PS convencionales para fármacos de primera y segunda línea. (25)

## Casos de TB mono o polirresistente

Incluye pacientes con TB resistente confirmada por PS rápidas o convencionales a uno o más fármacos de primera línea. El esquema varía de acuerdo al perfil de resistencia. (25)

**TABLA N 8: Esquema de tratamiento para TB mono o polirresistente**

**Tabla de esquema para TB mono o polirresistente**

Perfil de Resistencia	Esquema de tratamiento diario	Duración (meses)
H	2RZELfx / 7RELfx	9
H + S	2RZELfx / 7RELfx	9
H + E	2RZLfxS / 7RZLfx	9
H + E + S	2RZLfxSKm / 7RZLfx	9 a 12
H + Z	2RELfx / 7RELfx	9 a 12
H + E + Z	3RLfxEtoS / 15RLfxEto	18 meses
Z	2RHE / 7RH	9
E	2RHZ / 4RH	6
R	3HELfxKm / 9HEZLfx	12 a 18
Otras combinaciones	Según evaluación del médico consultor y el CREER/CER-DISA	

Tabla extraída de la Norma Técnica para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis, MINSA. 2013

## Casos de TB MDR

El esquema individualizado para TB MDR se elabora en base a principios establecidos. (25)

### **TABLA N 9: Principios para el establecimiento del esquema individualizado para el tratamiento de la TBMDR**

---

Incluir al menos 4 fármacos de segunda línea con sensibilidad demostrada o no administrados anteriormente y contenga una fluoroquinolona (FQ) y un inyectable de segunda línea (ISL).

---

Incluir a la Z por su importante beneficio clínico.

---

Incluir E cuando se demuestre sensibilidad.

---

Hacer un correcto estudio de toda exposición previa a fármacos antituberculosos.

---

Adecuada disponibilidad a los resultados de las PS para los fármacos de primera y segunda línea.

---

Conocer todos los contactos previos y su sensibilidad a los fármacos.

---

Conocer el historial de Reacciones adversas a medicamentos (RAM), escasa adherencia al tratamiento y abandono.

---

**Norma Técnica MINSA 2013**

## Casos de TB XDR

Los esquemas para TB XDR incluyen casos XDR, MDR con resistencia a FQ y MDR con resistencia a ISL. Para elaborar un esquema de TB XDR se debe considerar algunos criterios establecidos. (25)

### **TABLA N 10: Criterios para el establecimiento del esquema individualizado para el tratamiento de la TBXDR**

---

El historial de exposición a fármacos antituberculosos.

---

El detalle completo de todas las resistencias según las PS.

---

La historia de contactos previos y su sensibilidad a los fármacos antituberculosos.

---

El estado clínico actual del paciente y sus comorbilidades.

---

Conocer el historial RAM, abandono y escasa adherencia al tratamiento.

---

Debe tener un núcleo básico que contenga tres fármacos que el paciente no haya tomado antes y que incluyan Bedaquiline, Linezolid, Delamanid, Thioridazina, Clofazimina o Carbapenems (Meropenem e Imipenem/Cilastatina).

---

El núcleo básico puede ser oral que incluye Linezolid,

---

**Norma Técnica MINSA 2013**

## DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES:

### SOCIODEMOGRÁFICOS:

- **Edad:** Tiempo vivido de una persona expresado en años.
- **Sexo:** Características biológicas y fisiológicas que distingue a un hombre y una mujer.
- **Estado Civil:** Hace referencia a la situación de convivencia administrativamente reconocida de las personas en el momento actual.
- **Nivel de educación:** Está determinado por una serie ordenada de programas educativos agrupados en relación a una gradación de las experiencias de aprendizaje, conocimiento, habilidades y competencias que imparte cada uno de estos programas.
- **Ocupación:** Hace referencia a la clase o tipo de trabajo desarrollado, con especificación del puesto de trabajo desempeñado.
- **Procedencia:** Hace referencia al lugar de donde proviene o reside una persona en el momento actual.

### COMORBILIDADES:

- **VIH:** Es un retrovirus que ataca el sistema inmunitario y debilita las defensas del cuerpo dejando vulnerable a las personas a infecciones y otras enfermedades. Si no se controla consigue avanzar a una etapa más avanzada denominada SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), que en ausencia de tratamiento en función de la persona permite el ingreso de enfermedades oportunistas que afectan la salud y presentar manifestaciones de gravedad. (27,28)
- **DIABETES MELLITUS:** La diabetes mellitus es un trastorno metabólico que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Por lo que se caracteriza por presentar una hiperglucemia crónica y trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, que con el tiempo conlleva a daño en órganos y sistemas. (29)
- **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:** Es la pérdida progresiva de la función renal, en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro

de la función renal o filtrado glomerular  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  sin otros signos de enfermedad renal. (30)

- **ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA:** Se considera Enfermedad Hepática Crónica (EHC) al deterioro progresivo de las funciones hepáticas por un periodo mayor de seis meses. La EHC se caracteriza por inflamación, destrucción y regeneración del parénquima hepático de manera continua, que resulta en fibrosis y cirrosis.

La EHC comprende un grupo de etiologías que incluye a las toxinas, abuso prolongado del alcohol, enfermedades autoinmunes, trastornos genéticos y metabólicos. (31)

- **ANEMIA:** Se considera una enfermedad en la que el número de glóbulos rojos o la concentración de hemoglobina se encuentra debajo del valor normal pudiendo afectar el estilo de vida de la persona. Esto se traduce en la presencia de signos y síntomas tales como sueño, fatiga, astenia, hiporexia, mareos, cefaleas y en los niños retardo del crecimiento. Entre las principales causas de la anemia se encuentran las carencias nutricionales como el déficit de Hierro, VitB12, Ácido Fólico y Vitamina A además de hemoglobinopatías y las enfermedades infecciosas. (32,33)

- **INSUFICIENCIA RESPIRATORIA:** Es una complicación clínica que se desarrolla cuando el aparato respiratorio pierde la capacidad de realizar correctamente su función más importante, el intercambio gaseoso. Se determina por una presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) menor de 60 mmHg ventilando aire libre a nivel del mar y/o una presión arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) por encima de 50 mmHg. Por ende, el diagnóstico de esta complicación respiratoria depende únicamente del valor de  $\text{PaO}_2$  y  $\text{PaCO}_2$  en el análisis de gases arteriales (AGA). De acuerdo con la evolución puede ser aguda, crónica o crónica reagudizada, y respecto a valores gasométricos puede ser de tipo I o Hipoxémica sin Hipercapnia y de tipo II o Hipoxémica con Hipercapnia. (23)

- **ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA:** Es una enfermedad pulmonar crónica común, prevenible, no contagiosa y tratable en personas del mundo. Se caracteriza por la presencia de daño en los bronquiolos y por una restricción en el intercambio gaseoso ocasionando estrechez y obstrucción del árbol bronquial. Se presenta principalmente en personas mayores de 40 años, fumadores y exfumadores así también como en personas expuestas al humo de leña y otros gases tóxicos. (34)

- **ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA:** Refiere a un grupo heterogéneo de desórdenes que afectan predominantemente el

parénquima pulmonar con diferencias con respecto a su etiología, pero presentan características clínicas, radiológicas e histopatológicas y clínica similares. Se caracterizan por infiltración celular y material no celular en el parénquima pulmonar que conlleva a un problema pulmonar de tipo restrictivo que impide el intercambio gaseoso. (35)

- **COVID-19:** Es una enfermedad causada por el virus del SARS-COV-2, que se trasmite de persona a persona a través de microgotas o partículas acuosas expulsadas por individuos infectados al momento de hablar, toser o estornudar. Se caracteriza por presentar un cuadro clínico de tipo respiratorio leve a moderado que incluye fiebre, tos seca, cansancio, dolor de garganta, congestión nasal y hasta dificultad para respirar, aunque la mayoría de los casos no requieren tratamiento especial algunas personas desarrollan un nivel grave que requerirá atención médica. Es conocido que personas mayores y con comorbilidades sufren un mayor riesgo de contraer el virus y desarrollar la enfermedad de forma grave. (36)

## INDICADORES CLÍNICOS DE TUBERCULOSIS

### DIAGNÓSTICO ANTERIOR DE TUBERCULOSIS

Hace referencia a cualquier persona que diagnóstico de tuberculosis que cuenta con el antecedente de haber recibido tratamiento antituberculoso por más de 30 días. (25)

Se clasifican como:

**TABLA N 11: Clasificación según antecedente de tratamiento**

#### Clasificación según antecedente de tratamiento

<b>Recaída</b>	Hace referencia a un paciente con diagnóstico de tuberculosis después de haber recibido tratamiento terminado y/o haya sido dado de alta
<b>Abandono recuperado</b>	Hace referencia a un paciente con diagnóstico de tuberculosis que no acudió a recibir tratamiento por más de 30 días seguidos y es catalogado como abandono y aceptado nuevamente para recibir tratamiento.
<b>Fracaso</b>	Paciente con diagnóstico de tuberculosis que inicia un nuevo tratamiento luego de haber sido catalogado como fracaso terapéutico con fármacos de 1era o 2da línea.

Clasificación de la Norma Técnica para la Atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis 2013. MINSA

## **CONTACTO CON PACIENTE CON TUBERCULOSIS**

Hace referencia a cualquier persona que tuvo o tiene contacto con un caso diagnosticado de tuberculosis desde hace 3 meses previos a su diagnóstico. (25)

Los contactos pueden ocurrir por:

1. Personas que viven o vivieron en el mismo domicilio que un paciente con el diagnóstico de tuberculosis.
2. Personas que no viven con un paciente con diagnóstico de tuberculosis pero que frecuentaron los mismos espacios.

## **LOCALIZACIÓN DE LA TUBERCULOSIS**

Hace referencia a los casos de Tuberculosis según la localización donde se desarrolla la enfermedad. (25)

Se clasifica en:

**TABLA N 12: Clasificación según localización de la enfermedad**

<b>Clasificación según la localización de la enfermedad</b>	
<b>Tuberculosis Pulmonar</b>	Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopia cultivo o prueba molecular).
<b>Tuberculosis Extrapulmonar:</b>	Persona a quien se le diagnostica tuberculosis en órganos diferentes a los pulmones. El diagnóstico se basa en un cultivo, prueba molecular positiva, evidencia histopatológica y/o evidencia clínica de enfermedad extrapulmonar activa.

Clasificación de la Norma Técnica para la Atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis 2013.MINSA

## ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Hace referencia al nivel de compromiso del paciente con el diagnóstico de tuberculosis a cumplir con su respectivo tratamiento. (37)

**TABLA N 13: Clasificación según nivel de adherencia**

<b>Clasificación según nivel de adherencia</b>	
Pobre adherencia	Falta de siete o más dosis por mes en el régimen diario o la falta de 4 o más dosis por mes en el régimen interdiario
Adecuada adherencia	Cumplimiento del régimen de tratamiento.

## SENSIBILIDAD AL TRATAMIENTO

Hace referencia a la clasificación de la tuberculosis según su sensibilidad a medicamentos antituberculosos. (25)

**TABLA N 14: Clasificación según sensibilidad al tratamiento**

<b>SEGÚN TIPO DE CASO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
Caso de TB pansensible	Caso en el que se demuestra sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea por pruebas de sensibilidad convencional.
Caso de TB multidrogorresistente (TB MDR)	Caso con resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales
Caso de TB extensamente resistente (TB XDR)	Caso con resistencia segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales.

Clasificación de la Norma Técnica para la Atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis 2013. MINSA

## HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Hace referencia a las lesiones halladas por radiografía a postero-anterior en el momento del diagnóstico, se utilizará la clasificación de la Asociación Nacional de Tuberculosis de EE.UU. (16)

**TABLA N 15: Clasificación según hallazgos radiográficos**

<b>CLASIFICACIÓN SEGÚN LESIONES</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
Mínimas	Sin cavidades y densidad ligera a moderada. Afecta una pequeña parte de uno o ambos pulmones, pero la extensión total independiente de la distribución no debe exceder el volumen del pulmón de un lado que ocupa el espacio por la segunda unión condroesternal y la cuarta vertebra de la columna.
Moderadamente Avanzadas	Localizadas en uno o ambos pulmones y con o sin cavidades., con un diámetro menor de 4 cm y una extensión total que no exceda: a. Lesiones diseminadas de densidad leve o moderada en todo el volumen total del pulmón o el equivalente en ambos. b. Lesiones densas y confluentes limitadas en extensión a un tercio del volumen de un solo pulmón
Muy Avanzadas	Lesiones más extensas que las moderadamente avanzadas.

### **Estado Nutricional**

La relación entre la ingesta y el gasto de energía alimentaria y otros determinantes da como resultado el estado nutricional que brinda la situación de salud actual de una persona en base a su nutrición, régimen alimentario y estilo de vida.

La valoración nutricional antropométrica se clasificará mediante el índice de masa corporal (IMC), a través de la siguiente fórmula:  $IMC = \text{Peso (kg)} / (\text{talla (m)})^2$ , y el resultado será valorado según la clasificación de la tabla correspondiente. (38)

**TABLA N 16: Clasificación nutricional según IMC**

**CLASIFICACIÓN NUTRICIONAL SEGÚN IMC**

Clasificación	IMC
Delgadez grado III	< 16
Delgadez grado II	16 a < 17
Delgadez grado I	17 a < 18,5
<b>Normal</b>	<b>18,5 a &lt; 25</b>
Sobrepeso (Preobeso)	25 a < 30
Obesidad grado I	30 a < 35
Obesidad grado II	35 a < 40
Obesidad grado III	≥ a 40

Fuentes: adaptado de OMS, 1995. *El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Informe del Comité de Expertos de la OMS, Serie de Informes técnicos 854, Ginebra, Suiza.*

WHO, 2000. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Technical Report Series 894, Geneva, Switzerland.*

WHO/FAO, 2003. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation, Technical Report Series 916, Geneva, Switzerland.*

### **Hábitos nocivos**

Hace referencia a un estilo de vida perjudicial para la salud de la persona.

- **Alcoholismo:** Según la DSM IV hace referencia a la presencia de síntomas conductuales y fisiológicos que sugieren la pérdida del control sobre el consumo y la persistencia de beber alcohol a pesar de las posibles secuelas.
- **Tabaquismo:** Se refiere al consumo de nicotina contenida en el tabaco que es altamente adictivo y representa uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y respiratorias.
- **Drogadicción:** Se refiere a una enfermedad crónica donde la persona tiene la necesidad de búsqueda y consumo compulsivo de alguna droga aun conociendo las consecuencias y las posibles secuelas en el cerebro, los cuales pueden ser duraderos.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **HIPÓTESIS GENERAL:**

Existen comorbilidades asociadas con la mortalidad en pacientes con tuberculosis del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2012-2021

#### **HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:**

1. Existe asociación entre el VIH y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.
2. Existe asociación entre la Diabetes Mellitus y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.
3. Existe asociación entre la COVID-19 y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis
4. Existe asociación entre otras comorbilidades y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.
5. Existe asociación de otros factores y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis

### **3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN**

#### **TIPOS DE VARIABLES**

##### **VARIABLE DEPENDIENTE**

- Mortalidad en pacientes con Tuberculosis

##### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

###### **Sociodemográficos:**

- Edad
- Sexo
- Estado Civil
- Nivel de educación
- Ocupación
- Procedencia

### **Comorbilidades**

- VIH
- Diabetes Mellitus
- Enfermedad Renal Crónica
- Enfermedad Hepática Crónica
- Anemia
- Insuficiencia Respiratoria
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusas
- COVID-19

### **Indicadores clínicos de Tuberculosis**

- Diagnostico anterior de tuberculosis
- Contacto de Tuberculosis
- Localización de la Tuberculosis
- Adherencia al tratamiento
- Sensibilidad al tratamiento
- Hallazgos radiográficos al diagnóstico

### **Estado Nutricional según IMC**

- Delgadez
- Normal
- Sobrepeso y Obesidad

### **Hábitos nocivos**

- Alcohol
- Tabaco
- Drogas

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

El tipo de estudio a realizar es de tipo observacional, retrospectivo, analítico de tipo casos y controles.

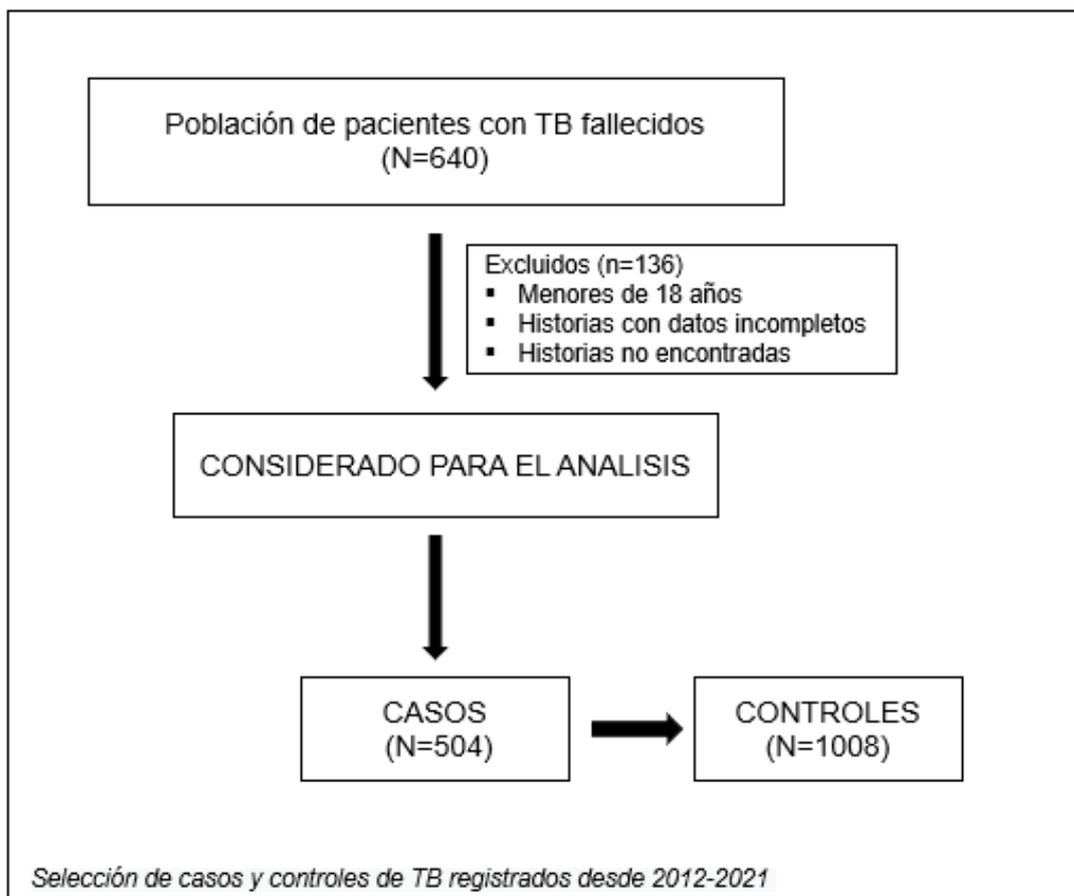
- Observacional, no se intervendrá a la población en estudio, no habrá manipulación de las variables.
- Cuantitativo, porque se utilizará datos recogidos de una ficha de recolección de datos, los cuales se analizarán con métodos estadísticos para poder identificar las posibles relaciones entre las variables.
- Retrospectivo, por cuanto se realizará una recolección de datos a partir de la revisión de historias clínicas pertenecientes a pacientes con el diagnóstico de tuberculosis los cuales fueron diagnosticados en un periodo establecido, en el pasado.
- Analítico, porque se analizará la relación que existe entre las variables que en el presente estudio son los factores socioculturales, comorbilidades, controles, hábitos nocivos asociadas a mortalidad en pacientes con el diagnóstico de tuberculosis.
- Casos y controles, ya que se estudiarán casos de pacientes hospitalizados con tuberculosis que fallecieron y pacientes hospitalizados con tuberculosis que no fallecieron, para de esa manera determinar si existe alguna relación de asociación entre la exposición a dichos factores y la enfermedad en la población de estudio.

### **4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población son todos los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de tuberculosis del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2012 al 2021.

Entre 2012 y 2021, hubo registrado 640 pacientes con TB fallecidos. De estos 504 fueron identificados como casos ya que cumplían con los criterios de inclusión de nuestro estudio. Se excluyeron un total de 136 pacientes con tuberculosis que eran menores de 18 años, contaban con una historia clínica incompleto o la historia clínica no fue encontrada en el centro de archivo.

**GRÁFICO N 1:** Esquema de selección de casos y controles



### 4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Casos:** Pacientes hospitalizados con el diagnóstico de tuberculosis que hayan fallecido durante el período 2012-2021.
- **Controles:** Pacientes hospitalizados con el diagnóstico de tuberculosis que no hayan fallecido durante el periodo 2012-2021
- Pacientes que cuenten con un buen llenado de Historia Clínica.
- Pacientes mayores de 18 años

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historias clínicas incompletas.
- Pacientes cuyas historias clínicas no fueron encontradas.

#### **4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

Ver Anexo N 9

#### **4.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La técnica que se utilizará para recolectar los datos de las historias clínicas es la documentación y se utilizará como instrumento una ficha de recolección de datos, donde se recopilará información sobre los pacientes que se encuentren hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo, de acuerdo a los objetivos planteados, y a los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados previamente.

#### **RECOLECCIÓN DE DATOS**

La recolección de datos se realizará mediante el uso de una ficha de recolección de datos elaborada a partir de los objetivos de estudio.

La ficha de recolección cuenta con 6 partes divididas en:

1. Factores Sociodemográficos: Edad, Sexo, Estado Civil, Nivel de Instrucción, Procedencia y Ocupación
2. Comorbilidades: VIH, DM, Enfermedad Renal Crónica, Enfermedad Hepática Crónica, EPOC, EPID.
3. Factores Clínicos de TBC: Diagnóstico previo de TBC, Contacto TBC, Localización de la TBC, Adherencia al tratamiento, Sensibilidad al tratamiento, Hallazgos radiográficos
4. Hábitos Nocivos: Alcohol, Tabaco, Drogas
5. Estado nutricional
6. Mortalidad: Defunción

Los datos obtenidos en el punto 1 de Información General se considerarán:

- Edad, el valor de 0 si es  $\geq 50$  años y el valor de 1 si es menor de 50 años.
- Sexo, el valor de 0 si es masculino y el valor de 1 si es femenino.
- Estado civil, el valor de 0 si no tiene pareja y el valor de 1 si tiene pareja.
- Nivel de Instrucción, el valor de 0 si cuenta con estudios superiores y el valor de 1 si no cuenta con estudios superiores.
- Procedencia, el valor de 0 si proviene de zona rural y 1 si es de zona urbana.
- Ocupación, el valor de 0 si es empleado y 1 si es desempleado.

Los datos obtenidos en los puntos 2,3,4,6 tendrán una asignación del valor de 0, si los datos son afirmativos y el valor de 1 si los datos son negativos, excepto en el punto 3, en la adherencia al tratamiento, donde se considerará como valor 0 a una mala adherencia al tratamiento y valor 1 a una buena adherencia al tratamiento, en la sensibilidad al tratamiento donde se considerará como valor 0 si es resistente al tratamiento antituberculoso y valor 1 si es sensible al tratamiento antituberculoso, en los hallazgos radiográficos donde se considerará como valor 0 a lesiones mínimas o moderadamente avanzadas y valor 1 a lesiones muy avanzadas.

Los datos obtenidos del punto 5 se considerarán:

- Estado nutricional, el valor de 1 si presenta delgadez, 2 si tiene un estado nutricional normal y 3 si presenta sobrepeso y obesidad.

#### **4.6 PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS**

Los datos recogidos se almacenarán en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, donde se incluyeron criterios de validación para evitar posibles errores de digitación. El procesamiento, recodificación y validación, así como el análisis estadístico se realizará en el programa Stata/MP 16.0.

Inicialmente se llevó a cabo el control de calidad de los datos, buscando identificar y/o corregir valores atípicos, vacíos o no coherentes, contrastándolos contra las fichas de recolección de datos, la historia clínica o con las definiciones teóricas.

La variable cuantitativa como es la edad se analizará a través del cálculo de medidas de tendencia central, como la media o mediana, y medidas de dispersión, como la desviación estándar. Para las variables cualitativas se construirán tablas de frecuencias y porcentajes.

Para evaluar la asociación entre variables cualitativas o categóricas, se utilizará el Chi cuadrado. Como medida para evaluar la asociación de mortalidad se utilizará el Odds ratio crudo (OR) realizando el análisis bivariado usando regresión logística en Stata/MP 16.0 y su respectivo intervalo de confianza.

Finalmente, se calcularán los OR ajustados con las variables que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado, a través de un modelo de regresión logística binaria.

Para el análisis inferencial se utilizará un nivel de confianza de 95%, el mismo utilizado en el cálculo del tamaño de la muestra.

#### **4.7 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente estudio será aprobado por el comité de ética del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma.

Todos los procedimientos que se realizarán en este estudio preservarán la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación. Se garantizará la confidencialidad de los datos obtenidos, estos serán anónimos. El consentimiento informado no será necesario, ya que se obtendrán los datos a través de las historias clínicas.

Se pidió permiso al Hospital Dos de Mayo y al jefe de servicio para la recolección de la información por historias clínicas para su posterior digitación y tabulación en la base de datos creada para organizarla y posteriormente analizarla.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 RESULTADOS:

**TABLA N 17: FRECUENCIAS CORRESPONDIENTES A LA DISTRIBUCIÓN EN VARIABLES CATEGÓRICAS**

<i>Características</i>	<i>Categorías</i>	<b>Casos (%) (n = 504)</b>	<b>Controles (%) (n = 1008)</b>
<i>Edad Numérica</i>	Media	50.17 ± 18.90	42.80 ± 18.36
	Mediana	48 (34, 64)	39 (27, 56)
<i>Edad Categórica</i>	Edad ≥ 50 Años	243 (48.2)	328 (32.5)
	Edad < 50 Años	261 (51.8)	680 (67.5)
<i>Sexo</i>	Masculino	364 (72.2)	715 (70.9)
	Femenino	140 (27.8)	293 (29.1)
<i>Estado Civil</i>	Sin Pareja	325 (64.5)	560 (55.6)
	Con Pareja	179 (35.5)	448 (44.4)
<i>Grado de Instrucción</i>	Sin Estudios Superiores	448 (88.9)	808 (80.2)
	Con Estudios Superiores	56 (11.1)	200 (19.8)
<i>Procedencia</i>	Rural	51 (10.1)	94 (9.3)
	Urbana	453 (89.9)	914 (90.7)
<i>Ocupación</i>	Desempleado	295 (58.5)	523 (51.9)
	Empleado	209 (41.5)	485 (48.1)
<i>VIH</i>	Con VIH	197 (39.1)	255 (25.3)
	Sin VIH	307 (60.9)	753 (74.7)
<i>DM</i>	Con DM	90 (17.9)	115 (11.4)
	Sin DM	414 (82.1)	893 (88.6)
<i>ERC</i>	Con ERC	57 (11.3)	25 (2.5)
	Sin ERC	447 (88.7)	983 (97.5)
<i>EHC</i>	Con EHC	67 (13.3)	18 (1.8)
	Sin EHC	437 (86.7)	990 (98.2)
<i>Anemia</i>	Con Anemia	438 (86.9)	358 (35.5)
	Sin Anemia	66 (13.1)	650 (64.5)
<i>EPOC</i>	Con EPOC	6 (1.2)	15 (1.5)
	Sin EPOC	498 (98.8)	993 (98.5)
<i>EPID</i>	Con EPID	45 (8.9)	15 (1.5)
	Sin EPID	459 (91.1)	993 (98.5)
<i>IR</i>	Con IR	385 (76.4)	140 (13.9)
	Sin IR	119 (23.6)	868 (86.1)
<i>COVID-19*</i>	Con COVID-19	27 (21.4)	21 (8.3)
	Sin COVID-19	99 (78.6)	231 (91.7)
<i>DATB</i>	Con DATB	190 (37.7)	192 (19.1)
	Sin DATB	314 (62.3)	816 (80.9)
<i>Contacto TB</i>	Con Contacto TB	206 (40.9)	167 (16.6)
	Sin Contacto TB	298 (59.1)	841 (83.4)
<i>Localización TB</i>	Extrapulmonar	267 (53.0)	445 (44.2)
	Pulmonar	237 (47.0)	563 (55.8)
<i>Sensibilidad al tratamiento</i>	Resistente	87 (10.1)	47 (4.7)
	Sensible	417 (89.9)	961 (95.3)
<i>Alcohol</i>	Consume	185 (36.7)	103 (10.2)
	No Consume	319 (63.3)	905 (89.8)
<i>Tabaco</i>	Consume	111 (22.0)	40 (4.0)
	No Consume	393 (78.0)	968 (96.0)
<i>Drogas</i>	Consume	115 (22.8)	90 (8.9)
	No Consume	389 (77.2)	918 (91.1)
<i>Estado Nutricional</i>	Delgadez	290 (57.5)	264 (26.2)
	Normal	191 (37.9)	689 (68.3)
	Sobrepeso y Obesidad	23 (4.6)	55 (5.5)

TB: Tuberculosis, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana, DM: Diabetes mellitus, ERC: Enfermedad renal crónica, EHC: Enfermedad hepática crónica, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa, IR: Insuficiencia respiratoria, DATB: Diagnóstico anterior de tuberculosis.

(\*) La variable COVID-19 fue evaluada solo durante el periodo 2020-2021, con 126 casos y 252 controles.

En el presente estudio, la población total consta de 504 casos y 1008 controles, todos ellos hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2012 - 2021. Sobre las características sociodemográficas, la edad promedio de los casos es de  $50.17 \pm 18.90$  años y una mediana de 48 años (34, 64), la media de los controles es  $42.80 \pm 18.36$  años con una mediana de 39 años (27, 56). La mayoría de los casos son pacientes varones (72.2%), sin pareja (64.5%), sin estudios superiores (88.9%) y desempleados (58.5). El 48.2% y el 10.1% de los casos tienen 50 años o más y proceden de zona rural, respectivamente. Acerca de las comorbilidades, la mayoría de los casos son anémicos (52.7%) y desarrollaron IR (76.4%). En el mismo grupo, los que padecen DM representan el 17.9%, ERC el 11.3%, EHC el 13.3%, EPOC el 1.2% y EPID el 8.9%. Los casos infectados de VIH, COVID - 19 corresponden al 39.1% y 21.4%, respectivamente. En cuanto a las características clínicas de TB, respecto a los casos, el 37.7% tiene DATB, el 40.9% tiene contacto TB, el 53.0% hace TB extrapulmonar y el 10.1% evidencia TB resistente. Sobre los hábitos nocivos y el estado nutricional, en los casos el 36.7% son alcohólicos, el 22.0% son fumadores crónicos y el 22.8% son drogadictos. Los pacientes con delgadez en los casos son el 57.5% y el 4.6% tiene sobrepeso u obesidad.

**TABLA N 18: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS CASOS Y CONTROLES**

2012-2021	MORTALIDAD		TOTAL	OR (IC 95%)	Valor de p
	SI (n=504)	NO (n=1008)			
<b>EDAD NUMÉRICA</b>	48 (34 - 64)	39 (27 - 56)	42 (29 - 60)	1.02 (1.01 - 1.03)	<0.001
<b>EDAD CATEGÓRICA</b>					
50 a. +	243 (42.6%)	328 (57.4%)	571 (37.8%)	1.93 (1.55 - 2.40)	<0.001
Menos de 50 a.	261 (27.7%)	680 (72.3%)	941 (62.2%)	Ref.	Ref.
<b>SEXO</b>					
MASCULINO	364 (33.7%)	715 (66.3%)	1079 (71.4%)	0.93 (0.74 - 1.19)	0.601
FEMENINO	140 (32.3%)	293 (67.7%)	433 (28.6%)	Ref.	Ref.
<b>E. CIVIL</b>					
SIN PAREJA	325 (36.7%)	560 (63.3%)	885 (58.5%)	1.45 (1.16 - 1.81)	0.001
CON PAREJA	179 (28.5%)	448 (71.5%)	627 (41.5%)	Ref.	Ref.
<b>G. INSTRUCCIÓN</b>					
SIN EST. SUP.	448 (35.7%)	808 (64.3%)	1256 (83.1%)	1.98 (1.44 - 2.72)	<0.001
CON EST. SUP.	56 (21.9%)	200 (78.1%)	256 (16.9%)	Ref.	Ref.
<b>PROCEDENCIA</b>					
RURAL	51 (35.2%)	94 (64.8%)	145 (9.6%)	1.09 (0.76 - 1.56)	0.621
URBANO	453 (33.1%)	914 (66.9%)	1367 (90.4%)	Ref.	Ref.
<b>OCUPACIÓN</b>					
DESEMPLEADO	295 (36.1%)	523 (63.9%)	818 (54.1%)	1.30 (1.05 - 1.62)	0.015
EMPLEADO	209 (30.1%)	485 (69.9%)	694 (45.9%)	Ref.	Ref.

\*p<0.05 fue considerado como estadísticamente significativo

Se aprecia que, del total de pacientes la mediana de edad es de 42 (rango 29-60), siendo la mediana de los fallecidos 48 (rango 34-64), y de los que

sobrevivieron 39 (rango 27-56). Observándose una mayor mediana en el grupo de los pacientes fallecidos. (OR = 1.02, p < 0.001, IC 95% [1.01-1.03]).

Se evidencia que, del total de pacientes, el 37.8% (571) tienen 50 o más años, de estos el 42.6% (243) fallecieron y el 62.2% (941 pacientes) tienen menos de 50 años, de estos el 27.7% (261 pacientes) fallecieron (OR = 1.93, p < 0.001, IC 95% [1.55-2.40]).

Se observa que, del total de pacientes, los varones representan el 71.4% (1079), de estos el 33.7% (364) fallecieron y las mujeres representan el 28.6% (433), de estos el 32.3% (140) fallecieron. (OR: 0.93, p = 0.601, IC 95% [0.74-1.19]).

Se puede evidenciar que, del total de pacientes, el 58.5% (885) no tienen pareja, de estos el 36.7% (325) fallecieron y el 41.5% (627) tienen pareja, de estos el 28.5% (179) fallecieron. (OR = 1.45, p = 0.001, IC 95% [1.16-1.81]).

Se puede apreciar que, del total de pacientes, el 83.1% (1256) no contaban con ningún grado de estudio superior, de estos el 35.7% (448) fallecieron y el 16.9% (256) tenían algún grado de estudio superior, de estos el 21.9% (56) fallecieron. (OR = 1.98, p < 0.001, IC 95% [1.44-2.72]).

Se evidencia que, del total de pacientes, el 9.6% (145) proceden de zonas rurales, de estos el 35.2% (51) fallecieron y el 90.4% (1367) proceden de zonas urbanas, de estos el 33.1% (453) fallecieron. (OR: 1.09, p = 0.621, IC 95% [0.76-1.56]).

Se observa que, del total de pacientes, el 54.1% (818) se encontraban desempleados al momento de la hospitalización, de estos el 36.1% (295) fallecieron y el 45.9% (694) contaban con empleo, de estos el 30.1% (209) fallecieron. (OR = 1.30, p = 0.015, IC 95% [1.05-1.62]).

**TABLA N 19: COMORBILIDADES DE LOS CASOS Y CONTROLES**

2012-2021	MORTALIDAD						OR (IC 95%)	Valor de p
	SI (n=504)		NO (n=1008)		TOTAL			
<b>VIH</b>								
CON VIH	197	(43.6%)	255	(56.4%)	452	(29.9%)	1.89 (1.50-2.38)	<0.001
SIN VIH	307	(29.0%)	753	(71.0%)	1060	(70.1%)	Ref.	Ref.
<b>DM</b>								
CON DM	90	(43.9%)	115	(56.1%)	205	(13.6%)	1.69 (1.25 - 2.28)	0.001
SIN DM	414	(31.7%)	893	(68.3%)	1307	(86.4%)	Ref.	Ref.
<b>ERC</b>								
CON ERC	57	(69.5%)	25	(30.5%)	82	(5.4%)	5.01 (3.09 - 8.13)	<0.001
SIN ERC	447	(31.3%)	983	(68.7%)	1430	(94.6%)	Ref.	Ref.
<b>EHC</b>								
CON EHC	67	(78.8%)	18	(21.2%)	85	(5.6%)	8.43 (4.95 - 14.36)	<0.001
SIN EHC	437	(30.6%)	990	(69.4%)	1427	(94.4%)	Ref.	Ref.
<b>ANEMIA</b>								
CON ANEMIA	438	(55.0%)	358	(45.0%)	796	(52.7%)	12.05 (9.02 - 16.09)	<0.001
SIN ANEMIA	66	(9.2%)	650	(90.8%)	716	(47.3%)	Ref.	Ref.

<b>EPOC</b>									
CON EPOC	6	(28.6%)	15	(71.4%)	21	(1.4%)	0.80	(0.31 – 2.07)	0.642
SIN EPOC	498	(33.4%)	993	(66.6%)	1491	(98.6%)	Ref.		Ref.
<b>EPID</b>									
CON EPID	45	(75.0%)	15	(25.0%)	60	(4.0%)	6.49	(3.58 - 11.76)	<0.001
SIN EPID	459	(31.6%)	993	(68.4%)	1452	(96.0%)	Ref.		Ref.
<b>I.RESPIRATORIA</b>									
CON I. R	385	(73.3%)	140	(26.7%)	525	(34.7%)	20.06	(15.28 - 26.34)	<0.001
SIN I. R	119	(12.1%)	868	(87.9%)	987	(65.3%)	Ref.		Ref.

	<b>MORTALIDAD</b>					<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>	
	<b>2020-2021</b>		<b>SI (n=126)</b>	<b>NO (n=252)</b>	<b>TOTAL (n=378)</b>			
<b>COVID-19</b>								
CON COVID-19	27	(56.3%)	21	(43.7%)	48	(12.7%)	3 (1.62 - 5.56)	<0.001
SIN COVID-19	99	(30.0%)	231	(70.0%)	330	(87.3%)	Ref.	Ref.

\*p<0.05 fue considerado como estadísticamente significativo

Se puede apreciar que, del total de pacientes, el 29.9% (452) son VIH (+), de estos el 43.6% (197) fallecieron y el 70.1% (1060) son VIH (-), de estos el 29.0% (307) fallecieron. (OR = 1.89, p < 0.001, IC 95% [1.50-2.38]).

Se observó que, de todos los pacientes, el 13.6% (205) padecen Diabetes Mellitus, de estos el 43.9% (90) fallecieron y el 86.4% (1307) no padecen Diabetes Mellitus, de estos el 31.7% (414) fallecieron. (OR: 1.69, p = 0.001, IC 95% [1.25-2.28]).

Se aprecia que, del total de pacientes, el 5.4% (82) presentaron enfermedad renal crónica, de los cuales el 69.5% (57) fallecieron y el 94.6% (1430) no presentaron esta comorbilidad, de estos el 31.3% (447) fallecieron. (OR: 5.01, p < 0.001, IC 95% [3.09-8.13]).

Se evidencia que, del total de pacientes, el 5.6% (85) presentaron enfermedad hepática crónica, de los cuales el 78.8% (67) fallecieron y el 94.4% (1427) no presentaron esta comorbilidad, de estos el 30.6% (437) fallecieron. (OR: 8.43, p < 0.001, IC 95% [4.95-14.36]).

Se observa que, del total de pacientes, el 52.7% (796) tenían algún grado de anemia durante su hospitalización, de los cuales el 55.0% (438) fallecieron y el 47.3% (716) no cursaron con anemia, de estos el 9.2% (66) fallecieron. (OR: 12.05, p < 0.001, IC 95% [9.02-16.09]).

Se puede apreciar que, del total de pacientes, el 1.4% (21) presentaron enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de estos el 28.6% (6 pacientes) fallecieron y el 98.6% (1491) no presentaron esta comorbilidad, de estos el 33.4% (498) fallecieron. (OR: 0.80, p = 0.642, IC 95% [0.31-2.07]).

Se evidencia que, del total de pacientes, el 4.0% (60 pacientes) presentaron enfermedad pulmonar intersticial difusa, de estos el 75.0% (45) fallecieron y el

96% (1452) no presentaron esta comorbilidad, de estos el 31.6% (459) fallecieron. (OR: 6.49,  $p < 0.001$ , IC 95% [3.58-11.76]).

Se observa que, del total de pacientes, el 34.7% (525) ingresaron con el diagnóstico o desarrollaron durante su hospitalización insuficiencia respiratoria, de estos el 73.3% (385) fallecieron y el 65.3% (987) no fueron diagnosticados en ningún momento de insuficiencia respiratoria, de estos el 12.1% (119) fallecieron. (OR: 20.06,  $p < 0.001$ , IC 95% [15.28-26.34]).

Se puede apreciar que, del total de pacientes, el 12.7% (48) fueron diagnosticados con COVID-19, de estos el 56.3% (27) fallecieron y el 87.3% (330) no fueron diagnosticados con COVID-19, de estos el 30.0% (99) fallecieron. (OR: 3.00,  $p < 0.001$ , IC 95% [1.62-5.56]).

**TABLA N 20: INDICADORES CLÍNICOS DE TUBERCULOSIS DE LOS CASOS Y CONTROLES**

2012-2021	MORTALIDAD				TOTAL	OR (IC 95%)	Valor de p
	SI (n=504)	NO (n=1008)					
<b>DIAGNÓSTICO ANTERIOR TB</b>							
CON DATB	190 (49.7%)	192 (50.3%)	382 (25.3%)		2.58 (2.02 - 3.27)	<0.001	
SIN DATB	314 (27.8%)	816 (72.2%)	1130 (74.7%)		Ref.	Ref.	
<b>CONTACTO TB</b>							
CON CONTACTO	206 (55.2%)	167 (44.8%)	373 (24.7%)		3.48 (2.73 - 4.44)	<0.001	
SIN CONTACTO	298 (26.2%)	841 (73.8%)	1139 (75.3%)		Ref.	Ref.	
<b>LOCALIZACIÓN TB</b>							
EXTRAPULMONAR	267 (37.5%)	445 (62.5%)	712 (47.1%)		1.43 (1.15 - 1.77)	0.001	
PULMONAR	237 (29.6%)	563 (70.4%)	800 (52.9%)		Ref.	Ref.	
<b>SENSIBILIDAD</b>							
RESISTENTE	87 (64.9%)	47 (35.1%)	134 (8.9%)		4.27 (2.94 - 6.19)	<0.001	
SENSIBLE	417 (30.3%)	961 (69.7%)	1378 (91.1%)		Ref.	Ref.	

\* $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo

Se puede apreciar que, del total de pacientes, el 25.3% (382) tienen diagnóstico anterior de tuberculosis, de estos el 49.7% (190) fallecieron y el 74.7% (1130) nunca fueron diagnosticados con tuberculosis, de estos el 27.8% (314 pacientes) fallecieron. (OR: 2.58,  $p < 0.001$ , IC 95% [2.02-3.27])

Se observa que, del total de pacientes, el 24.7% (373) tuvieron contacto con algún paciente con diagnóstico de tuberculosis durante los tres meses previos a su hospitalización, de estos el 55.2% (206 pacientes) fallecieron y el 75.3% (1139) no tuvieron contacto con personas con diagnóstico de tuberculosis en los tres meses previos a su hospitalización, de estos el 26.2% (298) fallecieron. (OR: 3.48,  $p < 0.001$ , IC 95% [2.73-4.44])

Se evidencia que, del total de pacientes, el 47.1% (712) tuvieron tuberculosis extrapulmonar, de estos el 37.5% (267 pacientes) fallecieron y el 52.9% (800)

tuvieron tuberculosis pulmonar, de estos el 29.6% (237) fallecieron. (OR: 1.43, p = 0.001, IC 95% [1.15-1.77])

Se puede apreciar que, del total de pacientes, el 8.9% (134) presentaron tuberculosis resistente, de estos el 64.9% (87) fallecieron y el 91.1% (1378) tuvieron tuberculosis sensible, de estos el 30.3% (417) fallecieron. (OR: 4.27, p < 0.001, IC 95% [2.94-6.19])

**TABLA N 21: HÁBITOS NOCIVOS Y ESTADO NUTRICIONAL DE LOS CASOS Y CONTROLES**

2012-2021	MORTALIDAD						OR (IC 95%)	Valor de p	
	SI (n=504)		NO (n=1008)		TOTAL				
<b>ALCOHOL</b>									
CONSUME	185	(64.2%)	103	(35.8%)	288	(19.1%)	5.10	(3.88 – 6.69)	0.001
NO CONSUME	319	(26.1%)	905	(73.9%)	1224	(80.9%)	Ref.		Ref.
<b>TABACO</b>									
CONSUME	111	(73.5%)	40	(26.5%)	151	(10%)	6.84	(4.67 - 9.99)	<0.001
NO CONSUME	393	(28.9%)	968	(71.1%)	1361	(90%)	Ref.		Ref.
<b>DROGAS</b>									
CONSUME	115	(56.1%)	90	(43.9%)	205	(13.6%)	3.02	(2.23 - 4.07)	<0.001
NO CONSUME	389	(29.8%)	918	(70.2%)	1307	(86.4%)	Ref.		Ref.
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>									
DELGADEZ	290	(52.3%)	264	(47.7%)	554	(36.6%)	3.96	(3.14 – 4.99)	<0.001
NORMAL	191	(21.7%)	689	(78.3%)	880	(58.2%)	Ref.		Ref.
SOBREPESO	23	(29.5%)	55	(70.5%)	78	(5.2%)	1.51	(0.90-2.52)	0.100
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>									
DESNUTRIDO	290	(52.3%)	264	(47.7%)	554	(36.6%)	3.81	(3.05 – 4.78)	<0.001
NO DESNUTRIDO	214	(22.3%)	744	(77.7%)	958	(63.4%)	Ref.		Ref.

\*p<0.05 fue considerado como estadísticamente significativo

Se puede apreciar que, del total de pacientes, el 19.1% (288) indicaron que consumían bebidas alcohólicas de forma frecuente, de estos el 64.2% (185) fallecieron y el 80.9% (1224) no consumían bebidas alcohólicas con frecuencia, de estos el 26.1% (319) fallecieron. (OR: 5.10, p = 0.001, IC 95% [3.88-6.69]).

Se observa que, del total de pacientes, el 10.0% (151) indicaron fumar de forma frecuente, de estos el 73.5% (111) fallecieron y el 90% (1361) nunca han fumado o lo hacían ocasionalmente, de estos el 28.9% (393) fallecieron. (OR: 6.84, p < 0.001, IC 95% [4.67-9.99]).

Se evidencia que, del total de pacientes, el 13.6% (205) indicaron drogarse con frecuencia, de estos el 56.1% (115) fallecieron y el 86.4% (1307) no consumen drogas, de estos el 29.8% (389) fallecieron. (OR: 3.02, p < 0.001, IC 95% [2.23-4.07]).

Se observa que, del total de pacientes, el 36.6% (554) eran desnutridos, de estos el 52.3% (290) fallecieron; el 58.2% (880) tenían un adecuado estado nutricional,

de los cuales el 21.7% (191) fallecieron y el 5.2% (78) tuvieron sobrepeso u obesidad, de estos el 29.5% (23) fallecieron. Se encontró un OR: 3.96,  $p < 0.001$ , IC 95% [3.14-4.99] y un OR: 1.51,  $p = 0.100$ , IC 95% [0.90-2.52] para los pacientes desnutridos y con sobrepeso u obesidad respectivamente con relación a un adecuado estado nutricional.

Se puede apreciar que, del total de pacientes, el 36.6% (554) presentaron desnutrición, de los cuales el 52.3% (290) fallecieron y el 63.4% (958) no tenían desnutrición, de estos el 22.3% (214) fallecieron. (OR: 3.81,  $p < 0.001$ , IC 95% [3.05-4.78]).

**TABLA N 22: ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO PERIODO 2012-2021**

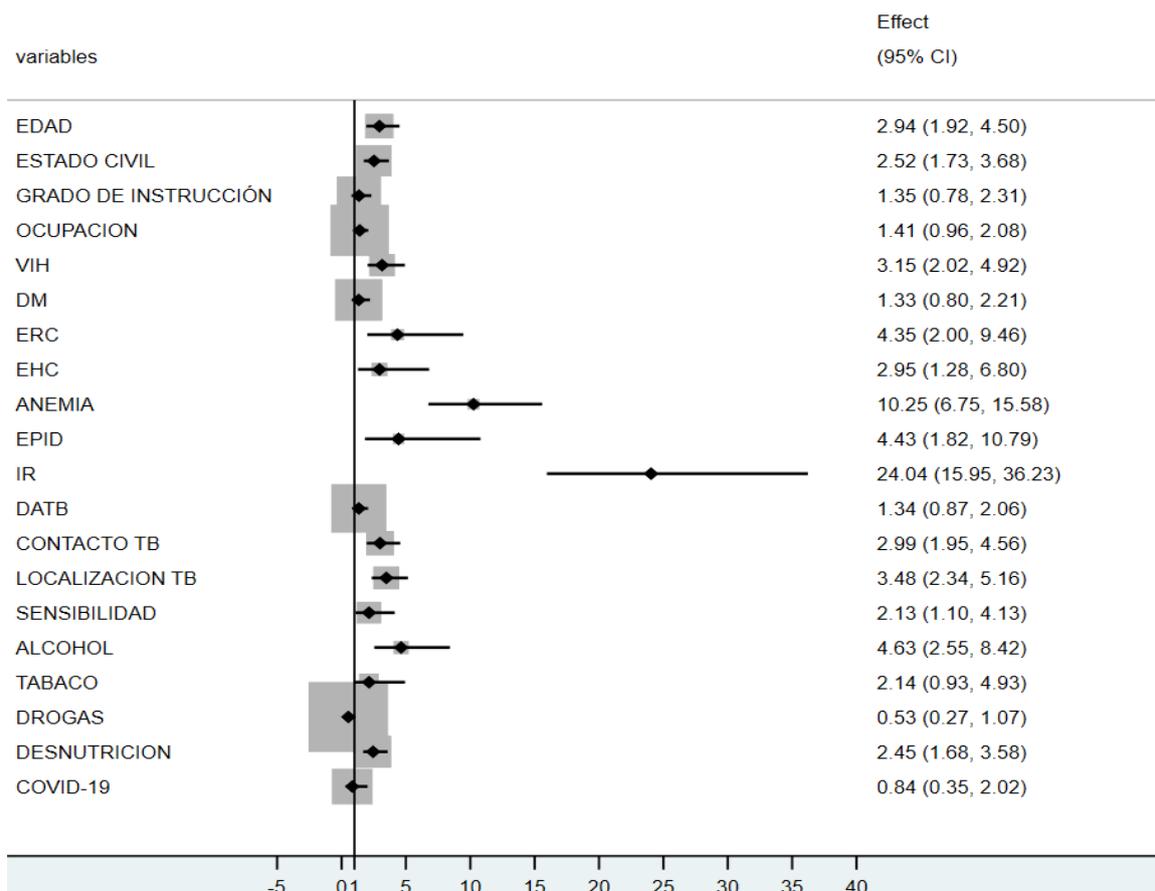
<b>2012-2021</b>	<b>OR (a) (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>EDAD CATEGÓRICA</b>		
Mayor a 50	2.94 (1.92 - 4.50)	<0.001
Menor a 50	Ref.	Ref.
<b>ESTADO CIVIL</b>		
Soltero	2.52 (1.73 - 3.68)	<0.001
Casado	Ref.	Ref.
<b>GRADO DE INSTRUCCIÓN</b>		
Sin estudios T-S	1.35 (0.78 - 2.31)	0.283
Con estudios T-S	Ref.	Ref.
<b>OCUPACIÓN</b>		
Trabaja	1.41 (0.96 - 2.08)	0.083
No Trabaja	Ref.	Ref.
<b>VIH</b>		
Con VIH	3.15 (2.02 - 4.92)	<0.001
Sin VIH	Ref.	Ref.
<b>DM</b>		
Con DM	1.33 (0.80 - 2.21)	0.270
Sin DM	Ref.	Ref.
<b>ERC</b>		
Con ERC	4.35 (2.00 - 9.46)	<0.001
Sin ERC	Ref.	Ref.
<b>EHC</b>		
Con EHC	2.95 (1.28 - 6.80)	0.011
Sin EHC	Ref.	Ref.
<b>ANEMIA</b>		
Con Anemia	10.25 (6.75 - 15.58)	<0.001
Sin Anemia	Ref.	Ref.
<b>EPID</b>		
Con EPID	4.43 (1.82 - 10.79)	0.001
Sin EPID	Ref.	Ref.
<b>IR</b>		
Con IR	24.04 (15.95 - 36.23)	<0.001
Sin IR	Ref.	Ref.
<b>DIAGNÓSTICO ANTERIOR TB</b>		
CON DATB	1.34 (0.87 - 2.06)	0.182
SIN DATB	Ref.	Ref.
<b>CONTACTO TB</b>		
Con Contacto TB	2.99 (1.95 - 4.56)	<0.001
Sin Contacto TB	Ref.	Ref.
<b>LOCALIZACIÓN TB</b>		
Extra-Pulmonar	3.48 (2.34 - 5.16)	<0.001
Pulmonar	Ref.	Ref.
<b>SENSIBILIDAD</b>		

<b>ALCOHOL</b>	Resistente	2.13 (1.10 – 4.13)	0.025
	Sensible	Ref.	Ref.
<b>TABACO</b>	Consume	4.63 (2.55 – 8.42)	<0.001
	No Consume	Ref.	Ref.
<b>DROGAS</b>	Consume	2.14 (0.93 – 4.93)	0.073
	No consume	Ref.	Ref.
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>	Consume	0.53 (0.27 – 1.07)	0.079
	No Consume	Ref.	Ref.
	Desnutrido	2.45 (1.68 – 3.58)	<0.001
	No Desnutrido	Ref.	Ref.

2020-2021	OR (a) (IC 95%)	Valor de p
<b>COVID-19</b>		
Con COVID-19	0.84 (0.35 – 2.02)	0.699
Sin COVID-19	Ref.	Ref.

p<0.05 fue considerado como estadísticamente significativo

## GRÁFICO N 2: GRÁFICO DE BOSQUE DE LOS ODDS RATIO AJUSTADOS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO PERÍODO 2012-2021



VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana, DM: Diabetes Mellitus, ERC: Enfermedad Renal Crónica, EHC: Enfermedad Hepática Crónica, EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa, IR: Insuficiencia Respiratoria, DATB: Diagnostico anterior de TB, TB: Tuberculosis.

Según los resultados obtenidos del análisis multivariado se puede observar que, tener 50 años o más (OR: 2.94 [1.92-4.50],  $p < 0.001$ ), no tener pareja (OR: 2.52 [1.73-3.68],  $p < 0.001$ ), tener VIH (OR: 3.15 [2.02-4.92],  $p < 0.001$ ), enfermedad renal crónica (OR: 4.35 [2.00-9.46],  $p < 0.001$ ), enfermedad hepática crónica (OR: 2.95 [1.28-6.80],  $p = 0.011$ ), anemia (OR: 10.25 [6.75-15.58],  $p < 0.001$ ), enfermedad pulmonar intersticial difusa (OR: 4.43 [1.82-10.79],  $p = 0.001$ ), desarrollar Insuficiencia respiratoria (OR: 24.04 [15.95-36.23],  $p < 0.001$ ), tener contacto TB (OR: 2.99 [1.95-4.56],  $p < 0.001$ ), presentar TB extrapulmonar (OR: 3.48 [2.34-5.16],  $p < 0.001$ ), tener TB resistente (OR: 2.13 [1.10-4.13],  $p = 0.025$ ), ser alcohólico (OR: 4.63 [2.55-8.42],  $p < 0.001$ ) y ser desnutrido (OR: 2.45 [1.68-3.58],  $p < 0.001$ ), son factores de riesgo independientes de nuestro estudio.

Por otro lado, no tener estudios superiores ( $p = 0.283$ ), estar desempleado ( $p = 0.083$ ), padecer diabetes mellitus ( $p = 0.270$ ), tener COVID-19 ( $p = 0.699$ ), un diagnóstico anterior de TB ( $p = 0.182$ ), ser fumador crónico ( $p = 0.073$ ) y ser drogadicto ( $0.079$ ), no mostraron ser factores de riesgo significativos para el estudio.

## 5.2 DISCUSIÓN

La Tuberculosis fue por mucho tiempo la primera causa de muerte por agente infeccioso en el mundo, hasta que, en abril del 2020, la COVID-19 se convirtió en la enfermedad infecciosa con más muertes a nivel mundial. (2) En Latinoamérica sigue siendo un problema de salud pública, cuya incidencia disminuye lentamente y las tasas de resistencia son cada vez mayores, por lo que se considera una crisis de gran prioridad. En el Perú, la lucha contra la Tuberculosis es de interés nacional y una política de estado, por lo que el diagnóstico y tratamiento es gratuito en todas las instituciones de salud públicas del país. En nuestro país, la tuberculosis es la quinta causa de muerte, afectando principalmente a los sectores más pobres del país. (39)

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo determinar las principales comorbilidades asociadas a una mayor mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis hospitalizados en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período 2012-2021, además de otros factores de riesgo documentados en estudios anteriores. Con base en los hallazgos encontrados, sugerimos aceptar la hipótesis general, donde se establece que la mortalidad de los pacientes con Tuberculosis depende de la presencia de comorbilidades y otros factores de riesgo considerados en la realización del presente proyecto de investigación.

En el presente estudio encontramos diferencias en las medias y medianas de edad entre los pacientes fallecidos y los que sobrevivieron, observándose una asociación significativa en el análisis bivariado en los pacientes de mayor edad con la mortalidad. Este resultado coincide con el estudio realizado por Wu Y. y

cols., en donde encontró una mediana de edad del total de sus pacientes de 35 años (29, 46) y una asociación con significancia estadística en su análisis multivariado entre los pacientes que tenían más edad y la mortalidad. Tomamos como referencia la edad promedio del total de nuestros pacientes para dividirlos en dos grupos, siendo el punto divisorio 50 años, observándose una asociación significativa entre los pacientes de 50 años o más y la mortalidad en el análisis multivariado. Esto coincide con el estudio realizado por Kizito E. y cols, en donde se encontró una asociación estadística significativa en el análisis multivariado entre los pacientes mayores de 50 años y la mortalidad. (12) En contraste, el estudio de Zerbini E. y cols, no mostró una asociación estadística significativa con asociación a los pacientes mayores de 50 años y la mortalidad en su análisis multivariado. De la misma manera, el estudio realizado por Álvarez K. al igual que los resultados de Nembot F. y cols, no mostraron significancia estadística que asocie a los pacientes mayores de 40 años con la mortalidad.(10,13,20) Este incremento en la mortalidad podría explicarse por algunos factores ya documentados, entre ellos, el mayor número de comorbilidades, la inmunosenescencia y la susceptibilidad a desarrollar formas más severas de la enfermedad. (40)

Respecto a vivir con o sin pareja, los resultados reflejan una asociación significativa entre los pacientes que viven sin pareja y la mortalidad en el análisis multivariado. Este resultado contrasta con el estudio de Deribe K. y cols, que muestra en su análisis multivariado que no existe significancia estadística entre el vivir con o sin pareja y la mortalidad. Esto también se observa en el estudio de Zerbini E. y cols, así como en el estudio de Alvarez K., cuyos resultados no mostraron significancia estadística desde el análisis bivariado entre el vivir con o sin pareja y la mortalidad.(10,15,20) La diferencia de nuestros resultados con los otros estudios podría explicarse por el tipo de muestra, ya que en el estudio de Deribe K. y cols, todos los pacientes son coinfectados TB-VIH, por otro lado, el tamaño de muestra podría estar relacionado, ya que los otros estudios poseen una población total significativamente menor a la nuestra.(15)

Sobre el grado de instrucción, los resultados muestran en el análisis bivariado una asociación significativa entre no tener estudios superiores y la mortalidad, pero al someter la variable al análisis multivariado, perdió su significancia estadística. Esto coincide con el estudio de Avoi R. y cols, que muestra significancia estadística solo en el análisis bivariado, del mismo modo, el estudio de Álvarez K., solo fue significativo en el análisis bivariado.(14) En contraste, en el estudio de Kizito E. y cols, al igual que en el estudio de Altamirano G., se pudo observar una asociación estadística significativa en el análisis multivariado. (12,22) Esta diferencia en los resultados con los estudios anteriores podría explicarse por el tipo de muestra, ya que trabajaron solo con pacientes TB-MDR, y como sabemos, esto implica de base un mayor riesgo de mortalidad. (41) También por el tamaño de muestra y el periodo de tiempo estudiado, que fueron

menores en comparación con el presente estudio, lo que podría brindar estimaciones más confiables a nuestros resultados. (12,22)

Respecto a la ocupación, en los resultados de nuestro estudio se puede observar una asociación significativa entre el desempleo y la mortalidad solo en el análisis bivariado. Esto coincide con el estudio de Avoi R. y cols, cuyos resultados fueron significativos solo en el análisis bivariado.(14) Por el contrario, los resultados obtenidos por Deribe K. y cols, si mostraron asociación estadística significativa en el análisis multivariado. (15) Este contraste podría explicarse por el tipo de muestra, ya que todos sus pacientes eran coinfectados TB-VIH, lo que implica de base un mayor riesgo de mortalidad. (11) Además, en comparación con nuestro estudio, su tamaño de muestra y el periodo de tiempo estudiado son menores, lo que podría dar mayor confiabilidad a nuestros resultados. (15)

Los resultados de nuestro estudio muestran que existe significancia estadística entre ser VIH (+) y la mortalidad por TB en el análisis multivariado. Este resultado se apoya en varios estudios como el de Kizito E. y cols, Nembot F. y cols, Moosazadeh M. y cols, Avoi R. y cols, Álvarez K., Altamirano G., Arone F., que demuestran una asociación estadística significativa en el análisis multivariado entre los pacientes coinfectados TB-VIH y la mortalidad.(11–14,20–22) Esta asociación con la mortalidad puede explicarse por varios factores bien documentados, como el sinergismo entre el M. Tuberculosis y el VIH, cuya acción conjunta acelera el deterioro del sistema inmune, la posible presencia de otras comorbilidades asociadas, el retraso en el diagnóstico y tratamiento de TB, ya que estos pacientes suelen presentar baciloscopia negativa, también los grados más avanzados de inmunosupresión.(11) Otro factor importante puede ser la suspensión del TARGA al iniciar el tratamiento anti-TB, ya que se conoce la eficacia de la terapia conjunta para disminuir la mortalidad en estos pacientes. (12,13)

Con respecto a la DM, se encontró una asociación significativa con la mortalidad en el análisis bivariado, pero al ser sometido al análisis multivariado perdió su significancia estadística. Esto difiere de otros estudios como Mave V. y cols donde determina que la mortalidad fue mayor en los pacientes que presentan DM, resultados similares se obtuvieron de Altamirano A. y Arone H. donde muestran que existe una asociación significativa entre la DM y la mortalidad en pacientes con TB. Estos resultados podrían explicarse dado que Mave V. y cols, realiza un estudio tipo cohorte prospectivo y evalúan los resultados del tratamiento antituberculoso como el fracaso, la recurrencia y la mortalidad, por otro lado, la población utilizada por Altamirano A. y Arone H. fueron en su totalidad pacientes con TBMDR. (19,21,22)

Con respecto a la ERC, los resultados de nuestro estudio muestran una asociación estadística significativa entre los pacientes que la padecen y la mortalidad por TB. Esto coincide con los resultados obtenidos por Moosazadeh M. y cols junto a los resultados de Aljadani R. y cols, ya que en ambos estudios

se evidenció una significancia estadística entre los pacientes con ERC y la mortalidad. (11,17) La explicación a este incremento en la mortalidad puede deberse a factores que podrían estar actuando de manera conjunta en estos pacientes como la desnutrición y la inmunosupresión asociada con frecuencia a la ERC y la TB; por otro lado, se sabe que los medicamentos anti-TB son nefrotóxicos, lo que amerita ajustar la dosis en estos pacientes, pudiendo disminuir la eficacia del tratamiento. Además, el M. Tuberculoso puede desarrollar Nefritis intersticial y Amiloidosis Renal. (42,43)

En relación a la EHC, los resultados muestran que los pacientes que la padecen tienen una asociación significativa en el análisis multivariado con la mortalidad por TB. Este resultado coincide con el estudio de Aljadani R. y cols, donde encontró significancia estadística en su análisis multivariado entre los pacientes con EHC y la mortalidad por TB. (17) En contraste con nuestro estudio, los resultados obtenidos por Álvarez K. y cols, no mostraron significancia estadística con la mortalidad en el análisis multivariado.(20) Este incremento en la mortalidad podría explicarse por la inmunosupresión asociada a la EHC que conlleva a una mayor incidencia de TB activa y resultados falsos negativos que dificultan el diagnóstico y tratamiento oportuno. Además, la mayoría de los medicamentos anti-TB de primera línea son hepatotóxicos, lo que podría incrementar el daño hepático subyacente. (44)

Respecto a la anemia, los resultados reflejan una asociación estadística significativa en el análisis multivariado entre los pacientes anémicos y la mortalidad por TB. Este resultado coincide con el estudio de Singla R. y cols, cuyos resultados en el análisis multivariado mostraron significancia estadística entre algún grado de anemia y la mortalidad temprana por TB. (16) En contraste, Zerbini E. y cols, Álvarez K. y cols junto al estudio de Kizito E. y cols, evidenciaron que no existe asociación significativa entre el padecer anemia y la mortalidad por TB. (10,12,20) Este incremento en la mortalidad, según nuestros resultados, podría explicarse en parte por la ya documentada inmunosupresión asociada al déficit de hierro. Además, se conoce que el M. tuberculosis estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias que inducen a los macrófagos a secuestrar hierro y a su vez disminuyen la eritropoyesis, esto favorece la replicación bacteriana y reduce la respuesta inmune frente al M. Tuberculoso. (45)

Los resultados de nuestro estudio muestran que existe una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con EPID y la mortalidad por TB. Esto coincide con el estudio de Aljadani R. y cols, cuyo resultado evidencia una asociación significativa en el análisis multivariado entre sus pacientes con comorbilidades respiratorias como la EPID y la mortalidad por TB. (17) En contraste, en el estudio realizado por Álvarez K., la variable EPID no muestra significancia estadística con la mortalidad desde su análisis bivariado.(20) En el presente estudio, durante la recolección de datos, pudimos observar que la gran mayoría de nuestros pacientes con EPID era por fibrosis pulmonar (FP). Existe

documentación sugerente de que la tuberculosis pulmonar (TBP) puede ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de FP, esto debido a que suele producir lesiones fibróticas; además la persistencia de TBP favorece el desarrollo de una mayor cantidad de tejido fibrótico, con lo que podría explicarse el incremento de mortalidad por TBP en pacientes con FP subyacente. (46)

Los resultados obtenidos en la variable insuficiencia respiratoria (IR), muestran una asociación estadística significativa con la mortalidad por TB en el análisis multivariado. Este resultado coincide con el estudio realizado por Singla R. y cols, en donde la variable  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ , es decir una insuficiencia respiratoria tipo II, se asoció significativamente con la mortalidad temprana por TB. (16) Este incremento en la mortalidad podría estar relacionado a la hipoxia y su efecto en el sistema inmune. Se sabe que durante un estado de hipoxia la acción de los macrófagos se ve limitada, disminuyendo su motilidad e invasividad, es decir, se limita notoriamente su capacidad bactericida, favoreciéndose el progreso de la TB. (47)

Sobre el antecedente de TB, los resultados de nuestro estudio reflejan que existe una asociación estadística significativa entre tener un diagnóstico anterior de TB y la mortalidad en el análisis bivariado, pero al someter la variable al análisis multivariado perdió la significancia estadística. Este resultado coincide con el estudio de Singla R. y cols, en donde se puede apreciar que existe significancia estadística solo en el análisis bivariado. (16) En contraste, en el estudio de Wu Y. y cols, la historia de tratamiento previo de TB resultó ser un factor de riesgo independiente. (18) Este contraste, se podría explicar por el tipo de muestra, ya que todos sus pacientes son coinfectados TB-VIH, y de base la asociación de estas dos enfermedades infecciosas y la mayor mortalidad se encuentra bien documentado. (11) Otro factor puede ser el tipo de estudio, ya que es una cohorte retrospectiva. Adicional a esto, el tamaño de su muestra y el periodo de tiempo estudiado, son menores en comparación con el presente trabajo de investigación. Finalmente, estas diferencias podrían brindar mayor confiabilidad a nuestros resultados. (18)

Acerca del contacto positivo de TB, no se encontraron muchos estudios que trabajen con esta variable en asociación con la mortalidad. En nuestros resultados se observa una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad por TB en el análisis multivariado. Este resultado coincide con el estudio realizado por Altamirano G., donde encontró una asociación significativa en el análisis multivariado entre ser contacto positivo de TB y la mortalidad. (22) Esto podría estar relacionado, según la información documentada, a una mayor probabilidad de desarrollar resistencia al tratamiento anti-TB en los pacientes con contacto positivo de TB, convirtiéndose en un factor de riesgo importante para TB MDR, lo que podría finalmente incrementar la mortalidad por TB en asociación a la resistencia al tratamiento. (48)

Con respecto a la localización de la TB, los resultados de nuestro estudio muestran una asociación significativa de la TB extrapulmonar (TBEP) con la mortalidad. Este resultado coincide con el estudio de Nembot F. y cols junto al estudio de Wu Y. y cols, cuyos resultados en el análisis multivariado fueron estadísticamente significativos en asociación a la TBEP y la mortalidad.(13,18) En contraste con nuestro estudio, los resultados obtenidos por Álvarez K., Zerbini E. y cols, Altamirano G, Aljadani R. y cols, no fueron estadísticamente significativos desde el análisis bivariado. (10,17,20,22) Este incremento en la mortalidad por TBEP podría estar asociado a un retraso en el diagnóstico que principalmente se hace por radiografía de tórax. (49) Además se conoce que la carga bacteriana es más alta y el deterioro del sistema inmune es mayor en la TBEP. (50)

Respecto a la sensibilidad al tratamiento, se observa en nuestro estudio una asociación estadística significativa entre la resistencia al tratamiento anti-TB y la mortalidad. Esto coincide con el estudio realizado por Chung D. y cols, junto al estudio de Kliiman K. y cols, en cuyos resultados el análisis multivariado mostró una asociación estadísticamente significativa entre la resistencia al tratamiento anti-TB y la mortalidad. (41,51) Esto contrasta con los resultados obtenidos por Álvarez K., Moosazadeh M. y cols, Avoi R. y cols, junto a Singla R. y cols, en donde no pudieron hallar significancia estadística entre esta variable y la mortalidad desde el análisis bivariado. (11,14,16,20) Este incremento de la mortalidad en nuestro estudio podría explicarse por varios factores bien documentados, entre ellos, el diagnóstico que suele ser tardío dado la demora en los resultados de las pruebas de resistencia bacteriana, una mayor incidencia de fracasos durante el tratamiento de TB resistente, por la toxicidad superior de los fármacos del esquema resistente, por lo que pueden generar reacciones adversas más frecuentes y severas. (41,51)

Los resultados de nuestro estudio revelan que el consumo incrementado de alcohol de manera crónica muestra una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad por TB. Esto coincide con el estudio realizado por Álvarez K., junto al estudio de Altamirano G., en ambos casos los resultados fueron significativos en el análisis multivariado, hallándose una asociación importante entre el alcoholismo y la mortalidad por TB.(20,22) En contraste, en los estudios realizados por Zerbini E. y cols, Wu Y. y cols, Deribe K. y cols, junto con Mave V. y cols, no se encontró significancia estadística entre el alcoholismo y la mortalidad por TB desde el análisis bivariado. (10,15,18,19) Este incremento en la mortalidad podría explicarse por varios factores ya documentados, como la alteración en la absorción y el metabolismo de los fármacos anti-TB que suelen presentar los pacientes alcohólicos, daño hepático subyacente que condiciona un mayor riesgo de toxicidad, se deteriora el sistema inmune, se reduce la eficacia de la isoniazida, se favorece el desarrollo de resistencia, además puede desarrollar trastornos de conducta que dificulten el manejo adecuado. (52,53)

Respecto al estado nutricional, el presente estudio muestra una asociación estadística significativa entre la desnutrición y la mortalidad por TB. Un resultado similar se observa en el estudio de Singla R. y cols, junto a Álvarez K., donde se observa una asociación estadística significativa entre algún grado de desnutrición y la mortalidad por TB, también el estudio de Altamirano G., donde se encontró una asociación significativa entre la desnutrición severa (IMC < 16) y la mortalidad por TB. (16,20,22) En contraste, los estudios de Mave V. y cols, Aljadani R. y cols, junto a Wu Y. y cols no encontraron asociación estadística significativa entre estado nutricional y la mortalidad por TB. (17–19) El incremento de la mortalidad en estos pacientes podría explicarse por algunas razones ya documentadas, se sabe que las personas desnutridas generalmente desarrollan inmunosupresión, también se conoce que la desnutrición puede inhibir la estimulación linfocítica y con ello reducir la liberación de citoquinas como la Th1 que es altamente efectiva en la eliminación de patógenos intracelulares como el M. Tuberculoso, facilitando el incremento de la carga bacteriana y la severidad de la TB. (54)

Con respecto al tabaco y las drogas, los resultados tuvieron significancia estadística durante el análisis bivariado y perdieron significancia durante el multivariado. Diferentes resultados se obtuvieron de estudios realizados por Wu Y. y cols y Altamirano G. que encontraron significancia estadística para el consumo de tabaco. Esto posiblemente se debió a que en ambos estudios contaron con una mayor cantidad de pacientes fumadores con respecto a los no fumadores. No encontramos estudios donde las drogas hayan tenido significancia estadística (18,22).

Acerca de la variable COVID-19, el estudio se realizó durante los años 2020-2021 y requirió el análisis conjunto del resto de variables para esos años específicos, es así que en el análisis bivariado se halló una asociación estadística significativa entre ser positivo para COVID-19 y la mortalidad por TB, pero al someter la variable al análisis multivariado perdió su significancia estadística. Existen pocos estudios realizados acerca de la asociación entre el COVID-19 y la mortalidad por TB. Tadolini M. y cols, junto a Motto y cols, desarrollaron la primera cohorte de pacientes con COVID-19 y TB, en su estudio concluyeron que la tuberculosis podría no ser un factor importante que determine la mortalidad por COVID-19, dado que en su estudio solo contó con siete pacientes que presentaban COVID-19 y TB asociado a otras comorbilidades, no se pudo estimar con certeza la asociación de mortalidad entre el COVID-19 y la TB, por ello se sugiere realizar más estudios similares con un tamaño de muestra superior para poder obtener un resultado más confiable que permita entender mejor esta asociación de mortalidad. (55,56)

### **5.3 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

En el siguiente trabajo de investigación nos encontramos con ciertas limitaciones para el desarrollo de algunas variables del estudio tales como el hallazgo

radiográfico al ingreso, debido a la ausencia de una placa de tórax o algún reporte radiológico en la gran mayoría de historias clínicas motivo por el cual no se pudo trabajar con esa variable. De igual forma, otra variable que no pudimos desarrollar correctamente fue la adherencia al tratamiento, dado que las historias clínicas en su mayoría no contaban con la tarjeta de seguimiento del tratamiento recibido por el paciente en su centro de salud, solo llegando a identificar las dosis recibidas durante la hospitalización. En el caso de la variable COVID-19, no existen muchos estudios que identifiquen correctamente el impacto de la asociación con la tuberculosis, por lo que resultó complicado hacer estimaciones confiables en nuestro estudio que permitan entender a plenitud la asociación de mortalidad entre ambas patologías. Por último, no siempre contamos con el motivo de ingreso de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis al momento de la hospitalización, dato necesario para identificar de manera más precisa las posibles complicaciones del fallecimiento.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1 CONCLUSIONES**

- La comorbilidad del VIH demostró una asociación significativa con la mortalidad en pacientes con tuberculosis.
- La DM como comorbilidad, no mostro asociación estadística significativa con la mortalidad en pacientes con tuberculosis.
- El COVID-19 no mostro asociación significativa en el análisis multivariado lo que determina que no es un factor de riesgo independiente para la mortalidad de los pacientes con tuberculosis.
- Comorbilidades como el ERC, EHC, Anemia, EPID e IR mostraron una asociación estadística significativa con la mortalidad en los pacientes con tuberculosis siendo la IR el mayor factor de riesgo encontrado. El EPOC no mostro significancia estadística.
- Los otros factores como los indicadores de Tuberculosis, el estudio concluye que, el contacto con paciente con TB activa, la tuberculosis extrapulmonar y la resistencia a los fármacos son factores de riesgo independientes para el aumento de la mortalidad en pacientes con tuberculosis, a su vez el tener el diagnóstico anterior de tuberculosis no es un factor de riesgo independiente.
- Además, se concluye que entre los factores sociodemográficos que tienen asociación con una mayor mortalidad son la edad de 50 años o más y no tener pareja y que los factores como el sexo, el grado de instrucción y la procedencia no presentan una asociación con la mortalidad en nuestros pacientes con tuberculosis.
- Dentro de los hábitos nocivos el estudio estableció que el alcohol es un factor de riesgo independiente en el aumento de la mortalidad a diferencia del tabaco y las drogas.
- Concerniente al estado nutricional, se puede concluir que, tener algún grado de desnutrición ha demostrado ser un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad en pacientes con tuberculosis.

## 6.2 RECOMENDACIONES

- Es necesario mantener y ampliar los esfuerzos para un diagnóstico precoz con el fin de asegurar un tratamiento de manera temprana y a su vez evitar nuevos contagios, haciendo énfasis en los pacientes mayores de 50 años y que puedan presentar alguna comorbilidad de riesgo como las que fueron objetivo de este estudio.
- Se debe profundizar en realizar un correcto llenado de la historia clínica con el fin que nos brinde una mayor información del paciente desde sus datos personales e historial médico hasta su estado nutricional para ofrecer un manejo integral y sirva para futuras referencias.
- El estudio mostro que entre los hábitos nocivos frecuentes entre estos pacientes el alcoholismo es un factor de importancia que se debe tener en cuenta y en caso se requiera buscar el apoyo del servicio de psicología o psiquiatría para afrontar el caso de forma más completa.
- Es necesario continuar realizando estudios de investigación que determinen si existe una asociación entre el COVID-19 y los pacientes con tuberculosis que pueda llevar a un aumento en la mortalidad con una población mayor.
- Es recomendable realizar estudios de tipo prospectivo donde se pueda evaluar la adherencia al tratamiento y otras comorbilidades que no han sido objetivo en este proyecto.

## CAPÍTULO VII: RECURSOS Y CRONOGRAMA

### 7.1 RECURSOS Y CRONOGRAMA

#### Recursos humanos y materiales

Recursos Humanos	
1	Tesistas
	Vega Medrano Luis Alfredo Walter Raul Gomez Velasquez Gamarra
Materiales	
1	Material Bibliográfico
2	Material de escritorio
3	Dispositivos electrónicos

#### Fuente de financiamiento

El presente trabajo será autofinanciado.

## CROMOGRAMA

	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO
<b>Elaboración y aprobación del proyecto de investigación</b>						
Revisión bibliográfica y revisión de antecedentes	X					
Elaboración del Marco Teórico	X					
Selección y preparación de Técnicas e Instrumentos	X					
<b>Recolección de la Información</b>						
Solicitud de permisos para el uso de Historias Clínicas		X	X	X		
Búsqueda activa de la información requerida		X	X	X		
Recolección de la información		X	X	X		
<b>Análisis de Datos</b>						
Organización de los datos obtenidos					X	
Procesamiento de datos					X	
<b>Resultados</b>					X	
Análisis e interpretación de resultados						
Interpretación y discusión de los resultados logrados						X
Elaboración de informe final						X
Presentación de informe final						X

**PRESUPUESTO:**

ACTIVIDAD	COSTO UNITARIO	CANTIDAD	COSTO TOTAL
<b>MATERIALES</b>			
Paquete de 500 hojas bond A4 de 80 gramos	15.00	4	60.00
<b>EQUIPAMIENTO</b>			
Lapiceros Faber Castell Trilux 0.35-F	1.00	10	10.00
Lápiz corrector Blanco Punta metálica	2.00	5	10.00
Folder y sobre manila	1.00	50	50.00
CD-R Verbatim 700 MB. Paquete de 20 piezas	50	1	50.00
<b>SERVICIOS</b>			
Impresión de Ficha de datos	1.00	4	4.00
Fotocopias	0.10	1500	150.00
Análisis estadístico	APOYO VOLUNTARIO DE NUESTRO ASESOR		
Internet y computadora	LIBRE ACCESO		
<b>TRANSPORTE</b>			
Pasajes en transporte publico	1.50	200	300.00
<b>SUMA TOTAL</b>			634.00

## CAPÍTULO VIII: BILIOGRAFÍA

### 8.1 BIBLIOGRAFÍA

1. MINSa. MINSa - DPCTB :: Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis [Internet]. Conociendo la TB. [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/Contenido.aspx?op=1>
2. Saunders MJ, Evans CA. COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. *Eur Respir J*. julio de 2020;56(1):2001348.
3. Cardenas-Escalante J, Fernandez-Saucedo J. Impacto de la pandemia por COVID-19 en la tuberculosis en el Perú: ¿nos estamos olvidando de alguien? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. enero de 2022;40(1):46-7.
4. OMS. Tuberculosis [Internet]. Tuberculosis. 2021 [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
5. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020 [Internet]. Pan American Health Organization; 2021 [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>
6. Tuberculosis M de S de PDG de IE en SPD de P y C de. Memoria 2016 - 2020: Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis - DPCTB. Memoria 2016 - 2020: Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis - DPCTB. 2021;109-109.
7. Maguiña Vargas C, Maguiña Vargas C. Reflexiones sobre el COVID-19, el Colegio Médico del Perú y la Salud Pública. *Acta Médica Peruana*. enero de 2020;37(1):8-10.
8. Mitchell C. OPS/OMS | Tuberculosis y COVID-19: lo que el personal de salud y las autoridades deben saber [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2020 [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=15759:tuberculosis-and-covid-19-what-health-workers-and-authorities-need-to-know&Itemid=1926&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15759:tuberculosis-and-covid-19-what-health-workers-and-authorities-need-to-know&Itemid=1926&lang=es)
9. Benites CMS, Lopez CMS, Benites CMS, Lopez CMS. COVID-19 y tuberculosis: El encuentro entre nuevas amenazas y viejas enfermedades. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. enero de 2021;21(1):251-2.
10. Zerbini E, Greco A, Estrada S, Cisneros M, Colombo C, Beltrame S, et al. RISK FACTORS ASSOCIATED WITH TUBERCULOSIS MORTALITY IN ADULTS IN SIX PROVINCES OF ARGENTINA. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(4):267-73.
11. Moosazadeh M, Nezammahalleh A, Movahednia M, Movahednia N, Khanjani N, Afshari M. Predictive factors of death in patients with tuberculosis: a nested case-control study. *Easter Mediterr Health J*. 1 de abril de 2015;21(4):287-92.
12. Kizito E, Musaazi J, Mutesasira K, Twinomugisha F, Namwanje H, Kiyemba T, et al. Risk factors for mortality among patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis in Uganda- a case-control study. *BMC Infect Dis*. 22 de marzo de 2021;21:292.

13. Djouma FN, Noubom M, Ngomba AV, Donfack H, Kouomboua PSM, Saah MAF. Determinants of death among tuberculosis patients in a semi urban diagnostic and treatment centre of Bafoussam, West Cameroon: a retrospective case-control study. *Pan Afr Med J*. 18 de noviembre de 2015;22:253.
14. Avoi R, Liaw YC. Tuberculosis Death Epidemiology and Its Associated Risk Factors in Sabah, Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 16 de septiembre de 2021;18(18):9740.
15. Deribe K, Yami A, Deribew A, Mesfin N, Colebunders R, Van geertruyden JP, et al. Predictors of Mortality among Tuberculosis-HIV-Coinfected Persons in Southwest Ethiopia: A Case–Control Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. mayo de 2015;14(3):269-73.
16. Singla R, Raghu B, Gupta A, Caminero JA, Sethi P, Tayal D, et al. Risk factors for early mortality in patients with pulmonary tuberculosis admitted to the emergency room. *Pulmonology*. 1 de enero de 2021;27(1):35-42.
17. Aljadani R, Ahmed AE, AL-Jahdali H. Tuberculosis mortality and associated factors at King Abdulaziz Medical City Hospital. *BMC Infect Dis*. 16 de mayo de 2019;19:427.
18. Wu Y, Yang Y, Wei H, Jia L, Jiang T, Tian Y, et al. Mortality predictors among patients with HIV-associated pulmonary tuberculosis in Northeast China: A retrospective cohort analysis. *J Med Virol*. agosto de 2021;93(8):4901-7.
19. Mave V, Gaikwad S, Barthwal M, Chandanwale A, Lokhande R, Kadam D, et al. Diabetes Mellitus and Tuberculosis Treatment Outcomes in Pune, India. *Open Forum Infect Dis*. 4 de marzo de 2021;8(4):ofab097.
20. Alvarez Hidalgo KM. Factores asociados a mortalidad por tuberculosis en pacientes hospitalizados; Hospital Regional del Cusco 2014-2019. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco [Internet]. 2020 [citado 1 de julio de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/5353>
21. Arone Huachaca FE. Factores asociados a la mortalidad de pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente hospitalizados en neumología del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo 2014-2015. Universidad Ricardo Palma [Internet]. 2018 [citado 4 de julio de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1237>
22. Altamirano Arauco GMP. Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con Tuberculosis Multidrogo resistente en el Hospital Nacional Dos De Mayo en el periodo 2014 – 2018. Universidad Privada San Juan Bautista [Internet]. 2019 [citado 1 de julio de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/2050>
23. Borstnar CR. Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 19.<sup>a</sup> ed. Barcelona: ELSEVIER; 2020. 2932 p.
24. Kasper DL. *Harrison manual de medicina*. 19.<sup>a</sup> ed. Mexico: McGraw Hill; 2017. 2975 p.
25. Ministerio de Salud. Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima. Perú; 2013. 109 p.
26. Castiñeira Estévez A, López Pedreira MR, Pena Rodríguez MJ, Liñares Iglesias M. Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar. *Med Integr*. 1 de marzo de 2002;39(5):192-206.

27. Mitchell C, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | VIH/SIDA [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2014 [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9573:2019-factsheet-hiv-aids&Itemid=40721&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9573:2019-factsheet-hiv-aids&Itemid=40721&lang=es)
28. Gobierno del Perú. VIH y SIDA [Internet]. [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/16439-vih-y-sida>
29. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. Panorama General. 2021 [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
30. Lorenzo Sellarés V LRD. Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día [Internet]. 2022 [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
31. Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/>
32. Organización Mundial de la Salud. Anemia [Internet]. Sinopsis. [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/anaemia>
33. Ministerio de Salud. Norma técnica – Manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas [Internet]. 2017 [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/280854-norma-tecnica-manejo-terapeutico-y-preventivo-de-la-anemia-en-ninos-adolescentes-mujeres-gestantes-y-puerperas>
34. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Internet]. Panorama General. 2022 [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
35. Rodríguez EA, Castro Madrigal A, Penón Portmann M, Ramírez Cisneros B, Vargas Soto I. Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el ámbito laboral. Medicina Legal de Costa Rica. marzo de 2015;32(1):125-33.
36. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus [Internet]. Panorama General. [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
37. Chang KC, Leung CC, Tam CM. Risk factors for defaulting from anti-tuberculosis treatment under directly observed treatment in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis. diciembre de 2004;8(12):1492-8.
38. Pedraza DF. Estado nutricional como factor y resultado de la seguridad alimentaria y nutricional y sus representaciones en Brasil. Rev salud pública. 2004;6:140-55.
39. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 30 de junio de 2017;34(2):299.

40. Osorio<sup>1</sup> C, Aguilar CD, Gómez<sup>3</sup> F. Mortalidad relacionada con tuberculosis en mayores de 50 años en el departamento de Caldas (Colombia) 2010 a 2017. *Archivos de Medicina (Col)*. 2022;22(1):11-9.
41. Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, Bernabe-Ortiz A. Mortality among MDR-TB Cases: Comparison with Drug-Susceptible Tuberculosis and Associated Factors. *PLoS One*. 19 de marzo de 2015;10(3):e0119332.
42. Carr BZ, Briganti EM, Musemburi J, Jenkin GA, Denholm JT. Effect of chronic kidney disease on all-cause mortality in tuberculosis disease: an Australian cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2 de febrero de 2022;22(1):116.
43. Xiao J, Ge J, Zhang D, Lin X, Wang X, Peng L, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients with Tuberculosis in China: A Retrospective Cohort Study. *Int J Gen Med*. 19 de agosto de 2022;15:6661-9.
44. Mishra S, Taneja S, De A, Muthu V, Verma N, Premkumar M, et al. Tuberculosis in Cirrhosis – A Diagnostic and Management Conundrum. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 1 de marzo de 2022;12(2):278-86.
45. Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett WC, Bosch RJ, Villamor E, et al. Iron Deficiency and Anemia Predict Mortality in Patients with Tuberculosis<sup>123</sup>. *J Nutr*. febrero de 2012;142(2):350-7.
46. Lopez Pesantes VH. Factores de riesgo de Fibrosis Pulmonar en el Hospital La Caleta de Chimbote, 2018. Universidad San Pedro [Internet]. 24 de mayo de 2019 [citado 24 de enero de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.usanpedro.edu.pe//handle/USANPEDRO/10729>
47. Liu Q, Gao J, Luo B, Liu J, Zhang L, Kang W, et al. Prediction model for death in patients with pulmonary tuberculosis accompanied by respiratory failure in ICU: retrospective study. *Annals of Palliative Medicine*. septiembre de 2020;9(5):2731740-2740.
48. Chen V J, Iglesias D M, Chafloque V R, Herrera C L, Quiñones-Tafur M, Aguilar B I, et al. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2013;16-9.
49. Liew SM, Khoo EM, Ho BK, Lee YK, Mimi O, Fazlina MY, et al. Tuberculosis Incidence and Factors Associated With Mortality Among Health Care Workers in Malaysia. *Asia Pac J Public Health*. enero de 2019;31(1):61-71.
50. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival Rate and Risk Factors of Mortality Among HIV/Tuberculosis-Coinfected Patients With and Without Antiretroviral Therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. septiembre de 2006;43(1):42.
51. Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. abril de 2010;14(4):454-63.
52. Weiangkham D, Umnuaypornlert A, Saokaew S, Prommongkol S, Ponmark J. Effect of alcohol consumption on relapse outcomes among tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2022 [citado 24 de enero

de 2023];10. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.962809>

53. Silva DR, Muñoz-Torraco M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol.* abril de 2018;44(2):145-52.
54. Yen YF, Chuang PH, Yen MY, Lin SY, Chuang P, Yuan MJ, et al. Association of Body Mass Index With Tuberculosis Mortality. *Medicine (Baltimore).* 8 de enero de 2016;95(1):e2300.
55. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *European Respiratory Journal [Internet].* 1 de julio de 2020 [citado 25 de enero de 2023];56(1). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2001398>
56. Parker A, Boloko L, Moolla MS, Ebrahim N, Ayele BT, Broadhurst AGB, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 admissions in a population with a high prevalence of HIV and tuberculosis: a multicentre cohort study. *BMC Infect Dis.* 20 de junio de 2022;22(1):559.

## CAPÍTULO IX: ANEXOS

### ANEXO N 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
**Manuel Huamán Guerrero**  
Unidad de Grados y Títulos

---

### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis **“COMORBILIDADES Y SU ASOCIACION CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL 2 DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021”**, que presenta el señor Luis Alfredo Vega Medrano y Walter Raúl Gomez Velasquez Gamarra para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

**En fe de lo cual firman los siguientes docentes:**

---

**Mc Félix Konrad Llanos Tejada**  
**ASESOR DE TESIS**

---

**Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas**  
**DIRECTOR DEL CURSO-TALLER**

**ANEXO N 2 : CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"  
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**



**CONSTANCIA**

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

**Título: "COMORBILIDADES Y SU ASOCIACION CON LA MORTALIDADEN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL 2 DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021".**

Investigadores:

**LUIS ALFREDO VEGA MEDRANO  
WALTER RAUL GOMEZ VELASQUEZ GAMARRA**

Código del Comité: **PG 025 - 2022**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría REVISIÓN EXPEDITA por un período de 1 año.

Exhortamos al investigador (a) la publicación del trabajo de tesis concluído para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 26 de julio del 2022

**Dra. Sonia Indacochea Cáceda**  
Presidente del Comité de Etica de Investigación

## ANEXO N 3: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



### UNIVERSIDAD RICARDO PALMA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Manuel Huamán Guerrero

---

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas

Oficina de Grados y Títulos

Formamos seres para una cultura de paz

### Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Luis Alfredo Vega Medrano y Walter Raul Gomez Velasquez Gamarra, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

---

MC Felix Konrad Llanos Tejada

**ANEXO N 4: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS  
FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA**



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

**53 años**  
1969 2022

**Facultad de Medicina Humana**  
**Manuel Huamán Guerrero**

Oficio Electrónico N° 1477-2022-FMH-D

Lima, 19 de julio de 2022

Señor  
**LUIS ALFREDO VEGA MEDRANO**  
Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis **“COMORBILIDADES Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL 2 DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021”**, con la propuesta e dos autores, desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 14 de julio de 2022.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chico  
Secretaría Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

53 años  
1969 2022

Facultad de Medicina Humana  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio Electrónico N° 1478-2022-FMH-D

Lima, 19 de julio de 2022

Señor

**WALTER RAUL GOMEZ VELASQUEZ GAMARRA**

Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis **“COMORBILIDADES Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL 2 DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021”**, con la propuesta e dos autores, desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 14 de julio de 2022.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chico  
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

# ANEXO N 5: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud

Hospital Nacional Dos de Mayo

« Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Hombres y Mujeres »  
« Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional »  
Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú »

## CARTA N° 239 -2022-DG-HNDM.

Lima, 12 de setiembre 2022

Estudiantes:

**VEGA MEDRANO LUIS ALFREDO**  
**GOMEZ VELASQUEZ GAMARRA WALTER RAUL**

Investigadores Principales

Presente. -

ASUNTO : AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

REF : Registro N°28343 Expediente N°6937-2022

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle de acuerdo al Informe **N°1111-2022-OACDI-HNDM**; existe viabilidad y se **AUTORIZA** la realización del estudio de investigación titulado:

**“COMORBILIDADES Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021”**

Por tanto, el investigador deberá cumplir con el compromiso firmado, mantener comunicación continua sobre el desarrollo del trabajo y remitir una copia del estudio al concluirse.

El presente documento tiene aprobación por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de Nuestra Institución; según la (Evaluación N°053-2022-CEIB-HNDM) el cual entra en vigencia a partir del 25 de agosto 2022 y expira el 25 de agosto 2023.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Sin otro particular, me suscribo de Usted.

Atentamente,



MINISTERIO DE SALUD  
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

Dr. EDUARDO FARFÁN CASTRO  
Director General (e)  
C.M.P. 19905 / R.N.E. 11397

CARTA N°092-OACDI-CARTA N°080-EI-HNDM

EFC/HSV/EFES/Eva

<http://hdosdemayo.gob.pe/portal/>  
[direcciongeneral@hdosdemayo.gob.pe](mailto:direcciongeneral@hdosdemayo.gob.pe)  
[Lima\\_hdosdemayo@hotmail.com](mailto:Lima_hdosdemayo@hotmail.com)

Parque "Historia de la Medicina Peruana"  
s/n alt. Cdra. 13 Av. Grau- Cercado de  
Teléfono: 328-0028 Anexo 3209



**Siempre**  
con el pueblo



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud

Hospital Nacional Dos de Mayo

«Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Hombres y Mujeres»  
«Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional»

**EVALUACIÓN N°053-2022-CEIB-HNDM**

**“COMORBILIDADES Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIDO 2012-2021”**

**Investigador: LUIS ALFREDO VEGA MEDRANO**

El Comité de Ética en Investigación Biomédica concluye que:

1. El Investigador se encuentra calificado para la conducción de la investigación.
2. El Protocolo sigue lineamientos metodológicos y éticos.

Por tanto, el comité expide el presente documento de **APROBACIÓN Y OPINIÓN FAVORABLE** del presente estudio.

Participaron en dicha reunión como integrantes del CEIB:

M.C. Yenia FLORES SANTILLÁN	Presidente
Q.F. Liz REYNA LESCANO	Secretaria
M.C. Alejandra PARHUANA BANDO	Miembro Interno
M.C. Johnny MORZAN DELGADO	Miembro Interno
M.C. Sandra FLORES RIVERA	Miembro Externo
Q.F. Marcela CANCINO SILVA	Miembro Externo
LIC. Sonia CÁCERES FUENTES	Miembro Externo
ABG. Luisa ESCOBAR DELGADO	Miembro Externo
CAP. Alex BALLENA RÍOS	Miembro de la Comunidad
SRA. Carmen CÁCERES TOYAMA	Miembro de la Comunidad

El presente documento tiene vigencia a partir de la fecha y expira el **24 de agosto del 2023**.

El Investigador remitirá al Comité de Ética en Investigación Biomédica un informe final al término del estudio.

Atentamente,

Lima, 25 de agosto 2022



MINISTERIO DE SALUD  
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"  
.....  
M.C. YENIA ESTHER FLORES SANTILLÁN  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN  
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA  
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

YFS/EVA  
Cc. archivo

<http://hdosdemayo.gob.pe/portal/>  
[direcciongeneral@hdosdemayo.gob.pe](mailto:direcciongeneral@hdosdemayo.gob.pe)  
[hdosdemayo@hotmail.com](mailto:hdosdemayo@hotmail.com)

Parque "Historia de la Medicina Peruana"  
s/n alt. cdra. 13 Av. Grau- Cercado de Lima  
Teléfono: 328-0028 Anexo 3209



**Siempre**  
con el pueblo

## ANEXO N 6: ACTA DE APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada “COMORBILIDADES Y SU ASOCIACION CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021”, que presentan los señores Luis Alfredo Vega Medrano y Walter Raul Gomez Velasquez Gamarra para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Jhony De La Cruz Vargas  
PRESIDENTE

Mg. Patricia Rosalía Segura Núñez  
MIEMBRO

Mg. Victor Juan Vera Ponce  
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas  
Director de Tesis

MC. Félix Konrad Llanos Tejada  
Asesor de Tesis

Lima, 31 de enero del 2023

## ANEXO N 7: REPORTE DE ORIGINALIDAD DE TURNITIN

### COMORBILIDADES Y SU ASOCIACION CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL 2 DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

6%

INDICE DE SIMILITUD

7%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL  
ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

1

[repositorio.urp.edu.pe](http://repositorio.urp.edu.pe)

Fuente de Internet

3%

2

[repositorio.unsaac.edu.pe](http://repositorio.unsaac.edu.pe)

Fuente de Internet

2%

3

[www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)

Fuente de Internet

1%

Excluir citas      Activo

Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias < 1%

**ANEXO N 8: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO DE TALLER DE TESIS**



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**MANUEL HUAMÁN GUERRERO**

**VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS**

**CERTIFICADO**

Por el presente se deja constancia que el Sr.

**LUIS ALFREDO VEGA MEDRANO**

Ha cumplido con los requisitos del curso-taller para la Titulación por Tesis durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022 con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis: **“COMORBILIDADES Y SU ASOCIACION CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL 2 DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021”**. Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 19 de julio de 2022.

**DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS**  
Director del Curso Taller de Tesis



**Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano**  
Decano (e)



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS

## CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

**WALTER RAUL GOMEZ VELASQUEZ GAMARRA**

Ha cumplido con los requisitos del curso-taller para la Titulación por Tesis durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022 con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis: **“COMORBILIDADES Y SU ASOCIACION CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL 2 DE MAYO EN EL PERIODO 2012-2021”**. Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 19 de julio de 2022.

**DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS**  
Director del Curso Taller de Tesis



**Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano**  
Decano (e)

## ANEXO N 9: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES		TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Mortalidad en pacientes con Tuberculosis		Dependiente Cualitativa Nominal	Certificado de defunción	1 = si hubo defunción 0 = no hubo defunción
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	EDAD	Independiente Cuantitativa Razón	Edad registrada en la historia clínica según años vividos.	0 = 50 años o más 1 = menor de 50 años
	SEXO	Independiente Cualitativa Nominal	Sexo registrado en la historia clínica	0 = Masculino 1 = Femenino
	Estado Civil	Independiente Cualitativa Nominal	Se clasificará en: Con pareja y sin pareja	0 = Sin pareja 1 = Con pareja
	Grado de Instrucción	Independiente Cualitativa Nominal	Hace referencia al nivel de educación recibida y se clasificará acorde a si cuenta con o sin estudios superiores	0 = Sin estudios superiores 1 = Con estudios superiores
	Procedencia	Independiente Cualitativa Nominal	Se clasifica en: Rural Urbano	0 = Rural 1 = Urbano
	Ocupación	Independiente Cualitativa Nominal	Se Clasifica en: Estudiante, desempleado Empleado y Retirado	0 = Desempleado 1 = Empleado

VARIABLES		TIPO-NATURALEZA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
COMORBILIDADES	Infección por VIH	Independiente Cualitativa Nominal	Diagnóstico de VIH en la historia clínica	VIH: 0 = Si 1 = NO
	Diabetes Mellitus	Independiente Cualitativa Nominal	Diagnóstico de DM2 en la historia clínica	Diabetes Mellitus: 0 = Si 1 = No
	Enfermedad Renal Crónica	Independiente Cualitativa Nominal	Diagnóstico de ERC en la historia clínica	ERC: 0 = Si 1 = No
	Anemia	Independiente Cualitativa Nominal	Diagnóstico de Anemia en la Historia Clínica durante el tratamiento Antituberculoso	Anemia durante el tratamiento anti-TB 0 = Si 1 = No
	Enfermedad Hepática Crónica	Independiente Cualitativa Nominal	Diagnóstico de Enfermedad Hepática Crónica (EHC) durante el tratamiento Antituberculoso.	EHC: 0 = Si 1 = No
	Insuficiencia Respiratoria	Independiente Cualitativa Nominal	Hace referencia a una $PaO_2 < 60$ y $PaCO_2 > 50$ mediante el resultado de AGA	Insuficiencia Respiratoria: 0 = Si 1 = No
	EPOC	Independiente Cualitativa Nominal	Diagnóstico de EPOC en la historia clínica	EPOC 0 = Si 1 = No
	EPID	Independiente Cualitativa Nominal	Diagnóstico de EPID en la historia clínica	EPID 0 = Si 1 = No
	COVID-19	Independiente Cualitativa Nominal	Diagnóstico de COVID-19 en la historia clínica	COVID-19 0 = Si 1 = NO

Variables		Tipo-Naturaleza	Definición Operacional	Unidad de Medida
INDICADORES CLINICOS DE TUBERCULOSIS	Diagnostico anterior de Tuberculosis	Independiente Cualitativa Nominal	Hace referencia a un diagnóstico previo de Tuberculosis que recibió tratamiento completo o incompleto antes del episodio actual.	Diagnóstico previo TB 0 = Si 1 = No
	Contacto de Tuberculosis	Independiente Cualitativa Nominal	Hace referencia al contacto con persona que tiene el diagnóstico de Tuberculosis.	Contacto TB 0 = Si 1 = No
	Localización de la Tuberculosis	Independiente Cualitativa Nominal	Hace referencia a la clasificación según donde se localiza la tuberculosis.	Localización TB 0 = Extrapulmonar 1 = Pulmonar
	Adherencia al tratamiento	Independiente Cualitativa Nominal	Hace referencia a la omisión de siete o más dosis por mes en régimen diario o cuatro o más dosis por mes para el régimen intermitente.	Adherencia al tratamiento. 0 = Mala 1 = Buena
	Sensibilidad al tratamiento	Independiente Cualitativa Nominal	Según la clasificación de sensibilidad a los fármacos antituberculosos: TBC Pansensible, TBC MDR, TBC XDR Se determinará si es sensible o resistente al tratamiento	Sensibilidad a tratamiento: 0 = Resistente al tratamiento 1 = Sensible al tratamiento
	Hallazgos Radiográficos al diagnostico	Independiente Cualitativa Nominal	Según los criterios de la asociación nacional de tuberculosis de USA. Se clasifica como: Lesiones mínimas, moderadamente avanzadas y muy avanzadas	Lesiones radiográficas: 0 = Muy avanzados 1 = Mínimas y Moderadamente avanzadas

VARIABLES		TIPO-NATURALEZA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
HÁBITOS NOCIVOS	Alcoholismo	Independiente Cualitativa Nominal	Se expresa como la presencia o ausencia del consumo de bebidas alcohólicas.	Consume bebidas alcohólicas 0 = Si 1 = No
	Tabaquismo	Independiente Cualitativa Nominal	Se expresa como la presencia o ausencia del consumo o inhalación de nicotina.	Fuma 0 = Si 1 = No
	Drogadicción	Independiente Cualitativa Nominal	Se expresa como la presencia o ausencia del consumo o inhalación de alguna sustancia psicoactiva	Consume drogas 0 = Si 1 = No
NUTRICIONAL	Estado Nutricional	Independiente Cualitativa Nominal	Se determinará y clasificará según el IMC y se tomará los valores de eutrófico y no eutrófico	0 = Delgadez 1 = Normal 2 = Sobrepeso y Obesidad



## ANEXO N 11: VALIDACIÓN DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POR EXPERTOS

### INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

#### I. DATOS GENERALES

- a) Apellidos y Nombres del Experto: Antonio Omar Morales Avalos  
 b) Tipo de Experto: Medico Neumólogo  
 c) Nombre del Instrumento: Ficha de Recolección de Datos  
 d) Autor del Instrumento: Luis Alfredo Vega Medrano  
 Walter Raul Gomez Velasquez Gamarra

#### II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente	Regular	Buena	Muy Buena	Excelente
		10-20%	21-40%	41-60%	61-80%	81-100%
Claridad	El presente cuenta con un lenguaje claro					X
Objetividad	Evita el sesgo y evita inducir respuestas					X
Actualidad	Está de acuerdo a los avances en la teoría sobre..... (variables)					X
Organización	Existe una organización lógica y coherente de los ítems					X
Suficiencia	Comprende aspectos de calidad y cantidad.					X
Intencionalidad	Adecuado para establecer..... (relación a las variables)					X
Consistencia	Está basado en aspectos teóricos y científicos.					X
Coherencia	Entre los índices e indicadores					X
Metodología	La estrategia responde al propósito de investigación..... (tipo de investigación)					X

#### III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD

Es Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

#### IV. PROMEDIO DE VALORIZACIÓN

81-100 %

#### V. LUGAR Y FECHA: Lima, 26 de Julio del 2022

  
 Dr. Antonio Morales Avalos  
 Neumólogo  
 CMP 60773 RNE 33740

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL EXPERTO

DNI N° 45580714

## INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

### I. DATOS GENERALES

- a) Apellidos y Nombres del Experto: Kenneth Grenis Vargas Ponce  
b) Tipo de Experto: Médico Neumólogo  
c) Nombre del Instrumento: Ficha de Recolección de Datos  
d) Autor del Instrumento: Luis Alfredo Vega Medrano  
Walter Raul Gomez Velasquez Gamarra

### II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente	Regular	Buena	Muy Buena	Excelente
		10-20%	21-40%	41-60%	61-80%	81-100%
Claridad	El presente cuenta con un lenguaje claro					X
Objetividad	Evita el sesgo y evita inducir respuestas					X
Actualidad	Está de acuerdo a los avances en la teoría sobre..... (variables)					X
Organización	Existe una organización lógica y coherente de los ítems					X
Suficiencia	Comprende aspectos de calidad y cantidad.					X
Intencionalidad	Adecuado para establecer..... (relación a las variables)					X
Consistencia	Está basado en aspectos teóricos y científicos.					X
Coherencia	Entre los índices e indicadores					X
Metodología	La estrategia responde al propósito de investigación..... (tipo de investigación)					X

### III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD

Es Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

### IV. PROMEDIO DE VALORIZACIÓN

95 %

### V. LUGAR Y FECHA: Lima, 26 de Julio del 2022

  
  
Kenneth Grenis Vargas Ponce  
NEUMOLOGÍA  
CMP. 81760

FIRMA DEL EXPERTO

DNI N° 47704561

## INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

### I. DATOS GENERALES

- a) Apellidos y Nombres del Experto: Renzo Jhesús Villanueva Villegas  
b) Tipo de Experto: Médico Neumólogo  
c) Nombre del Instrumento: Ficha de Recolección de Datos  
d) Autor del Instrumento: Luis Alfredo Vega Medrano  
Walter Raul Gomez Velasquez Gamarra

### II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente	Regular	Buena	Muy Buena	Excelente
		10-20%	21-40%	41-60%	61-80%	81-100%
Claridad	El presente cuenta con un lenguaje claro					X
Objetividad	Evita el sesgo y evita inducir respuestas					X
Actualidad	Está de acuerdo a los avances en la teoría sobre..... (variables)					X
Organización	Existe una organización lógica y coherente de los ítems					X
Suficiencia	Comprende aspectos de calidad y cantidad.					X
Intencionalidad	Adecuado para establecer..... (relación a las variables)					X
Consistencia	Está basado en aspectos teóricos y científicos.					X
Coherencia	Entre los índices e indicadores					X
Metodología	La estrategia responde al propósito de investigación..... (tipo de investigación)					X

### III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD

Es Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

### IV. PROMEDIO DE VALORIZACIÓN

100%

### V. LUGAR Y FECHA: Lima, 26 de Julio del 2022

  
Renzo Villanueva Villegas  
Médico Neumólogo  
FIRMA DEL EXPERTO

DNI N° 70436990

## ANEXO N 12: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES/ POBLACION	INSTRUMENTACION
¿Cuáles son las comorbilidades asociadas a la mortalidad de pacientes con diagnóstico de TBC, hospitalizados en el servicio de Neurología del HN2DM, en el período 201-2021?	<p><b>OBJETIVO GENERAL:</b> Determinar las comorbilidades asociadas a la mortalidad en pacientes con diagnóstico de TB, hospitalizados en el servicio de Neurología del HN2DM, en el período 2012-2021</p> <p><b>OBJETIVOS ESPECIFICOS:</b> *Determinar la asociación entre los Factores sociodemográficos y la mortalidad en pacientes con TB. * Determinar la asociación entre los Factores clínicos de la TB y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis. * Determinar la asociación entre los Hábitos Nocivos y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis. * Determinar la asociación entre el estado nutricional y la mortalidad en pacientes con Tuberculosis.</p>	<p><b>HIPOTESIS GENERAL</b> Existen comorbilidades asociadas a la mortalidad en pacientes con diagnóstico de TB, hospitalizados en el servicio de Neurología del HN2DM, en el período 2012-2021</p> <p><b>HIPOTESIS ESPECIFICAS</b> * Existe asociación entre los Factores Sociodemográficos y la mortalidad en pacientes con TB. * Existe asociación entre los Factores Clínicos de la TB y la mortalidad en pacientes con TB. * Existe asociación entre los Hábitos Nocivos y la mortalidad en pacientes con TB. * Existe asociación entre el Estado Nutricional y la mortalidad en pacientes con TB.</p>	<p><b>VARIABLE DEPENDIENTE</b> -Mortalidad en pacientes con diagnóstico de TBC.</p> <p><b>VARIABLE INDEPENDIENTES</b> Factores Sociodemográficos: * Edad, Sexo, Grado de Instrucción, Estado Civil, Procedencia y Ocupación <b>Factor de Comorbilidad:</b> * VIH, DM, HTA, EPID, EPOC, ERC, EHC, Anemia, Insuficiencia Respiratoria <b>Factores Clínicos de Tuberculosis.</b> • Diagnóstico anterior de TB, Contacto de TB, Localización de la Tuberculosis, Adherencia al tratamiento, Sensibilidad al tratamiento, Hallazgos Radiográficos. <b>Hábitos Nocivos</b> • Tabaco, Alcohol, Drogas <b>Factor Nutricional</b> * Estado Nutricional</p>	<p>Historia clínica en Archivos del HN2DM</p> <p>Ficha de recolección de datos</p> <p>Unidad de medida Número y porcentajes de las frecuencias</p> <p>Procesamiento y análisis de Datos Se elaborará la matriz de recolección de datos de acuerdo a las variables del estudio. La base de datos se realizará en una hoja Excel Office 2010 y se utilizará para el programa estadístico SPSS v22.</p>
			<p><b>POBLACION</b> La población de estudio estará conformada por historias clínicas registradas de pacientes mayores de 18 años del servicio de neurología con el diagnóstico TB.</p>	

## ANEXO N 13: BASE DE DATOS

[https://docs.google.com/spreadsheets/d/1fh5QGYOdRvG89FljA\\_xbyuExUvrrKnDH/edit?usp=share\\_link&oid=100471865630142407265&rtprof=true&sd=true](https://docs.google.com/spreadsheets/d/1fh5QGYOdRvG89FljA_xbyuExUvrrKnDH/edit?usp=share_link&oid=100471865630142407265&rtprof=true&sd=true)