

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**“FACTORES RELACIONADOS A VIH ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
INFECTOLOGÍA EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN
DURANTE EL PERIODO 2015-2018”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR
BACHILLER ROTCIV MAHARBA ARTEAGA VEGA**

**ASESOR
Edwin Castillo Velarde, Phd, MS**

LIMA, PERÚ

2020

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque su amor y su bondad no tienen fin, sin él nada hubiera sido posible.

A mis padres, Carlos y Rosario, porque me han acompañado en cada etapa de mi vida, aconsejándome y esforzándose al máximo para hacer mis sueños posibles.

A mi mejor amiga Rubí, por siempre estar presente para mí: antes, durante y luego del proceso de titulación.

Al equipo de Infectología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, por abrirme las puertas del servicio, incluirme como parte de la familia y siempre estar dispuestos a orientarme en cada duda presentada. Especialmente a mi residente Renzo, por todo el apoyo brindado.

A mi Universidad Ricardo Palma por los años de formación académica.

A Frank, a Diego y a todas las personas que creyeron en la realización de esta tesis.

DEDICATORIA

A mis padres, por el amor que me dan y la paciencia con la que cada día se preocupaban por el desarrollo de la tesis, por creer en mí y en mis expectativas, por ser parte importante de mi vida.

A mi "Yo" del futuro, para que este trabajo sea el inicio en mi vida profesional como egresada y que sirva como base de muchos proyectos que se acoplen a la visión que me estoy trazando.

RESUMEN

Introducción: A pesar de la respuesta que se ha tenido, la epidemia del VIH continúa representando una grave amenaza para la salud pública. La infección VIH/Tuberculosis representa una amenaza que incrementa la morbimortalidad.

Objetivo: Determinar los factores relacionados a VIH asociados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018. **Materiales y métodos:**

Estudio de tipo observacional, analítico de tipo casos y controles. La población está constituida por 162 pacientes VIH positivos, de los cuales componen el grupo de casos (54 pacientes) VIH con diagnóstico de tuberculosis pulmonar dentro del periodo 2015-2018; y el grupo control (108 pacientes) VIH sin tuberculosis pulmonar, que cumplan los criterios de inclusión. La variable dependiente fue tuberculosis pulmonar y las independientes: recuento de CD4, carga viral, inicio previo de antirretrovirales, abandono y cambio de esquema. Se empleó una ficha de recolección de datos y se trabajó en el software de Microsoft Excel 2013 y el paquete bioestadístico IBM SPSS versión 25. **Resultados:**

Dentro de los factores sociodemográficos en los casos se halló que el 81,5% (N=44) de los casos fueron de sexo masculino, con grado de instrucción predominante con estudios de secundaria completos en 64,8% (N=35). La media de edad fue de 41,02, con un valor mínimo y máximo de 18 y 72 respectivamente. Se observaron relaciones significativas con la carga viral e inicio de tratamiento antirretroviral previo en relación a tuberculosis pulmonar (OR=7,49) y (OR=97,6), respectivamente. Ambas con un valor de $p < 0,001$. No se encontraron relaciones para abandono ni cambio de esquema de tratamiento ($p > 0,05$). En relación a CD4 se encontró un OR de 2,8 en el análisis bivariado y un OR de 1,4 en el multivariado. Este último valor con p mayor a 0,05. **Conclusiones:**

De las variables planteadas la carga viral e inicio previo de TARV resultaron ser estadísticamente significativos en la asociación con tuberculosis pulmonar. Sin embargo, no se halló relación con abandono ni cambio de esquema de tratamiento antirretroviral ni recuento de CD4 como variables independientes.

Palabras clave: (DeCS): tuberculosis pulmonar, VIH, coinfección

ABSTRACT

Introduction: Even though there was a big improvement, the HIV epidemic continues being a serious problem in public health. HIV/Tuberculosis infection represents a threat that increases morbidity and mortality.

Objective: To determine the HIV related factors associated with pulmonary tuberculosis in patients of the infectology department at Daniel A. Carrion Hospital during 2015-2018.

Materials and methods: Observational, analytical case-control study. The population is made by 162 HIV patients. The case group is conformed by (54 patients) HIV with pulmonary tuberculosis within 2015-2018; and the control group (108 patients) HIV without pulmonary tuberculosis. Pulmonary tuberculosis was dependent variable and independent ones were CD4 count, viral load, previous use, abandonment and change of antiretroviral treatment. (ART). A data was collected in the Microsoft Excel 2013 software and IBM SPSS version 25.

Results: It was found that 81.5% (N=44) of case group were male and people with complete secondary studies represents 64.8% (N=35). The average age was 41.02, with a minimum and maximum value of 18 and 72 respectively. Significant relation were observed with viral load and previous use of antiretroviral treatment (ART) with pulmonary tuberculosis (OR=7, 49) and (OR=97, 6), respectively. Each one have a value $p < 0,001$. No relation were found for abandonment and change of treatment ($p > 0, 05$). In relation to CD4, it has an OR in 2.8 in the bivariate analysis; however it was 1.4 in the multivariate. This last value has $p > 0, 05$.

Conclusions: Viral load and previous antiretroviral treatment were statistically significant in association with pulmonary tuberculosis. However, no relation was found with abandonment, change of antiretroviral treatment or CD4 as independents variables.

Key words: pulmonary tuberculosis, HIV, coinfection

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
DEDICATORIA.....	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
1.1 Planteamiento del problema	8
1.2 Formulación del problema	11
1.3 Justificación del Estudio.....	11
1.4 Delimitación del problema: Línea de Investigación	12
1.5 Objetivos.....	13
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	15
2.1 Antecedentes de la Investigación	15
2.2 Bases teóricas	18
2.3 Definiciones conceptuales operacionales	28
CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES	30
3.1 Hipótesis: Generales y Específicas	30
3.2 Variables principales de investigación	30
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	32
4.1 Tipo y diseño de investigación	32
4.2 Población y muestra	32
4.3 Operacionalización de variables	35
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	35
4.5 Recolección de datos.....	36

4.6. Técnica de procesamiento y análisis de datos	36
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
5.1. RESULTADOS	37
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	43
5.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	48
CONCLUSIONES.....	49
RECOMENDACIONES	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	56

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), afectando el sistema inmune del organismo infectado. A pesar de la respuesta que se ha tenido tras el acceso creciente a la prevención, diagnóstico y tratamiento, la epidemia sigue siendo una grave amenaza para la salud pública en todos los lugares, aun cuando se trata de una enfermedad infectocontagiosa prevenible.¹

La OMS reporta que para el final del 2018 había aproximadamente 37,9 millones de personas con el VIH. Para ese mismo año, 770 000 personas murieron por causas en relación al virus y esto se atribuye a las deficiencias existentes en los servicios de salud relacionados en esta población. ¹

El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de USA reporta que para el 2017 hubo 38 739 casos de VIH en su país. Además se mantuvo estable la cantidad de nuevos diagnósticos entre el periodo 2012-2016.²

En Latino América y el Caribe, para el año 2015, se estimaba que dos millones de personas estaban viviendo con VIH. Además ese mismo año, 100 000 fueron nuevas infecciones y alrededor de 50 000 muertes a causa del SIDA. Esto se debe a las epidemias concentradas en las poblaciones vulnerables, ya que estos presentan una prevalencia de infección mayor a la población general.³

En Perú, para el año 2015, se reportaron 1.235 casos de pacientes infectados por VIH y más de 5 000 casos de SIDA, con tendencia a progresión. Para el año

2018, CDC-Perú estimó los casos acumulados en junio 2018 en 115,797 casos de VIH y casos SIDA 41,684.^{4, 5}

La ciudad con mayor reporte de casos de infección por VIH es Lima, ya que posee una incidencia que se ha acumulado desde el 2004 hasta el 2015 de 20.778 pacientes código blanco y 10.077 con diagnóstico SIDA y esto sigue en aumento.⁵

El VIH al afectar a las células de defensa del organismo, lleva a la persona afectada a un estado de inmunosupresión, que lo predispone a infecciones oportunistas.

Por ese motivo, en comparación con la población general, los pacientes seropositivos tienen una probabilidad de hasta 50 veces mayor de desarrollar tuberculosis a lo largo de su vida. Es decir, las muertes son más por tuberculosis que por cualquier otra enfermedad oportunista. A su vez, esta inmunosupresión de base es una de las razones de que no se logren alcanzar las metas de control de la tuberculosis en zonas donde la infección por VIH es frecuente.³⁻⁶

Para el 2015, a nivel mundial se estimó una incidencia de 10,4 millones de casos nuevos de tuberculosis, 1.2 millones de ellos eran VIH positivos, y ocasionó la muerte a 1,4 millones de personas en todo el mundo.⁶ Si bien África subsahariana es la región más afectada por la coinfección, la rapidez con que se propaga esta epidemia en otras partes del mundo puede llegar a provocar un aumento de casos de coinfección.¹

En América, en la notificación de tuberculosis del año 2014, el 65% se concentró en cuatro países, Perú fue uno de ellos. Se estimaron 390 000 defunciones por esta coinfección.³

La presentación de tuberculosis en Perú, como infección oportunista en pacientes VIH es de 28% y en pacientes en estadio SIDA puede llegar hasta 50%. Sin tratamiento antirretroviral, se ha observado que cerca de 90% de estos pacientes muere un par de meses luego de haber contraído tuberculosis, y que a pesar de usar tratamiento antirretroviral (TARV), mueren antes que la población general.^{1,5}

Los valores más altos se encuentran en Lima y Callao, ya que concentran el 70% de los casos de coinfección. Desde el primer caso reportado en el Callao hasta el mes de febrero del año 2014, se han notificado 2008 casos de SIDA en la provincia del Callao.^{4,7} de la cual provienen la mayoría de pacientes estudiados en la presente investigación.

VIH/Tuberculosis representa una amenaza que incrementa la morbimortalidad para la población en países en desarrollo. Por ese motivo, las recomendaciones de la OMS están dirigidas a enfrentar estas entidades con un mecanismo de colaboración entre los distintos programas, buscando así, reducir la carga de tuberculosis entre las personas que viven con VIH/sida y la carga de VIH entre los enfermos de tuberculosis.³

El diagnóstico de tuberculosis implica la identificación del agente causal, es decir, la sospecha clínica debe tratar de confirmarse con criterio bacteriológico o radiológico; en primera instancia con la baciloscopia.⁷ Sin embargo, esta presenta una sensibilidad del 70%, por lo que existen muchos casos que no serán diagnosticados por este medio, procediendo a solicitar en su mayoría de veces un cultivo ya sea de esputo directo o inducido, y/o en caso no sea posible, de alguna otra secreción.^{3,8}

El cultivo es una técnica que requiere más compleja, por lo que necesita ser realizada en laboratorios de mayor nivel con condiciones de infraestructura y equipamiento más exigentes y a costos más elevados, que la realidad en el

contexto de nuestro país es una desventaja tanto para la terapéutica oportuna, por el tiempo que requieren, así como recursos a nivel de Estado.^{3, 8}

Se sabe que la condición del paciente seropositivo altera la presentación clínica habitual de tuberculosis pulmonar, debido a la ser asintomática en la mayoría de casos, patrones radiológicos atípicos y/o baciloscopia negativa⁹ lo que lleva al diagnóstico tardío y retraso en el tratamiento antituberculoso.

1.2 Formulación del problema

Se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores relacionados a VIH asociados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes del servicio de Infectología del hospital nacional Daniel A. Carrión durante 2015-2018?

1.3 Justificación del Estudio

Si bien el porcentaje de casos de tuberculosis en pacientes seropositivos se ha reducido gracias al inicio de tratamiento antirretroviral por parte del Ministerio de Salud, sigue siendo considerado como un problema prioritario de salud.¹

La presentación de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar es usualmente atípica tanto clínica como radiológicamente para este tipo de pacientes. Dentro de exámenes con mayor accesibilidad, la identificación del agente microbiológico a través de la baciloscopia tiene una sensibilidad baja.³

No se encontraron estudios del todo validados en relación al diagnóstico de tuberculosis en pacientes VIH usando recursos de atención primaria en la literatura consultada, por lo que se concluye que hasta la fecha no se cuenta con un consenso sobre la definición para el diagnóstico clínico de estos pacientes, sino que depende del criterio de cada uno.⁹

Con todo lo expuesto, se requiere realizar estudios que permitan enfocar el VIH y tuberculosis de manera integral llegando así a la erradicación de ambas entidades. Conocer los factores asociados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes VIH positivos, enfocándose en aquellos relacionados a la enfermedad de base, permite una mayor prevención e intervención en los factores modificables para una reducción de la incidencia.

El hecho de abordar la tuberculosis en esta población resulta importante debido a su frecuencia como enfermedad oportunista, así como la implicancia de la misma en el bienestar completo del afectado, lo que condicionaría a su vez distintos aspectos como no abandono de tratamiento, recaídas y reducir el número de hospitalizaciones, justificando así la relevancia que toma en el contexto actual.³

Por lo tanto, este tema no solo es de interés social sino también económico para el país y la gestión de salud nacional, y se debe considerar que el diagnóstico temprano permitirá desarrollar medidas terapéuticas adecuadas.

Asimismo, no se cuenta con un estudio similar en el lugar de ejecución, por lo que resultaría favorecedor para el servicio de Infectología conocer acerca de los factores de riesgo para seguir implementando acciones frente a la estadística y resultados obtenidos.

1.4 Delimitación del problema: Línea de Investigación

El presente trabajo estudia la asociación entre variables relacionadas a VIH y el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Tiene como lugar de ejecución el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2015-2018.

Se encuentra dentro del problema sanitario de Enfermedades Transmisibles, la cual engloba la sexta prioridad, que va en relación a tuberculosis y la décima prioridad nacional en salud para este periodo, cuyo enfoque es el tema de VIH. Se encuentra en la línea de investigación II, la cual se describe como investigación para el entendimiento de diversas causas o determinantes del problema de salud.

1.5 Objetivos

General

Determinar los factores relacionados a VIH asociados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

Específicos

- Determinar los factores sociodemográficos relacionados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes seropositivos del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.
- Determinar si existe asociación entre recuento de linfocitos CD4 y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.
- Determinar si existe asociación entre carga viral y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

- Determinar si existe asociación entre inicio previo de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.
- Determinar si existe asociación entre abandono de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.
- Determinar si existe asociación entre cambio de esquema TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

Dentro de la literatura revisada en los buscadores científicos, se encontraron 9 artículos que se usaron como base teórica para el presente estudio.

Antecedentes Internacionales

Una investigación llamada *“Prevalence and risk factors associated to tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections in HIV-positive patients in Bogotá”* realizada en Colombia en el año 2018 por los investigadores Beltrán-León & Pérez- Llanos, buscó determinar la prevalencia y los factores asociados a las infecciones por micobacterias en pacientes VIH, para lo cual se estudiaron variables demográficas, sociales y clínicas. Se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre tuberculosis e indicadores de VIH como conteo CD4 ($p=0,003$) y uso de TARV ($p=0,017$).¹⁰

En Chile, un estudio similar, *“Tuberculosis en el paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana”* de Balcells MS. y colaboradores, una cohorte con una población de 281 pacientes seropositivos, con el fin de estimar los factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis. Se encontró que en aquellos pacientes con recuento de CD4 + ≤ 200 células / μl la incidencia de tuberculosis fue mayor ($p = 0,02$). Asimismo, en quienes no usaron de la terapia antirretroviral ($p = 0,001$).¹¹

En Cuba, Alba Verdecia & Tamayo, elaboraron una investigación descriptiva titulada *“Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con coinfección TB/VIH en el hospital sanatorio de Luanda.”* con una muestra de 148 pacientes con diagnóstico de novo de tuberculosis y VIH

en un hospital local, durante los años 2014-2015. Se halló que fiebre, tos y pérdida de peso fueron los síntomas más frecuentes. Además los pacientes presentaron una mediana de 200 cél/mm³ en el recuento de CD4 al momento del diagnóstico. Cabe mencionar que más del 85% desconocía su estado serológico a VIH. Asimismo, se observó un predominio de baciloscopia negativas con 92 casos.⁹

Otro estudio titulado “*Coinfección tuberculosis pulmonar/VIH: asociación entre estado inmunológico y hallazgos radiológicos*” realizado por De la Paz Bermúdez et al, en el mismo país en 2015, usó una población que incluyó a 120 pacientes, de los cuales se obtuvo que aquellos con CD4+ mayor a 200 cél/μL presentaron 1.96 veces mayor oportunidad de presentar Rx de tórax normales, sin embargo no resultó significativamente estadístico. Mientras que aquellos con CD4+ inferior a 200 cél/μL tuvieron 5,70 veces mayor oportunidad de presentar un patrón radiológico primario.¹²

En España, García Ordoñez et al realizaron un estudio con el título de “*Tuberculosis recurrente en pacientes coinfectados por VIH*”, que tomó como población pacientes seropositivos y diagnóstico de tuberculosis con tratamiento completo, durante el periodo 1995-2000. De un total de 223 pacientes con VIH diagnosticados de tuberculosis, el 14,8% de ellos presentaron posterior recurrencia. Se evidenció que aquellos con mayor grado de inmunosupresión tuvieron mayor grado de recurrencia.¹³

En Argentina, Acuña V., realiza un trabajo observacional retrospectivo en el Hospital Intendente Carrasco titulado “*Características de la Tuberculosis en pacientes VIH/SIDA: Reporte de 30 casos*”, buscando describir y analizar las características socioeconómicas, clínicas y radiológicas de la tuberculosis en pacientes seropositivos. Halló que de pacientes estudiados, la tuberculosis pulmonar fue la forma de

presentación más frecuente (60%). Asimismo, esto se asoció con $p < 0,05$, con un recuento de CD4 menor a 200. 53% pacientes presentaron diagnóstico serológico positivo desde hacía menos de 5 años. Además 57% no recibieron TARV previo.¹⁴

Marcelo Penton, J. y Chávez Alfonso, M. realizaron un trabajo analítico de casos y controles, con el nombre *“Factores de riesgo de tuberculosis pulmonar en el departamento noroeste de Haití”* ejecutado en 2007. Se tomó una población de 90 pacientes, se observó que la infección por VIH estuvo presente en 72,2% de personas estudiadas, resultando ser un factor principal de riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar (RR 2, 278), esto está en relación a la importancia del compromiso inmunológico para el desarrollo de esta patología.¹⁵

Antecedentes Nacionales

Otro estudio, en el 2014, Vega Villanueva K. y Cortez Bazán, N. en Lima, realizaron un trabajo titulado *“Patrones radiológicos pulmonares y recuento de linfocitos cd4+ en pacientes VIH positivos coinfectados con tuberculosis pulmonar en HNGAI diagnosticados durante los años 1994-2011”*, donde se encontró que el 73,6% de los pacientes con coinfección presentaba un recuento CD4+ <200 células/mm³. Mientras que aquellos pacientes con mayor predominio de patrón radiológico normal (35,14%) fueron quienes tenían un CD4 mayor, por lo que se puede concluir del estudio es que CD4 es un factor útil para la identificación radiológica en el diagnóstico de tuberculosis, lo cual se ve respaldado por otro estudio mencionado previamente.¹⁶

En Lambayeque, Céspedes y Failoc, realizaron una tesis en el 2017, titulada *“Diferencias clínico, radiológica y Laboratoriales de pacientes con tuberculosis pulmonar según co-infección VIH/sida en Chiclayo, 2013-2016”*. Se realizó un estudio de casos y controles, como es el caso de la

presente investigación y se observó que de 80 pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, de ellos 12 tenían coinfección VIH. Además se halló que la tos fue la manifestación clínica más frecuente, seguida de fiebre persistente y pérdida de peso con 77,51% y 67%, respectivamente. El patrón radiológico más frecuente fue intersticial en 64,84%.¹⁷

2.2 Bases teóricas

VIH

Generalidades

El virus de la inmunodeficiencia humana constituye una gran preocupación desde el punto de vista médico, político y social. Aun cuando se han ampliado los recursos para mejorar las condiciones de vida de los que la padecen y se ha evidenciado con mayor acceso a la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la infección, así como de las enfermedades oportunistas, todavía es considerada como un problema de salud crónico llevadero que está costando vidas conforme pasa el tiempo.¹

Debido a que la cobertura de los servicios de salud ha ido en aumento, para el 2018 se halló que 62% de los adultos y 54% de los niños infectados por el virus, en países subdesarrollados, ya se encontraban recibiendo TARV. Además cerca del 82% de las gestantes y madres durante el periodo de lactancia también recibían tratamiento antirretroviral, permitiendo así no solo preservar su salud sino también la de su hijo.¹

Sin embargo, las metas mundiales propuestas para este año 2020 corren el riesgo de no cumplirse y esto puede ser debido a que no todas las personas pueden acceder a las pruebas de detección del VIH y por ende iniciar esquema de tratamiento de manera oportuna.¹ Por lo tanto, a menor

inmunodeficiencia, mayor será la replicación viral, dejando al paciente expuesto a enfermedades oportunistas y neoplasias.¹⁸

Etiología

El Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, es decir, posee ARN como material genético y luego de infectar a la célula emplea una enzima para convertir el ARN en ADN provisional para poder así multiplicarse. Además esta gran familia puede dividirse a su vez en 3 subfamilias, las cuales pueden diferenciarse desde el punto de vista de acción biológica. El VIH es un lentivirus ya que presenta un periodo de incubación prolongado.^{3,18}

El VIH en los seres humanos es causado por el VIH- tipo1 y tipo 2, que fueron descubiertos en 1983 y 1986, respectivamente. El primero predominante a nivel mundial, mientras que el segundo es se presenta con mayor frecuencia en África occidental. Además este último lo hace con menor frecuencia y con una progresión más lenta a sida.³

En términos generales, el virus está formado por 3 capas: Nucleoide, la más interna que contiene al material genético y la nucleoproteína p24 con las enzimas. Una cápside y una envoltura que deriva de la célula blanco del huésped. En la cubierta se encuentra las glicoproteínas p41 y p120, las cuales se unirán a los receptores y correceptores de la célula afectada para iniciar posteriormente la infección.¹⁹

Vía transmisión

Existen 3 vías principales de transmisión, esta enfermedad se transmite por medio del contacto con sangre o derivados contaminados (lo cual incluye accidentes laborales por punciones accidentales con objetos contaminados). Otra vía es por medio de relaciones sexuales y por vía vertical, es decir, de la madre a su producto.²⁰

De estas vías, la sexual es la más frecuente en Latino América y el Caribe y los patrones predominantes de contagio mediante esta vía pueden variar según países, ya que el riesgo no es el mismo en población heterosexual, bisexual u homosexual. Si bien la transmisión va a depender de las propiedades biológicas del virus, su concentración en el fluido expuesto, también depende del tipo de relación sexual y del grado de susceptibilidad del hospedero. La relación sexual tipo anal es la más riesgosa.^{3, 20}

En algunos países, la transmisión a través del uso de drogas inyectables es todavía importante sobre todo en grandes centros urbanos. El riesgo de contagio por transfusión de sangre y sus derivados es bastante bajo ya que en la actualidad existe tamizaje previo.³

En cuanto a la transmisión vertical esta puede darse en durante el embarazo (35-40%), en el momento del parto (60-75%) o a través de la lactancia materna (10-15%). Actualmente la tasa de VIH por esta vía de transmisión ha disminuido progresivamente debido a las medidas de prevención que se han implementado como TARV para la madre, correcta asistencia al parto por vía cesárea como forma preferencial, contraindicación de lactancia materna y uso de antivirales al recién nacido.²¹

Patogenia y manifestaciones clínicas

El VIH necesita células del huésped para poder reproducirse, por lo que infecta aquellas que poseen antígeno CD4 en su superficie. Dentro de esas células preferentes se encuentran los linfocitos T CD4, quienes son los principales responsables del sistema inmune celular. Asimismo, otros correctores como CCR5 y CXCR4 son necesarios para iniciar el ciclo viral. También afecta a los linfocitos B, quienes son responsables de la inmunidad humoral. Otras células blanco del VIH son los macrófagos, que actúan como reservorios del virus y que ayudan a diseminarlo a otros sistemas.²⁰

Al ingresar a la célula se produce una serie de hechos sucesivos y de no producirse intervención con terapia antiretroviral, estos desencadenan la historia natural de la enfermedad. El VIH activa a una de sus enzimas llamada Transcriptasa reversa para iniciar la transformación de ARN viral a ADN para su introducción al núcleo de la célula huésped, proceso mediado por la Integrasa. Luego de una serie de modificaciones la proteasa finaliza el proceso de ensamble de las nuevas partículas virales que se originaron. La replicación del virus lleva a la muerte celular de los linfocitos CD4, disminuyendo así el recuento de estos de manera progresiva lo que conduce a la inmunosupresión.^{3,20}

Una vez que se establece la infección el virus empieza a replicarse en las células diana más cercanas a donde ingresó, y es por eso que no es detectable en plasma. Luego ingresa al torrente sanguíneo donde se disemina a todos los tejidos linfoides, ya que hay mayor acceso a los linfocitos T CD4, provocando así un brote intenso de la viremia.^{19, 20}

El término SIDA sigue siendo mal empleado en el contexto de esta patología, ya que existen diferentes fases clínicas a lo largo de la infección por el VIH y cada una tiene sus respectivas manifestaciones clínicas.¹⁸

Síndrome retroviral agudo

Dos o 3 semanas luego de la primoinfección se produce el Síndrome retroviral agudo, el cual puede pasar desapercibido ya que solo 30-50% son sintomáticos. Además los síntomas que se presentan son tan poco específicos que pueden confundirse con mononucleosis infecciosa o con un simple proceso gripal. Dentro los síntomas más destacados se encuentra: fiebre, adenopatías, faringitis, astenia, erupción cutánea, y cefalea. Este periodo de sintomatología puede durar hasta 2 o 3 semanas, luego de eso existe una recuperación espontánea produciéndose la

seroconversión, lo que permite la detección del virus debido a la aparición de anticuerpos.^{3,22}

Fase de infección crónica

Sigue un periodo denominado también infección asintomática o fase latente que puede durar de 8 a 10 años. De manera general, el paciente puede estar totalmente libre de síntomas o presentar linfadenopatía generalizada persistente.^{18, 20,22}

A pesar de que mayormente no se evidencia sintomatología, existe replicación del virus lo que lleva al deterioro progresivo del sistema de defensa. El ritmo anual de reducción de CD4 es de 50 células por año, y esta se acelera desde uno a dos años antes de que aparezcan las infecciones oportunistas más graves, definitorias de sida.²²

Fase sintomática de la infección por VIH

Según progresa la enfermedad, se presenta un período entre el portador asintomático y la etapa final de SIDA. Los primeros síntomas o enfermedades oportunistas menores empiezan a surgir. Si bien se evidencia un empeoramiento de la enfermedad en comparación con la fase anterior, los problemas presentados en esta etapa no serán tan graves como el estadio final. La duración de los síntomas depende de factores tanto virales como de respuesta inmunológica del huésped frente a la infección¹⁸

Clínicamente se pueden observar síntomas generales, tales como malestar general, astenia, fiebre prolongada, que se acompaña de diaforesis nocturna y disminución de peso cercana al 10%; además de anemia y/o trombocitopenia; dentro de las manifestaciones respiratorias puede presentarse tos seca persistente. Incluso sintomatología gastrointestinal como diarrea crónica, entre otros.²²

Fase SIDA o estadio final

Esta etapa se caracteriza por la aparición de enfermedades oportunistas y neoplasias raras. En esta etapa los pacientes presentan una inmunodepresión severa, pues tienen con una depleción notable del recuento de linfocito CD4 y esto se debe a la alta replicación viral.

En la actualidad, no solo existen enfermedades indicadoras de sida, sino que también se considera el valor inmunológico, el cual incluye a pacientes con número de células CD4 menor de 200 mm^3 sin necesidad de sintomatología. Además se incluye en el campo clínica el término "debut" SIDA para quienes presentan alguna enfermedad oportunista al momento del diagnóstico o CD4 por debajo de 200 células. Este tipo de pacientes se asocian con un alto índice de mortalidad debido a la pobre respuesta a TARV, síndrome de reconstitución inmune que pueda presentarse y/o a la irreversibilidad de las infecciones oportunistas que tenga en ese momento.^{20,22-23}

Con el fin de ubicar a los pacientes por motivos epidemiológicos, los CDC de EE.UU., realizaron un sistema de clasificación en 1993, y que define el caso de sida.²² la cual aparece en **ANEXO A.4**

Recuento de CD4 y carga viral

Las pruebas de laboratorio solicitadas para apoyar la predicción de la evolución clínica del VIH, así como su respuesta ante el tratamiento antirretroviral son la cuantificación de linfocitos CD4 y la determinación de la carga viral.²⁴ Conocer acerca de la carga viral del paciente seropositivo es fundamental para el manejo.²⁵ El VIH como se comentó previamente al alterar la inmunidad del afectado, se espera encontrar una disminución progresiva y severa del CD4, mientras que elevación de partículas virales circulantes, predominantemente altas aún en fase de latencia. Por lo que la tasa de replicación viral es un reflejo de la tasa de destrucción de los linfocitos T CD4.

Los pacientes que generalmente cursan con carga viral alta y aun con niveles similares de CD4 tienen mayor mortalidad.²⁴

El valor de carga viral capta que cantidad de ARN viral está presente en un mililitro de sangre y se mide ya sea en logaritmo o en datos absolutos. Carga viral alta hace referencia a valores > 10 000 copias aunque eso va a depender del método utilizado por el laboratorio. Esta hace mención a alta replicación viral así como factor de riesgo a enfermedades oportunistas. La carga viral indetectable se define a las cifras mínimas de detección del virus, en este caso aquellas que tengan menos de 40 copias/mL en sangre. ¹⁸

TUBERCULOSIS

Generalidades

A pesar de los avances logrados, la tuberculosis sigue considerada dentro de los principales problemas de salud pública, ya que junto con el VIH constituye una de las principales causas de defunción en el mundo.

La notificación de los países para el 2014 fue de 228 000 casos nuevos de todas las formas de tuberculosis, de los cuales el 76% fueron confirmados con estudios microbiológicos por medio de baciloscopia. Conformando el 77% de los casos nuevos estimados, lo que lleva a estimar que hubieron cerca de 65 000 casos sin diagnóstico notificado. De los casos notificados, el 95% fueron en personas de más de 15 años de edad, siendo el sexo masculino predominante con un relación de 1,7 a 1. Perú se encuentra dentro de los 4 países donde se concentró mayor incidencia de casos para ese mismo año. ³

Etiología y transmisión

La tuberculosis es una infección bacteriana subaguda a crónica causada principalmente por el *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, puede ocasionarse por el *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti* y *Mycobacterium bovis*. Es un aerobio estricto resistente a la decoloración por el ácido-alcohol de ciertas tinciones, por lo que se lo conoce también como bacilo ácido alcohol resistente. Se caracteriza por la formación de granulomas en los tejidos. La forma de infección más frecuente es la pulmonar, aunque puede localizarse en cualquier órgano o sistema. ⁸

La posibilidad de que la enfermedad no solo depende del entorno donde se da la exposición sino también de factores como las características del enfermo y la duración de exposición frente a la susceptibilidad del receptor. ⁸

Se transmite por vía inhalatoria, los bacilos se transportan a través del aire cuando las personas con tuberculosis pulmonar emiten núcleos de microgotas (gotas de flügger) con un tamaño menor a cinco micras que contienen bacilos tuberculosos al toser, hablar o estornudar. Son inhaladas por personas en contacto con el enfermo generando la infección. Por otra parte, las otras formas de presentación de tuberculosis, no se consideran transmisibles, salvo la tuberculosis laríngea.

3,8

Patogenia

El *Mycobacterium tuberculosis*, una vez que ingresa al organismo por medio de las gotas de flügger que por su tamaño, logran evadir las defensas de los bronquios y penetran hasta los alvéolos. Inicia su infección en los macrófagos alveolares donde se multiplican en su interior llevando a destrucción celular seguida de la infección de nuevas células monocíticas, las cuales son atraídas al lugar de la infección debido a la respuesta inflamatoria inicial inespecífica que se genera ante el agente

ajeno al huésped. La multiplicación del bacilo origina un foco inicial circunscrito llamado lesión primaria o de Ghon.^{4,26}

La respuesta inmunitaria humoral produce gran cantidad de anticuerpos cuya acción contra la infección tuberculosa no parece tener buena respuesta. Por el contrario, la hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T conocida como inmunidad celular desempeña un papel importante en la curación, tarda de 2 a 8 semanas en establecerse.²⁶

Si impide la multiplicación bacteriana en la lesión primaria, queda produciendo granuloma, lo cual limita la progresión de la enfermedad y originan la curación clínica. Por lo contrario, pero en un 5% de los casos esta inmunidad será insuficiente para impedir el desarrollo de la tuberculosis primaria por lo que hay una diseminación local o generalizada.²⁵ En caso esta diseminación se produzca, puede resultar en tuberculosis meníngea o miliar, las cuales son potencialmente mortales, sobre todo en niños pequeños.³

Cabe mencionar que mientras se produce la curación y mejoría clínica, algunos gérmenes pueden permanecer vivos en el interior de los macrófagos, lo que se conoce como fase latente.²⁴ Si los mecanismos inmunológicos se deprimen, el bacilo tuberculoso puede multiplicarse y producirse la tuberculosis pos primaria.

La reinfección secundaria se produce porque una nueva infección que supera la capacidad de respuesta del sistema inmunitario, es rara pero posible, como se ha demostrado en brotes en pacientes infectados por el VIH, al hallar bacilos con fagotipo distinto al que originó la primo infección

En relación al periodo de incubación, el 90% de personas inmunocompetentes tienen la infección primaria, ya que a pesar de la exposición no desarrollan la enfermedad. Estas personas pueden permanecer infectadas pero asintomáticas siempre y sin transmitir el microorganismo a otros. Mientras que del 10% que desarrolla la enfermedad, 50% lo hace por progresión de la primoinfección y el otro 50% por reactivación (tuberculosis postprimaria), generalmente luego de 2 años de la primera infección. ^{3,26}

Tuberculosis en pacientes VIH positivo

La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial, dentro de todas las razones, debido al aumento en la incidencia de pacientes seropositivos que la adquieren.

Sin embargo, el impacto de esta coinfección es bidireccional, es decir, la infección por VIH genera una disminución de linfocitos CD4, los cuales son quienes mantienen el sistema inmunitario, eso lleva al paciente a estar vulnerable frente a las infecciones oportunistas, además de afectar la presentación clínica y evolución de la tuberculosis. Asimismo al aumentar la carga viral, la tuberculosis acelera el proceso de infección por VIH hacia estadio SIDA. ²³

A diferencia de la tuberculosis pulmonar en una persona sin VIH en la cual la sintomatología puede ser muy evidente, los síntomas más importantes en una persona con VIH pueden limitarse a sintomatología general e inespecífica. ^{9, 14} La tos crónica y la hemoptisis son menos frecuentes debido a que existe menor cavitación, inflamación e irritación endobronquial. No obstante es necesario que la tos sea investigada siempre en esta población de VIH, independientemente de sus características o duración, solicitando muestras de esputo para el diagnóstico bacteriológico de tuberculosis. El examen físico en general no ayuda a distinguir la tuberculosis pulmonar de otras infecciones

pulmonares, esto es porque generalmente no hay signos auscultatorios característicos.³

Pacientes infectados por VIH que tienen inmunosupresión avanzada generalmente son tuberculosis paucibacilar que reduce la sensibilidad de baciloscopia de esputo, requiriendo pruebas de diagnóstico con mayor sensibilidad como el cultivo de esputo. El cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*, que es el estándar de oro para el diagnóstico, no está ampliamente disponible debido a los requisitos técnicos y de bioseguridad.¹³

La pandemia por el VIH presenta un reto importante para el control de la TB en el mundo.¹²

2.3 Definiciones conceptuales operacionales

Definiciones conceptuales operacionales

- Caso de Tuberculosis pulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (cultivo positivo y/o baciloscopia) y/o sospecha clínica.
- Epidemiológicas
 - Edad: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo
 - Sexo: Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.
 - Grado de instrucción: Proceso formalizado que transmite conocimientos generales y específicos para desenvolverse en la sociedad.
 - Baciloscopia : Presencia de Micobacterias a la tinción Ziehl-Neelsen de muestras biológicas humanas (esputo)

- Cultivo: Identificación de agente etiológico a través de un medio preparado para su crecimiento y aislamiento.
- En relación a VIH
 - Recuento CD4: Medición de linfocitos que tienen el marcador de superficie CD4 presentes en sangre total y que constituye la principal célula blanca del VIH, tomados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar o en su defecto el valor más bajo dentro del periodo.
 - Carga viral: Recuento del número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo.
 - Inicio previo de TARV: Inicio precoz del tratamiento antirretroviral para aportar beneficios clínicos y profilácticos.
 - Abandono de tratamiento antirretroviral: condición en la que el paciente no concurre a recibir tratamiento por más de 30 días consecutivos o cuando el paciente es transferido a otro establecimiento de salud sin confirmación de recepción.
 - Cambio de esquema de tratamiento antirretroviral: Condición en la que ya sea por medidas administrativas o propias del paciente, es necesario emplear otros antirretrovirales.

CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis: Generales y Específicas

General

Existen factores relacionados a VIH asociados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes del servicio de Infectología en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

Específicos

- Existe relación entre los factores sociodemográficos y el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes seropositivos.
- Existe asociación entre recuento de linfocitos CD4 y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos
- Existe asociación entre carga viral y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos
- Existe asociación entre inicio previo de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes VIH
- Existe asociación entre abandono de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos
- Existe asociación entre cambio de esquema TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes VIH

3.2 Variables principales de investigación

Variable dependiente:

- Diagnóstico de tuberculosis pulmonar

Variables no intervinientes:

- Edad
- Sexo
- Grado de instrucción
- Baciloscopia
- Cultivo

Variables relacionadas a VIH:

- Recuento CD4
- Carga viral: Indetectable vs Detectable
- Inicio previo de TARV
- Abandono de tratamiento antirretroviral
- Cambio de esquema de tratamiento antirretroviral

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de investigación

Estudio de tipo observacional, analítico de tipo casos y controles.

Observacional porque no presenta intervención a la población del estudio, ni se manipula las variables. Analítico porque muestra la asociación entre factores relacionado a VIH y tuberculosis pulmonar. Caso y control, porque se tomarán dos grupos: expuesto y no expuestos.

4.2 Población y muestra

Población

La población está constituida por pacientes VIH positivos del Hospital Nacional Daniel A. Carrión, los cuales cuenten con dos pruebas rápidas positivas obtenidas de diferentes lotes o una prueba rápida más una prueba confirmatoria positiva.

Componen el grupo de casos pacientes seropositivo con resultado microbiológico (ya sea baciloscopia o cultivo) positivo o diagnóstico clínico sospechoso para tuberculosis pulmonar dentro del periodo 2015-2018; y el grupo control pacientes VIH sin diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el mismo periodo de tiempo, que cumplan los criterios de inclusión.

Muestra

Se determinó la representatividad de la muestra mediante el cálculo del tamaño muestral y el tipo de muestreo.

Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizará el programa estadístico OpenEpi de acceso libre en internet (http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).

Se seleccionará la opción de cálculo de tamaño muestral para estudios de tipo caso-control. Para ello se tomará como nivel de confianza al 95%, una potencial estadística del 80%, razón de controles por caso de 02, porcentaje de controles expuestos de 0.28.¹

P_2 : FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ENTRE LOS CONTROLES	0.28
OR: ODSS RATIO PREVISTO	3
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.8
r : NÚMERO DE CONTROLES POR CASO	2
NÚMERO DE CASOS EN LA MUESTRA	43
NÚMERO DE CONTROLES EN LA MUESTRA	86
n : TAMAÑO MUESTRA TOTAL	129

Fórmula para el tamaño de muestra

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(r+1)P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{c * P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{r(P_2 - P_1)^2}$$

Donde P y P1 se calcula como:

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2} \quad P_1 = \frac{OR * P_2}{1 - P_2 + OR * P_2}$$

Fuente: Díaz P., Fernández P., "Cálculo del tamaño muestral en estudios casos y controles", Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Cad Aten Primaria 2002; 9: 148-150

Según la literatura revisada el OR previsto menor a comparación de otros estudios resultó 5.3.²⁷ Sin embargo se buscó evitar un error estadístico tipo II reduciendo el OR a 3 lo que lleva a que el tamaño muestral sea mayor como para detectar una diferencia práctica cuando esta realmente exista. El cálculo de tamaño muestral ajustado con la prueba de Fleiss con corrección de continuidad fue de 129, divididos en 43 casos y 86 controles. Para esta investigación se ha tomado la totalidad de casos presentados en el servicio de Infectología durante el periodo de tiempo estudiado

considerando los criterios de exclusión, se obtuvieron 54 casos y 108 controles, con una muestra final de 162 pacientes.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

Casos:

- Pacientes seropositivos con prueba microbiológica positiva y/o sospecha clínica para tuberculosis pulmonar durante el periodo 2015-2017

Controles:

- Pacientes con VIH positivo registrados en el programa de TARV en el servicio de Infectología del HNDAC
- Pacientes mayores de 18 años, independientemente el sexo.

Criterios de exclusión

Casos:

- Pacientes con datos insuficientes registrados en la historia clínica y/o ficha de TARV
- Pacientes menores de 18 años durante el periodo 2015-2018
- Pacientes que no cuenten con baciloscopia realizada o ninguna prueba microbiológica
- Pacientes seropositivos con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar

- Pacientes seropositivos con diagnóstico de tuberculosis que no incluye el periodo 2015-2018
- Pacientes con abandono sin recuperación dentro de los años de estudio.
- Pacientes fallecidos y/o derivados a otro hospital dentro del periodo de estudio.

Controles:

- Pacientes que abandonaron TARV sin recuperación, durante el periodo 2015-2018
- Pacientes VIH derivados a otra sede hospitalaria durante el periodo 2015-2018
- Pacientes VIH fallecidos durante el periodo 2015-2018
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar dentro del periodo 2015-2018

4.3 Operacionalización de variables

En **ANEXO A.2**

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se empleó una ficha de recolección de datos, elaborada en 3 partes: la primera que incluía datos generales y sociodemográficos; la segunda, datos relacionados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar registrados en la historia clínica y NetLab con resultados del Instituto Nacional de Salud. La tercera, en relación a VIH, obtenidos de fichas de TARV del servicio de Infectología del nosocomio. La ficha se encuentra en **ANEXO A.3**

Para la variable de Recuento de CD4 se consideró la clasificación de cuenta de linfocitos CD4 presentada por la CDC 1993 (Anexo A.4), además se incluye una categoría más considerando el riesgo para desarrollar infecciones oportunistas con CD4 menor a 100 células por mm³.

Para la variable de Carga viral se clasifica en base a estudios previamente revisados, los cuales dividen en carga viral indetectable, baja y alta.

Se creó una base de datos en el programa Excel® (versión para Microsoft Office 2013 para Windows) con lo recopilado, para su posterior análisis estadístico en SPSS Software.

4.5 Recolección de datos

Para la recolección de datos, se revisó las “Fichas de evaluación para ingreso al tratamiento antirretroviral” del servicio de Infectología del hospital de la muestra seleccionada por aleatorización, así como el “Expediente técnico para consultas y cambio de esquema de tratamiento antirretroviral”, en caso de no encontrar la información, se complementó con historias clínicas.

Además de no ser encontrados los datos de laboratorio en las historias clínicas, se utilizó datos registrados en el NetLab 1.

4.6. Técnica de procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos a través de la recolección se digitaron en el software Microsoft Office Excel 2013. Así mismo se empleó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics. Se elaboró una tabla cruzada para la comparar y asociar variables

Se emplearon algoritmos estadísticos para determinar el Odds Ratio y sus porcentajes subsecuentes, como la prueba Chi cuadrado.

La presente investigación se realizó en el V Curso Taller de Titulación por Tesis, según metodología publicada.²⁸

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

Se estudió una población de 162 pacientes, la cual se dividió en 54 casos y 108 controles, en el periodo 2015 al 2018.

Dentro de los factores sociodemográficos en los casos se halló que el 81,5% de los casos fueron de sexo masculino, con grado de instrucción predominante con estudios de secundaria completos en 64,8%. La media de edad fue de 41,02, con un valor mínimo y máximo de 18 y 72 respectivamente.

La baciloscopia empleada como método para diagnóstico de tuberculosis fue positiva en 10 pacientes (18,5%) coinfectados y el cultivo resultó positivo en 22 pacientes (40,7%). Si bien los controles presentaron similares características mencionadas, difieren del grupo de casos por la negatividad total tanto de baciloscopia y cultivos, como era de esperarse. En la **tabla N°1** se resume los resultados descriptivos encontrados en el estudio.

Tabla N°1: Tabla de frecuencias del estudio de casos y controles en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el año 2015 al 2018.

	CASOS		CONTROLES	
	N= 54		N=108	
	Fr.	%	Fr.	%
SEXO				
MASCULINO	44	81,5 %	80	74,1%

FEMENINO	10	18,5 %	28	25,9 %
GRADO DE INSTRUCCIÓN				
SIN ESTUDIOS	2	3,7 %	0	0%
PRIMARIA	6	11,1 %	19	17,6 %
SECUNDARIA	35	64,8%	54	50,0 %
TECNICO	5	9,3%	6	5,6 %
SUPERIOR	6	11,1%	29	26,9 %
EDAD				
MINIMO	18		18	
MAXIMO	72		64	
MEDIA	40,61		40,72	
BACILOSCOPIA				
NEGATIVO	44	81,5	108	100%
POSITIVO	10	18,5	0	0%
CULTIVO				
NEGATIVO	33	59,3	108	100%
POSITIVO	22	40,7	0	0%

Según la clasificación CDC revisada en 1993 que dividió las etapas de la infección por VIH en base al recuento de CD4 buscando una aproximación al riesgo de presentar enfermedades oportunistas, para este estudio se encontró que el valor de CD4 predominante se encontraba dentro del rango 200-499 células/mm³, tanto en el grupo de casos como de controles, con 28 y 60 pacientes respectivamente (Ver tabla N°2)

El conteo de linfocitos CD4 menor a 200 células/mm³ estuvo presente en 29,6% de los casos, contra 13% de los controles. Se obtuvo OR de 2.8, un p de 0,010 y un intervalo de confianza al 95% entre 1,25-6,35. Lo que indica que guarda significancia estadística. (Ver **tabla N°3**)

Tabla N°2: Frecuencia de recuento de CD4 en casos y controles, en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

CD4					
RECuento DE CD4	CASOS		CONTROLES		
(células/mm ³)	N=54		N=108		
>500	10	(18,5%)	34	(31,5 %)	
200-499	28	(51,9%)	60	(55,6 %)	
100-199	7	(13,0 %)	13	(12,0%)	
<100	9	(16,7 %)	1	(0,9 %)	

Tabla N°3: Recuento de CD4 como factor asociado al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

Recuento CD4	CASOS	CONTROLES	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	VALOR P
<200	16 (29,6%)	14 (13,0%)	2,827	(1,25-6,356)	0,010
>200	38 (70,4%)	94 (87,0%)			

En relación a la carga viral, para fines de datos descriptivos se dividió en detectable (el cual incluye valores bajos y altos) e indetectable, este último haciendo referencia cuando hay menos de 40 copias/ml. (ver **tabla N°4**)

Se encontró que la carga viral detectable estuvo presente en 75,9% (N=41) de los casos, y en 29,6% de los controles (N=32). Se obtuvo un p de 0,000 y un OR de 7,49 con un intervalo de confianza al 95% entre 3,5-15, 8. Lo que indica que aquellos con carga viral detectable tienen 7,49 veces mayor riesgo de tuberculosis pulmonar. (Ver **tabla N°5**)

Adicionalmente, se asoció valores que incluían carga viral indetectable y baja frente a aquellos con carga viral alta buscando hallar factor de riesgo en relación al diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Se obtuvo que 55,6% de los casos presentaron carga viral alta y solo el 10% de los controles. El OR resultó 12,25, con valor de P en 0,000 (IC al 95%; 5,27-28,47). Ver **tabla N°6**

Tabla N°4: Frecuencia de carga viral en casos y controles, en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

CARGA VIRAL				
CARGA VIRAL	CASOS		CONTROLES	
(copias/mL)	N=54		N=108	
INDETECTABLE	13	(24,1%)	76	(70,4%)
BAJO	11	(20,4%)	22	(20,4%)
ALTO	30	(55,6%)	10	(9,3%)

Tabla N°5: Carga viral (detectable vs indetectable) como factor asociado a tuberculosis pulmonar en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

CARGA VIRAL	CASOS	CONTROLES	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	VALOR P
DETECTABLE	41 (75,9%)	32 (29,6%)	7,49	(3,5-15,8)	0,000
INDETECTABLE	13 (24,1%)	76 (70,4%)			

Tabla N°6: Carga viral (alta vs indetectable + baja) como factor asociado a tuberculosis pulmonar en el hospital nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

CARGA VIRAL	CASOS	CONTROLES	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	VALOR P
ALTO	30 (55,6%)	10 (9,3%)	12,25	(5,27-28,47)	0,000
INDETECTABLE + BAJO	24 (44,4%)	98 (90,7%)			

Se encontró que inicio previo de tratamiento antirretroviral estuvo presente en 35,2% (N=19) de los casos, a diferencia de los controles en los que hay 106 pacientes representando el 98,1%. Resultó un p de 0,000 y un OR de 97,6 con un intervalo de confianza al 95% entre 21,64-440,3. (Ver **tabla N°7**)

En relación al abandono de tratamiento antirretroviral, se halló que 31,5% y 23,1% de los casos y controles, respectivamente, abandonaron tratamiento al menos una vez durante ese periodo de estudio. Con un valor P de 0,25. Lo cual resulta ser no significativo para la investigación. (Ver **tabla N°8**)

En relación al cambio de esquema de tratamiento antirretroviral, se obtuvo que 70,4% de los casos presentaron cambio de esquema durante el periodo de

estudio frente a 57,9% de los controles. Con un valor P de 0,125. Lo cual resulta ser no significativo para la investigación. (Ver **tabla N°9**)

El análisis multivariado realizado respecto a las variables con asociación significativa determinó que solo la carga viral (OR=3,3; P=0,017) como el inicio previo de tratamiento (OR=65,0; P=0,00) son factores de riesgo independiente. (Ver **tabla N°10**)

Tabla N°7: inicio de tratamiento antirretroviral como factor asociado a tuberculosis pulmonar en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

INICIO DE TARV	CASOS	CONTROLES	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	VALOR P
NO	35 (64,8%)	2 (1,9%)	97,63	(21,64-440,31)	0,000
SÍ	19 (35,2%)	106 (98,1%)			

Tabla N°8: abandono de tratamiento antirretroviral como factor asociado a tuberculosis pulmonar en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

ABANDONO DE TARV	CASOS	CONTROLES	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	VALOR P
SI	17 (31,5%)	25 (23,1%)	1,5	(0,737-3,15)	0,254
NO	37 (68,5%)	83 (76,9%)			

Tabla N°9: Cambio de esquema de tratamiento antirretroviral como factor asociado a tuberculosis pulmonar en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.

CAMBIO DE ESQUEMA	CASOS	CONTROLES	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	VALOR P
SÍ	38 (70,4%)	62 (57,9%)	1,724	(0,857-3,46)	0,125
NO	16(29,6%)	45 (42,1%)			

Tabla N°10. Análisis multivariado: Recuento CD4, Inicio previo de TARV y Carga viral.

Variables	p	OR	95% C.I. para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Recuento de CD4	0.541	1.451	0.440	4.780
Inicio previo TARV	0.000	65.050	14.101	300.085
Carga Viral	0.017	3.307	1.242	8.808

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se pudo determinar que la carga viral y el inicio previo de tratamiento antirretroviral son factores relacionados al VIH independientes asociados la infección por Tuberculosis pulmonar en pacientes del servicio de Infectología del hospital nacional Daniel A. Carrión durante 2015-2018

Características sociodemográficas

En un estudio de tesis similar realizado en el Hospital Dos de Mayo halló que el 81,2% de casos fueron de sexo masculino, lo que guarda relación con el resultado de la investigación con 78,6% de pacientes masculinos en el grupo de coinfección. ²³

La tuberculosis pulmonar en pacientes seropositivos es de difícil diagnóstico ya que por la inmunosupresión que estos pacientes presentan, la clínica no es la que generalmente se observa en inmunocompetentes. Dentro de las pruebas diagnósticas, se busca identificar al agente infeccioso por lo que se emplea como primera línea la baciloscopia. Cabe mencionar que tiene una sensibilidad global que va del 40 al 60%, y casi de 20% en pacientes con coinfección.¹⁰ Lo que respalda el hecho de que solo 18,5% de los pacientes VIH con tuberculosis hayan presentado baciloscopia positiva.

En relación a incidencia de la enfermedad respecto al grado de instrucción, un estudio realizado por Antonio-Bioco, N en el 2016, halló que el predominio de pacientes con tuberculosis pulmonar eran analfabetos (52,1%), si bien este dato revela descriptivamente las condiciones de la población predominante en ese estudio, difiere con el encontrado en este estudio ya que la población estudiada predominante obtuvo al menos el nivel de secundaria completa, tanto para casos como para controles. Se puede inferir a pesar de que la tuberculosis es una enfermedad global, afecta mayoritariamente a quienes presentan nivel de educación bajo y esto puede explicarse debido a las condiciones sanitarias, de vivienda y entorno.⁷

Recuento de CD4 (células/mm³)

Con respecto al recuento de CD4 existen estudios donde se encuentra asociación significativa al diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Un estudio realizado en Corea por Jeong-Hwan Hwang et al en el año 2013, encontraron que la incidencia de tuberculosis fue de 2.06 (casos por 100 persona-año) en quienes tenían recuentos iniciales de células CD4 menores a 200 células / μ L. Por otro lado, en aquellos con recuentos superiores la incidencia fue de 0.72 (casos por 100 persona-año). Al igual que en el estudio mencionado previamente se realizó un análisis de

regresión por lo que concluyen que los pacientes con recuentos iniciales de células CD4 bajo tenían un riesgo aproximadamente dos veces mayor que aquellos con recuentos de células CD4 superiores.²⁹

Otro estudio realizado en Irán por Molaeipoor L. et al en el 2014 hallaron diferencias entre pacientes con recuento CD4 menor a 350 células /mm (OR, 2.34; 95% CI, 1.36-4.02) frente quienes no. Además se realizó un análisis multivariado que indica que ese recuento asociado a infecciones previas de tuberculosis aumenta el riesgo potencialmente en las personas seropositivas.³⁰

Similar a la literatura descrita, este estudio halló pacientes con recuento de CD4 inferior a 200 células/mm³ tienen 2,8 veces mayor riesgo de presentar diagnóstico de pulmonar frente quienes no. (P= 0,010; IC 95%:1,25-6,35). Sin embargo, cuando se realiza el análisis multivariado con el resto de variables significativas el OR resulta 1.4 con un P mayor a 0,05, es decir, en asociación con otras variables pierde significancia como factor de riesgo para el estudio.

Carga viral

Un estudio realizado en España, en el 2007, con una población de 1242 pacientes, se obtuvo que la carga viral alta (OR 5.3, 95%CI 1.4–20.0) está relacionada significativamente con el diagnóstico de tuberculosis.³¹ Otro estudio similar halló que los pacientes VIH positivo que desarrollaron tuberculosis además de tener un recuento de CD4 bajo, presentaron carga viral alta (mediana 4.97 copias logarítmicas/ml, rango 3.70-5.58). Sin embargo, después del tratamiento de tuberculosis, la carga viral se mantuvo persistentemente alta a pesar de la resolución clínica.³¹ Para el presente estudio, se obtuvo que la carga viral es un factor de riesgo asociado a tuberculosis pulmonar, especialmente si esta es detectable alta.

Tratamiento antirretroviral

Inicio de TARV

No iniciar TARV tempranamente resultó ser factor riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar, lo que guarda relación con la literatura revisada. Un estudio en Madrid, 2008, halló diferencias significativas en las tasas de incidencia entre aquellos pacientes que no habían recibido TARV (1.56/100 personas-año) al inicio del estudio en comparación a quienes sí (0.5/100 personas-año). Se ha demostrado también que la terapia antirretroviral reduce la incidencia de esta coinfección en más del 50 % (74%).³²

Una cohorte realizada en Sudáfrica en el 2010, encontró que el TARV puede reducir en gran medida la aparición de nuevos casos de tuberculosis de 10.7 por 100 personas-año a 4.8 por 100 personas-año; en el primer año y después del primer año de tratamiento, respectivamente. Además, el riesgo de muerte se redujo de 2.9 veces a 1.7 veces en aquellas personas que tuvieron un episodio de tuberculosis anterior en los primeros de 6 meses, en comparación con los que tuvieron la enfermedad más allá de los 6 meses previos, y esta diferencia fue significativa. Esto podría ser sugerente de un tratamiento antirretroviral exitoso.³³

Otro estudio similar efectuado Estados Unidos en pacientes con infección por el VIH, se ha observado una incidencia global de tuberculosis de 4,6 (casos por 1000 personas/año) en el primer año del estudio, posterior al inicio del TARV.³⁴

En el presente estudio se encontró que no iniciar tratamiento antirretroviral previo es factor de riesgo para diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Cabe mencionar que cuando existe el factor de riesgo prevalente en el grupo de casos se tiende a sobreestimar el resultado del OR, lo que explicaría el resultado obtenido.

Abandono de TARV

No existen estudios realizados en el país que consideren abandono de TARV como factor de riesgo para desarrollar tuberculosis. En nuestro estudio, esta variable no resultó asociada como factor de riesgo, lo que puede atribuirse a un subregistro de datos.

Cambio de esquema de TARV

Se propuso la variable cambio de esquema de tratamiento antirretroviral como factor de riesgo asociado al diagnóstico de tuberculosis pulmonar debido a la incidencia de síndrome de reconstitución inmune (SIRI) que ha venido en aumento debido a la aparición de nuevos fármacos antirretrovirales. Este es un síndrome que se ha descrito en pacientes VIH positivos después del inicio de TARV con supresión viral brusca y aumento del recuento de células CD4. No existen pruebas de laboratorio para identificar un SIRI pero se caracteriza por empeoramiento de alguna infección oportunista a pesar del tratamiento o aparición de una infección oportunista previamente enmascarada, como es el caso en frecuencia de tuberculosis pulmonar.³⁵ Sin embargo, no hay suficiente literatura que respalde esta asociación.

Un estudio realizado en Guatemala en el 2013, por Velázquez, J. et al titulado “Evolución de la carga viral, conteo de CD4, e infecciones oportunistas en pacientes VIH-positivos con tratamiento antirretroviral”. Realizó tres cohortes de pacientes con diferentes esquemas de tratamiento TARV, se halló que el cambio de esquema de tratamiento no fue significativo ya que la cuantificación de la carga viral resultó similar a los 6 meses y 12 meses del estudio. ($P > 0.05$). Lo que concuerda con este estudio, revelando que no existe asociación entre estas variables.³⁶ Esto podría explicarse debido a que se ha observado que los cambios de esquema se dan por corto tiempo ya sea por abastecimiento de farmacia del hospital o por buscar mejora de adherencia.

5.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El tamaño muestral excede al mínimo requerido para la muestra, esto se debe a que durante la revisión de antecedentes para considerar el OR previsto se encontraron valores altos en relación a la asociación de variables. Por lo que se ajusta el OR previsto para el cálculo muestral limitando así el error tipo 2, se toma la totalidad de casos presentados en el servicio de infectología del hospital de estudio.
- La falta de datos disponibles en las historias clínicas dificultó el estudio pues se tuvieron que recurrir a fuentes secundarias como resultados de laboratorio registrados en el NetLab para obtener los datos y no excluir los casos por esa limitación.
- No se reportaron muchos estudios con variables similares realizados en el país para ser considerados como antecedentes.
- Si bien se obtuvo de manera protocolar la autorización para la realización de la presente investigación, los datos en relación a pacientes con VIH son restringidos y de difícil acceso.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de pacientes VIH con diagnóstico de tuberculosis pulmonar fue mayor en el sexo masculino y en aquellos con niveles de estudio secundario completo.
- El recuento de CD4 resultó no tener asociación significativa como variable independiente en relación a tuberculosis pulmonar.
- La carga viral detectable demostró tener una asociación significativa al diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Además aquella que es predominantemente en rangos altos.
- El no inicio previo de tratamiento antirretroviral es factor de riesgo significativo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.
- El abandono de tratamiento antirretroviral durante el periodo de estudio no demostró tener una asociación significativa al diagnóstico de tuberculosis
- El cambio de esquema de tratamiento antirretroviral durante el periodo de estudio no demostró tener una asociación significativa frente al diagnóstico de tuberculosis.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con mayor tamaño muestral que permita obtener asociaciones con mayor significancia estadística.
- Realizar estudios en relación al tratamiento antirretroviral empleado, ya que en este solo se considera inicio o no del mismo, lo que lleva a tener mayor conocimiento y aplicación terapéutica.
- Mejorar la capacitación del personal en el correcto registro en las fichas de inicio de TARV, cambios de esquema y abandono, para obtener datos más precisos.
- Control de las fichas de alta para correcto registro de diagnósticos de egreso así como pruebas de laboratorio para futuras investigaciones en el servicio de Infectología del Hospital Daniel A. Carrión.
- Promover la investigación en relación a los factores asociados al desarrollo de enfermedades oportunistas en pacientes con VIH en el servicio de Infectología del Hospital Daniel A. Carrión.
- Concientizar acerca de la importancia de estudios en relación a pacientes con VIH de los diferentes servicios de Infectología del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. VIH/ Sida [monografía en Internet]. Secretaría general de la OMS; 2019. [Citado 11/02/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report. [Internet]; 2017; [13/02/2020]. Available in: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>.
3. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica Regional. Actualización 2017. [Internet] OPS; 2017.[13/02/2020] Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34855>
4. Ministerio de Salud. Situación Actual del VIH-SIDA en el Perú [Internet]. Dirección general de medicamentos, insumos y drogas; 2018[04/05 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EAccMed/Reunion esTecnicas/PONENCIAS/2018/DIA3/SituacionActualVIH-SIDA.pdf>
5. Gamboa-Acuña,B., Guillén-Zambrano, R., Lizzetti-Mendoza, G., Factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TBC en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Perú, durante los años 2004-2012. Rev. Chilena Infectol 2018; 35 (1): 41-48
6. Organización Mundial de la Salud. La tuberculosis y el VIH [Internet]. OMS; 2015 [04/05/ 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/challenges/hiv/es/>
7. Noriega Muñoz, H. “Factores de riesgo asociados al diagnóstico tardío del VIH en pacientes mayores de 14 años atendidos en el Hospital San José del Callao, 2009-2014” [Tesis en internet]. Perú: Universidad Ricardo Palma; 2016 [citado 17 mayo del 2018]. Recuperado a partir de: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/568>
8. Antonio-Bioco, N. Clínica, radiológica y microbiológica de la tuberculosis pulmonar en pacientes atendidos en el Hospital Provincial de Cabinda, Angola. Dom Cien; 2016, 2(1): 3-17.

9. Tamayo Castro E, Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con co-infección TB/VIH en el hospital sanatorio de Luanda. Rev Chil Enf Respir 2014; 30: 46-53
10. Beltrán-León M .Prevalence and risk factors associated to tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections in HIV-positive patients in Bogotá. Biomédica. 2018; 38(1):120
11. Balcells M. Elvira. Tuberculosis en el paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. Rev chil infectol. [Internet]. 2009; 26(2): 126-134.Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000200003>.
12. De la Paz Bermúdez T .Coinfección tuberculosis pulmonar/VIH: asociación entre estado inmunológico y hallazgos radiológicos. Rev Cubana Med Gen Integr .2015 ; 31(4):1-4
13. García Ordóñez MÁ, Martínez González J, Orihuela Cañadas F, Jiménez Oñate F, Colmenero Castillo JD. Tuberculosis recurrente en pacientes coinfectados por VIH. Rev Clínica Esp. 2003; 203(6):279–830.
14. Acuña, V. Características de la Tuberculosis en pacientes VIH/SIDA. Reporte de 30 casos [trabajo de investigación posgrado en internet]: Universidad Nacional de Rosario; 2012. [Citado 20 junio 2019]. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/victoria-acuna-TBC-VIH.pdf>
15. Marcelo Pentón JL, Chávez Alfonso M. Factores de riesgo de tuberculosis pulmonar en el departamento noroeste de Haití. Panorama Cuba y Salud [Internet]. 2014 [citado 2019 Ago 22]; 2(1): 6.Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/183>
16. Vega Villanueva KI, Cortez Bazán N. Patrones radiológicos pulmonares y recuento de linfocitos cd4+ en pacientes VIH positivos coinfectados con tuberculosis pulmonar en HNGAI diagnosticados durante los años 1994-2011 [Internet]. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas - UPC; 2014 [04/05/2019].Disponible en: <http://repositorioacademico.upc.edu.pe/upc/handle/10757/322290>

17. Céspedes Mundaca J. Diferencias clínico, radiológica y Laboratoriales de pacientes con tuberculosis pulmonar según co-infección VIH/sida en Chiclayo, 2013-2016 [Tesis doctoral]. Perú: Universidad N. Pedro Ruíz, 2017. Disponible en: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/UNPRG/923>
18. Lamotte Castillo JA. Infección por VIH/sida en el mundo actual. MEDISAN [Internet]. 2014; 18(7): 993-1013. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700015&lng=es
19. Chávez-Rodríguez E, Castillo-Moreno II R. Revisión bibliográfica sobre VIH/sida. MULTIMED 2017;17(4):10. Disponible: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/340>
20. Boza CR. Patogénesis del VIH/SIDA. Rev Clin Esc Med [Internet]. 2017; 17(1): 28-45. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr175a.pdf>
21. Ministerio de salud Perú. Norma técnica de salud para la prevención de la transmisión materna infantil del VIH, sífilis y hepatitis B. En: Capítulo VI: Disposiciones específicas: de la prevención de la transmisión materno infantil del VIH. MINSA; 2019.
22. Organización mundial de la salud. Manual de capacitación en el manejo integral de personas adultas que viven con el VIH/sida para equipos de atención primaria y comunitarios en Latinoamérica y el Caribe. Washington D.C: OPS, 2004. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/derechos%20humanos/sida/2004ops1.PDF
23. Torres del Aguila J. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con coinfección de tuberculosis y VIH en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo enero del 2013 a setiembre del 2015 [Tesis doctoral]. Perú. Universidad Ricardo Palma; 2015. Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/786>

24. Cuantificación de linfocitos T CD4+ y de RNA viral en pacientes con VIH/SIDA
Romero-Valdovinos M, Vázquez-Campuzano R, Hirota C, Torres M, González F,* Correa et al. Cuantificación de linfocitos T CD4+ y de RNA viral en pacientes con VIH/SIDA. *Gac Méd Méx* 2001; 137(5):501-504.
25. Gonzáles-Alba JM, Rodríguez Domínguez M, Mateos Lindemann ML. Determinación de la carga viral del VIH-1. *Enf Infec y Microb Clinic* 2011; 29(3):47-50.
26. Espinoza Chiong C. Factores asociados a la coinfección tuberculosis/VIH en el Hospital Nacional Dos de Mayo julio 2015 a junio 2016 [tesis doctoral]. Perú. Universidad Ricardo Palma; 2017.
27. Diez M, et al. Prevalence of M. tuberculosis infection and tuberculosis disease among HIV-infected people in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Nov; 11(11):1196-202.
28. De la Cruz Vargas JA, Correa López LE, Alatrística Vda. De Bambaren M del S, Sanchez Carlessi HH y Asesores participantes. *Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller e Titulación por Tesis.* Educación Médica. 2019. SCOPUS. DOI 10.1016/j.edumed.2018.06.003.
29. Hwang J, Choe P, Kim N, Bang J, Song K, Park W, Choe K. Incidence and Risk Factors of Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Korean Med Sci.* (2013). 28(3): 374–377.
30. Molaeipoor L, Poorolajal J, Mohraz M, Esmailnasab N. Predictors of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Co-infection: A Case-Control Study. *Epidemiol Health.* 2014; 36(1): 1-6.
31. Moreno S, Jarrin, S. et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis* 12(12):1393–1400
32. Komati, S. Shaw, P. Stubbs, N. et al. Tuberculosis risk factors and mortality for HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy in South Africa. *Int. Wolters Kluwer Health, inc.* 2010; 24(12): 1849–1855.

33. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, McKee GS, Hawshalter A, Carter A, et al. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12 (4):397-403
- 34.. Rodriguez-Hernandez A, Zavala-Trujillo I, Arceo-Ramos M, Guzmán Z, & Zavala-Cerna M. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI), avances en su fisiopatogenia y consideraciones generales para el tratamiento. *Open Journal of Medicine* 2016;5(22):1-17
35. Velázquez J, Samayoa J, Choco A, Mejía C. Evolución de la carga viral, conteo de CD4+, e infecciones oportunistas en pacientes VIH-positivos con tratamiento antirretroviral. *Rev Med Int Guatemala.* 2014;Vol(18):33 - 44

ANEXOS

ANEXO A: A.1 MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLOGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANALISIS DE DATOS
<p><u>Problema Principal</u></p> <p>¿Cuáles son los factores relacionados a VIH asociados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes del servicio de <u>Infectología</u> en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018?</p>	<p><u>Objetivo General</u></p> <p>Determinar los factores relacionados a VIH asociados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes del servicio de <u>Infectología</u> en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.</p>	<p><u>Hipótesis Principal</u></p> <p>Existen factores relacionados a VIH asociados al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes del servicio de <u>Infectología</u> en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión durante el periodo 2015-2018.</p>	<p><u>Variable dependiente:</u></p> <p>Tuberculosis pulmonar</p>	<p>Estudio de Casos y Controles</p>	<p>Pacientes VIH del servicio de <u>Infectología</u> del HNDAC , durante el periodo 2015-2018</p>	<p>Ficha de Recolección de Datos</p>	<p>Estadística Descriptiva</p> <p>Análisis <u>bivariado</u></p> <p>Regresión logística</p>

<u>Problemas Específicos</u>	<u>Objetivos Específicos</u>	<u>Hipótesis Específicas</u>	<u>Variable no interviniente</u>
¿Existe relación entre los factores sociodemográficos y el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes seropositivos?	Determinar si existe relación entre los factores sociodemográficos y el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes seropositivos.	Existe relación entre los factores sociodemográficos y el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes seropositivos.	Edad Sexo Grado instrucción <u>Baciloscopia</u> Cultivo
¿Existe asociación entre recuento de linfocitos CD4 y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos?	Determinar si existe asociación entre recuento de linfocitos CD4 y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos.	Existe asociación entre recuento de linfocitos CD4 y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos	<u>Variable independiente:</u> Recuento de CD4
¿Existe asociación entre carga viral y el diagnóstico de	Determinar si existe asociación entre carga viral y el	Existe asociación entre carga viral y el diagnóstico de	<u>Variable independiente:</u>

tuberculosis en pacientes seropositivos?	diagnóstico de tuberculosis.	tuberculosis en pacientes seropositivos	Carga viral				
¿Existe asociación entre inicio previo de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos?	Determinar si existe asociación entre inicio previo de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos.	Existe asociación entre inicio previo de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes VIH	<u>Variable independiente:</u> Inicio previo de TARV				
¿Existe asociación entre abandono de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos?	Determinar si existe asociación entre abandono de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos.	Existe asociación entre abandono de TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos	<u>Variable independiente:</u> Abandono de TARV				
¿Existe asociación entre cambio de esquema TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos?	Determinar si existe asociación entre cambio de esquema TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes seropositivos.	Existe asociación entre cambio de esquema TARV y el diagnóstico de tuberculosis en pacientes VIH	<u>Variable independiente:</u> Cambio de esquema TARV				

ANEXO A: A2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de Variable	Definición Operacional	Tipo	Naturaleza	Escala	Unida de medición	Categorización
Tuberculosis pulmonar	Paciente VIH con resultado microbiológico (ya sea baciloscopia o cultivo) positivo o sospecha clínica para tuberculosis pulmonar	Dependiente	Cualitativa	Nominal		1: Sí 2: No
Edad	Según fecha de nacimiento en historia clínica	No interviniente	Cuantitativa	Ordinal	años	-
Sexo	Genero biológico obtenido de la historia clínica	No interviniente	Cualitativa	Nominal	género	0: femenino 1: masculino

Grado de instrucción	Proceso formalizado que transmite conocimientos generales, obtenido de la historia clínica	No interviniente	Cualitativa	Ordinal	grado	0:Analfabeto 1: Primaria 2:secundaria 3: técnico 4: superior
Baciloscopia	Muestras biológicas para tinción de Ziehl-Neelsen	No interviniente	Cualitativa	Nominal	-	0: No 1: Sí
Cultivo	Muestras biológicas realizadas para aislar a Mycobacterium tuberculosis	No interviniente	Cualitativa	Nominal	-	0: No 1: Sí
Recuento de CD4	Medición de linfocitos que tienen el marcador	Independiente	Cualitativa	Nominal	células por mm ³	0: mayor de 200 cel/mm ³

	de superficie CD4 presentes en sangre total y que constituye la principal célula blanco del VIH, tomados al momento del diagnóstico de tuberculosis pulmonar o en su defecto el menor valor dentro del periodo de estudio					1: Menor de 200 cel/mm ³
Carga viral	Recuento del número de copias replicadas del VIH circulando en plasma sanguíneo, tomados al momento del diagnóstico de tuberculosis pulmonar.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Copias de VIH por mL de sangre	0: Indetectable 1: Detectable

Inicio previo de TARV	inicio precoz del tratamiento antirretroviral para aportar beneficios clínicos y profilácticos, registrado antes de iniciar el 2015	Independiente	Cualitativa	Nominal	-	0: Sí 1: No
Abandono de TARV	Condición en la que el paciente no concurre a recibir tratamiento por más de 30 días consecutivos o cuando el paciente es transferido a otro establecimiento de salud sin confirmación de recepción, con recuperación durante el periodo de estudio	Independiente	Cualitativa	Nominal	-	0: No 1: Sí

Cambio de esquema TARV	Cambio de esquema de tratamiento antirretroviral, sea por causas administrativas como afección del paciente.	Independiente	Cualitativa	Nominal	-	0: No 1: Sí

ANEXO A.3: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"FACTORES RELACIONADOS A VIH ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN DURANTE EL PERIODO 2015-2018"

I. DATOS GENERALES

Nombre completo: _____

GRADO DE INSTRUCCIÓN:

Edad: __ años

Sexo: M / F

0 : sin estudios

1: primaria

2: secundaria

3: técnico

4: superior

HC: _____

II. TUBERCULOSIS PULMONAR

Baciloscopia: Positiva Negativa

Cultivo: Positiva Negativa

III. VIH

RECuento CD4:

Fecha:

0: ≥ 200

1: < 200

CARGA VIRAL:

0: Indetectable

1: Detectable

A. Baja

B. Alta

TARV

INICIO PREVIO:

0: No

1: Sí (Año: _____)

Abandono de tratamiento:

0: No

1: Sí (Año: _____)

Cambio de esquema de TARV:

0=No

1= Sí (Año: _____) Motivo: _____

ANEXO A.4 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN REVISADO DE 1993 PARA INFECCIÓN POR HIV Y DEFINICIÓN DE CASO DE SIDA

CLASIFICACION CDC 1993	CATEGORIAS CLINICAS		
	A	B	C
Categorías de linfocitos CD4	Infección asintomática o LGP. INFECCION AGUDA	Sintomática no A no C	Indicadoras de SIDA
≥ 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/m L	A3	B3	C3