

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE
RESISTENTE EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO
EN 2017 – 2019**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

JUSTO CALLE ROSA MELVA

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

LIMA – PERÚ

2020

ASESOR

El presente trabajo tiene como
asesor al Dr. Walter Bryson Malca

AGRADECIMIENTO

Agradezco a los trabajadores del Hospital Nacional Dos de Mayo por su apoyo al hacer posible esta tesis.

Agradezco a los doctores Felix Llanos y al doctor Juan Sosa, por guiarme y conducir el planteamiento y ejecución del presente trabajo.

Agradezco al doctor Walter Bryson Malca por sus recomendaciones y asesorías; y finalmente agradezco a Briam por todo el apoyo, comprensión, cariño y paciencia en todo el trayecto de la realización de este arduo trabajo.

DEDICATORIA

El actual proyecto de investigación, lo dedico a Dios y a la memoria de mi padre Fidel Justo Yucra, por darme fuerza para seguir adelante. A mi hermana Keyla y a mi madre Melva Calle por apoyarme en este largo camino, por la paciencia que tuvieron, la comprensión cuando requería permisos y estar fuera de casa.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores sociodemográficos, epidemiológicos y clínicos asociado a la tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 – 2019.

Materiales y métodos: Es un estudio observacional, analítico del tipo casos y controles, transversal y de carácter retrospectivo. El análisis de los datos fue realizado evaluando si existe asociación entre las variables, midiendo la fuerza de asociación y finalmente aplicando un análisis multivariado por pasos (Regresión logística). Para tal fin se usó la prueba estadística Chi cuadrado y el calculo del OR con su intervalo de confianza respectivo.

Resultados: Los factores sociodemográficos que mostraron asociación ($p < 0,05$) fueron la edad (21-39 años), ocupación (desempleado), uso de drogas (OR: 2,5 IC: 1,1-5,4), más de 3 personas en la habitación (OR: 4 IC: 1,9-8,2) y reclusión previa (OR: 8 IC:2,7-23). El único factor epidemiológico con significancia estadística fue contacto de tuberculosis (OR:5,2 IC:2,5-11). Los factores clínicos cuyo valor de p fue significativo fueron el tiempo de enfermedad mayor a 7 semanas (OR:5,5 IC:2,6-11,8), el antecedente de tuberculosis (OR: 20 IC:8,4-47), alteraciones parenquimales (OR:11,2 IC: 5-25), presencia de caverna (OR: 7,7 IC:3,4-17,1), bronquiectasia (OR:8,1 IC: 3,3-20,8), tratamiento irregular (OR: 19,3 IC: 7,5-50) y finalmente el uso previo de antibióticos (OR:21,09 IC:8,8-50).

Conclusión: Se concluye que el desempleo, antecedente de tuberculosis, tiempo de enfermedad mayor a 7 semanas y más de 3 personas en la habitación son factores asociados al desarrollo de tuberculosis extremadamente resistente.

Palabras claves: Factores sociodemográficos, factores epidemiológicos, factores clínicos, tuberculosis extremadamente resistente.

ABSTRACT

Objective: To determine the sociodemographic, epidemiological and clinical factors associated with extremely resistant tuberculosis in patients at Dos de Mayo National Hospital in 2017-2019.

Materials and methods: It is an observational, analytical study of cases and controls, transversal and retrospective. The data analysis was performed evaluating if there exists an association between variables, measuring the strength of association and finally applying a multivariate analysis by steps. We used Chi-square statistical test and we calculate the OR value with its respective confidence interval were used.

Results: The sociodemographic factors that showed association ($p < 0.05$) were age (21-39 years), occupation (unemployed), drug use (OR: 2.5 CI: 1.1-5.4), more than 3 people in the room (OR: 4 IC: 1.9-8.2) and previous reclusion (OR: 8 IC: 2.7-23). The only epidemiological factor with statistical significance was tuberculosis contact (OR: 5.2 CI: 2.5-11). The clinical factors whose p value was significant were the time of disease greater than 7 weeks (OR: 5.5 IC: 2.6-11.8), the history of tuberculosis (OR: 20 IC: 8.4-47), parenchymal alterations (OR: 11.2 IC: 5-25), presence of cavern (OR: 7.7 IC: 3.4-17.1), bronchiectasis (OR: 8.1 IC: 3.3- 20.8), irregular treatment (OR: 19.3 CI: 7.5-50) and finally the previous use of antibiotics (OR: 21.09 CI: 8.8-50).

Conclusion: It is concluded that unemployment, a history of tuberculosis, illness time greater than 7 weeks and more than 3 people in the room are factors that are present in extremely resistant tuberculosis.

Keywords: Sociodemographic factors, epidemiological factors, clinical factors, extremely resistant tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una patología causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, que a pesar de los avances científicos continúa siendo uno de los problemas principales de salud a nivel mundial; según la Organización mundial de salud (OMS), el Perú se ubica en segundo lugar con la más alta prevalencia de casos de tuberculosis a nivel de América. Así mismo, el uso de diversos antibióticos provocó que algunas cepas de la micobacteria generen mecanismos de resistencia; de tal manera que, provocando que emerjan bacilos tuberculosos extremadamente resistente. En el Perú se han realizado pocos estudios sobre la tuberculosis extremadamente resistente; es así que, el presente trabajo estudió los factores asociados a dicha enfermedad.

La tesis está formado por cinco capítulos:

Capítulo I, se formuló los problemas ya sea general y específicos, para así obtener los objetivos, finalmente se planteó la justificación, con las limitaciones y delimitaciones del presente estudio.

Capítulo II, se realizó el marco teórico, revisando textos publicados y antecedentes nacionales e internacionales, para así determinar las variables y el marco conceptual con la operacionalización de términos, así mismo, se plantearon las hipótesis.

Capítulo III, se estableció la metodología, tipo y al nivel que pertenece la investigación. También se describió el diseño de recolección de datos con los criterios de inclusión y exclusión respectivos para los casos y controles.

Capítulo IV, se redactaron los resultados y se realizó la discusión de los datos con antecedentes mencionados anteriormente.

Capítulo V, se formularon las conclusiones y recomendaciones que emergieron de esta tesis.

INDICE

CARATULA	i
ASESOR	ii
AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	vii
ÍNDICE	viii
LISTA DE TABLAS	xi
LISTA DE GRÁFICOS	xii
LISTA DE ANEXOS	xiv
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA:	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.2.1. GENERAL	2
1.2.2. ESPECIFICOS	2
1.3. JUSTIFICACIÓN	2
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	3
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.6. OBJETIVOS	4
1.6.1. GENERAL	4
1.6.2. ESPECÍFICOS	5
1.7. PROPÓSITO	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO:	6

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	6
2.2. BASES TEÓRICAS	19
2.3. MARCO CONCEPTUAL	38
2.4. HIPÓTESIS	42
2.4.1. GENERAL	42
2.4.2. ESPECÍFICOS	42
2.5. VARIABLES	43
2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS	43
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN:	47
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO	47
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	47
3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN	47
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	47
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	48
3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:	48
3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS	49
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	50
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:	51
4.1. RESULTADOS	51
4.2. DISCUSIÓN	71
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:	78
5.1. CONCLUSIONES	78
5.2. RECOMENDACIONES	79

BIBLIOGRAFÍA	80
ANEXOS	94

LISTA DE TABLAS

TABLA N° 1. FACTORES ASOCIADOS SEGÚN TIPO DE TBC.....	52
TABLA N° 2. FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS SEGÚN TIPO DE TBC.	54
TABLA N° 3. FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS SEGÚN TIPO DE TBC.	60
TABLA N° 4. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS SEGÚN TIPO DE TBC.....	63
TABLA N° 5. FACTORES CLÍNICOS SEGÚN TIPO DE TBC.....	68

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 1.1 PACIENTES DIGNOSTICADOS DE TBC INCLUIDOS EN LA ESTRATEGIA DE PCT	51
GRÁFICO N°2. TIPO DE TBC SEGÚN GRUPO ETARIO.....	56
GRÁFICO N°2.1 TIPO DE TBC SEGÚN GÉNERO.....	57
GRÁFICO N°2.2 TIPO DE TBC SEGÚN OCUPACIÓN.....	57
GRÁFICO N°2.3 TIPO DE TBC SEGÚN LA PRESENCIA DE HABITOS NOCIVOS.....	57
GRÁFICO N°2.4 TIPO DE TBC SEGÚN TIPO DE HÁBITO NOCIVO.....	58
GRÁFICO N°2.5 TIPO DE TBC SEGÚN GRADO DE INSTRUCCIÓN.....	58
GRÁFICO N°2.6 TIPO DE TBC SEGÚN NUMERO DE PERSONAS POR HABITACIÓN.....	58
GRÁFICO N°2.7 TIPO DE TBC SEGÚN ANTECEDENTE DE RECLUSIÓN...	59
GRÁFICO N°3 TIPO DE TBC SEGÚN CONTACTO DE TBC.....	61
GRÁFICO N°3.1 TIPO DE TBC SEGÚN CONTACTO FALLECIDO DE TBC....	61
GRÁFICO N° 3.2 TIPO DE TBC SEGÚN CONTACTO TBC MDR.....	62
GRÁFICO N°3.3 TIPO DE TBC SEGÚN CONTACTO DE TBC XDR.....	62
GRÁFICO N° 4 TIPO DE TBC SEGÚN PRESENCIA DE DESNUTRICIÓN.....	65
GRÁFICO N° 4.1 TIPO DE TBC SEGÚN VALOR DE IMC.....	65
GRÁFICO N°4.2 TIPO DE TBC SEGÚN PRESENCIA DE COMORBILIDAD...	66

GRÁFICO N° 4.3 TIPO DE TBC SEGÚN TIPO DE COMORBILIDAD	66
GRÁFICO N° 4.4 TIPO DE TBC SEGÚN ANTECEDENTE DE TBC.....	67
GRÁFICO N° 4.5 TIPO DE TBC SEGÚN TIEMPO DE ENFERMEDAD.....	67
GRÁFICO N° 5 TIPO DE TBC SEGÚN PRESENCIA DE ALTERACIONES PARENQUIMALES PULMONARES.....	69
GRÁFICO N°5.1 TIPO DE TBC SEGÚN TIPO DE ALTERACIÓN PARENQUIMAL PULMONAR.....	70
GRÁFICO N° 5.2 TIPO DE TBC SEGÚN TRATAMIENTO IRREGULAR.....	70
GRÁFICO N° 5.3 TIPO DE TBC SEGÚN CONDICIÓN DE INGRESO.....	70
GRÁFICO N°5.4 TIPO DE TBC SEGÚN USO PREVIO DE ANTIBIÓTICOS...	71

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	95
ANEXO 2: INSTRUMENTO	98
ANEXO 3: VALIDEZ DE INSTRUMENTO-CONSULTA DE EXPERTOS...100	
ANEXO 4: MATRIZ DE CONSISTENCIA	103

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La tuberculosis (TBC) es una patología transmisible causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria aeróbica estricta^{1,2}, siendo considerada dentro de las diez primeras causas de morbilidad mundial.³ La OMS menciona que la población enferma de TBC asciende a aproximadamente 10 millones de personas, con un rango de variación que está entre 9 y 11 millones de personas⁵, en América Latina la incidencia de tuberculosis estimada es de 43 por cada 100 000 personas⁶, mientras que en el Perú las tasas notificadas de incidencia son mucho mayores y se estima en un 87.6 por 100 000 personas.⁷ A pesar del tratamiento instaurado e impulsado por organismos mundiales y de leyes nacionales como la Ley de Prevención y Control de la TBC en el Perú (Ley 30287), la resistencia que generó el *Mycobacterium Tuberculosis* a fármacos usados constituye un mayor desafío, de tal manera que podemos identificar a bacilos multidrogo resistente (TBC-MDR) y bacilos Extensa o Extremadamente resistente (TBC-XDR)⁸; se ha determinado que la resistencia a antituberculosos se puede generar por dos mecanismos: primario o resistencia transmitida, es aquella que se da cuando las cadenas de resistencia es transmitida a un nuevo hospedero; y la secundaria o adquirida, constituida por aquella mutación de novo a una o más drogas en un organismo sometido a antituberculosos.⁹⁻¹¹ La literatura menciona que la probabilidad de que un bacilo genere resistencia a rifampicina es de $1/10^8$ y de $1/10^6$ para isoniacida, estreptomina y etambutol.⁹

Diversos investigadores han estudiado los factores asociados a resistencia en bacilos MDR¹²⁻³³; sin embargo, solo dos estudios fueron realizados en pacientes con TBC-XDR. Uno de ellos una serie de casos en Colombia³⁴ y un caso control

en Lima sur ³⁵; de tal manera que, en la actualidad existe un desafío en conocer en qué contextos o cuales son los factores que determinen que cepas de TBC-XDR emerjan; por lo cual nos planteamos la siguiente interrogante cuáles son los factores asociados a TBC extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. General

- ¿Cuáles son los factores asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019?

1.2.2. Especifico

- ¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 a 2019?
- ¿Cuáles son los factores epidemiológicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 a 2019?
- ¿Cuáles son los factores clínicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 a 2019?

1.3. Justificación

La justificación teórica de esta tesis radica en identificar los factores que están presentes en la infección de TBC extensamente resistente y calcular la fuerza de asociación de las variables estudiadas; así mismo, la

investigación podría determinar factores protectores para el desarrollo de tuberculosis extensamente resistente. Hasta la actualidad se han realizado pocos trabajos que abarcan el tema de la tuberculosis extensamente resistente lográndose identificar algunos factores como por decir el tratamiento recibido anteriormente, el contacto con persona con TBC; es así que, un objetivo teórico es el de confirmar o refutar tales hallazgos.

La justificación práctica radica en que, los resultados podrían ser usados en campañas estratégicas sobre la población para reducir la probabilidad de sufrir TBC-XDR; dichos resultados podrían potencialmente redirigir las campañas realizadas por el MINSA a fin de aumentar su efectividad en la prevención primaria de la salud.

Los resultados que potencialmente podrían ser usados para redirigir las campañas de salud en el primer nivel de atención, y así tendrían un efecto de aminorar la incidencia de casos de TBC-XDR conllevando a una disminución de gasto por parte del estado y también del gasto familiar que implica la enfermedad, otorgándole la justificación económica y social al presente estudio.

1.4. Delimitación del área de estudio

La principal investigación se desarrollo en los ambientes del departamento de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo(HNDM), específicamente en el área de Estrategia Sanitaria Nacional de Prevencion y Control de Tuberculosis(ESN-PCT). Esta tesis abarco los casos de TBC XDR diagnosticados desde enero del 2017 hasta diciembre del 2019; así como se definio conceptualmente al paciente con TBC-XDR como aquel que posee Bacillus tuberculosis con resistencia al núcleo básico (isoniacida, rifampicina), una flouroquinolona y un inyectable de segunda

línea, identificados por cualquier prueba de sensibilidad, que ha sido incluido en la ENS-PCT del HNDM.

1.5. Limitaciones de la investigación

Este trabajo fue autofinanciada con recursos propios del investigador principal y en personas tratadas dentro del programa del MINSA otorgándole una limitación económica al proyecto debido a que no se podrá contar con estudios muy especializados por las carencias propias del sistema de salud como por ejemplo tomografía, resonancia, pruebas costosas y muy rentables como Gene-xpert, etc.

La limitación temporal del estudio radicó en que solo incluirá a pacientes diagnosticados de TBC-XDR durante enero 2017 a diciembre 2019, del HNDM, otorgándole una limitación espacial debido a que no constituye la población general de Lima.

Una limitación técnica importante a mencionar es que los sujetos de estudio son captados según conveniencia, de acuerdo al momento en que asisten al HNDM y si están incluidos en en la ENS de PCT.

Algunas limitaciones de relevancia son aquellos constituidos por los problemas administrativos e institucionales como por ejemplo a la obtención de las historias clínicas previo permiso otorgado por la Oficina de Docencia del HNDM.

1.6. Objetivos

1.6.1. General

- Determinar los factores asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.

1.6.2. Específicos

- Establecer los factores epidemiológicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.
- Contrastar los factores sociodemográficos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.
- Considerar los factores clínicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.

1.7. Propósito

Esta tesis se desarrollo con el propósito de contribuir al conocimiento médico sobre la TBC extremadamente resistente, identificar y conceptualizar los factores asociados que podrían estar implicados en la generación de resistencia a drogas antituberculosas y así coadyuvar con el mejoramiento de la salud de la población individual y mediante campañas redireccionar el impacto a nivel poblacional de los programas de tuberculosis; así mismo, a largo plazo disminuir la incidencia de TBC extremadamente resistente, por lo tanto este trabajo marcaría la pauta para sentar las bases de futuras investigaciones que aborden el tema de la tuberculosis XDR, llegando a ampliar el conocimiento sobre esta enfermedad.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes bibliográficos:

Para la elaboración del estudio se realizó la búsqueda nacional e internacional de estudios similares obteniéndose los siguientes:

NACIONALES

Mamani elaboró un trabajo de investigación para determinar los factores de riesgo asociados a TBC extremadamente resistente en pacientes con TBC multidrogoresistente de las redes de Salud de Lima Sur en el año 2017. Realizó un estudio de casos y controles que contó con 158 personas con tratamiento de TBC MDR entre el 2016 y 2017. Trabajó con 24 personas infectadas con tuberculosis XDR que fueron los casos y el doble de personas fueron consideradas controles con tuberculosis MDR. Con sus resultados identificaron, aproximadamente, cinco factores de riesgo externos e internos relacionados a tuberculosis XDR; entre los factores estuvieron el antecedente de haber recibido tratamiento ($p: 0,012$ -IC: 1,29-10,63) y haber consumido drogas ($p: 0,021$ -IC: 1,17-17,47). Además, no evidencio significancia estadística en cuanto al abandono del tratamiento; sin embargo, en cuanto al fracaso ($p: 0,000$ -IC: 3,00-40,33) de tratamiento de TBC y TBC MDR, se evidencio significancia estadística. Concluyendo que, el tener parientes fallecidos por tuberculosis XDR-MDR ($p < 0,05$), haber fracasado al tratamiento de primera línea para TBC primaria y MDR, son factores de riesgo asociados para desarrollar tuberculosis XDR.³⁵

Dávila escribió un trabajo de investigación descriptivo en el 2014, para reconocer cuales son los factores que están relacionados a TBC MDR de la red Guillermo Almenara Irigoyen; lo realizó en 168 pacientes con tuberculosis, contó con 89 personas con tuberculosis MDR y, en el resto de la población, se determinó

aleatoriamente; es decir, 79 personas sin tuberculosis MDR. Concluyendo que los factores más frecuentes para desarrollar TBC MDR son el género, el cual fue con mayor relevancia en varones (71,4%), y el rango de las edades entre 19 y 38 años (60%). Además, que la frecuencia de desempleados en personas con TBC MDR fue 4,3%, ama de casa 12,9%. Otro de los factores más frecuentes fue que el 64,3% de pacientes nunca fueron tratados por tuberculosis. Adicionalmente vió que la comorbilidad no fue un factor de riesgo para adquirir o desarrollar tuberculosis MDR ya que la frecuencia fue del 70%; finalmente, describió que el 55,7% de los pacientes con TBC MDR tuvieron un grado de instrucción secundaria y el 32,8% superior. El autor se limitó a describir su investigación, pero no determinó fuerza de asociación.¹⁴

Chen et. al publicaron un estudio de casos y controles, contando con 41 casos (personas con TBC MDR) y 3 controles por cada persona con TBC pulmonar no MDR. Recolectaron información de las historias clínicas dadas por la DIRESA del departamento de Lambayeque- Perú, en el periodo 2004 al año 2010. Concluyendo que los principales factores de riesgo para presentar tuberculosis MDR fueron no cumplir con el tratamiento de tuberculosis, que el paciente presente otra comorbilidad, contacto con personas con TBC y que la persona este desempleada, todos los mencionados fueron factores de riesgo con alta fuerza de asociación.¹²

Bazán et al escribieron una investigación en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente y no multidrogoresistente en Piura en 2009 -2014, para identificar los factores sociales y económicos asociados al desarrollo de TBC MDR, en el cual obtuvieron 32 pacientes con tuberculosis MDR y el doble sin TBC MDR, en esta investigación predominaron personas entre las edades de 20 a 30, predominando pacientes varones con tuberculosis MDR. La variable más significativa e importante fue la de tener como condición de ingreso “fracaso”,

otros factores fueron que los pacientes cuenten con otra comorbilidad como VIH, diabetes mellitus, consumidores de drogas y tabaco. Entre otros estadísticamente significativos para obtener tuberculosis MDR fueron contacto de personas que padecen tuberculosis MDR/XDR, fracaso al tratamiento verificado, y el no cumplir con tratamiento regular para dicha enfermedad.¹³

Bravo et al ejecutaron un trabajo de investigación para identificar los factores de riesgo que están asociados a TBC MDR en un hospital de Lima en el periodo 2010-2016. El cuál se realizó en 164 personas que padecían tuberculosis pulmonar, de los cuales el 25% fueron pacientes con TBC MDR y 75% sin tuberculosis no MDR. Uno de los resultados fue que 120 pacientes (más del 50%) tuvieron un tiempo de enfermedad de mayor o igual a siete semanas, además observaron que los que presentaban tiempo de enfermedad mayor a siete semanas tuvieron 7,27 más riesgo ($p < 0,05$) de presentar TBC MDR, de los que no tuvieron dicho tiempo de enfermedad. Concluyendo que los factores de riesgo para presentar tuberculosis MDR fueron: antecedente de tuberculosis con tratamiento satisfactorio con baciloscopia negativo y/o ausencia de infección, contacto con personas con tuberculosis MDR, con otra comorbilidad como alcoholismo, consumidor de drogas, pacientes con diabetes mellitus.¹⁵

Cabrera condujo una investigación con la finalidad de investigar los factores asociados de padecer tuberculosis MDR, en pacientes con TBC pulmonar que no fueron adherentes al tratamiento en un hospital del departamento de Trujillo entre los periodos del 2012 al 2016. La población fue de 216 personas (≥ 18 años), de los cuales 72 personas estaban infectadas con tuberculosis MDR y 144 con tuberculosis no MDR. Concluyendo que los factores asociados para presentar TBC MDR fueron la desnutrición, además, que los pacientes no cumplían con las dosis completas de su tratamiento para dicha enfermedad; finalmente, otro de los factores fue que el paciente tenga otra comorbilidad como VIH.¹⁶

De la Cruz et al publicaron una investigación para determinar cuáles son los factores asociados a multidrogoresistencia en personas infectadas con TBC de la Estrategia de PCT en un Hospital de Huancayo en 2017. El cuál se realizó en 83 pacientes, de los cuales 26% de pacientes estaban diagnosticados de tuberculosis MDR, y el 74% con diagnóstico de tuberculosis no MDR. En este trabajo se identificaron diversos factores, como socioeconómicos, farmacológicos, demográficos y clínicos; se vió que el rango de 21 a 39 años fue uno de los factores demográficos, un factor socioeconómico fue el sueldo de los pacientes fue menor de 500 soles, así como también la cantidad de personas que habitan en su hogar, cantidad de personas que comparte la habitación y el hacinamiento. Otro factor asociado como el farmacológico, fue que los pacientes no tomaban sus medicinas cuando se sentían bien, por lo cual influía para el futuro de padecer Tuberculosis MDR.¹⁷

Avalos et al publicaron un artículo con el propósito de identificar los factores asociados a TBC MDR primaria en personas que asisten a los centros de Salud de Callao entre los periodos 2009-2010. La investigación fue de tipo caso control, obtuvieron 66 pacientes, entre ellos personas con tuberculosis MDR primaria de los cuales fueron 29, y 37 personas infectadas con TBC primaria. Concluyendo que independientemente del número de personas por habitación (OR=1,53 – IC=0,45-5,22), contacto con fallecidos por TBC (OR=2,66 - IC=0,23-30,95), niveles de IMC, comorbilidad concomitante como VIH o diabetes mellitus (OR=1,28 - IC=0,07-21,47) y antecedente de reclusión previa (OR=1,29 – IC=0,17-9,8) no se evidencio asociación estadística con la TBC MDR. Además evidenciaron que las personas que tuvieron contacto con TBC MDR o XDR, tienen 5,56 veces más riesgo (IC=1,05 - 29,27) de infectarse de TBC MDR de las que no tienen contacto.¹⁸

Pereda escribió un trabajo de investigación para identificar los diversos factores de riesgos asociados al contagio de tuberculosis MDR, en la Red de Chimbote, en los años 2016 al 2017, lo realizó en una población de 413 personas, del cual solo 123 fue la muestra obtenida. El investigador concluyó que el antecedente previo de tuberculosis presentó un OR infinito y que fue significativo, además de otros factores asociados fueron que el paciente no cumpla con el tratamiento antituberculoso regular, y el antecedente de contacto previo de personas infectadas con tuberculosis MDR.³⁰

Ticona desarrolló un trabajo de investigación, para identificar cuáles fueron los factores relacionados a la letalidad de TBC MDR en el transcurso del tratamiento antituberculoso, en un Hospital ubicado en Comas, Lima en los años 1996 al 2007. Fue un estudio descriptivo realizado en 79 personas fallecidas, los cuales se encontraban en tratamiento de segunda línea para tuberculosis, los cuales estaban incluidos en el PCT del hospital mencionado. Concluyó que más de la mitad de las personas fueron del género masculino, aproximadamente el 75% no contaban con empleo; así mismo, que más del 70% estaban desnutridos, y finalmente que aproximadamente el 10% estaban infectados con VIH.³¹

Amado escribió una investigación para establecer los factores asociados a MDR en pacientes con TBC sin infección de VIH hospitalizados en el HNDM ubicado en el departamento de Lima, Perú. Con el fin de detallar variables clínicas y epidemiológicas más significancia y así determinar la magnitud de estos factores. El estudio fue un caso control, con 23 casos de pacientes infectados (\geq de 14 años de edad) de TBC MDR y sin infección de VIH, y los controles fueron 62 pacientes no MDR. Concluyendo que los más susceptibles fueron los pacientes que tuvieron contacto previo con personas infectadas de tuberculosis MDR (30% de los casos). Otro de los factores asociados fue que el paciente no cumpla con

su tratamiento regular de tuberculosis mostrándose en más de la mitad de los casos.¹⁹

Rodríguez escribió un artículo para determinar los factores de riesgos para presentar TBC pulmonar MDR en un Hospital Nacional ubicado en la Libertad. El cual se realizó en 292 pacientes, 73 de los cuales padecían tuberculosis MDR los cuales fueron representados como casos y el 75% restante fueron pacientes infectadas con tuberculosis sensible, los cuales fueron representados como controles. Los resultados fueron que el sexo masculino constituyo más de la mitad de los pacientes, acompañado de la mediana de edad que fue de 37 años. Finalmente, otros factores de riesgos fueron que el paciente haya fracasado al tratamiento previo de tuberculosis y que tenga otra comorbilidad como diabetes mellitus.²⁰

Huapaya escribió una investigación para hallar los factores de riesgos asociados a TBC MDR en personas de la Estrategia de PCT que acudían a un centro de salud del distrito de la Victoria de Lima, Perú, en los periodos 2016 - 2017. Usó una ficha de recopilación de datos para determinar dichos factores, obteniendo 80 casos y 160 controles. Finalmente, determino en cuanto que los factores personales de riesgo fueron que el paciente que haya fallado al tratamiento previo de tuberculosis, tener otra comorbilidad y tener algún habito nocivo como fumar y drogadicción. En los factores sociales demográficos identificó que el desempleo influía en el futuro desarrollo de TBC MDR.²¹

Núñez escribió un trabajo de investigación para identificar los factores de riesgos para multidrogorresistencia en personas infectadas con TBC sensible, atendidos en un Hospital de Lima entre los años 2006-2009, detalló las características epidemiológicas y clínicas para así identificar los factores de riesgos. Usando como muestra 69 personas infectados con TBC MDR que fueron tomados como

casos y 199 no MDR que fueron tomados como controles; concluyendo que los factores de riesgos para presentar TBC MDR son antecedente de una hospitalización previa, medicación antituberculosa no regular y contacto con pacientes infectados con tuberculosis MDR.²³

Farías et al publicó un artículo para identificar los factores de riesgos para presentar TBC MDR en tres Estrategias de PCT de Colombia en el periodo 2008-2011. Realizándolo en pacientes mayor de edad (mayor o igual 18 años de edad), los cuales estaban en la base de datos de tres empresas de seguro de salud, fue una investigación de casos y controles, contó con 45 casos y 180 controles. Evaluaron variables clínicas, demográficas y socioeconómicas. Los resultados fueron que la media del rango de edad de los casos fue de aproximadamente 43 años de edad y de los controles 39,5 de los cuales más del 70% fueron de género masculino. Concluyendo que el género masculino ($p < 0,005$) y haber estado con tratamiento antituberculoso previo ($p < 0,005$) fueron estadísticamente significativos para el desarrollo de multidrogorresistencia.²⁴

Ayuque realizó una investigación con el objetivo de describir los factores para presentar tuberculosis multidrogorresistente de un Hospital Docente Clínico y Quirúrgico de la ciudad de Huancayo entre los años 2012-2017. Estudio descriptivo, retrospectivo, el cual lo realizó usando las historias clínicas de ciento veinte personas infectadas con tuberculosis MDR. Finalmente, encontró que los factores asociados para presentar tuberculosis MDR fueron que los pacientes pertenezcan al género masculino el cual fue un aproximado de 75,8%, que las personas no cuenten con empleo el cual fue más del 50% y el rango de edad entre 28-37 el cual fue 43,3%. Otros factores asociados de mayor porcentaje fueron la desnutrición ($IMC < 18,5$), el alcoholismo y la pobreza.²⁵

Bazán desarrolló un trabajo de investigación para determinar la prevalencia y los factores asociados a TBC MDR en personas internadas en el Hospital Hipólito

Unanue en 2018. Fue un estudio de tipo casos y controles, hallando 41 casos y dos controles por cada caso. Los resultados fueron que los factores más importantes para presentar tuberculosis MDR fueron que los pacientes no cumplan con el tratamiento regular (OR:6.86) para tuberculosis, otros de los factores principales fueron que los pacientes cuenten con otra comorbilidad (OR:3.12) como VIH y contacto con pacientes infectados con tuberculosis MDR (OR:2.13). El rango de edad con mayor porcentaje fue de 32 a 38 años, predominando personas de género masculino.²⁶

Peña et al elaboraron un trabajo de investigación para identificar los factores asociados no transmisibles a tuberculosis MDR que acudían a la Red de Salud de Chiclayo, ubicado en el departamento de Lambayeque en los periodos del 2008 al 2017. Realizó una investigación tipo casos y controles, con población de aproximadamente 625 personas, donde 108 fueron controles y 59 fueron casos. Los resultados fueron que más del 50% fueron del sexo masculino, además tenían otra comorbilidad como diabetes mellitus, consumo de previo de alcohol y drogas; todas esas variables mencionadas no constituyen los factores de riesgos para presentar tuberculosis MDR ya que cuentan con $p > 0,05$.²⁹

Choquehuanca desarrolló un trabajo de investigación para determinar cuáles eran los factores de riesgos asociados a TBC pulmonar MDR en personas que asistían a la Red de Salud de Camaná del departamento de Arequipa en los años del 2010 al 2014. Lo realizó en 90 personas infectadas con tuberculosis; además, dividió en dos grupos, el primero que estuvo conformado por personas infectados con tuberculosis MDR y el otro grupo pacientes con tuberculosis no MDR. Concluyó que los factores asociados eran que los pacientes abandonen el tratamiento, además que sean de estrato económico bajo y que hayan estado en contacto previo con personas con TBC. Finalmente encontró que la comorbilidad

como VIH o diabetes mellitus, no eran factores de riesgos para presentar TBC pulmonar MDR.²⁷

INTERNACIONALES

Prajapati et al elaboraron una investigación prospectiva observacional entre los años enero 2012 a octubre 2016, para determinar cuáles son los factores que afectan al tratamiento en pacientes con TBC XDR en Gujarat, India. Usando como población 112 personas con diagnóstico de TBC extremadamente resistente. Llegando a los resultados que las personas con índice de masa corporal(IMC) menor de 18,5 ($p<0.05$) y que el paciente tenga una enfermedad concomitante ($p<0.05$) fueron variables estadísticamente significativas. Además, que los hábitos como fumar y el consumo de alcohol fueron predictores negativos para el tratamiento exitoso en pacientes con diagnóstico de TBC XDR.³⁶

Zhao et al elaboraron una investigación retrospectiva en los años 2011 hasta el 2014, en China; para identificar la relación entre personas con tuberculosis XDR y multidrogoresistente, de los cuales 45 pacientes fueron pacientes con TBC XDR y 165 con TBC MDR, llegando a los resultados que las personas con enfermedad renal crónica tienen 6,67 más riesgo de contraer TBC XDR de las que no tienen enfermedad renal crónica; además que, el consumo en exceso de alcohol y la historia de fumar no está asociado a contraer TBC XDR.³⁷

Riccardi et al realizaron una investigación retrospectiva multicéntrica, en dos hospitales de referencia ubicados en Italia, en pacientes mayores de 18 años con tuberculosis MDR (91 pacientes), XDR (43 pacientes) y personas con VIH y TBC, para determinar los regímenes de tratamiento en los años 2000 a 2015. Llegaron a los resultados que el 67,2% con diagnóstico de TBC XDR fueron del

género masculino y que las edades con mayor porcentaje fueron entre 26 y 41 años, con mediana de 33 años.³⁸

Prakash et al escribieron un artículo retrospectivo sobre el perfil social demográfico en personas con diagnóstico de TBC MDR y XDR, en un hospital de la India en 2014-2016, ya que la India cuenta con total del 20% de los casos nuevos de TBC a nivel mundial. Ejecutándolo en un total de 700 personas con diagnóstico de TBC MDR y 51 con diagnóstico de TBC XDR, donde observaron que el 94,1% fueron personas entre el rango de edad entre 15 y 25 años; además, observaron que de las 51 personas con diagnóstico de TBC XDR, 40 fueron del género masculino (78%), y 11 femenino (22%); finalmente, otro de los resultados fueron que el 70,5% de los pacientes con TBC XDR tuvieron peso menor de 45 kg.³⁹

Shin et al elaboraron una investigación retrospectiva con 608 personas con diagnóstico de TBC multidrogoresistente desde el 10 de septiembre de 2000 al 1 de noviembre del 2004, en los servicios de tratamiento de tuberculosis en Rusia, el cual fue publicado en el año 2010, dando con los resultados que durante el tratamiento de las personas con diagnóstico de TBC MDR, evidenciaron que el 6% de los que progresaron a TBC XDR presentaban lesiones cavitarias. Concluyendo que tienen riesgo de 3,5 veces mayor (intervalo de confianza 95%) de desarrollar TBC XDR en comparación con los que no presentaron lesiones cavitarias en los pulmones.⁴⁰

Lee et al publicaron un artículo retrospectivo en el 2010 en Corea, donde 47 pacientes tenían diagnóstico de TBC XDR y 213 con TBC MDR, se obtuvieron imágenes tomográficas de los sujetos de estudio. Finalmente, llegaron a los resultados que el 100% de las personas con diagnóstico de TBC XDR presentaban imágenes micronodulares ($p=0,124$), 85% consolidación ($p=0,163$)

e imágenes cavitarias y en el 80% bronquiectasias ($p=0,308$). Concluyendo que las personas con TBC XDR cuentan con consolidaciones más extensas en comparación con los pacientes con TBC MDR.⁴¹

Skrahina et al elaboraron un estudio para evaluar los factores asociados de TBC MDR en 196 centros de salud de Bielorrusia, Europa. Usando una encuesta nacional en los años junio 2010 a junio 2011, donde evaluaron 1420 personas con TBC pulmonar, de los cuales 934 fueron nuevos y 410 casos de TBC tratados anteriormente. 72 pacientes tuvieron diagnóstico de TBC XDR; además, observaron que los factores de riesgos independientes para presentar TBC MDR fueron la infección de VIH (OR: 2.2; $p<0,005$), edad <35 años (OR: 1.4; $p<0,005$), antecedente de reclusión (OR : 1.5; $p<0,005$), desempleo (OR: 1.9; IC del 95%: 1.2–3.0), abuso de alcohol (OR: 1.3; IC del 95%: 1.0–1.8) y tabaquismo (OR : 1.5; $p<0,005$). Finalmente, uno de los factores independientes más fuertes para TBC MDR fue el tratamiento previo para TBC (OR: 6.1; IC: 4.8–7.7).⁴²

Batool et al elaboraron una investigación para determinar los resultados del tratamiento de los pacientes farmacoresistentes que estuvieron previamente expuestos a medicamentos de segunda línea, fue un estudio retrospectivo realizado en 8 programas de manejo de drogas tuberculosas resistentes en dos ciudades de Pakistán, entre los años 2008 y 2016, donde hubo 3645 pacientes de los cuales el 8% (288 pacientes) estuvieron expuestas previamente a drogas de 2da línea para el tratamiento de TBC, siendo excluidos 95 pacientes, quedando finalmente 193 pacientes expuestos. Llegando a los resultados que la tasa de éxito del re tratamiento para pacientes con antecedente de uso de drogas de segunda línea previo, fue de 54,4% (105 pacientes), y la tasa de recaída fue de 4,7% (9 pacientes). Concluyendo que el 45,6% no llega a curarse y puede presentar farmacoresistencia.⁴³

Zabaleta et al elaboraron una serie de casos sobre TBC extremadamente resistente en Colombia, en el periodo 2006-2016. Diagnosticando 51 casos de tuberculosis XDR, entre ellos 23 pacientes fueron del sexo femenino y 28 del sexo masculino, con un promedio anual de aproximadamente 5 casos. El cual vieron que el rango de edad fue aproximadamente de 5 a 81 años de edad, la mediana fue de 40 años de edad. Llegando a la conclusión que la TBC extremadamente resistente se presentó con mayor porcentaje a nivel pulmonar; además, mostró que la aparición de tuberculosis que hace resistencia fue en personas menores de quince años.³⁴

Wang et al escribieron un artículo sobre la resección pulmonar en el tratamiento de la TBC multirresistente (MDR y XDR). Este estudio tuvo como propósito presentar una serie de casos de personas que se sometieron a resección quirúrgica por TBC MDR. El cual se dio en 2008-2011, se realizó una resección quirúrgica en 54 pacientes, incluidos 34 con TBC MDR y 20 con TBC XDR en los Departamentos de Cirugía del Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai, y en hospitales de Henan, ambos ubicados en China. Las muestras preoperatorias de frotis de esputo fueron positivas para 28 pacientes y 32 para la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa. Los pacientes fueron tratados de acuerdo con un protocolo de terapia estándar durante una media de 4.2 meses antes de la operación. 54 fueron operados por TBC MDR con enfermedad localizada generalmente complicada por formación de cavidades o pulmón destruido. 37 eran varones y 17 mujeres, la media de edad fue de 37.8. La lobectomía se realizó en 46 pacientes y la neumonectomía en 8. Se logró un resultado favorable en 47 pacientes (87%) sometidos a resección quirúrgica. Los pacientes con TBC MDR tuvieron buenos resultados de tratamiento después de la resección pulmonar adyuvante y con pocas complicaciones; finalmente, un IMC superior se relacionó con un resultado favorable.⁴⁴

Higuera et al publicaron un artículo tipo metanálisis de diversos casos y controles de 5 bases de datos, para determinar los factores de riesgos para presentar TBC resistente a medicamentos. Para la elección de dichos artículos se basaron en la guía Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) y en las guías metodológicas de Cochrane. Donde incluyó 16 artículos en el Metanálisis y 36 artículos para realizar la síntesis cualitativa. Los investigadores hallaron diversas heterogeneidades en los factores de riesgo, dónde incluyeron características clínicas como ausencia de vacuna BCG, comorbilidades, hospitalizaciones previas, infectados por VIH; sociodemográficas como grado de instrucción escolar, sexo, ocupación, edad, el estar en prisión y otros como adherencia terapéutica. Concluyeron que existía una asociación fuerte causal entre la infección por *Micobacterium tuberculosis* resistente a diversos fármacos y el usar previamente antibióticos antituberculosos.²⁸

Clark et al publicaron una investigación caso control, para determinar los factores de riesgos de TBC farmacorresistente en personas no nacidas en Nueva York en los años 1998 a 1999 y del año 2001 al 2002. Tomando como casos a pacientes con TBC MDR (64 pacientes) y resistentes a otros antituberculosos (352 pacientes) y los controles fueron pacientes con TBC sensible (409 pacientes), los investigadores realizaron su investigación en pacientes en Estados Unidos, como criterio de inclusión que no hayan nacido en Estados Unidos. Concluyendo que el factor asociado a TBC multidrogaresistente fue que las personas tengan antecedente de tratamiento antituberculoso (OR: 8,72 - IC:4,32–17,66).³²

Gomez escribió una investigación para determinar los factores de riesgos asociados a multidrogaresistencia en personas con TBC entre los años 2011 al 2015 en el país de Panamá, fue un estudio de casos y controles. Los resultados fueron que aproximadamente el 46% fueron casos nuevos tuberculosis MDR, de

los cuales aproximadamente 68% fueron de sexo masculino, y más de la mitad se encontraba en el rango de 20 a 30 años. Además, que el 58% de las personas que padecían tuberculosis MDR tenían un IMC menor de 18,5. Dentro de todos los factores asociados para padecer multidrogoresistencia (TBC MDR), uno de los más significativos fue que los pacientes no cumplían con el tratamiento regular (OR: 21,2 – $p < 0,05$) para tuberculosis. Además refiere que no hay asociación de otras comorbilidades como VIH.²²

2.2. Bases Teóricas

La tuberculosis es una entidad patológica cuyo agente infeccioso es la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), tiene una distribución mundial y puede localizarse en cualquier sistema del organismo de las personas. Algunos autores consideran que la TBC junto a otras enfermedades constituyen la epidemia del siglo XXI.⁴⁵

No existe referencia exacta desde cuándo la bacteria Mtb comenzó a infectar al ser humano; sin embargo, la paleología muestra evidencia de TBC vertebral en restos del neolítico en Suecia e Italia, en restos egipcios hace aproximadamente 3500 – 2650 a.c. e inclusive en restos precolombinos hace aproximadamente 2 400 años antes de cristo.^{46,47} El término “tisis” fue acuñado por el padre de la medicina Hipócrates quien la definió como “la enfermedad grave, fatal y de curación difícil”, dando origen a términos como “fascie hipocrática o temperamento héctico”⁴⁸; característica curiosa fue la descripción que estudiosos realizan acerca de la historia de presentación de la tuberculosis, como la que realizó el médico Celio Aureliano (IV a.C.) describiéndola como “una fiebre de inicio lento, cuyo inicio es al termino del día y calma con el amancer” haciendo referencia al carácter vespertino de la tuberculosis.⁴⁷ Datos más recientes provienen de España en los siglos XVII y XVIII, donde el 25% de muertes eran atribuidos a este microorganismo.⁴⁹ Tal fue la importancia de la enfermedad como causante de muerte que fue motivo de inspiración para que Alejandro dumas en

1848 publique su libro denominado “La dama de las camelias” donde hace referencia a un personaje femenino denominado Margarita Gautier y la describe como una dama de rostro muy fino, delgada, blanca largos ojos con pestañas grandes con una expresión melancólica, hecho que posteriormente atribuyo a la facie tuberculosa, la expresión de fascie de “Margarita Gautier”, debido a que en la obra de Alejandro Dumas Margarita sufría de tuberculosis, enfermedad que la llevo a la muerte.⁵⁰

No fue sino hasta que Robert Koch anunció, en la Sociedad de Fisiología de Berlín en Marzo de 1882, el descubrimiento del Bacilo tuberculoso, información plasmada en su artículo "The Etiology of Tuberculosis"^{51,52}, Koch tuvo la determinación de demostrar el agente causal y los medios de cultivo en los que puede desarrollarse la bacteria; paralelamente, la invención de los Rayos X por Roentgen permitieron conocer el grado de lesiones en los pulmones siendo posible evidenciar las cavidades tuberculosas.⁵³ Es así que surgió el Movimiento Sanatorial, de tal manera que se crearon sanatorios cuyas bases eran el reposo prolongado del paciente, alimentación sana y aire puro; sin embargo, dichas medidas no fueron útiles al demostrarse posteriormente que más de la mitad de tuberculosos que fueron dados de alta fallecían dentro de los primeros cinco años⁵⁴; sin embargo, dicha iniciativa fue fundamental para que se realice el “1er Congreso Internacional de TBC” en Berlín.⁵⁵ Calmete realizo varios estudios probando diferentes compuestos como sales, aceites, soluciones, minerales que puedan combatir la tuberculosis sin encontrar resultados favorables, finalmente, concluye que todos sus esfuerzos por encontrar una cura han sido en vano.⁵⁶ En 1943 Waskman biólogo de profesión observo que el Mtb no crecía en derivados del hongo *Streptomyces griseum*, fue así que con apoyo de Schatz, estudiante de medicina, dieron a conocer dichas observaciones; dando origen al nacimiento de la estreptomicina ⁵⁷, es así que en 1944, la Clínica Mayo logra la primera curación de una paciente con tuberculosis usando la estreptomicina, iniciando la era antibiótica contra la tuberculosis.⁵⁸

Desde entonces el conocimiento de la microbiología ha avanzado hasta conocerse que existen más de 120 especies, donde el grupo conformado por la especie Mtb contiene a cinco especies *Mycobacterium bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. caprae* y *M. canetti*. La TBC tiene por característica ser una patología infecto-contagiosa producida por el Mtb. El Mtb es una bacteria gram positiva que crece en condiciones donde existe oxígeno (aeróbica estricta) y la membrana celular que posee lo hace resistente a las tinciones con ácido alcohol, es decir una vez teñidas con Ziehl-Neelsen, el posterior lavado con alcohol no destiñe el pigmento captado por la pared celular; por tal motivo es conocido como Bacilo Ácido Alcohol Resistente (BAAR).⁵⁹ El Mtb requiere de una célula para sobrevivir por eso es considerado como un organismo intracelular obligado, su división es lenta aproximadamente 18 a 20 horas motivo por el cual el diagnóstico en cultivo es lento y puede demorar hasta una semana; la pared celular del bacilo es rico en polisacáridos como el ácido micólico, principal responsable de su resistencia al ácido alcohol. El advenimiento de la secuenciación de genes permitió diferenciar en 6 tipos de genotipos diferentes de Mtb, identificando que la mayor virulencia y la infectividad son las cepas Beijing y W. El Mtb es una enfermedad que tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas con muchos diagnósticos diferenciales motivo por el cual fue englobado dentro de las bacterias gran simuladoras.^{60,61}

La transmisión del Mtb es por vía aérea y se realiza por medio de gotas que se expectoran al momento que el paciente habla o tose; de tal manera, que pueden transportarse con el ambiente contagiando a otra persona la enfermedad, la literatura menciona que es necesario una distancia menor a 75 cm – 100 cm para que se transmita.⁶²

Con aproximadamente 10 millones de casos de enfermedades activas y 1.5 de muertes en 2018, la TBC sigue siendo una de las patologías infecciosas más peligrosas. Sin embargo, la OMS tiene como objetivo reducir la morbilidad y

la mortalidad en un 90 y un 95%, respectivamente, entre 2015 y 2035. Aunque existen diagnósticos, terapias y una vacuna, es indudable que se necesitan mejores medidas de intervención para lograr este ambicioso objetivo. La vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG) protege parcialmente a los bebés contra la tuberculosis, pero es prácticamente ineficaz contra la tuberculosis pulmonar en adolescentes y adultos. Sin embargo, la eficacia de esta vacuna aún no se ha explotado completamente, ya que se están evaluando nuevos candidatos a vacunas en ensayos clínicos. Debido a que una cuarta parte de todas las personas están infectadas de forma latente con Mtb, las nuevas vacunas deben aplicarse no solo antes de la infección (vacunación previa a la exposición) sino también después de la infección (vacunación posterior a la exposición). La prevención de la infección, de la enfermedad y la prevención de la recurrencia se evalúan actualmente como criterios de valoración clínicos. Debido a que la protección contra la TBC está mediada principalmente por los linfocitos T, el desarrollo de la vacuna contra la TBC se centra en las respuestas protectoras de las células T. Formulaciones adyuvantes de proteínas, vectores virales y vacunas bacterianas muertas y vivas se están evaluando actualmente en ensayos clínicos. Además, la vacunación terapéutica se prueba clínicamente, en particular junto con el tratamiento farmacológico canónico contra la tuberculosis multirresistente. Es probable que una sola vacuna no pueda cumplir las diversas indicaciones y que se requieran diferentes estrategias de vacunación.⁶³

De esta manera, alrededor de una docena de vacunas se han puesto en ensayos clínicos en la última década, algunas de las cuales ya han sido probadas por seguridad y eficacia o ya han superado estos hitos. Es poco probable que una sola vacuna supere todos los desafíos. Es más probable que se necesiten diferentes vacunas para la vacunación previa a la exposición de los recién nacidos para la protección contra infecciones y enfermedades, y para la vacunación posterior a la exposición de adultos con infección de tuberculosis

latente (LTBI) para la protección contra la enfermedad. Además de estos dos grupos, también se buscará la vacunación de adultos sin infección de tuberculosis latente (LTBI) para la protección contra infecciones y enfermedades, así como la vacunación para la protección contra la recurrencia en pacientes con tuberculosis curada por drogas. Incluso si una vacuna se aprueba para una aplicación particular en los próximos años, no significa la finalización de la investigación y el progreso de nuevas vacunas contra la TBC. Los estudios de vacunación completos también pueden proporcionar pistas sobre por qué ciertos grupos de personas están protegidos y otros no. A partir de esto, se pueden desarrollar vacunas dirigidas a la próxima generación.^{63,64}

Podemos discriminar dos grupos de espectro clínicos de la tuberculosis, según el lugar que afecten: la tuberculosis pulmonar (82%) y la extra pulmonar (18%).⁷ En regiones extra pulmonares podemos identificar que el Mtb posee mayor afinidad por la cavidad pleural, ganglionar, genitourinaria y gastrointestinal.⁶⁵

La clínica de la TBC fue ampliamente estudiada desde tiempos antiguos; sin embargo, el estudio que abarco la mayor cantidad de sujetos es la que realizó Aktogu et al estudiaron 5480 casos de tuberculosis e identifico que la sintomatología de la tuberculosis pulmonar está caracterizada por tos con expectoración, anorexia y consunción, dolor en tórax, y algunas más graves como la expectoración con sangre (hemoptisis) y dificultad para respirar.⁶⁶

Para realizar el diagnóstico de tuberculosis es importante demostrar la presencia de Mtb mediante diferentes técnicas como es el estudio baciloscopia o en su defecto someter el esputo a cultivo⁶⁷. Solo se considera que el estudio de baciloscopia es positivo cuando en la observación de 100 campos se puede observar la presencia del bacilo; el cultivo de Mtb es largo debido a que la bacteria demora 24 horas en replicarse.⁶⁷

Desde que la era antibiótica de la TBC comenzó, con el descubrimiento de la estreptomina, diversos medicamentos (drogas) fueron usadas para controlar la infección por Mtb de tal manera que originó bacilos droga resistente (TBC-DR), Multidrogo Resistentes (TBC-MDR) y Extremadamente Resistentes (TBC-XDR).

La literatura menciona que hay dos mecanismos de resistencia, uno de ellos es la resistencia genética y otro es la resistencia fenotípica. El primero de ellos, la resistencia a antibióticos es atribuido a mutaciones que ocurren dentro de la bacteria durante su desarrollo pudiendo ser heredados en posteriores divisiones de la bacteria inicial. El segundo mecanismo de resistencia llamado resistencia fenotípica o tolerancia a drogas ocurre debido a cambios epigenéticos en la expresión de los genes y, por lo tanto, modificaciones proteicas que causan que el crecimiento de la bacteria sea persistente, a pesar del ambiente de antibióticos al cual está sometido⁶⁸; se estima que la incidencia de la resistencia a los fármacos antituberculosos como la isoniacida y rifampicina fue de 480 000 con una mortalidad de 250 000 casos durante el 2015⁹; los estudios sobre tuberculosis resistente demostraron que la adquisición de la resistencia por una mutación aleatoria espontanea es de 1 en 100 000 000 para la rifampicina y 1 en 1 000 000 para la isoniacida, estreptomina y etambutol⁶⁹; sin embargo, dichas mutaciones depende de la cepa en estudio es así que la cepa Beijing es la que más probabilidad de mutación posee debido a que los estudios in vitro demostraron una asociación muy fuerte entre la cepa y las mutaciones de novo.⁷⁰

Los mecanismos de resistencia a la primera línea de antibióticos es producido porque la isoniacida promueve la activación de la enzima catalasa peroxidasa, enzima que es producto de la codificación del gen katG, la mutación en dicho gen origina la producción de inhA, el cual producirá que la isoniacida no inhiba la síntesis de ácido micólico, afectando principalmente a la vía de síntesis dependiente de NADH y al carrier proteico; tales mutaciones son asociadas a cepas más resistentes a Isoniacida.⁷¹

La resistencia a rifampicina es mucho más perjudicial porque la rifampicina es el medicamento más efectivo contra el bacilo tuberculoso y porque inhibe el metabolismo celular del bacilo. Además, se une a la unidad B de la cadena de ARN polimerasa inhibiendo la elongación del ARN mensajero. Así mismo, se ha establecido que la resistencia a rifampicina es debida a mutaciones en los codones 507-533 de la rpoB (gen que codifica la subunidad B del ARN polimerasa). Este mecanismo es responsable del 96% de resistencia generada del bacilo a la rifampicina. La resistencia solo a rifampicina es decir bacilo monorresistente es raro de tal manera que la resistencia a la rifampicina está asociado, en la mayoría de veces, a la resistencia a otras drogas siendo la más común la isoniacida; de tal manera, que se postula una resistencia cruzada donde la mutación de rpoB originaria también una resistencia a la acción de la isoniacida produciendo mutaciones dobles en los codones 516 y 529.⁷²

La pirazinamida (Z) es un equivalente de la nicotinamida que contribuyo a reducir considerablemente el tratamiento de la tuberculosis a seis meses, dicha atribución se debe principalmente a que la pirazinamida tiene la capacidad de actuar sobre bacilos semi latentes en el organismo, la pirazinamida puede actuar en ambientes ácidos localizados en las lesiones secuelas de la tuberculosis pulmonar como cavernas. La pirazinamida que es activada por la enzima pirazinamidasa/nicotinasa codificado por el gen pncA. Una vez activada el ácido pirazinoico, este componente rompe energéticamente la membrana bacteriana inhibiendo el transporte intermembrana, de tal manera que se ha establecido que mutaciones en el gen pncA y su promotor es el principal mecanismo que media la resistencia a pirazinamina, esta mutación es identificada entre el 72% y 99% de bacilos resistentes a pirazinamida.⁷³

EL etambutol es un fármaco de primera línea descubierto en 1966, y se encontró que es muy eficaz en contra de bacilos de multiplicación rápida, destruyendo la biosíntesis de arabinogalactam en la pared celular del bacilo; para

la acción del etambutol es importante la presencia de la enzima arabinosil transferasa, enzima codificada por el gen embCAB, de tal manera que mutaciones en el gen embCAB, la mutación que más ha sido reportada es aquella que afecta al codon 306; a pesar de haber sido identificado en gen embCAB este explica solo el 30% de casos de resistencia a etambutol por tal motivo se postulan otras teorías de resistencia como la del gen ubiA, el cual codifica la enzima decaferil-fosfato5-fosforribosil transferasa, involucrada en la síntesis de la pared celular, esta cepa es la más frecuente en África.⁷⁴

La estreptomicina es un antibiótico del grupo de los aminociclitolos y fue la primera droga usada como anti tuberculosos en 1942, produciendo que la resistencia a estreptomicina emerja prontamente. La estreptomicina es activa contra bacilos de crecimiento lento, y actúa uniéndose irreversiblemente a la proteína S12 ribosomal y la unidad 16S de rRNA, de tal manera que la estreptomicina bloquea la transcripción de proteínas inhibiendo su metabolismo. Se cree que la resistencia a estreptomicina es mediada por diversas mutaciones en los genes rpsL y rrs, los cuales se codifican en los genes pertenecientes al ARN mensajero en las proteínas S12 y 16S. Esta mutación explica del 60% al 70% de casos de resistencia a estreptomicina. Otro mecanismo de resistencia a la estreptomicina son aquellas producidas por la mutación del gen gidB, el cual codifica la 7 metilguanosina metil transferasa; sin embargo, se asocia a cepas con baja resistencia a estreptomicina.⁷⁵

Los farmacos inyectables de 2da línea son aquellos conocidos como aminoglucósidos y dentro de ellos podemos mencionar a la amikacina (Am), capreomicina (Cm) y kanamicina (Km), estos tres antibióticos actúan contra el bacilo tuberculosos usando la misma vía de acción. Los tres medicamentos son inhibidores de la síntesis de proteínas que actúan uniéndose al ribosoma bacteriano, lo que resulta en una modificación de la estructura 16S rRNA. La resistencia de alto nivel se ha relacionado con mutaciones en la región de 1400

pb del gen rrs y la resistencia adicional a la capreomicina se ha asociado con polimorfismos del gen tlyA. Este gen codifica para el ARN metiltransferasa requerida para 20-O-metilación de ribosa en rRNA. El polimorfismo A – G en la posición 1401 del gen rrs es el mecanismo molecular más común de resistencia a todas estas tres drogas y se asocia con 70% –80% de resistencia a capreomicina y a la amikacina, y al 60% de la resistencia a la kanamicina, en todo el mundo.⁷⁶

La resistencia cruzada entre Km, Cm y Am; cada uno de los medicamentos actúa inhibiendo la traducción y, por lo tanto, es probable que se produzca resistencia cruzada entre ellos; sin embargo, otros estudios han demostrado patrones de resistencia discordantes entre Km y Am. También, se ha informado que la resistencia a la capreomicina varía según el nivel de resistencia a kanamicina, y la resistencia de alto nivel a la kanamicina se asoció con resistencia cruzada a la capreomicina. Más recientemente, las mutaciones en la parte promotora del gen “eis” han sido reportadas como resultado en resistencia de bajo nivel a la kanamicina. Un estudio informó que el 80% de los aislados clínicos con resistencia de bajo nivel a la kanamicina tuvo alteraciones genéticas en la región promotora de este gen.⁷⁷

Las fluoroquinolonas son potentes antibióticos bactericidas actualmente utilizados como tratamiento de segunda línea para la TB-MDR. La ciprofloxacina y la ofloxacina representan una generación anterior de antibióticos que son derivados del ácido nalidíxico.⁷⁷

Fluoroquinolonas de nueva generación, como la moxifloxacina y gatifloxacina, actualmente se están considerando para su uso en regímenes para TBC-MDR. Esta clase de antibióticos se dirige a la enzima ADN girasa, evitando así la transcripción durante la replicación celular. ADN girasas están codificados por los genes gyrA y gyrB. La resistencia a las fluoroquinolonas se ha

encadenado con mutaciones que ocurren en la región determinante de resistencia a las fluoroquinolonas en los genes *gyrA* y *gyrB*.⁷⁸

Las cepas de fluoroquinolona resistentes a TBC muestran con mayor frecuencia mutaciones en los codones 90, 91 y 94 del gen *gyrA*. Las mutaciones en los codones 74, 88 y 91 también han sido asociados con la resistencia a las fluoroquinolonas. Ha sido informado que la resistencia clínicamente significativa a la ciprofloxacina y ofloxacina (Concentración Inhibitoria Mínima o MIC de 2 mg / L) es conferida por una sola mutación de girosa, mientras que las mutaciones dobles en el *gyrA* concomitante y las mutaciones de *gyrB* dan como resultado un alto MICs.⁷⁹

La complejidad de la resistencia a fluoroquinolonas ha sido demostrada por la hipersensibilidad inducida por las mutaciones en el codón 80 del gen *gyrA*, que ocurre particularmente cuando con otras mutaciones le confieren resistencia. Un análisis reciente de varios países reveló resistencia de bajo nivel a las fluoroquinolonas de nueva generación. Esto puede explicarse por el uso generalizado de esta clase de drogas. Además, la propuesta se ha informado que el punto de ruptura de 2.0 mg / L para esta clase de drogas es demasiado alto, lo que representa una subestimación de la carga de resistencia a las fluoroquinolonas de nueva generación.⁸⁰

El ácido para-aminosalicílico es un análogo del ácido para-aminobenzoico, y fue uno de los primeros antibióticos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis juntos con isoniazida y estreptomycin. El ácido para-aminosalicílico ahora forma parte de los regímenes de tratamiento de segunda línea aplicados al tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. El mecanismo de resistencia al ácido paraaminosalicílico se ha dilucidado recientemente. Se sugiere que el ácido para-aminosalicílico compite con ácido p-amino benzoico para la enzima dihidropteroato sintasa, inhibiendo la síntesis de folato. El mecanismo principal que media la resistencia al ácido para-aminosalicílico se ha identificado como

mutaciones que ocurren en el gen *thyA*, que representan el 40% de la resistencia al ácido paraaminosalicílico.⁸¹

La mutación T202A *thyA*, inicialmente asociado con la resistencia al ácido para-aminosalicílico fue encontrado para ser un marcador filogenético asociado con las familias de cepas americanas en lugar de resistencia al ácido paraaminosalicílico. Un estudio reciente demostró que las mutaciones en *folC*, que codifica dihidrofolato sintasa, confirió resistencia en aislamientos clínicos. *RibD* es una enzima adicional del folato en la vía que se ha asociado con la resistencia al ácido para-aminosalicílico. La mutación A11G en *ribD*, lo que resulta en una sobreexpresión del gen, fue detectado en el 91,7% de los aislados clínicos por Zhang et al. por lo tanto se requieren más estudios para dilucidar completamente los mecanismos de resistencia al ácido para-aminosalicílico.⁶⁸

La etionamida (Eto), un derivado del ácido isonicotínico, es un análogo estructural de la isoniácida. La Eto es activada por la enzima monooxigenasa, codificada por el gen *ethA*. Una vez activada, la etionamida inhibe la síntesis de ácido micólico que se encuentra en la pared celular por la inhibición de la proteína transportadora reductasa de la enzima enoil-acilo. El control regulador del gen *ethA* ocurre a través del represor transcripcional, *EthR*. La resistencia a la etionamida está mediada por diferentes mutaciones en los genes *etaA* / *ethA*, *ethR* e *inhA*.⁸²

Las diversas mutaciones que ocurren en el gen *inhA* intervienen en la co-resistencia a ambas isoniazidas y etionamida. Un estudio ha demostrado recientemente que el papel del gen *mshA*, que codifica una enzima esencial para la biosíntesis micotiol como objetivo para la resistencia a la etionamida utilizando mutantes espontáneos resistentes a la isoniazida y a la etionamida. Rueda et al redactaron sobre 30 aislamientos clínicos con resistencia a etionamida de alto y bajo nivel. Resistencia de alto nivel (21 de 30), definida con una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 25 mg / L, tuvo varias mutaciones, que ocurrieron en

diferentes combinaciones en uno o más de los genes de resistencia a la etionamida.⁸³

En contraste, resistencia de bajo nivel (9 de 30), definida en un rango CIM de 2.5 a 10 mg / L, se asoció principalmente con mutaciones que ocurren solo en el gen *ethA*⁸⁴. El papel de estas combinaciones requiere investigación exhaustiva.

Se ha postulado que las mutaciones de resistencia tienen una aptitud - costo para la bacteria; este concepto emana de la observación de que los aislamientos resistentes a isoniazida evidenciaron una virulencia disminuida en el modelo de conejillo de Indias. Sin embargo, desde entonces, los estudios han demostrado la presencia de co-ocurrencia de mutaciones secundarias que actúan como mecanismos compensatorios para la aptitud deteriorada del patógeno. Se cree que estas mutaciones compensatorias ocurren en genes que codifican la misma proteína o genes involucrados en rutas metabólicas similares. Sherman y Mdluli demostraron esto fenómeno en aislados de *Mtb* resistentes a isoniazidas con un gen *katG* inactivado. La ausencia de catalasa-peroxidasa *katG* resultó en mutaciones en la región reguladora de la *ahpC* (alquil hidropoxidasa reductasa) gen, que conduce a la sobreexpresión de este gen. Se cree que las mutaciones del gen *ahpC* compensan la pérdida de actividad de *katG*. Más recientemente, el análisis del genoma completo demostró que las mutaciones que ocurren en el ARN las polimerasas *rpoA* y *rpoC* fueron compensatorias por la pérdida de aptitud mediada por mutaciones en el gen *rpoB* en aislados resistentes a rifampicina.⁸³

Informes sobre los niveles variables de resistencia a la capreomicina entre los mutantes de laboratorio A1401G y los aislamientos que tienen la misma mutación, implican una posible interacción de un mecanismo compensatorio. Del mismo modo, las mutaciones en *gyrB* pueden explicar las mutaciones que confieren resistencia encontradas en el gen *gyrA*.¹⁸

La TBC resistente sigue siendo un desafío clave para la salud pública de los tiempos modernos. Debido a la luz de los informes recientes sobre la difusión de la resistencia a los fármacos más allá de TBC XDR a la TBC no tratable mediante programación, existe una necesidad urgente de manejo personalizado para TBC resistente a través de pruebas de resistencia a medicamentos. Este trabajo destaca la complejidad de la resistencia a fármacos en *Mtb*, capturado por los avances de las tecnologías de secuenciación. Los mecanismos subyacentes de resistencia a los fármacos en *M. tuberculosis* y sus implicaciones para los posibles resultados clínicos se entienden cada vez más. Sin embargo, las técnicas de diagnóstico actuales para monitorear las mutaciones de resistencia se limitan en gran medida a nuestro conocimiento actual de patrones de mutación. Los análisis a gran escala realizados en secuencias han ayudado a catalogar varios causantes de mutaciones compensatorias o adaptativas y sus diversos roles en la mediación de la resistencia a los medicamentos en el organismo.⁸⁵

El reciente lanzamiento de la Relational Sequencing, base de datos de TBC Data Platform, es una promesa importante para un enfoque rápido y ayudará a abordar el problema de discordancia fenotípica y genotípica. Además de integrado y estar basados en cultivo y secuencias de genoma completo, esta plataforma permite la adición de datos de resultados clínicos, que pueden facilitar la atención rápida y personalizada del paciente.⁸⁵

Además, factores específicos del huésped como la farmacogenómica y el estado nutricional del huésped tienen impacto adicional en la respuesta al tratamiento antituberculoso. El perfil fisiopatológico asociado con los efectos de la desnutrición en los procesos farmacocinéticos, las respuestas a los medicamentos y la toxicidad. Los informes sobre el efecto de la desnutrición en el tratamiento farmacológico indican retraso o disminución absorción, reducción de la unión a proteínas de varios medicamentos, fluctuaciones en volumen de

distribución, biotransformaciones y conjugaciones hepáticas oxidativas alteradas de los fármacos, y reducción de la eliminación de conjugados y fármacos excretados por vía renal.⁸⁵

El mal estado nutricional también se ha informado que tiene un impacto negativo en los resultados del tratamiento e incrementa el riesgo de recaída. La atención nutricional óptima es esencial para la promoción y la prevención de la TBC.⁸⁶

Algunos autores sostienen que las opciones terapéuticas disponibles para tratar la TBC-XDR tienen una tasa de falla entre el 30% y 75%; de tal manera que, nuevas drogas han sido estudiadas para controlar la infección como la bedaquilina y delamanid.⁸⁶

El tratamiento estandarizado significa que todos los pacientes en un grupo definido reciben el mismo régimen de tratamiento.⁸⁷ Los regímenes estándar tienen las siguientes ventajas sobre la prescripción individualizada de medicamentos:

- Errores en la prescripción y, por lo tanto, el riesgo de desarrollar resistencia a los medicamentos es reducidos.
- Se facilita la estimación de las necesidades de medicamentos, la compra, la distribución y el monitoreo
- Se facilita la capacitación del personal
- Los costos se reducen
- Se hace más fácil mantener un suministro regular de medicamentos cuando los pacientes se mueven de un área a otra.
- La evaluación de resultados es conveniente y los resultados son comparables.

Para asignar regímenes estándar, los pacientes se agrupan por los mismos grupos de registro de pacientes utilizados para el registro y la notificación, que diferencian a los nuevos pacientes de quienes han recibido tratamiento previo.⁸⁷

Los grupos de registro para previamente tratados se basan en el resultado de su curso de tratamiento previo: fracaso, recaída y defecto.⁸⁷

Se presume que los nuevos pacientes tienen TB susceptible a los medicamentos con dos excepciones:

- Donde hay una alta prevalencia de resistencia a isoniazida en pacientes nuevos.
- Si han desarrollado TB activa después de un contacto conocido con un paciente documentado de tener TB resistente a los medicamentos; es probable que tengan un patrón similar de resistencia a los medicamentos al caso fuente

Mientras se esperan los resultados de sensibilidad del paciente, un régimen basado en el régimen del supuesto caso fuente debe iniciarse.⁸⁷

El régimen de rifampicina de 2 meses (2HRZE / 6HE) se asocia con más recaídas y muertes que el régimen de rifampicina de 6 meses (2HRZE / 4HR). Por lo tanto, la OMS recomienda lo siguiente para los nuevos pacientes que se presume o se sepa que tienen TB susceptible a los medicamentos.⁸⁶

La OMS menciona que los nuevos pacientes con TB pulmonar deben recibir un régimen que contenga 6 meses de rifampicina: 2HRZE / 4HR. Esta recomendación también se aplica a la TB extrapulmonar, excepto la TB del sistema nervioso central, hueso o articulación para los cuales se sugieren terapias más largas.⁸⁷

La OMS recomienda que la ESN-PCT brinde supervisión y apoyo a todos los pacientes con TBC para garantizar la finalización completa del curso de

terapia y la realización de encuestas de resistencia a los medicamentos (o vigilancia) para monitorear el impacto del programa de tratamiento, así como para diseñar estándares regímenes.⁸⁶

El tratamiento previo contra la tuberculosis es un fuerte determinante de la resistencia a los medicamentos, y previamente los pacientes tratados comprenden una proporción significativa (13%) de las notificaciones globales de TB en 2007.⁸⁶

De todas las formas de resistencia a los medicamentos, es más importante detectar la resistencia a múltiples fármacos (MDR) porque hace que los regímenes con medicamentos de primera línea sean mucho menos efectivos y la resistencia puede amplificarse aún más. La identificación rápida de MDR e iniciación del tratamiento de MDR con medicamentos de segunda línea brinda una mejor oportunidad de curación y previene el desarrollo y la difusión de una mayor resistencia.

A nivel mundial, la cuarta parte de las personas tratadas previamente tienen MDR, que es cinco veces mayor que el promedio global del 3% en pacientes nuevos. Una proporción significativa (6%) de los pacientes con retratamiento tienen TBC-MDR. Si el caso MDR no se detecta ni se trata con medicamentos de segunda línea, estos pacientes sufrirán problemas extendiendo el problema a sus comunidades.

Los datos de vigilancia de la OMS de 10 países encontraron que el nivel de MDR es del 32% en pacientes que regresan después de incumplimiento o recaída, y es significativamente mayor en pacientes cuyo tratamiento previo ha fallado. Otros estudios muestran niveles de MDR de hasta 80–90% en pacientes cuyos cursos de tratamiento anteriores han fallado.⁸⁶

En Perú el MINSA mediante la norma técnica establece como criterio que la TBC-DR ejerce resistencia a isoniacida o rifampicina; la TBC-MDR frente a

isoniacida y rifampicina, y la TBC-XDR como aquella resistente a las drogas anteriores, además de una fluoroquinolona y a un inyectable de 2da generación.⁸⁸

La norma técnica considera que el diagnóstico de tuberculosis debe realizarse según el “método de las proporciones”.⁸⁸ Para evidenciar la resistencia a fármacos del Mtb se puede usar pruebas de óxido reducción; sin embargo, todas estas pruebas son costosas y largas. Otra prueba de diagnóstico es la prueba Microscopic Observation Drug Susceptibility (MODS) y se caracteriza por ser un método de diagnóstico rápido con una capacidad de detectar la enfermedad en el 97.8% de casos.⁸⁹

La TBC MDR y la XDR, a nivel mundial, siguen siendo un problema para el sector salud, aunque, el tratamiento principal es médico, la resección quirúrgica complementaria puede aumentar las posibilidades de curación en pacientes seleccionados con TBC MDR o XDR. En el artículo escrito de Wang y colaboradores⁴⁴ presentaron una serie de casos de personas sometidas a resección quirúrgica por TBC MDR. Entre marzo de 2008 y noviembre de 2011, la resección quirúrgica se realizó en 54 pacientes, 34 con TBC MDR y 20 con TBC XDR en los Departamentos de Cirugía del Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai (Shanghai) en el Hospital de Cofre Henan (Henan), ubicados en China. Las muestras preoperatorias de frotis de esputo fueron positivas para 28 pacientes y la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa para 32. Los pacientes fueron tratados de acuerdo con un protocolo de terapia estándar durante una media de 4.2 meses antes de la operación. Las variables que afectaron los resultados del tratamiento se identificaron a través del análisis de regresión multivariante. Cincuenta y cuatro pacientes fueron operados por TBC - MDR con enfermedad localizada generalmente complicada por la formación de cavidades o la destrucción del pulmón. Treinta y siete eran hombres y 17 mujeres. La mediana de edad fue de 37.8 (20-75). La lobectomía se realizó en 46

pacientes y la neumonectomía en 8. Se utilizaron colgajos musculares en 36 de los pacientes con lobectomía y 8 con neumonectomía. Se produjeron varias complicaciones en 6 (11,1%) pacientes, incluida la fístula broncopleurales en 1 paciente, sangrado en 2 pacientes y fuga de aire prolongada en 2 pacientes. Se logró un resultado favorable en 47 pacientes (87%) sometidos a resección quirúrgica. Un IMC alto se asoció con un mejor resultado (OR: 0.537, IC:95%). Los pacientes con TBC-MDR tuvieron buenos resultados de tratamiento después de la resección pulmonar complementaria, y con pocas complicaciones⁴⁴. El objetivo que tuvieron, fue proporcionar información sobre una serie de pacientes que fueron seleccionados para someterse a una resección quirúrgica como una intervención complementaria al tratamiento farmacológico para la TBC-MDR.⁴⁴ Los resultados mostraron que los pacientes sometidos a ese procedimiento tuvieron un resultado favorable en el 87% de los casos. Las complicaciones ocurrieron en el 11% de los casos, pero no se relacionaron con los resultados positivos o negativos del cultivo de esputo preoperatorio o el resultado de PCR. El único factor que influyó en el resultado fue el IMC. Actualmente, la TBC MDR continua siendo un grave problema para el sector salud y económico, particularmente en los países en desarrollo. En el estudio realizado, las indicaciones para la cirugía fueron la positividad del esputo en 28 casos y un alto riesgo de recaída en 25 casos. La cirugía es controvertida para los casos negativos de esputo, pero se ha demostrado que la resección quirúrgica es esencial para una lesión cavitaria o un pulmón o lóbulo destruido debido a la dificultad de la penetración de antibióticos y la gran cantidad de organismos contenidos dentro de la cavidad⁹⁰. Es necesario reseca toda la enfermedad cavitaria y el pulmón destruido, y no dejar atrás ningún pulmón gravemente enfermo.⁴⁴

Los hallazgos en estudios experimentales muestran similitud; por lo tanto, sugieren que la resección quirúrgica puede mejorar los resultados de la TBC-

MDR. La literatura respalda el importante papel de la resección quirúrgica complementaria en el tratamiento de pacientes con TBC-MDR pulmonar que cumplen con los criterios para cirugía. El frotis de esputo preoperatorio positivo o negativo MDR-TBC no es una indicación absoluta para la cirugía, es solo una referencia preoperatoria. El momento óptimo de la cirugía complementaria sigue siendo desconocido y no se ha abordado adecuadamente en las pautas de tratamiento o los estudios clínicos.⁴⁴

Además, existen algunas revisiones tratando previamente de evaluar la eficacia y tolerabilidad / seguridad de linezolid en el tratamiento de TBC MDR / XDR. La última de estas reseñas realizado por Zhang et al⁹¹ incluye estudios primarios publicados en mayo de 2014. Considerando que la evidencia científica cambia rápidamente y de acuerdo con Whitlock et al⁹² las revisiones se consideran desactualizadas en unos años; por lo tanto, existe la necesidad de una evaluación continua de la evidencia para incorporar nueva información a medida que volverse disponible. En vista de esto, Agyeman y Ofori realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para resumir la evidencia hasta la fecha de la seguridad y eficacia de linezolid en el tratamiento de TBC drogo resistente como una actualización de las revisiones realizadas anteriormente. El proposito fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de linezolid en el tratamiento de TBC MDR o XDR, en el cual los autores realizaron una revisión sistemática de acuerdo con las pautas de PRISMA. Ellos realizaron búsquedas en diferentes articulos publicados en 2000-2016 que evalúan la eficacia y la seguridad de linezolid en el tratamiento de la TBC resistente a los medicamentos. Evaluaron la aparición de resultados que incluyen la conversión de cultivos, el éxito del tratamiento y los eventos adversos como neuropatía y mielosupresión. Los resultados incluyeron veintitrés (23) estudios realizados en catorce países y con 507 pacientes. No hubo pruebas sólidas para la conversión del cultivo ($p = 0.0948$) y el éxito del tratamiento ($p = 0.0695$) entre las dosis diarias de linezolid ≤ 600 y > 600 mg. Solo

la mielosupresión mostró una fuerte significación estadística ($p < 0,0001$) entre las comparaciones de dosis. La incidencia de neuropatía y otros eventos adversos que conllevan a la interrupción de linezolid tampoco mostraron importancia en las comparaciones de dosis ($p = 0.3213$, $p = 0.9050$ respectivamente).⁹³

Concluyendo que linezolid es eficaz en el tratamiento de TBC MDR / XDR; por lo tanto, este medicamento es una opción viable hacia una farmacoterapia efectiva para TBC MDR /XDR que se está convirtiendo cada vez más en desafío para la salud global. No obstante, las personas deben ser monitorizadas, debido a la incidencia de eventos adversos, para minimizar los efectos adversos y mejorar los resultados clínicos con una alta dosis combinada (1200 mg diarios) para una fase intensiva seguida de una dosis más baja (300–600 mg diarios) para una fase continua, dicho esquema se propone junto con un monitoreo efectivo del paciente para informar los ajustes de dosis cuando sea necesario. Sin embargo, esto puede requerir una investigación exhaustiva en el futuro. Las pautas específicas de TBC que incorporan el uso de linezolid son compromisos requeridos y más amplios de toda la salud mundial. Además, se necesitan con urgencia ensayos controlados aleatorios de gran potencia que incluyan participantes de regiones endémicas para informar mejor la magnitud y la importancia del efecto del tratamiento con linezolid en personas con TBC MDR y XDR.⁹³

2.3. Marco conceptual

Factores asociados a TBC-XDR en personas incluidas en el PCT.

Factores Sociodemográficos:

- Edad: Los estudios realizados agrupa en diferentes grupos etarios a los pacientes estudiados Chen¹² no encuentra diferencia estadística; sin

embargo, Hidalgo et al encuentra diferencia estadística al agruparlos en menores de 19, 20 -44, 45-69 y mayores de 70.²⁰

- Género: Los estudios realizados encuentran resultados diferentes en cuanto a la mayor prevalencia según sexos; por lo tanto, dicha variable también será tomada en cuenta para el desarrollo del estudio.³¹
- Ocupación: Diferentes investigadores clasifican de diversas formas la ocupación de los pacientes, el presente estudio toma como referencia las investigaciones consultadas de tal manera que serán agrupadas en: comerciante, personal de salud, hogar, desempleado.²¹
- Consumo de hábitos nocivos (alcohol, tabaco y drogas): Bravo et al identifica como factores protectores para desarrollar TBC-MDR la ausencia de consumo de alcohol y drogas, motivo por el cual el estudio tomará en cuenta las variables de hábito nocivo.³⁶
- Grado de instrucción. Ayuque et al identificó que el 59% de casos de TBC MDR se desarrolló en personas con secundaria completa, no encontrando mayor prevalencia en personas analfabetas o menor prevalencia en personas con estudios superiores.²⁵
- Índice de hacinamiento o número de personas que comparten la habitación: La OMS establece niveles de hacinamiento según la relación número de personas/número de habitaciones; sin embargo, los estudios consultados estudian la cantidad de personas con que comparte la habitación la persona que padece de TBC; por lo tanto, usaremos este indicador como número de personas en una habitación menor de 3 y mayor a 3.¹⁷
- Reclusión previa o actual: La literatura menciona que los casos de tuberculosis son mayores en personas privadas de su libertad, sin embargo, no existe clara asociación con la probabilidad de desarrollar TBC-XDR, motivo por el cual será incluido en la investigación.⁴²

Factores epidemiológicos:

- Contacto de TBC: Contacto previo con alguna persona con TBC, se ha establecido como factor asociado para desarrollar TBC pulmonar, dentro de este factor se incluyen a los contactos intradomiciliarios como extradomiciliarios.¹²
- Contacto fallecido por TBC: El antecedente de contacto fallecido por tbc fue estudiado en varios estudios de investigación y se constituye como indicador indirecto de enfermedad grave, probablemente bacilo resistente.¹⁸
- Contacto de TBC-MDR: Sendos estudios que abarcan el tema de factores asociados a TBC-MDR concluyen que un factor importante es el contacto con un portador de TBC-MDR, dicho antecedente constituye una razón para incluirlo como variable separado de si hubo contacto con TBC-XDR.¹⁸
- Contacto de TBC-XDR: El estudio realizado en Lima sur identifica que un factor de riesgo es el antecedente de contacto con TBC-XDR, motivo por el cual dicha variable está incluida en el estudio.¹⁸

Factores clínicos:

- Tipo de TBC: la tuberculosis puede localizarse en cualquier órgano del cuerpo humano, de tal manera que los casos más frecuentes son los de localización pulmonar, pleural, SNC, renal, cutánea, ósea, etc; sin embargo, los estudios consultados agrupan el tipo de tbc en dos grupos mutuamente excluyentes, los de localización pulmonar y los de localización extrapulmonar.³⁴
- Estado nutricional (desnutrición e IMC): Los resultados difieren estadísticamente en la característica del estado de nutrición como factor de riesgo; sin embargo, la literatura indica que el estado de malnutrición es una condición previa para la infección de tuberculosis, este estudio pretende identificar si cumple algún rol en el desarrollo de TBC XDR, en este estudio

se usó variables como desnutrido y no desnutrido, así como la clasificación de nutrición según IMC.²⁵

- Comorbilidad: El hecho de tener comorbilidad predispone a que el paciente sea más susceptible a adquirir XDR como lo demuestra el metaanálisis realizado por Higueta et al. quien identifica que existe mayor probabilidad de desarrollar TBC MDR en pacientes con comorbilidades crónicas, motivo por el cual estudiaremos dicha variable como dicotómica (sí/no) y politómica según el tipo de comorbilidad (VIH, diabetes mellitus, cirrosis, enfermedad renal y neoplasia).²⁸
- Antecedente de TBC previa: La literatura reporta que algunas veces el bacilo tuberculoso nunca es eliminado del organismo y permanece latente hasta que se reactiva y en presencia enfermedad reactivada con tratamiento recibido, una segunda reactivación constituye una enfermedad más grave con probabilidad de llegar a ser TBC-XDR como lo menciona Gotuzzo et al, al estudiar Tuberculosis y VIH.³³
- Tiempo de enfermedad: Algunas investigaciones mencionan que las personas con un tiempo de enfermedad mayor a 7 semanas tienen más probabilidad de desarrollar TBC-MDR; sin embargo, aún no se ha estudiado como probable factor asociado para TBC-XDR motivo por el cual se incluye en el estudio.¹⁵
- Alteraciones parenquimatosas pulmonares: Hidalgo et al identifica como factor asociado para TBC-MDR el desarrollo de cavernas evidenciable por alguna técnica radiológica por un experto en el tema.²⁰
- Tratamiento irregular: Las investigaciones en torno a la resistencia mencionan que el tratamiento interrumpido y/o irregular son un factor de riesgo para presentar resistencia.²³

- Condición de ingreso: Algunas investigaciones toman en cuenta la condición de ingreso del paciente pudiendo ser nuevo, recaída, abandono recuperado o fracaso.²²
- Multitratado: La administración de medicamentos como fluoroquinolonas (ciprofloxacino) a personas sin un diagnóstico claro y que posteriormente se diagnostique TBC constituye un factor de riesgo para presentar resistencia; por tal motivo, se estudia dicha variable al desarrollo de TBC-XDR.⁴³

2.4. Hipótesis:

2.4.1. General

La presente investigación posee como hipótesis generales:

H0: No existen factores asociados al desarrollo de TBC-XDR en pacientes del HNMD en 2017 – 2019.

H1: Sí existen factores asociados al desarrollo de TBC-XDR en pacientes del HNMD en 2017 – 2019.

2.4.2. Específicos

H0: No existen factores sociodemográficos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del HNMD en 2017 – 2019.

H1: Sí existen factores sociodemográficos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del HNMD en 2017 – 2019.

H0: No existen factores epidemiológicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del HNMD en 2017 – 2019.

H1: Sí existen factores epidemiológicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del HNMD en 2017 – 2019.

H0: No existen factores clínicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del HNDM en 2017 – 2019.

H1: Sí existen factores clínicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del HNDM en 2017 – 2019.

2.5. Variables

Variable dependiente:

- TBC-XDR: Paciente con resultado de prueba de sensibilidad resistente a isoniacida, rifampicina, a una fluoroquinolona y a un inyectable de 2da generación presente en pacientes hospitalizados y diagnosticados de tuberculosis del HNDM en 2017 – 2019

Variables independientes: Factores relacionados a TBC-XDR en pacientes diagnosticados de tuberculosis.

- Factores sociodemográficos: Edad, género, ocupación, hábitos nocivos (consumo de alcohol, tabaco y/o drogas), grado de instrucción, número de personas en la habitación, reclusión previa.
- Factores epidemiológicos: Contacto de TBC, contacto fallecido por TBC, contacto TBC MDR y/o XDR.
- Factores clínicos: Localización de tuberculosis, estado nutricional (desnutrición), IMC, comorbilidad y tipo de comorbilidad, antecedente previo TBC, tiempo de enfermedad, alteraciones parenquimatosas pulmonares, tratamiento irregular, condición de ingreso y multitratado o uso previo de antibióticos.

2.6. Definición operacional de términos:

Para el desarrollo de la investigación definiremos los conceptos de:

- TBC- XDR: Paciente diagnosticado por algún método (cultivo, GenExpert, MODS, etc) ser portador de tuberculosis extremadamente resistente; es decir, resistente al núcleo básico (Isoniacida y rifampicina), una fluoroquinolona y a un inyectable de 2da línea.
- Edad: Número de años que posee la persona, comenzando desde el año de nacimiento.
- Género: Característica biológica innata establecida como masculino y femenino.
- Ocupación: Actividad económica a la que se dedica la persona, para el proceso de investigación se tomaron en cuenta las variables más estudiadas en trabajo anteriores.
- Hábitos nocivos: Actitud adquirida respecto al consumo frecuente de sustancias dañinas para el cuerpo como alcohol, tabaco y/o drogas.
- Grado de instrucción: Nivel académico máximo adquirido por la persona, para el propósito de esta investigación tomaremos en cuenta tres grupos sin educación, básica y técnico superior.
- Número de personas que comparten habitación o índice de hacinamiento: Expresado por el cociente entre la cantidad de personas y el número de habitaciones o por la cantidad de personas que comparten un dormitorio, para el desarrollo de la investigación se dividirá en dos grandes grupos <3 y ≥ 3 .
- Reclusión: Referido a personas que fueron o están privadas de su libertad.
- Contacto TBC: Referido a personas cercanas al sujeto de estudio con diagnóstico previo de TBC que comparta más de 6 horas los ambientes comunes, llámense centro de labores y/o familia.
- Contacto fallecido por TBC: Referido a que si la persona en estudio tiene o tuvo un contacto cuya causa de fallecimiento fue de fondo la infección

por tuberculosis, presentándose como indicador indirecto de enfermedad grave.

- Contacto TBC MDR: Referido a que si la persona en estudio tiene o tuvo un contacto cuyo diagnóstico fue TBC MDR.
- Contacto TBC XDR: Referido a que si la persona en estudio tiene o tuvo un contacto cuyo diagnóstico fue TBC XDR.
- Localización de TBC: Especifica el lugar de infección o punto de partida de la infección identificable porque la muestra es tomada de ese órgano; para efectos del estudio, designaremos dos tipos de tuberculosis: pulmonar y extrapulmonar.
- Desnutrición: Designa a la persona cuya relación entre el peso y la talla al cuadrado es menor que 18,5.
- Estado nutricional (IMC): Característica que resulta al dividir el peso entre la talla al cuadrado, para el desarrollo de la investigación se tomarán en cuenta los límites establecidos por la OMS.
- Comorbilidad: Referido a la existencia de enfermedad previa sistémica en la persona que la hacen más vulnerable a la infección como por ejemplo ciertos grados de inmunosupresión como VIH, DM, neoplasia etc.
- Antecedente de TBC previo: Característica que hace referencia a que, si la persona tuvo enfermedad previa de tuberculosis en cualquiera de sus formas, independientemente del tratamiento y/o curación.
- Tiempo de enfermedad: Hace referencia al tiempo transcurrido desde que la persona manifestó el primer signo y/o síntoma de enfermedad hasta el momento de acudir a emergencia del HNDM.
- Alteraciones parenquimales pulmonares: Referido a anomalías anatómicas evidenciadas en una placa simple de radiografía de tórax.

- Tratamiento irregular: Hace referencia a que si la persona con diagnóstico de tuberculosis consumió sus medicamentos de manera regular (continua) o irregular.
- Condición de ingreso: Característica que refleja el estado al momento de ingreso de la persona, para el desarrollo de la investigación consideraremos las características de nuevo, en caso de que se refiera al primer episodio y/o diagnóstico de tbc; recaída, que hace referencia a la persona que estando bajo tratamiento regular muestra una evolución desfavorable, hecho que lo hace acudir a emergencia en una nueva oportunidad; abandono recuperado, hace referencia a la persona que con diagnóstico previo y bajo un tratamiento establecido existe una adherencia inadecuada y por consiguiente un consumo de manera irregular con posterior evolución desfavorable, hecho que lo hace acudir en una nueva oportunidad a la atención médica, y finalmente fracaso considerado a aquella persona que con diagnóstico previo y tratamiento establecido no mejora la sintomatología durante la hospitalización, con posteriores complicaciones pudiendo llegar al exitus letalis.
- Uso previo de antibióticos o multitratado: Hace referencia al consumo de antibióticos medicado o automedicado (en cualquiera de sus formas), previo al diagnóstico de tuberculosis, independientemente del tiempo de consumo.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Diseño metodológico

3.1.1. Tipo de investigación

La presente tesis tiene un enfoque observacional; debido a que, se usó la observación como principal método de recopilación de datos; analítico, debido a que buscará asociación entre variables de tipo casos y controles, porque identificó como caso al paciente diagnosticado de TBC-XDR y como control al paciente con diagnóstico de TBC sensible. El estudio es pareado, porque tomará como variable de pareamiento la localización de la TBC; es decir, si se encontró un paciente con TBC XDR pulmonar se buscó un paciente con TBC pulmonar sensible, igualmente si es del sistema nervioso central, óseo, etc. El estudio contó con un muestreo no probabilístico por conveniencia y controlado; debido a que, tiene un grupo de comparación, también es de tipo retrospectivo, porque analizó hechos que ocurrieron en enero 2017 hasta diciembre del 2019 y buscó asociaciones entre los factores y el desarrollo de resistencia en pacientes diagnosticados de TBC extremadamente resistente del HNMD en 2017 – 2019.

3.1.2. Nivel de investigación

El nivel de investigación es correlacional; debido a que, buscó determinar si existe o no existe relación; y si existió, se determinó el grado de relación que pueden tener las variables de estudio en cuanto al desarrollo de tuberculosis extremadamente resistente.

3.2. Población y muestra

La población estuvo compuesta por 1218 pacientes de la ESN-PCT con diagnóstico de tuberculosis del HNMD en 2017 – 2019.

El tipo de muestreo es no probabilístico por conveniencia porque se incluyó en el estudio a la totalidad de pacientes con diagnóstico de TBC extremadamente

resistente que cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión. Se buscó dos controles (pacientes diagnosticados de TBC sensible) por cada caso (paciente diagnosticado de TBC XDR) del HNMD en 2017 – 2019; es decir, la relación caso-control fue de 1:2, con el fin de aumentar la potencia del estudio; es decir, reducir la probabilidad de cometer el error tipo II.

Muestra: Se encontraron 52 casos de TBC XDR pulmonar y se buscó 104 controles TBC sensible pulmonar. En la muestra se incluyó a toda la población con historias clínicas completas.

3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica que se usó para recopilar los datos fue la revisión de historias clínicas de pacientes con TBC XDR y TBC sensible del Departamento de Archivo del HNMD y de las fichas de ingreso de la Estrategia de PCT. Se usó como instrumento el formulario diseñado por la investigadora (Ver Anexo N° 2), formulario que contiene todas las variables a estudiar en el presente estudio, tomadas en cuenta por la revisión bibliográfica presentada.

3.4. Diseño de recolección de datos:

El diseño de la recolección de datos consideró como unidad de análisis a la historia clínica del paciente con diagnóstico de TBC; de los pacientes con diagnóstico de TBC incluidos en la Estrategia de PCT se seleccionaron “los casos” es decir los que presentaron resultado con TBC XDR y “los controles” es decir los que tuvieron resultado TBC sensible. Se buscó factores que estén asociados a la resistencia en los pacientes de la ESNPCT del HNMD en enero 2017 a diciembre 2019.

Criterios de inclusión para los casos:

- Persona con diagnóstico positivo de TBC XDR en uno de los siguientes exámenes: cultivo, MODS, BACTEC y GeneXpert.
- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente incluido en la ESN-PCT del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017-2019.

Criterios de inclusión para los controles:

- Paciente con diagnóstico positivo de TBC sensible en uno de los siguientes exámenes: cultivo, MODS, BACTEC y GeneXpert.
- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente incluido en la ESN-PCT del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017-2019.

Criterios de exclusión:

- Persona menor de 18 años o dependiente.
- Pacientes con historias clínicas incompletas.

3.5. Procesamiento y análisis estadístico de datos

Se realizó la recolección de los datos usando el formulario presentado en la sección de Anexos, en los pacientes que estén en la ESN-PCT del HNDM en 2017-2019.

Los datos fueron tabulados en IBM SPSS STATISTICS 24 y se añadió a cada sujeto de análisis un código. El código es conocido únicamente por la investigadora, con el objetivo de proteger la identidad del paciente en estudio.

Inicialmente se realizó un análisis exploratorio; univariado, donde se describieron mediante tablas y gráficos las variables cualitativas y cuantitativas,

con el objetivo de reconocer la naturaleza de distribución de las mismas, y si es que la variable en estudio lo requiriere, usar el test de normalidad incluido en el software estadístico de IBM SPSS STATISTICS 22.

Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado.

3.6. Aspectos éticos

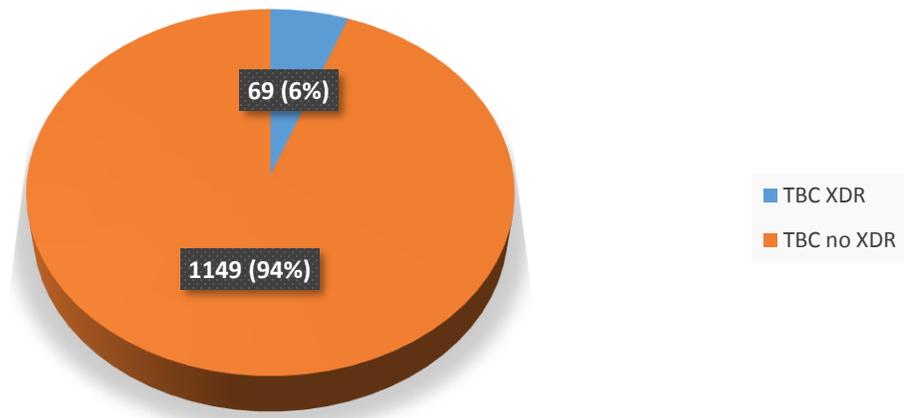
Previo a la recolección de datos, el presente trabajo fue aceptado por el Comité de ética de la Universidad Privada San Juan Bautista y el Comité de Ética del HNDM.

El trabajo de investigación requirió seguir el principio de No Maleficencia debido a que se obtuvieron datos de una población susceptible; de tal manera, que la identidad de las personas fueron codificadas en un número de 6 dígitos conocido solo por la autora del trabajo; así mismo, como para dicho estudio se obtuvieron datos de las historias clínicas de personas que fueron hospitalizadas, el estudio no contempla la necesidad de usar un consentimiento informado.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados:

Gráfico N° 1 Pacientes dignosticados de TBC incluidos en la Estrategia de PCT



Fuente: Ficha realizada por el autor

El Gráfico N°1 muestra que, 1218 pacientes fueron diagnosticados de TBC e incluidos en Estrategia de PCT del HNMD entre el 2017 y 2019; el 6% (69 pacientes) tenían el diagnóstico de TBC XDR, de los cuáles 17 pacientes tenían datos en las historia clínicas o fichas de la Estrategia de PCT incompletas. De tal manera que, se trabajó con 52 pacientes con diagnóstico de TBC XDR, los cuales fueron de localización pulmonar; por lo que, se identificó 104 pacientes con diagnóstico de TBC sensible pulmonar para que formen el grupo control.

TABLA N° 01. FACTORES ASOCIADOS SEGÚN TIPO DE TBC

		Tipo_de_TBC				Total		P	OR	Intervalo de confianza al 95%
		TBC XDR		TBC Sensible		n	%			
		n	%	n	%					
Edad	<40	39	74.5%	56	54.9	95	62.1%	0,001*	2,6	1,5-4,5
	≥40	12	23.5	46	45.1	58	37.9%			
Ocupación	Desempleado	33	64,7%	32	31,3%	65	42,4%	0,000*	3,1	1,9-5,25
	Empleado	18	35,9%	70	68,6%	88	57,6%			
Drogas	Si	18	35.3%	18	17.6%	36	23.5%	0,01*	2,5	1.1-5,4
	No	33	64.7%	84	82.4%	117	76.5%			
Número personas habitación	≥3	29	56.9%	25	24.5%	54	35.3%	0,000*	4	1,9-8,2
	<3	22	43.1%	77	75.5%	99	64.7%			
Reclusión previa	Si	15	29.4%	5	4.9%	20	13.1%	0,000*	8	2,7-23
	No	36	70.6%	97	95.1%	133	86.9%			
Contacto_TBC	Si	37	72.5%	34	33.3%	71	46.4%	0,000*	5,2	2,5-11
	No	14	27.5%	68	66.7%	82	53.6%			
Antecedente TBC	Si	38	74.5%	13	12.7%	51	33.3%	0,000*	20	8,4-47
	No	13	25.5%	89	87.3%	102	66.7%			
Tiempo enfermedad	≥7 semanas	38	74.5%	35	34.3%	73	47.7%	0,000*	5,5	2,6-11,8
	<7 semanas	13	25.5%	67	65.7%	80	52.3%			
Alteraciones parenquimales	Si	36	70.6%	18	17.6%	54	35.3%	0,000*	11,2	5-25
	No	15	29.4%	84	82.4%	99	64.7%			
Caverna	Si	27	52.9%	13	12.7%	40	26.1%	0,000*	7,7	3,4-17,1
	No	24	47.1%	89	87.3%	113	73.9%			
Bronquiectasia	Si	19	37.3%	7	6.9%	26	17.0%	0,000*	8,1	3,3-20,8
	No	32	62.7%	95	93.1%	127	83.0%			
Tratamiento irregular	Si	30	58.8%	7	6.9%	37	24.2%	0,000*	19,3	7,5-50
	No	21	41.2%	95	93.1%	116	75.8%			
Uso previo ATB	Si	40	78.4%	15	14.7%	55	35.9%	0,000*	21,09	8,8-50
	No	11	21.6%	87	85.3%	98	64.1%			
Total		51	100.0%	102	100.0%	153	100.0%			

Fuente: Ficha realizada por el autor

Chi Cuadrado

*p<0,05

Interpretación: Los factores sociodemográficos que tuvieron significancia estadística fueron: Edad y ocupación. El factor epidemiológico que tuvo significancia estadística fue: Contacto con personas con TBC. Finalmente los factores clínicos que tuvieron significancia estadística fueron: Antecedente de TBC, tiempo de enfermedad(≥ 7 semanas), alteraciones parenquimales y tipo de alteraciones como cavernas y bronquiectasias y finalmente antecedente de uso previo de antibiótico.

TABLA N° 2. FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS SEGÚN TIPO DE TBC

		Tipo_de_TBC				Total		P	OR	Intervalo de confianza al 95%
		TBC XDR		TBC Sensible		n	%			
		n	%	n	%					
Edad	<40	39	74.5%	56	54.9	95	62.1%	0,001	2,6	1,5-4,5
	≥40	12	23.5	46	45.1	58	37.9%			
Género	Hombre	32	62.7%	69	67.6%	101	66.0%	0,36	0.8	0.3-1.6
	Mujer	19	37.3%	33	32.4%	52	34.0%			
Ocupación	Desempleado	33	64,7%	32	31,3%	65	42,4%	0,000	3,1	1,,-9-5,2
	Empleado	18	35,9%	70	68,6%	88	57,6%			
Hábitos nocivos	Si	35	68.6%	54	52.9%	89	58.2%	0,06	1,9	0,9-3,9
	No	16	31.4%	48	47.1%	64	41.8%			
Alcohol	Si	28	54.9%	49	48.0%	77	50.3%	0,4	1,3	0,6-2,5
	No	23	45.1%	53	52.0%	76	49.7%			
Tabaquismo	Si	15	29.4%	23	22.5%	38	24.8%	0,35	1,4	0,3-6
	No	36	70.6%	79	77.5%	115	75.2%			
Drogas	Si	18	35.3%	18	17.6%	36	23.5%	0,01*	2,5	1.1-5,4
	No	33	64.7%	84	82.4%	117	76.5%			
Grado de instrucción	Sin estudios	1	2.0%	7	6.9%	8	5.2%	0,43		
	Básico	42	82.4%	79	77.5%	121	79.1%			
	Técnico-superior	8	15.7%	16	15.7%	24	15.7%			
Número personas habitación	≥3	29	56.9%	25	24.5%	54	35.3%	0,000*	4	1,9-8,2
	<3	22	43.1%	77	75.5%	99	64.7%			
Reclusión previa	Si	15	29.4%	5	4.9%	20	13.1%	0,000*	8	2,7-23
	No	36	70.6%	97	95.1%	133	86.9%			
Total		51	100.0%	102	100.0%	153	100.0%			

Fuente: Ficha realizada por el autor

Chi Cuadrado

*p<0,05

Interpretación: La tabla N°2 muestra que de los pacientes que tuvieron TBC XDR, el 76,4% tenían entre 18 y 39 años, seguido del 23,6% que estuvieron

comprendidos por las personas de igual o mayor a 40 años. Además, se observa que en los pacientes con TBC sensible los más afectados fueron los de 18 y 39 años (62,1%), seguido de los mayores o igual de 40 años (37,9%). Aplicando la prueba Chi cuadrado se obtuvo un $p < 0,05$; por lo tanto, existen diferencia estadística entre los grupos etarios, siendo los de mayor porcentaje el grupo comprendido entre 18 y 39 años.

Los hombres constituyeron el grupo más afectado por la TBC, 62,7% y 67,6% en los grupos con TBC XDR y TBC sensible respectivamente; por lo cual, no se encontró significancia estadística.

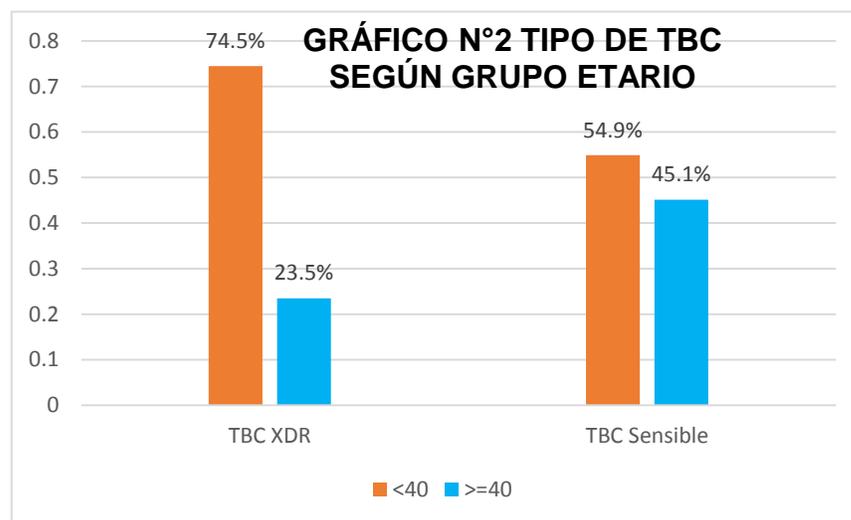
Según tipo de ocupación obtenemos que en el caso de las personas con TBC XDR el principal grupo afectado fueron los desempleados (64,7%), el segundo grupo en frecuencia fueron las personas con empleo. En el caso de las personas con TBC sensible, el principal grupo afectado fueron los empleados (57,6%), seguido de los desempleados (31,4%). La prueba estadística resultó significativa; de tal manera que, existe diferencia estadística entre el tipo de ocupación y la TBC XDR, siendo más frecuente en los desempleados.

Los hábitos nocivos estuvieron presentes en el 68,6% y 52,9% de pacientes con TBC XDR y TBC sensible respectivamente. Con estos datos se obtuvo un $p > 0,05$; por lo cual, se afirma que los hábitos nocivos no están asociados a la TBC XDR. Analizando los resultados según el tipo de hábito nocivo obtenemos que el 54,9%, el 29,4% y 35,3% de pacientes con TBC XDR registraron hábito alcohólico, tabáquico y drogadicción respectivamente; mientras que, en los pacientes con TBC sensible el 48%, 22,5% y 17,6% de pacientes manifestaron tener hábito alcohólico, tabáquico y uso de drogas respectivamente. La prueba Chi cuadrado para los pacientes según el tipo de hábito nocivo resultó significativo en el caso de consumo de drogas ($p < 0,05$); de tal manera, que los

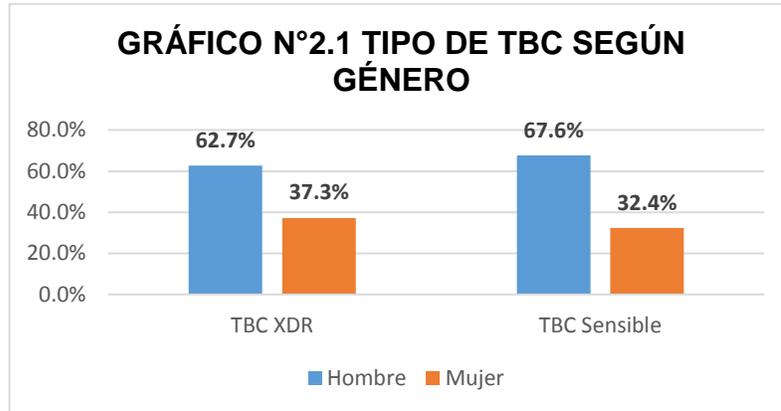
pacientes que usan drogas tienen un riesgo de 2,5 veces más de tener TBC XDR en comparación con las personas no son usuarios de drogas.

El grado de instrucción no mostró tener significancia estadística; sin embargo, el mayor porcentaje de pacientes tuvo educación básica, 82% en el grupo caso y 77,5% en el grupo control. El 56,9% y el 24,5% de personas con TBC XDR y TBC sensible registró compartir la habitación con más de 3 personas; encontrando significancia estadística ($p=0,000$); por lo tanto, se puede determinar que las personas que comparten la habitación con más de 3 personas tienen 4 veces más probabilidad de tener TBC XDR en comparación con aquellas que comparten la habitación con menos de 3 personas.

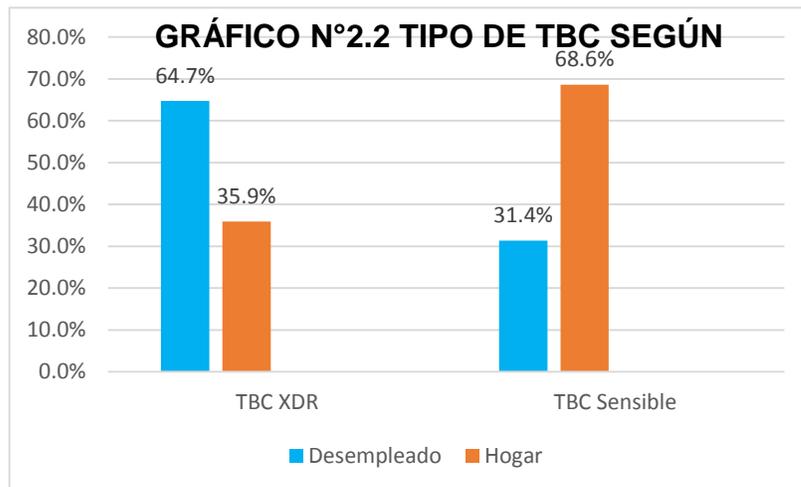
La reclusión previa, también, mostro tener significancia estadística. De tal manera que, el 29,4% y 4,9% tuvo antecedente de reclusión en el grupo caso y control respectivamente; por lo tanto, podemos afirmar que las pacientes que tuvieron reclusión previa tienen 8 veces más riesgo de tener TBC XDR en comparación con aquellas que no tuvieron reclusión previa.



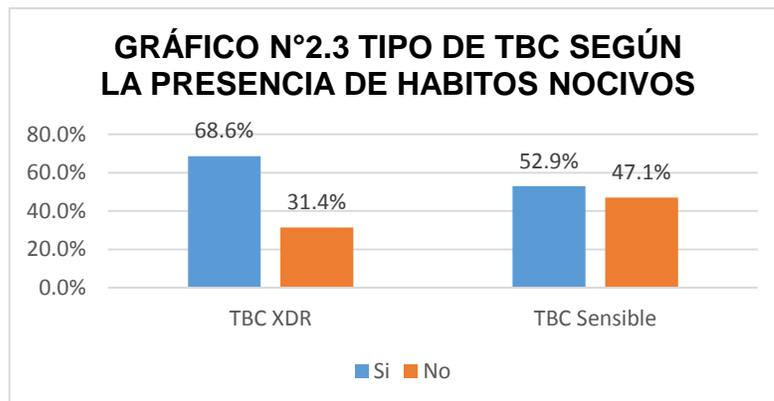
Fuente: Ficha realizada por el autor



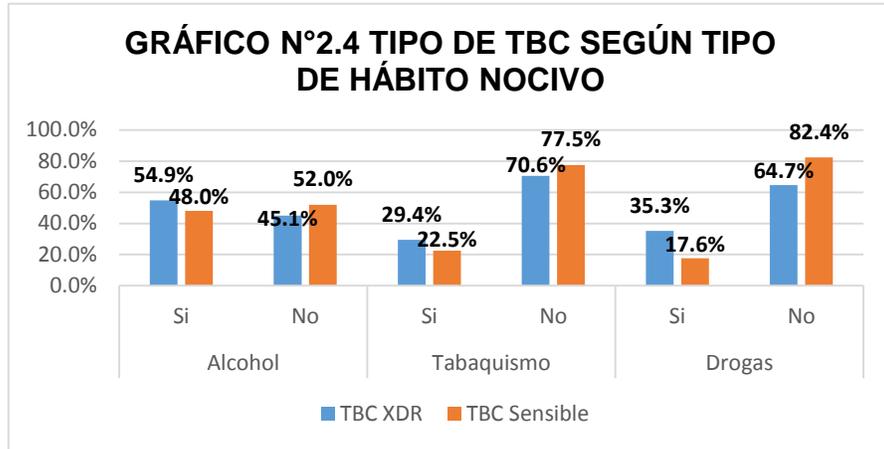
Fuente: Ficha realizada por el autor



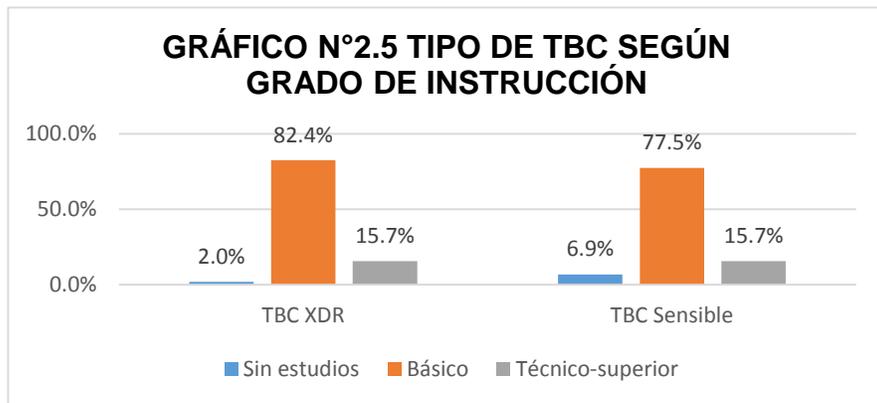
Fuente: Ficha realizada por el autor



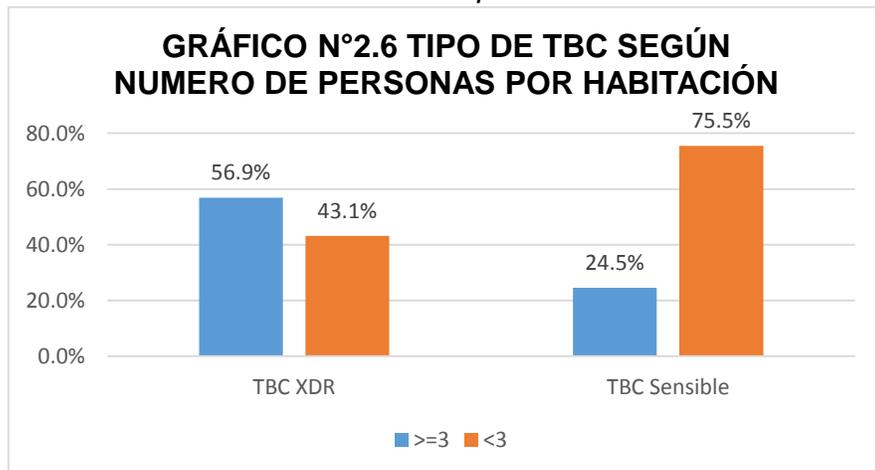
Fuente: Ficha realizada por el autor



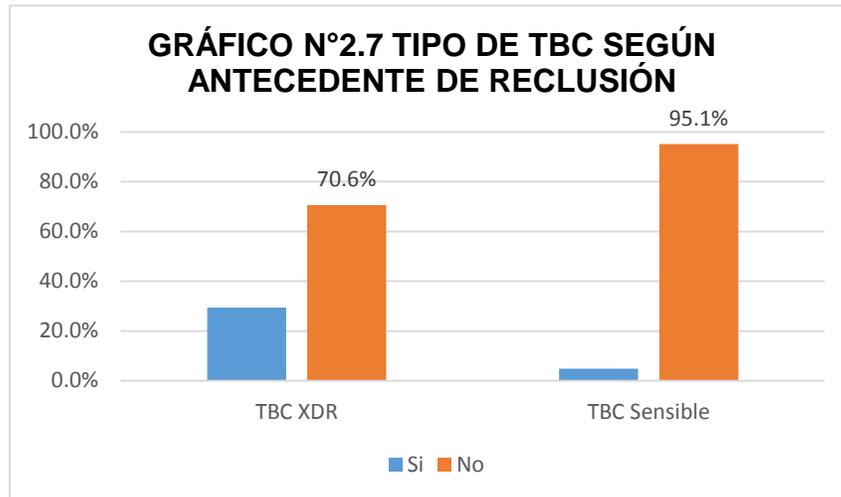
Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor

TABLA N° 3. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS SEGÚN TIPO DE TBC

		Tipo_de_TBC				Total		P	OR	Intervalo de confianza al 95%
		TBC XDR		TBC Sensible		n	%			
		n	%	n	%					
Contacto_TBC	Si	37	72.5%	34	33.3%	71	46.4%	0,000*	5,2	2,5-11
	No	14	27.5%	68	66.7%	82	53.6%			
Contacto fallecido TBC	Si	12	23.5%	1	1.0%	13	8.5%	0,000*	31	3,9-247
	No	39	76.5%	101	99.0%	140	91.5%			
Contacto TBC MDR	Si	14	27.5%	1	1.0%	15	9.8%	0,000*	38,2	4,8-300
	No	37	72.5%	101	99.0%	138	90.2%			
Contacto TBC XDR	Si	11	21.6%	0	0.0%	11	7.2%	0,78		
	No	40	78.4%	102	100.0%	142	92.8%			
Total		51	100.0%	102	100.0%	153	100.0%			

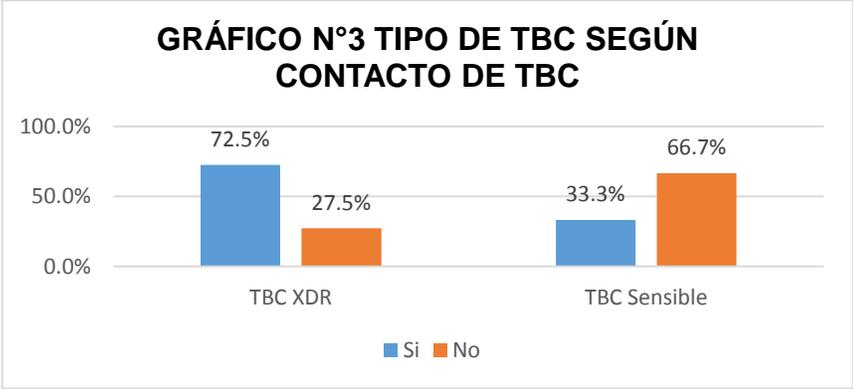
Fuente: Ficha realizada por el autor

Chi Cuadrado

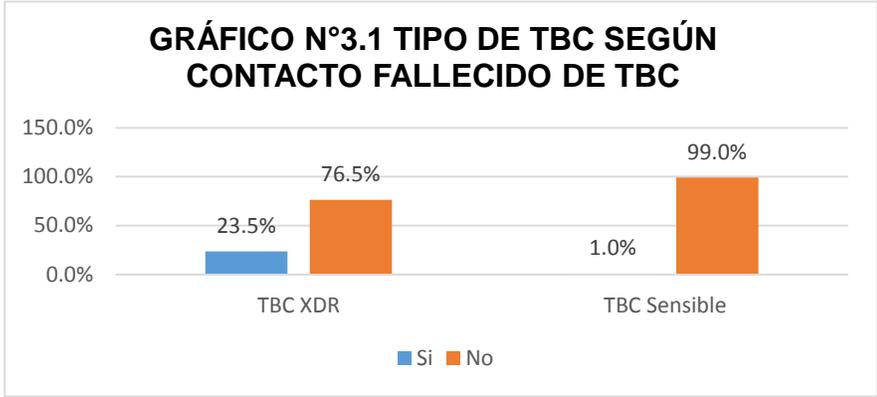
**p<0,05*

Interpretación: La Tabla N°3 muestra los resultados del tipo de TBC según tipo de contacto (fallecido, TBC MDR y contacto TBC XDR). El 72,5% y 33,3% de pacientes con TBC XDR y TBC sensible registraron tener algún contacto de TBC. El resultado fue estadísticamente significativo y se determinó que los pacientes con contacto de TBC tienen 5,2 veces más riesgo de tener TBC XDR en comparación con los que no tienen contacto de TBC (IC: 2,5-11).

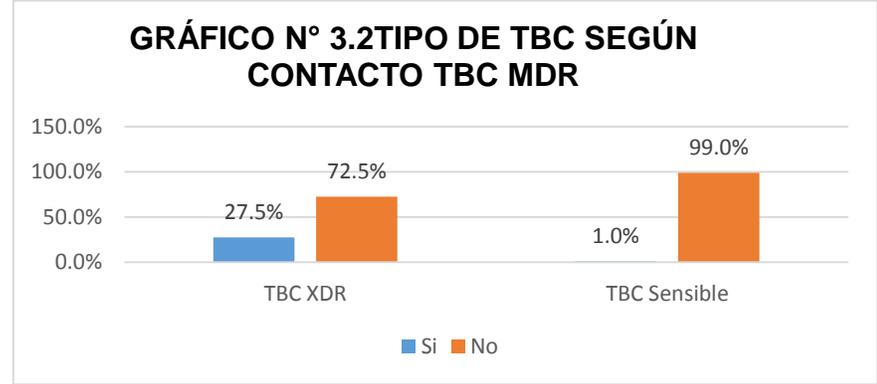
El análisis según el tipo de contacto resultó ser estadísticamente significativo para el contacto fallecido por TBC y el contacto TBC MDR; sin embargo, en las celdas se consignan valores menores a 5, motivo por el cual no se puede realizar su adecuado procesamiento e interpretación de los resultados. El contacto con TBC XDR no mostró ser significativo, de igual manera se encontró valores menores a 5 en una celda; por lo tanto, habría que realizar estudios con una mayor población a fin de determinar si el tipo de contacto (analizado independientemente) constituiría un factor asociado a TBC XDR.



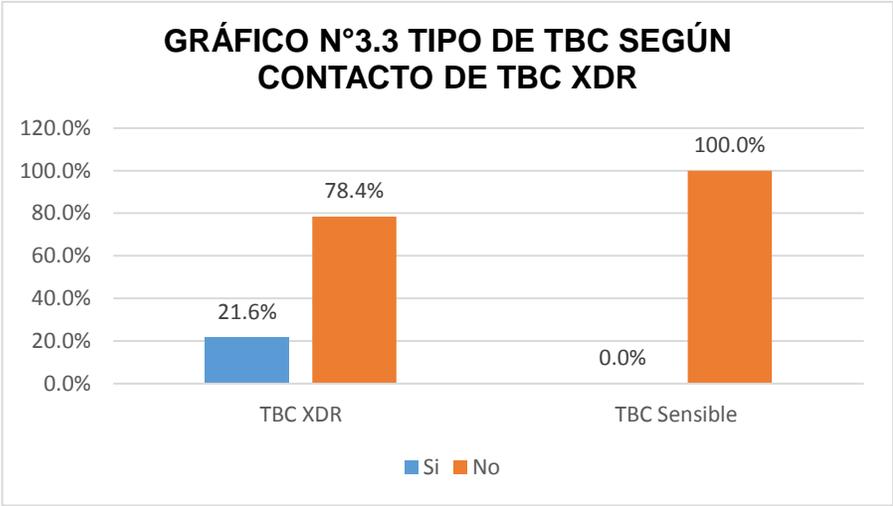
Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor

TABLA N° 4. FACTORES CLÍNICOS SEGÚN TIPO DE TBC

		Tipo_de_TBC				Total		P	OR	IC al 95%
		TBC XDR		TBC Sensible		n	%			
		n	%	n	%					
Localización de TBC	Pulmonar	52	100%	104	100%	156	100.0%			
	Extra pulmonar	0	0%	0	0%		0%			
Desnutrición	Si	13	25.5%	24	23.5%	37	24.2%	0,000*	1,1	0,5-2,4
	No	38	74.5%	78	76.5%	116	75.8%			
IMC	<18,5	13	25.5%	25	24.5%	38	24.8%	0,44		
	18,5-24,5	26	51.0%	50	49.0%	76	49.7%			
	24,6-29,9	12	23.5%	20	19.6%	32	20.9%			
	30-34,9	0	0.0%	6	5.9%	6	3.9%			
	>=35	0	0.0%	1	1.0%	1	.7%			
Comorbilidad	Si	10	19.6%	34	33.3%	44	28.8%	0,07	0,48	0,2-1
	No	41	80.4%	68	66.7%	109	71.2%			
VIH	Si	3	5.9%	18	17.6%	21	13.7%	0,04*	0,29	0,008-1,4
	No	48	94.1%	84	82.4%	132	86.3%			
Diabetes mellitus	Si	7	13.7%	8	7.8%	15	9.8%	0,24	1,8	0,6-5,4
	No	44	86.3%	94	92.2%	138	90.2%			
Cirrosis	Si	0	0.0%	1	1.0%	1	.7%	0,47		
	No	51	100.0%	101	99.0%	152	99.3%			
Enfermedad renal	Si	0	0.0%	2	2.0%	2	1.3%	0,31		
	No	51	100.0%	100	98.0%	151	98.7%			
Neoplasia	Si	0	0.0%	1	1.0%	1	.7%	0,47		
	No	51	100.0%	101	99.0%	152	99.3%			
Otras comorbilidades	Si	0	0.0%	7	6.9%	7	4.6%	0,05		
	No	51	100.0%	95	93.1%	146	95.4%			
Antecedente TBC	Si	38	74.5%	13	12.7%	51	33.3%	0,000*	20	8,4-47
	No	13	25.5%	89	87.3%	102	66.7%			
Tiempo enfermedad	>=7 semanas	38	74.5%	35	34.3%	73	47.7%	0,000*	5,5	2,6-11,8
	<7 semanas	13	25.5%	67	65.7%	80	52.3%			
Total		51	100.0%	102	100.0%	153	100.0%			

Fuente: Ficha realizada por el autor

Chi Cuadrado

*p<0,05

Interpretación: La Tabla N° 4 muestra los resultados de los pacientes según factores clínicos. De los pacientes estudiados se obtuvo que todos tuvieron TBC pulmonar. La desnutrición estuvo presente en el 24,5% y 23,5% de los pacientes con TBC XDR y TBC sensible respectivamente; el valor de p resultó tener significancia estadística, pero el intervalo de confianza contiene al 1, motivo por el cual no podemos establecer asociación con la probabilidad de tener TBC XDR.

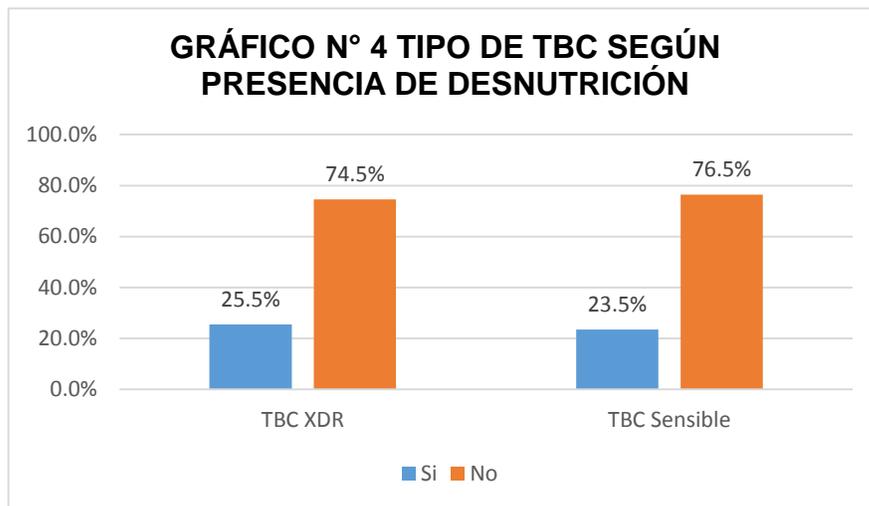
Si agrupamos a los pacientes según el valor de IMC, el 51% y 49% de pacientes con TBC XDR y TBC sensible tuvieron un IMC entre 18,5 y 24,5 respectivamente. El segundo grupo en frecuencia estuvo conformado por las personas con IMC <18,5 con el 25,5% y 24,5% en los pacientes de TBC XDR y TBC sensible respectivamente. El tercer grupo en orden de frecuencia fueron los pacientes con IMC entre 24,6 y 29,9. Ningún paciente con TBC XDR tuvo IMC mayor a 30. No se encontró significancia estadística en el tipo de TBC y el valor del IMC.

La presencia de comorbilidad estuvo presente en el 19,6% y el 33,3% de pacientes con TBC XDR y TBC sensible respectivamente, la comorbilidad no mostro tener significancia estadística.

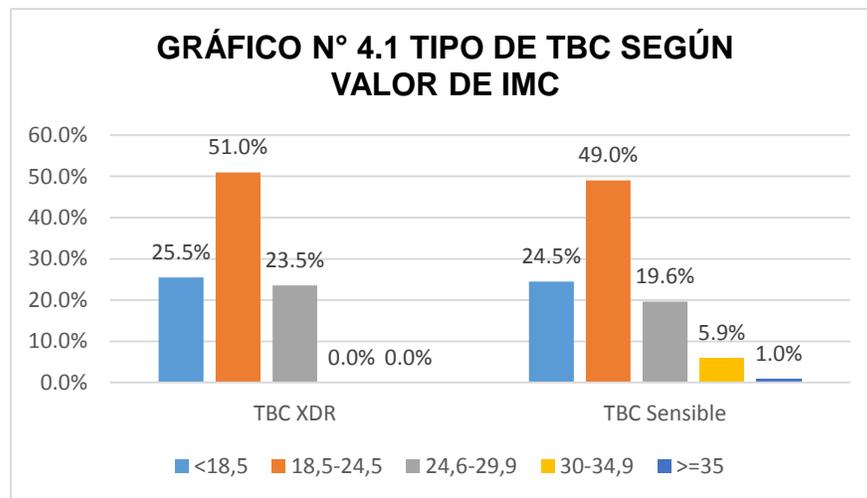
Los resultados según el tipo de comorbilidad no se pueden realizar, ni analizar adecuadamente debido a que existen valores menores a 5 en las celdas. Los resultados de los pacientes con diabetes sí pudieron ser analizados porque cumplían con los supuestos del análisis de Chi cuadrado; sin embargo, no se encontró significancia estadística.

El antecedente de TBC estuvo presente en el 74,5% y 12,7% de personas con TBC XDR y TBC sensible respectivamente. Se obtuvo un p significativo ($p < 0,05$) y se determinó que el paciente que tuvo TBC previa tiene 20 veces más el riesgo de tener TBC XDR en comparación con pacientes que no tuvieron el antecedente de TBC previo.

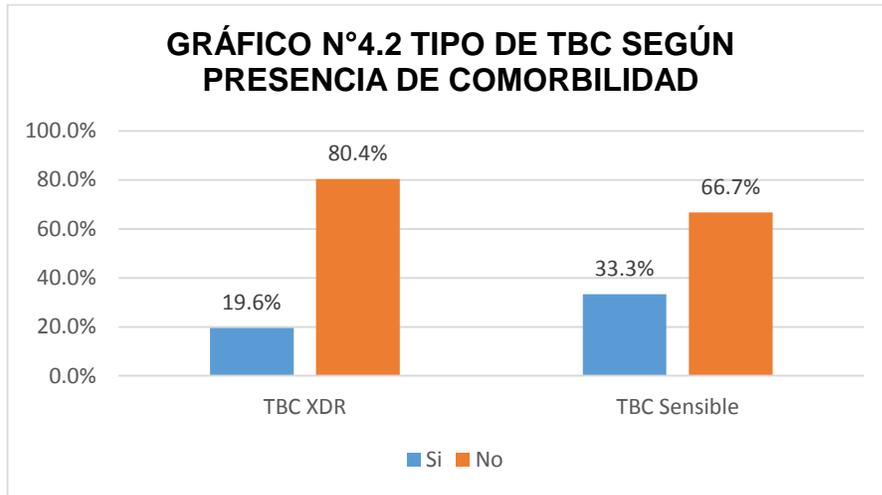
El 74,5% y 34,3% de personas registraron un tiempo de enfermedad mayor a 7 semanas en las personas con diagnóstico de TBC XDR y sensible respectivamente; se encontró significancia estadística y se obtuvo que los pacientes con un tiempo de enfermedad \geq a 7 semanas tienen 5,5 veces más riesgo de presentar TBC XDR en comparación con quienes tienen un tiempo de enfermedad $<$ a 7 semanas.



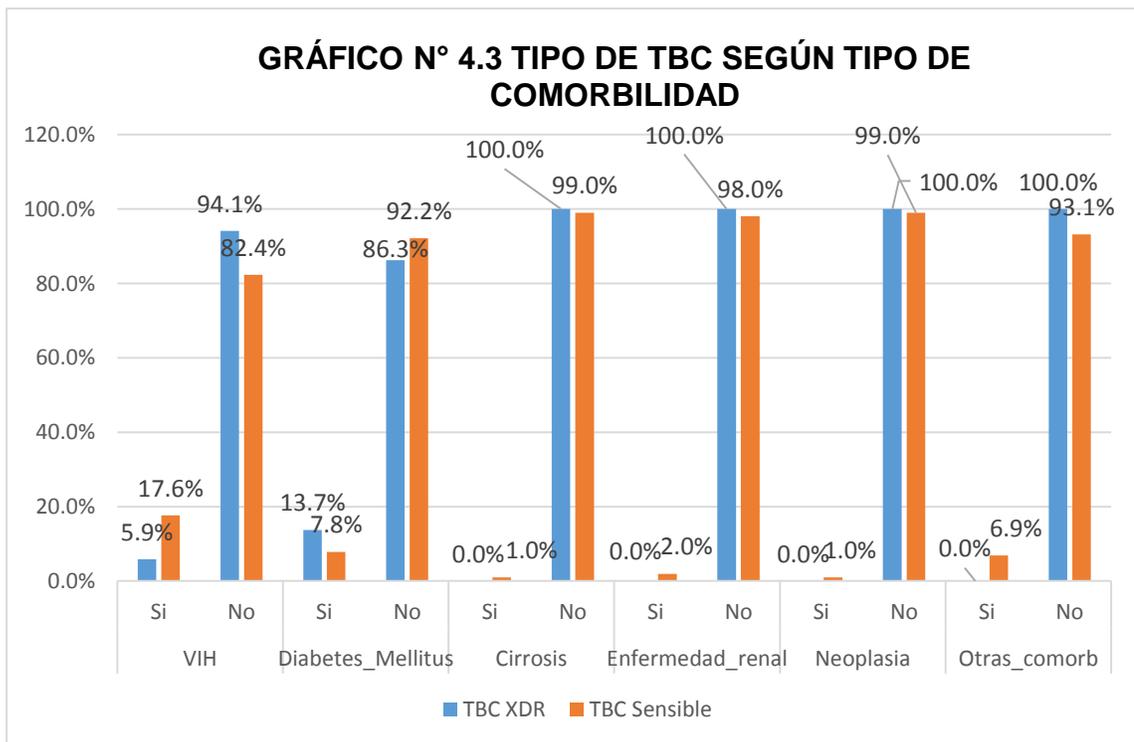
Fuente: Ficha realizada por el autor



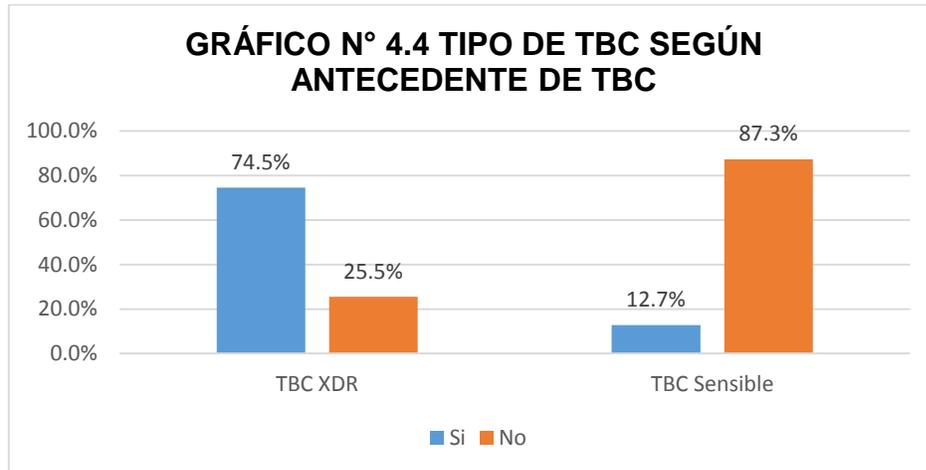
Fuente: Ficha realizada por el autor



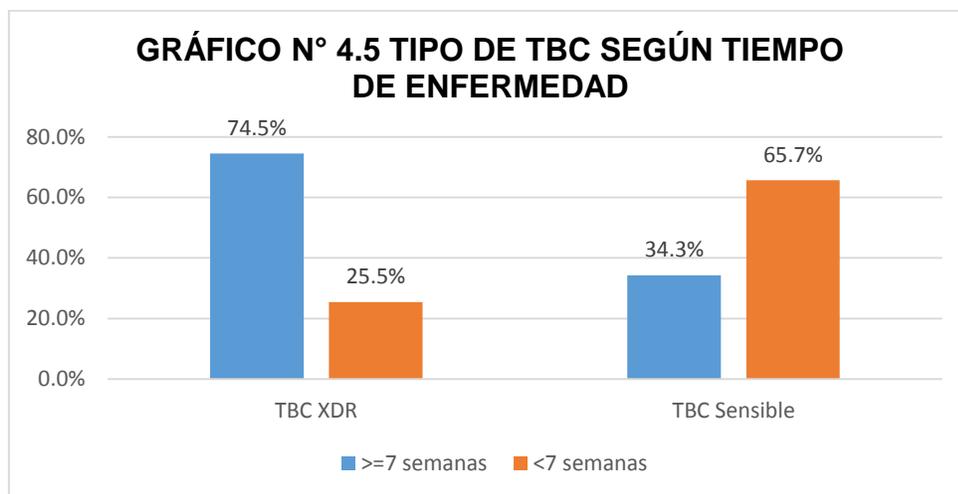
Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor

TABLA N°5. FACTORES CLÍNICOS SEGÚN TIPO DE TBC

		Tipo_de_TBC				Total		P	OR	Intervalo de confianza al 95%
		TBC XDR		TBC Sensible		n	%			
		n	%	n	%					
Alteraciones parenquimales	Si	36	70.6%	18	17.6%	54	35.3%	0,000*	11,2	5-25
	No	15	29.4%	84	82.4%	99	64.7%			
Caverna	Si	27	52.9%	13	12.7%	40	26.1%	0,000*	7,7	3,4-17,1
	No	24	47.1%	89	87.3%	113	73.9%			
Bronquiectasia	Si	19	37.3%	7	6.9%	26	17.0%	0,000*	8,1	3,3-20,8
	No	32	62.7%	95	93.1%	127	83.0%			
Tratamiento irregular	Si	30	58.8%	7	6.9%	37	24.2%	0,000*	19,3	7,5-50
	No	21	41.2%	95	93.1%	116	75.8%			
Condición ingreso	Nuevo	12	23.5%	92	90.2%	104	68.0%	0,000*		
	Recaída	9	17.6%	8	7.8%	17	11.1%			
	Abandono recuperado	21	41.2%	2	2.0%	23	15.0%			
	Fracaso	9	17.6%	0	0.0%	9	5.9%			
Uso previo ATB	Si	40	78.4%	15	14.7%	55	35.9%	0,000*	21,09	8,8-50
	No	11	21.6%	87	85.3%	98	64.1%			
Total		51	100.0%	102	100.0%	153	100.0%			

Fuente: Ficha realizada por el autor

Chi Cuadrado

**p<0,05*

Interpretación: En la Tabla N° 5 se puede observar que el 70,6% y 17,6% de personas tienen alteraciones parenquimales en el grupo casos y control respectivamente. Con los datos se obtuvo un $p=0,000$ y se determinó que las personas con alteraciones parenquimales tienen 11,2 veces más riesgo de tener TBC XDR en comparación con las que no tienen alteraciones parenquimales.

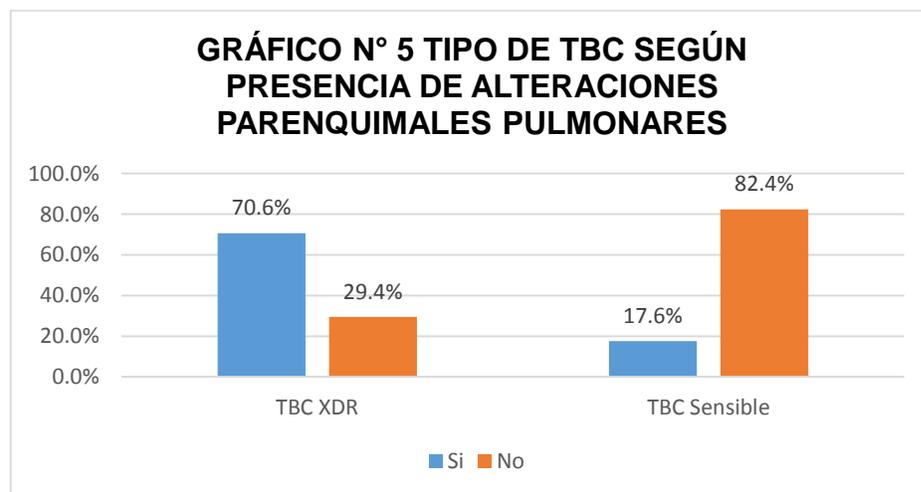
Según el tipo de alteración parenquimal el 52,9% y 37,3% de los casos presentaron caverna y bronquiectasia respectivamente. La bronquiectasia y la caverna estuvieron presentes en el 12,7% y 6,9% de personas con TBC sensible. Ambas variables tuvieron significancia estadística y se puede observar que las personas que tienen cavernas poseen 7,7 veces más probabilidades de tener

TBC XDR; así también, las personas con bronquiectasias tienen 8,1 veces más riesgo de tener TBC XDR en comparación con aquellas que no tienen bronquiectasias.

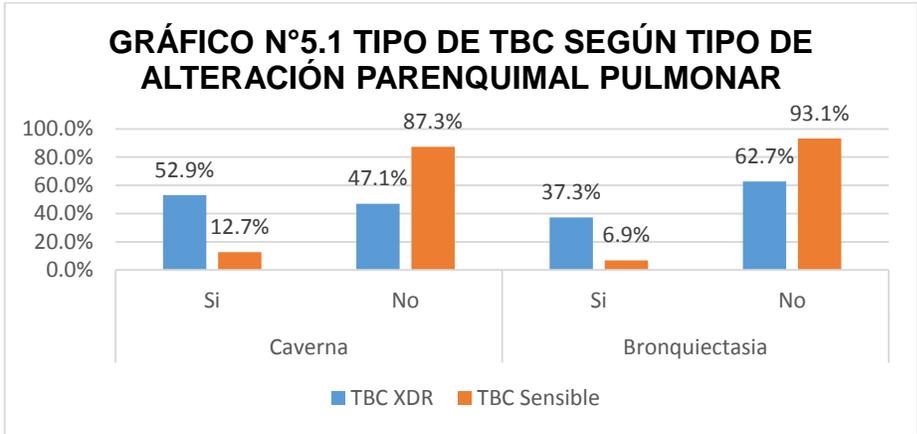
El 58,8% y 6,9% de pacientes con TBC XDR y TBC sensible registraron haber llevado el tratamiento de manera irregular, aplicando la prueba estadística Chi cuadrado se obtuvo $p < 0,05$, y se puede establecer que las personas con tratamiento irregular tienen 19,3 veces más probabilidades de tener TBC XDR en comparación con aquellas que llevaron el tratamiento de manera regular.

La condición de ingreso no fue plausible de ser analizada debido a que no cumple con los supuestos de aplicabilidad de la prueba Chi cuadrado porque más del 20% de categorías tiene valores menores a 5.

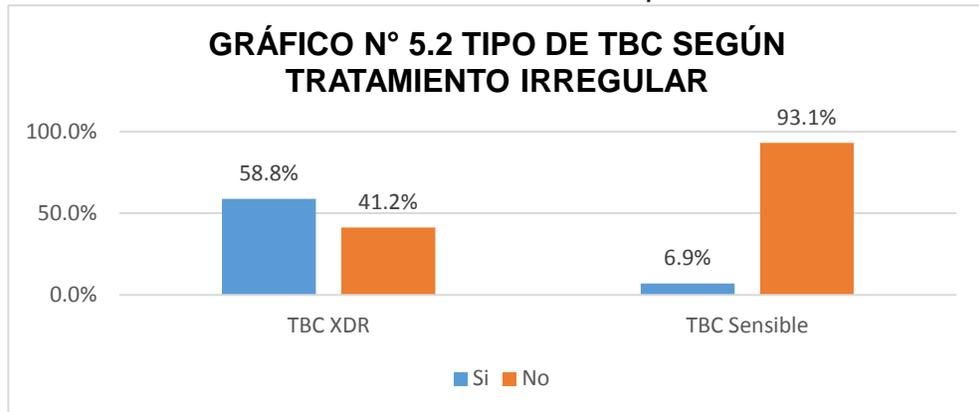
El uso previo de antibióticos estuvo presente en el 78,4% y 14,7% de personas con TBC XDR y TBC sensible respectivamente. Aplicando la prueba estadística Chi cuadrado se obtuvo significancia estadística, con un riesgo de 21 veces más en personas con uso previo de antibióticos en comparación con las que no usaron antibióticos previamente.



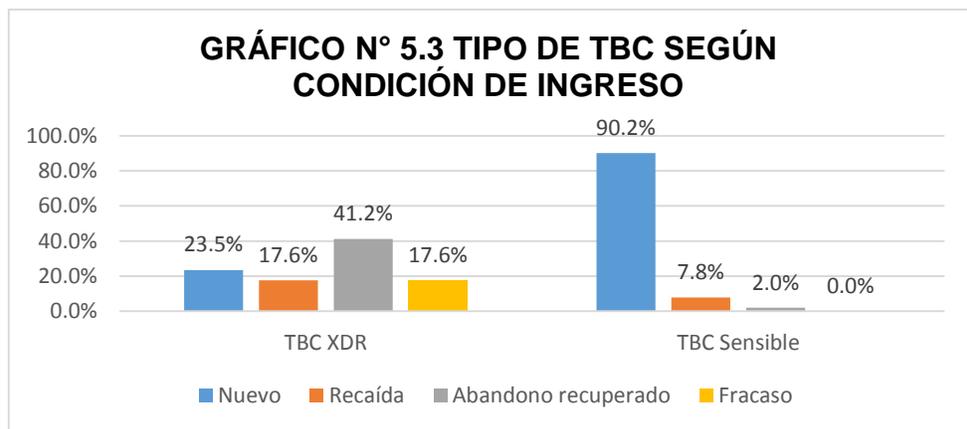
Fuente: Ficha realizada por el autor



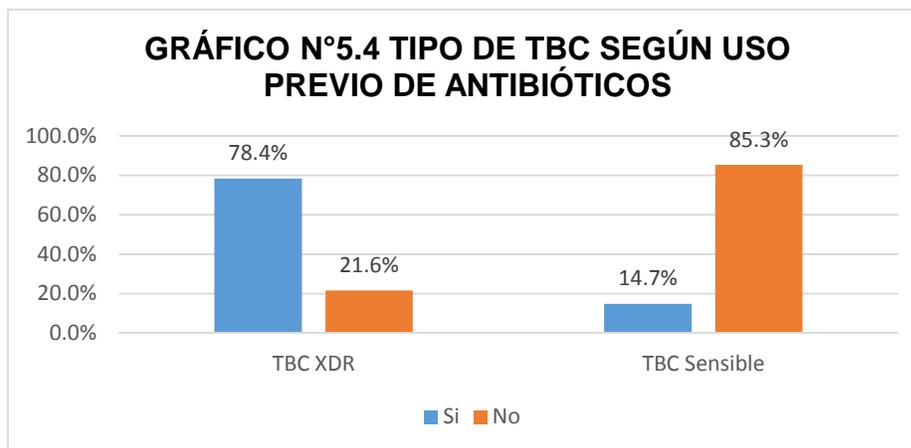
Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor



Fuente: Ficha realizada por el autor

4.2. Discusión:

Así como en esta investigación hay otros autores que manifiestan que los factores asociados para tuberculosis extremadamente resistente son diversos, como los factores sociodemográficos, epidemiológicos y clínicos, los cuales discutiremos a continuación:

Dentro de los **factores sociodemográficos**, se observó que la tuberculosis XDR es más frecuente en el rango de edad entre 18-39 años con $p < 0.05$ es decir con significancia estadística, dichos datos fueron similares con la publicación realizada por Riccardi y colaboradores³⁸, quienes encontraron que las edades de mayor frecuencia fueron entre 26 y 41 años de pacientes con TBC MDR y TBC XDR, con una mediana de edad de 33 años. Además, tal estudio fue retrospectivo, en dos centros de referencia para tuberculosis multidrogoresistente y tuberculosis extremadamente resistente en Italia, realizado en enero del 2000 hasta enero de 2015. Así mismo, otra publicación sobre el perfil sociodemográfico de personas con TBC multidrogoresistente y TBC extremadamente resistente en la India, realizado por Prakash y colaboradores³⁹ publicada en 2019, llegaron a

los resultados que el rango de edad comprendido entre 15 - 25 años fue más frecuente en personas con TBC XDR. Al respecto del género, se observó que el 62.7% de las personas con diagnóstico de TBC extremadamente resistente fueron del género masculino, y solo 37.3% fueron mujeres; a pesar de que sea más frecuente el género masculino, no se encontró significancia estadística. En el artículo mencionado anteriormente por Prakash y colaboradores³⁹, de los 51 pacientes con diagnóstico de tuberculosis extremadamente resistente, 40 fueron hombres y 11 mujeres; y de las 700 personas con diagnóstico de TBC multidrogoresistente, 530 fueron del género masculinos y 170 femenino, llegando al resultado que la TBC MDR y XDR fue más frecuente en varones. Otro estudio retrospectivo publicado el año 2019 por Riccardi y colaboradores³⁸, llegaron a los resultados que los del género masculino fueron los más afectados con un 67.2% de TBC MDR y XDR.

Sobre los hábitos nocivos en personas con TBC sensible y extremadamente resistente, se observó que más del 50% de estos pacientes cuentan con algún tipo de hábito nocivo; sin embargo, no se encontró relación estadística entre la presencia del hábito nocivo y la probabilidad de desarrollar TBC XDR. Tal como se observa en la investigación realizada por Zhao³⁷, donde investigó la relación entre pacientes con diagnóstico de TBC MDR y XDR, concluyendo que el hábito nocivo, como el consumo en exceso de alcohol y la historia de fumador, no están asociados al riesgo de presentar tuberculosis MDR o XDR. Finalmente, los investigadores Prajapati y colaboradores³⁶, en su investigación prospectiva observacional en personas con diagnóstico de TBC XDR en los años 2012 al 2016, llegaron a los resultados que los hábitos nocivos como fumar y consumo alcohol fueron predictores negativos para el resultado exitoso del tratamiento de tuberculosis extremadamente resistente. Sin embargo, en la presente investigación se observó que los pacientes que tienen habito nocivo de drogas tienen 2,5 veces (IC: 1,1-5,4) más riesgo de adquirir TBC XDR, lo cual es

apoyado con la investigación de Mamani³⁵, quien realizó estudios en redes de Salud de Lima Sur en el año 2017, llegando a los resultados que uno de los factores de riesgos relacionados a TBC XDR fue el consumo de drogas (p: 0,021 -IC: 1,17-17,47).

También se puede observar que la cantidad de personas que comparten la habitación (≥ 3) tiene significancia estadística (OR: 15,5-p:<0,05), lo cual es contradictorio con el artículo público por Avalos y colaboradores¹⁸, donde refieren que independientemente del número de personas por habitación (OR=1,53 – IC=0,45-5,22) ya sea mayor, igual a 3 o menor de 3, no hay significancia estadística. Además, se observó que las personas que tuvieron antecedente de reclusión previa tuvieron 15,5 veces (p<0,05) más riesgo de adquirir TBC XDR en comparación con las que no tuvieron dicho antecedente, resultado diferente al que encontró Avalos y colaboradores¹⁸, donde evidenciaron que el antecedente de reclusión previa (OR=1,29 – IC=0,17-9,8) no tiene significancia estadística para adquirir TBC MDR. Además, en la tabla N°2 muestra las frecuencias según tipo de ocupación, se observó que el 42.5% de total de las personas están desempleadas y tienen diagnóstico de tuberculosis extremadamente resistente; finalmente, se obtuvo que la condición de desempleado podría ser un factor asociado a TBC XDR ya que cuenta con un p<0,05; resultado que es apoyado por el estudio de Skrahina y colaboradores⁴² realizado en pacientes con TBC MDR en Bielorrusia, donde observan que el desempleo (OR: 1.9; IC del 95%: 1.2–3.0) es un factor de riesgo para desarrollar TBC MDR. Sin embargo, en otro trabajo de investigación descriptiva, realizado por Dávila¹⁴, en un Hospital de Lima en el año 2014, en personas con diagnóstico de TBC multidrogaresistente, observó que aproximadamente 4.3% estaban en condición de desempleado, y en mayor frecuencia fue en amas de casa con 12.9%.

Finalmente sobre el grado de instrucción en personas con diagnóstico de TBC XDR, no se evidenció significancia estadística, solo se observó que la mayor frecuencia (82,4%) fueron personas con grado de instrucción básica de primaria o secundaria completa y con educación técnico superior (15,7%); tal como es apoyado por el trabajo de investigación descriptivo de Dávila (14) realizado en el Hospital Guillermo Almenara en el año 2014, donde observó que el 55,7% de los pacientes con TBC MDR tuvieron grado de instrucción secundaria y el 32,8% superior.

Con respecto a los **factores epidemiológicos** se observó que el 72.5% de personas con TBC XDR tuvieron contacto con pacientes con TBC; además, se encontró relación estadística, esto quiere decir que las personas que tuvieron contacto TBC tienen 5,2 veces(IC: 2,5-11) más probabilidad de presentar TBC XDR en relación a las personas que no tuvieron contacto con TBC. Este resultado es congruente con los resultados de Avalos y colaboradores¹⁸, quienes realizaron una investigación sobre los factores asociados a TBC multidrogoresistente en personas que residen en Callao en el año 2014, y encontraron que uno de los factores asociados principales a presentar TBC MDR, fue el contacto intradomiciliario con personas con tuberculosis. Así mismo, se observa que no es posible realizar el análisis y la interpretación correcta del contacto con personas fallecida con TBC, contacto MDR y XDR, debido a que contienen valores menores a 5 en las celdas; sin embargo, la significancia estadística de estos 3 últimos resultados son relativamente apoyados con la investigación realizada por Avalos y colaboradores¹⁸, ya que en su estudio evidenciaron que las personas con contacto fallecidos por TBC no tiene significancia estadística, pero los que tienen contacto con pacientes diagnosticados de TBC MDR o XDR tienen 5,56 veces más riesgo (IC=1,05 - 29,27) de presentar TBC MDR en comparación con las que no tienen contacto.

Finalmente sobre los **factores clínicos**, Prakash y colaboradores³⁹ mencionan que en la India que el 70,5% de pacientes con TBC XDR tienen peso menor a 45kg.; en el presente estudio se encontró que para la variable desnutrición a pesar de obtener un $p < 0,05$ el intervalo de confianza varia entre 0,5 y 2,4, motivo por el cual no se puede interpretar que la desnutrición sea un factor asociado a la TBC XDR. Además, se observó que el valor del IMC no tiene significancia estadística, resultados que coinciden con la investigación de Avalos y colaboradores¹⁸, donde no observaron significancia estadística en los pacientes con TBC MDR sobre el IMC (OR=1,28 - IC=0,07-21,47); el estudio fue realizado en los centros de Salud de Callao en 2009-2010. Como observamos otro factor que no tiene significancia estadística es la presencia de comorbilidad, el cual es apoyado por Dávila¹⁴, en su estudio en un hospital de Lima, dando como resultado que la comorbilidad no fue factor de riesgo para adquirir TBC MDR. Analizando los factores según tipo de comorbilidad se observó que la diabetes mellitus no es un factor asociado al desarrollo de TBC XDR, así mismo, no se pudo realizar el análisis de los demás tipos de comorbilidades (VIH, cirrosis, enfermedad renal, neoplasia y otras comorbilidades) debido a que no cumplen con los supuestos del Chi cuadrado. Sin embargo, para Zhao y colaboradores³⁷ que realizaron una investigación entre los años 2011 al 2014 en China en personas con TBC MDR y XDR llegaron a los resultados de que las personas con enfermedad renal crónica tienen 6,67 más riesgo (IC:1,15-3,43) de presentar TBC XDR en comparación con las que no tienen enfermedad renal crónica. Así mismo, observamos que en el presente estudio las personas con antecedente de tuberculosis tienen 26,9 veces ($p < 0,05$) más riesgo de presentar TBC XDR a diferencia de las que no cuentan con tal antecedente, lo cual es corroborado con Clark y colaboradores³² quienes realizaron una investigación tipo caso control realizada entre los años 1998 a 1999 y del año 2001 a 2002 en personas no nacidas en Nueva York, concluyendo que uno de los factores asociados a TBC MDR fue que los pacientes tengan antecedente de tratamiento antituberculoso

(OR: 8,72 - IC:4,32–17,66). Así mismo, se observó que las personas que presentaban un tiempo de enfermedad mayor o igual a siete semanas tuvieron 5,5 veces más riesgo de presentar TBC XDR a diferencia de los que tuvieron un tiempo de enfermedad <7 semanas. Hallazgo que concuerda con Bravo y colaboradores¹⁵ en la investigación que realizaron en personas con TBC MDR en un hospital de Lima, Perú en 2010 - 2016 , donde observaron que las personas que presentaban tiempo de enfermedad mayor a siete semanas tuvieron 7,27 más riesgo($p<0,05$) de presentar TBC MDR en comparación con los que no tuvieron dicho tiempo de enfermedad.

Las alteraciones parenquimales en los pulmones tienen 11,2 veces más riesgo de presentar TBC XDR en comparación con las que no presentan dichas alteraciones; además, según el tipo de alteraciones parenquimales como cavernas, bronquiectasias, se observó que estas dos últimas presentan significancia estadística($p<0,05$); hallazgo apoyado por Shin y colaboradores⁴⁰ en su investigación retrospectiva de 608 personas con TBC MDR en los años 2000 a 2004, llegando a la conclusión que los presentaban lesiones cavitarias, tienen riesgo de 3,5 veces mayor(intervalo de confianza 95%) de desarrollar TBC XDR en comparación con los que no presentaron lesiones cavitarias en los pulmones. Así mismo, Lee y colaboradores⁹⁴ en su investigación con 47 pacientes con TBC XDR y 213 con TBC MDR en el año 2010 en Corea, observaron que el 100% de los pacientes con TBC XDR tenían tomografías con imágenes micronodulares, el 85% consolidación con cavernas y el 80% bronquiectasias.

Además, en la presente tesis el antecedente de tratamiento irregular, se observó que hubo significancia estadística (OR: 19,5 – IC: 7,5-50), el cual es apoyado con la investigación de Gómez²² realizada en los años 2011 a 2015 en Panamá, el cual llegó a la conclusión que uno de los factores más significativos para padecer TBC MDR fue que los pacientes no cumplían con el tratamiento regular (OR: 21,2 – $p<0,05$). Así mismo, en este estudio se observó que las personas con

antecedente de tratamiento de abandono recuperado tiene significancia estadística ($p < 0,05$) para presentar TBC XDR, lo cual no concuerda con los resultados de Mamani³⁵ realizado en las redes de Lima Sur en el año 2017, donde no evidencia significancia estadística en cuanto al abandono del tratamiento en las personas con TBC sensible y MDR, pero concluye que el fracaso al tratamiento ($p < 0,05$) de TBC sensible y MDR es riesgo asociado para presentar TBC XDR. Finalmente, sobre el antecedente previo de múltiples consumos de antibióticos, Batool y colaboradores⁴³ realizaron una investigación en Pakistán en los años 2008 a 2016, observaron que la tasa de éxito de re tratamiento para pacientes con antecedente de uso de drogas antituberculosas de segunda línea fue del 54,4%; es decir, en 105 de los 193 pacientes expuestos a antibióticos; en la presente investigación se determinó que las personas que registraron un uso previo de antibióticos tuvieron 19,3 veces ($p < 0,05$ – IC:7,5-50) más riesgo de presentar TBC XDR en comparación con los que no registraron uso previo de antibiótico.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones:

- Se concluye que los factores sociodemográficos asociados a la TBC XDR en pacientes del HNDM en 2017- 2019 son la edad, más frecuente en el grupo etario comprendido entre 21 y 39 años; el desempleo, el uso de drogas, el número mayor a 3 en la habitación, y la reclusión previa. El antecedente de reclusión previa es el factor asociado de mayor importancia, seguido de la cantidad de personas en la habitación (≥ 3) y finalmente el uso de drogas.
- El único factor epidemiológico que demostró tener asociación estadística fue el contacto con alguna persona con TBC; sin embargo, no se pudo realizar el análisis adecuado en los pacientes que tenían contacto fallecido con TBC, ni en los que tenían contacto con TBC MDR y/o XDR debido a que tenían más de 20% de celdas valores menores a 5; de tal manera que, no cumplían con los supuestos para aplicar la prueba chi cuadrado
- Del análisis de los factores clínicos podemos concluir que las variables que demostraron estar asociadas, según fuerza de asociación fueron las siguientes: uso previo de antibióticos, antecedente de TBC, tratamiento irregular previo, presencia de algún tipo de alteración parenquimal pulmonar, bronquiectasias, cavernas y finalmente el tiempo de enfermedad ≥ 7 semanas.
- Finalmente se puede concluir, del análisis multivariado, que la presencia de hacinamiento (≥ 3 personas en la habitación), desempleo, antecedente de TBC, tiempo de enfermedad ≥ 7 semanas y recaída del tratamiento, predicen con una confianza del 95% que el paciente desarrollará TBC XDR.

5.2. Recomendaciones:

- Se recomienda que las campañas de prevención y detección de tuberculosis XDR estén enfocadas en personas comprendidas entre 21 y 39 años, sin empleo y con antecedente de reclusión. Se recomienda a la población evitar el uso de drogas y procurar tener viviendas saludables que disminuyan el hacinamiento (personas por cada habitación ≥ 3).
- Se recomienda al personal de salud que ante la identificación de una persona sintomática respiratoria realice la búsqueda activa de contacto de TBC por la probabilidad de que sea un caso de TBC XDR. Además, se recomienda realizar más estudios tomando en cuenta más pacientes con el propósito de determinar si haber tenido contacto con paciente fallecido por TBC y contacto con TBC MDR y/o XDR son factores asociados al desarrollo de TBC XDR.
- Se recomienda al personal de salud que frente a un paciente con posible diagnóstico de TBC, determine con exactitud el tiempo de enfermedad, si uso antibióticos previamente, si tuvo antecedente de TBC y si tuvo un tratamiento irregular; así mismo, determinar en exámenes imagenológicos la presencia de alteraciones parenquimales pulmonares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan, Kenneth J.; Ray, C. George (2004). «Mycobacteria». Sherris Medical Microbiology : an Introduction to Infectious Diseases (4ª edición). New York: McGraw-Hill. p. 439. ISBN 0-83-858529-9.
2. Bañuls A-L, Sanou A, Anh NTV, Godreuil S.kj Mycobacterium tuberculosis: ecology and evolution of a human bacterium. J Med Microbiol. 2015 Nov;64(11):1261–9.
3. Global tuberculosis report 2015 (WHO/HTM/TB/2015.22). Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf;jsessionid=257E179B7641F5CE7FD14BEF18488436?sequence=1, accessed 28 June 2019).
4. APN Plus | Global TB report 2018 [Internet]. [cited 2019 Dec 27]. Available from: <http://www.apnplus.org/?p=1364>
5. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>, accessed 2 July 2019).
6. Incidencia de tuberculosis (por cada 100.000 personas) - Latin America & Caribbean | Data [Internet]. [cited 2019 Dec 27]. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD?locations=ZJ>
7. 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 Pública. 2017 Jun 30;34(2):299–310.

8. Drug-Resistant TB | TB | CDC [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm>
9. Dookie N, Rambaran S, Padayatchi N, Mahomed S, Naidoo K. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J Antimicrob Chemother*. 2018 May 1;73(5):1138–51.
10. Ghajavand H, Kargarpour Kamakoli M, Khanipour S, Pourazar Dizaji S, Masoumi M, Rahimi Jamnani F, et al. Scrutinizing the drug resistance mechanism of multi- and extensively-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: mutations versus efflux pumps. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 May 2;8(1):70.
11. Al-Saeedi M, Al-Hajoj S. Diversity and evolution of drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Drug Resist*. 2017 Oct 13;10:333–42.
12. Julio Chen, Luis Herrera MQ, Anaya VT, Sánchez RP, Vélez CD. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2013;6(2):16–9.
13. Bazán-Ruiz S, Ancajima-More EJ, Albán AL, Mejia CR. Factores asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en el departamento de Piura, Perú 2009–2014. *Infectio*. 2018 Oct 9;23(1):10–5.
14. Dávila Asenjo D. Factores asociados a multidrogorresistente en pacientes con diagnóstico de tuberculosis Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2014. Univ San Martín Porres – USMP [Internet]. 2016 [cited 2019

Dec 27]; Available from: <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/2585>

15. Gutiérrez B, Hugo J. Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogoresistente en el Hospital II Vitarte Essalud durante el periodo enero del 2010 – diciembre 2016. Univ Ricardo Palma [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1306>
16. Cruzado C, Edmundo C. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento. Univ Priv Antenor Orrego [Internet]. 2017 May 8 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2578>
17. De La Cruz Flores ME, Martínez Yancan JS. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis del Hospital Regional Daniel Alcides Carrión Huancayo - 2017. Univ Nac Cent Perú [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/UNCP/4906>
18. Avalos-Rodríguez AC, Imán-Izquierdo FJC, Virú-Loza MA, Cabrera-Rivero J, Zárate-Robles AE, Meza-Monterrey MC, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. An Fac Med. 2014 Jul;75(3):233–6.
19. Tineo A, Percy J. Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de mayo, Lima-Perú. Univ Nac Mayor San Marcos [Internet]. 2007 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/2521>

20. Hidalgo, Luis Alejandro. Factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en la región La Libertad, Perú. SCIENDO [Internet]. 2014 Mar 11 [cited 2019 Dec 27];15(2). Available from: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/SCIENDO/article/view/492>
21. Romero H, Mercedes R. Factores de Riesgo asociados a tuberculosis multidrogoresistente en pacientes del Centro de Salud San Cosme - La Victoria. 2016 y 2017. Univ Ricardo Palma [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1406>
22. Gómez Janniere de Jessany JM. Factores de riesgo asociados a multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis. 2011-2015. Panamá [Internet] [masters]. Universidad de Panamá; 2018 [cited 2019 Dec 27]. Available from: <http://up-rid.up.ac.pa/1463/>
23. Torres N, Johan J. Factores de riesgo para multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre 2006 – 2009. Univ Nac Jorge Basadre Grohmann [Internet]. 2010 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/474>
24. Farías-Curtidor LE, Mejía-Bernal CP, Osorio-Carmona GI, Pérez-Peña LJ, Preciado-Aponte C. Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogoresistente en Colombia, 2008 a 2011. Rev Salud Pública. 2016 Dec;18:845–57.
25. Ayuque Gómez Z. Presencia de factores asociados a tuberculosis multidrogoresistente en un Hospital Regional, Huancayo 2012 – 2017. Univ Peru Los Andes [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.upla.edu.pe/handle/UPLA/539>

26. Bazan L, Paul A. Prevalencia y principales factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente en pacientes hospitalizados en el pabellón de neumología del hospital nacional hipólito unanue, enero-diciembre 2018. Univ Nac Federico Villarreal [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/2898>
27. Choquehuanca León R. Factores de riesgo asociados a tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes atendidos en la Red Camaná Caraveli 2010-2014. Univ Nac San Agustín [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/4231>
28. Higueta-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA, Higueta-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 27];92. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272018000100505&lng=es&nrm=iso&tlng=es
29. Fernández Peña DC, Dávila Díaz JJ. Factores no Trasmisibles Asociados a Tuberculosis Multidrogorresistente. Red de Servicios de Salud Chiclayo. 2008 – 2017. Univ Nac Pedro Ruiz Gallo [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/UNPRG/1830>
30. Pereda Rodríguez J. Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogoresistente, Red de Salud Pacifico Norte, Chimbote, 2016 2017. Univ San Pedro [Internet]. 2018 Mar 19 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.usanpedro.edu.pe//handle/USANPEDRO/4093>

31. Ticona H, Nadia L. Factores asociados a la mortalidad en tuberculosis pulmonar multidrogorresistente durante el tratamiento individualizado dots – plus en el Hospital Sergio E. Bernales 1996 - 2007. Univ Nac Jorge Basadre Grohmann [Internet]. 2009 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/321>
32. Clark CM, Li J, Driver CR, Munsiff SS. Risk factors for drug-resistant tuberculosis among non-US-born persons in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2005 Sep;9(9):964–9.
33. Eduardo Gotuzzo, TBC-SIDA , Instituto de Medicina Tropical “Alexander von Humboldt” Universidad Peruana Cayetano Heredia. [Internet]. [cited 2020 Jan 4]. Available from: <https://slideplayer.es/slide/2446936/>
34. Zabaleta A, Llerena C. Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016. *Biomédica*. 2019 Dec 1;39(4):707–14.
35. Mendivil M, Gregorio M. Factores de riesgo asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogorresistentes de la dirección de redes integradas de salud Lima Sur, 2017. Univ Nac Federico Villarreal [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2019 Dec 27]; Available from: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/3543>
36. Prajapati K, Mishra V, Desai M, Solanki R, Naik P. Treatment outcome of patients having extensively drug-resistant tuberculosis in Gujarat, India. *Int J Mycobacteriology*. 2017 Sep;6(3):289–95.
37. Zhao J, Zhang X, He X, Yang G, Zhang X, Li H. The Relationship between Extensively Drug-Resistant Tuberculosis and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *PLOS ONE*. 2015 Jul 31;10(7):e0134998.

38. Riccardi N, Alagna R, Saderi L, Ferrarese M, Castellotti P, Mazzola E, et al. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres. *BMC Infect Dis*. 2019 Jun 28;19(1):564.
39. Giri OP, Giri VP, Nikhil N. Socio-demographic Profile of MDR-TB and XDR-TB Patients Admitted in DR-TB Centre, North India. *J Assoc Physicians India*. 2019 Oct;67(10):61–4.
40. Shin SS, Keshavjee S, Gelmanova IY, Atwood S, Franke MF, Mishustin SP, et al. Development of Extensively Drug-resistant Tuberculosis during Multidrug-resistant Tuberculosis Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):426–32.
41. Lee ES, Park CM, Goo JM, Yim J-J, Kim H-R, Lee HJ, et al. Computed tomography features of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in non-HIV-infected patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2010 Jul;34(4):559–63.
42. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ*. 2013 Jan 1;91(1):36–45.
43. Batool R, Khan SW, Imran M, Barry Z, Ali SZ. Treatment outcomes of the drug resistant tuberculosis cases previously exposed to second line anti Tuberculosis drugs in Pakistan: A multi-center cross-sectional study. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2019 Jan;69(1):4–10.
44. Wang L, Xia F, Li F, Qian X, Zhu Y, Chen H, et al. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A case series. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e9109.

45. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E9–12.
46. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M, Pichs García LA, Miyar Pieiga E. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo. *Rev Cuba Hig Epidemiol.* 2007 Aug;45(2):0–0.
47. Parra JCC. Breve historia de la tuberculosis. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica.* 2013;70(605):145–50.
48. Ledermann D. W. La tuberculosis antes del descubrimiento de Koch. *Rev Chil Infectol.* 2003;20:46–7.
49. Carceller A, Lebel MH. Prevención de la tuberculosis en España en el siglo XXI. *An Pediatría.* 2005 Mar 1;62(3):207–9.
50. Javier Mariátegui. El nombre tras el síndrome. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet].* 1996 [cited 2020 Jan 6];Vol. 9(Nº 3). Available from: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bvrevistas/spmi/v09n3/opinion.htm>
51. Historical Perspectives Centennial: Koch's Discovery of the Tubercle Bacillus [Internet]. [cited 2020 Jan 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000222.htm>
52. Koch R. Die Ätiologie der Tuberkulose. 2010 Mar 30 [cited 2020 Jan 1]; Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/5163>
53. Williams CT. The early diagnosis of pulmonary tuberculosis by The Roentgen Rays. *Br Med J.* 1905 Dec 16;2(2346):1615.

54. Ignacio Duarte. Sanatorios para tuberculosos: auge y decadencia. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015 May 1;26(3):409–18.
55. Cruz-Rodríguez AM, Armas Pérez LA, Plascencia Cruz A, Plascencia Hernández A. Desde las primeras nociones sobre la tuberculosis hasta la estrategia “fin de la tuberculosis”: desafíos sociales para la infancia en México. *Rev Cubana Med Trop*. 2017 Aug;69(2):01–15.
56. L’Infection Bacillaire et la Tuberculose chez l’Homme et chez les Animaux. *J Am Med Assoc*. 1923 Apr 28;80(17):1265–1265.
57. Pérez Cruz H, García Silveira E, Pérez Cruz N, Samper Noa JA. Historia de la lucha antituberculosa. *Rev Habanera Cienc Médicas*. 2009 Jun;8(2):0–0.
58. Farga C V. La conquista de la tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2004 Apr;20(2):101–8.
59. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Mar;20(3):196–201.
60. Solari L. Tuberculosis: diversas manifestaciones de una misma enfermedad. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2009 Sep 30 [cited 2020 Jan 2];26(3). Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/1395>
61. Choreño Parra JA, Martínez Zúñiga N, Salinas Lara C. Tuberculosis “the great imitator”: False healing and subclinical activity. *Indian J Tuberc*. 2017;64(4):345–8.

62. Sharma D, Sharma J, Deo N, Bisht D. Prevalence and risk factors of tuberculosis in developing countries through health care workers. *Microb Pathog.* 2018 Nov;124:279–83.
63. Kaufmann SHE. [New vaccines against tuberculosis]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2020 Jan;63(1):56–64.
64. Lambert P-H, Hawkridge T, Hanekom WA. New vaccines against tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2009 Dec;30(4):811–26, x.
65. The End of the Binary Era: Revisiting the Spectrum of Tuberculosis | The Journal of Immunology [Internet]. [cited 2020 Jan 2]. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/201/9/2541.abstract>
66. Aktoğu S, Yorgancioglu A, Cirak K, Köse T, Dereli SM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5,480 cases. *Eur Respir J.* 1996 Oct;9(10):2031–5.
67. Datta S, Saunders MJ, Tovar MA, Evans CA. Improving tuberculosis diagnosis: Better tests or better healthcare? *PLoS Med.* 2017 Oct;14(10):e1002406.
68. Zhang Y, Yew W-W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Nov 1;19.
69. Shima T. Drug resistance in tuberculosis control. *Tubercle.* 1987 Jun;68(2 Suppl):5–18.
70. Mariam SH, Werngren J, Aronsson J, Hoffner S, Andersson DI. Dynamics of Antibiotic Resistant *Mycobacterium tuberculosis* during Long-Term Infection and Antibiotic Treatment. *PLOS ONE.* 2011 Jun 16;6(6):e21147.

71. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 1994 Jan 14;263(5144):227–30.
72. Fonseca JD, Knight GM, McHugh TD. The complex evolution of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2015 Mar;32:94–100.
73. Werngren J, Alm E, Mansjö M. Non-pncA Gene-Mutated but Pyrazinamide-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Why Is That? *J Clin Microbiol*. 2017;55(6):1920–7.
74. He L, Wang X, Cui P, Jin J, Chen J, Zhang W, et al. ubiA (Rv3806c) encoding DPPR synthase involved in cell wall synthesis is associated with ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberc Edinb Scotl*. 2015 Mar;95(2):149–54.
75. Finken M, Kirschner P, Meier A, Wrede A, Böttger EC. Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol Microbiol*. 1993 Sep;9(6):1239–46.
76. Reeves AZ, Campbell PJ, Willby MJ, Posey JE. Disparities in capreomycin resistance levels associated with the rrs A1401G mutation in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jan;59(1):444–9.
77. Zaunbrecher MA, Sikes RD, Metchock B, Shinnick TM, Posey JE. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Nov 24;106(47):20004–9.

78. Cheng SJ, Thibert L, Sanchez T, Heifets L, Zhang Y. *pncA* mutations as a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: spread of a monoresistant strain in Quebec, Canada. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Mar;44(3):528–32.
79. Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microb Biotechnol*. 2009 Jan;2(1):40–61.
80. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM, et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1185–92.
81. Rengarajan J, Sasseti CM, Naroditskaya V, Sloutsky A, Bloom BR, Rubin EJ. The folate pathway is a target for resistance to the drug para-aminosalicylic acid (PAS) in mycobacteria. *Mol Microbiol*. 2004 Jul;53(1):275–82.
82. Carette X, Blondiaux N, Willery E, Hoos S, Lecat-Guillet N, Lens Z, et al. Structural activation of the transcriptional repressor EthR from *Mycobacterium tuberculosis* by single amino acid change mimicking natural and synthetic ligands. *Nucleic Acids Res*. 2012 Apr;40(7):3018–30.
83. DeBarber AE, Mdluli K, Bosman M, Bekker LG, Barry CE. Ethionamide activation and sensitivity in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug 15;97(17):9677–82.
84. Rueda J, Realpe T, Mejia GI, Zapata E, Rozo JC, Ferro BE, et al. Genotypic Analysis of Genes Associated with Independent Resistance and Cross-Resistance to Isoniazid and Ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec;59(12):7805–10.

85. Starks AM, Avilés E, Cirillo DM, Denkinger CM, Dolinger DL, Emerson C, et al. Collaborative Effort for a Centralized Worldwide Tuberculosis Relational Sequencing Data Platform. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Oct 15;61(Suppl 3):S141–6.
86. Keshavjee S, Gelmanova IY, Farmer PE, Mishustin SP, Strelis AK, Andreev YG, et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2008 Oct 18;372(9647):1403–9.
87. Organization WH. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care [Internet]. World Health Organization; 2017 [cited 2020 Jan 7]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052>
88. Ugarte-Gil C, Ponce Alvarez M, Moore DAJ. Pruebas de sensibilidad para *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Médica Peru*. 2008 Jul;25(3):171–5.
89. MINSA. Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA [Internet]. [cited 2020 Jan 2]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/186788-752-2018-minsa>
90. Mohsen T, Zeid AA, Haj-Yahia S. Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality: a seven-year review of a single institution's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jul;134(1):194–8.
91. Udwadia ZF, Sen T, Moharil G. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR- and XDR-TB: an Indian perspective. *Eur Respir J*. 2010 Apr;35(4):936–8; author reply 938-940.

92. Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Ann Intern Med.* 2008 May 20;148(10):776–82.
93. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2016 Jun 22 [cited 2020 Jan 7];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917997/>
94. Lee BR, Yu JY, Ban HJ, Oh IJ, Kim KS, Kwon YS, et al. Analysis of Patients with Hemoptysis in a Tertiary Referral Hospital. *Tuberc Respir Dis.* 2012 Aug;73(2):107–14.

ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE: Factores sociodemográfico															
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO												
Edad	a. <40, b. ≥40	Cualitativa ordinal	Ficha de recolección de datos												
Género	a. Hombre, b. Mujer	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos												
Ocupación	a. Desempleado, b. Empleado	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos												
Hábitos nocivos	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos												
Tipo de hábito nocivo	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%;">a. Alcohol</td> <td style="width: 10%;">Si</td> <td style="width: 10%;">No</td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td>b. Tabaquismo</td> <td>Si</td> <td>No</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Drogas</td> <td>Si</td> <td>No</td> <td></td> </tr> </table>	a. Alcohol	Si	No		b. Tabaquismo	Si	No		c. Drogas	Si	No		Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
a. Alcohol	Si	No													
b. Tabaquismo	Si	No													
c. Drogas	Si	No													
Grado de instrucción	a. Sin estudios, b. Básico, c. Técnico-superior	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos												
Número de personas que duermen en la habitación	a. <3, b. ≥3	Cuantitativo intervalo	Ficha de recolección de datos												
Reclusión previa	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos												

VARIABLE INDEPENDIENTE: Factores epidemiológicos			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
Contacto de TBC	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Contacto fallecido por TBC	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Contacto TBC MDR	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Contacto TBC XDR	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos

VARIABLE INDEPENDIENTE: Factores clínicos			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
Tipo de tuberculosis	a. pulmonar, b. extrapulmonar	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Desnutrición	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
IMC	a. <18.5, b. 18.5-24.5, c. 25-29.9, d. 30-34.9, e. ≥40	Cuantitativo intervalo	Ficha de recolección de datos
Comorbilidad	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Tipo de comorbilidad	a. VIH, b. DM, c. Cirrosis, d. Insuficiencia renal, e. Cáncer, f. Otros	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Antecedente TBC previo:	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Tiempo de enfermedad	a. <7 semanas, b. ≥7 semanas	Cuantitativo intervalo	Ficha de recolección de datos
Alteraciones parenquimales pulmonares	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos

Tipo de alteraciones parenquimales pulmonares	a. Caverna b. Bronquiectasia	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Tratamiento Irregular:	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Condición de ingreso	a. Nuevo, b. Recaída, c. Abandono recuperado, d. Fracaso	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
Multitratado o uso previo de antibióticos	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos

97

VARIABLE DEPENDIENTE:			
INDICADORES	Nº DE ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
TBC-XDR	a. Si, b. No	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos

ANEXO 02: INSTRUMENTO

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título: Factores asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del HNMD en 2017 – 2019

Autor: Rosa Melva Justo Calle

N° H.C.: _____

I. FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Edad:

a. <40 b. ≥40

2. Género:

a. Hombre b. Mujer

3. Ocupación

a. Desempleado b. Empleado

4. Hábitos nocivos : Si No

5. Hábitos nocivos

a. alcohol Si No

b. tabaquismo Si No

c. Drogas Si No

6. Grado de instrucción

a. Sin estudios b. Básico c. Técnico-superior

7. Número de personas que duermen en la habitación: a. <3 b. ≥3

8. Reclusión previa: Si No

II. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

1. Contacto TBC: Si No
2. Contacto fallecido por TBC: Si No
3. Contacto TBC MDR: Si No
4. Contacto TBC XDR: Si No

III. FACTORES CLÍNICOS

1. Localización de TBC: a. Pulmonar b. Extrapulmonar
2. Desnutrición: Si No
3. IMC: a. <18.5 b. 18.5-24.5 c. 25-29.9 d. 30-34.9 e. ≥40
4. Comorbilidad: Si No
5. Tipo de comorbilidad:
- a. VIH b. DM c. Cirrosis d. Insuficiencia renal
e. Cáncer f. Otros
6. Antecedente TBC previo: Si No
7. Tiempo de enfermedad:
- a. <7 semanas b. ≥7 semanas
8. Alteraciones parenquimales pulmonares: Si No
9. Alteraciones parenquimales pulmonares: a. Caverna b. Bronquiectasia
10. Tratamiento Irregular: Si No
11. Condición de ingreso:
- a. Nuevo b. Recaída c. Abandono recuperado d. Fracaso
12. Multitratado o uso previo de antibióticos: Si No

ANEXO 3: VALIDEZ DE INSTRUMENTO - CONSULTA DE EXPERTOS

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: *Sosa Ponce, Juan Carlos.*
 1.2 Cargo e institución donde labora: *Médico Asistente - Neumología - H2A.*
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento: *Form. Acuerdo de Paz con el paciente Hospital General de Iquitos - 2017*
 1.5 Autor (a) del instrumento: *Rosa Malva Justo Calle*

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regula 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					✓
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					✓
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).					✓
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					✓
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					✓
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer (relación a las variables).					✓
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					✓
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					✓
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)					✓

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Aplicable. (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

100%

Lugar y Fecha: Lima, 04 Enero de 2020


MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO VICEPRESIDENCIAL DE PROMOCIÓN Y CALIDAD DE LA ATENCIÓN
 C.M.P. TICSP - IQUIA
 INSTITUTO VICEPRESIDENCIAL DE PROMOCIÓN Y CALIDAD DE LA ATENCIÓN
 Firma del Experto
 D.N.I. N.º *06234178*
 Teléfono *994667092*

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: *Walter Bryson Malca*
- 1.2 Cargo e institución donde labora: *Médico Asistente - HUNHU*
- 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
- 1.4 Nombre del instrumento: *Folleto Asesores a TBC XPR en puertos de Hospital David Topon*
- 1.5 Autor (a) del instrumento: *(HUNHU) 2014 - 2019*
Rosa Malca Julio Calle

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				/	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					/
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).					/
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					/
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					/
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer (relación a las variables).					/
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					/
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					/
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación (tipo de investigación)					/

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

80%

Lugar y Fecha: Lima, 04 Enero de 2020


Dr. Walter Bryson Malca
 MEDICINA INTERNA
 CMP 14809 RNE 7803
 Firma del Experto
 D.N.I. N.º *08819147*
 Teléfono

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: *Ms. Aquino Dolorier Sara*
 1.2 Cargo e institución donde labora: *Docente UPSJB*
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento: *Factores Asociados a Nivel de Insumos y su uso en el HNDM en 2014-2019*
 1.5 Autor (a) del instrumento: *Justo Calle Rosa Melva*

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				80%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				80%	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre <i>Factores Asociados a Nivel de Insumos y su uso en el HNDM en 2014-2019</i> (variables).					85%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					85%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					85%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer <i>Factores Asociados a Nivel de Insumos y su uso en el HNDM en 2014-2019</i> (relación a las variables).					90%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					85%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					90%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación <i>Objetivo General y Específico</i> (tipo de investigación)					90%

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

..... *APLICABLE* (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

86%

Lugar y Fecha: *San Boya, 10/01/2020*

Sara Aquino Dolorier
 LICENCIADA EN ESTADÍSTICA
 C.O.E.S.P.E. N° 023

Firma del Experto

D.N.I N.º *02498001*
 Teléfono *993083992*

ANEXO 4: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>General: PG: ¿Cuáles son los factores asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019?</p> <p>Específicos: PE 1: ¿Cuáles son los factores epidemiológicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019?</p> <p>PE2: ¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a tuberculosis extremadamente resistente</p>	<p>General: OG: Determinar los factores asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.</p> <p>Específicos: OE1: Establecer los factores epidemiológicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.</p> <p>OE 2: Contrastar los factores sociodemográficos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital</p>	<p>General: HG: Existen factores asociados al desarrollo de TBC-XDR en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 – 2019.</p> <p>Específicas: HE1 Existen factores epidemiológicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.</p> <p>HE2: Existen factores sociodemográficos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE:</p> <p>1. FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS: -Edad -Género -Ocupación -Hábitos nocivos (consumo de alcohol, tabaco y/o drogas) -Grado de instrucción: sin estudios, básico, técnico superior. -Número de personas en la habitación: <3, ≥3 -Reclusión previa</p> <p>2. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS:</p>

<p>en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019?</p> <p>PE 3: ¿Cuáles son los factores Clínicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017-2019?</p>	<p>Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.</p> <p>OE 3: Considerar los factores clínicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019.</p>	<p>pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019</p> <p>HE3: Existen factores clínicos asociados a tuberculosis extremadamente resistente en pacientes en el Hospital Nacional Dos de Mayo en 2017 - 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Contacto de TBC -Contacto fallecido por TBC -Contacto TBC MDR -Contacto TBC XDR <p>3. FACTORES CLÍNICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -localización de TBC: Pulmonar o extrapulmonar -Desnutrición -IMC -Comorbilidad -Tipo de comorbilidad -Antecedente previo TBC -Tiempo de enfermedad -Alteraciones parenquimatosas pulmonares -Tipo de alteraciones parenquimatosas pulmonares -Tratamiento irregular -Condición de ingreso -Multitratado o uso previo de antibiótico
--	---	--	---

			VARIABLE DEPENDIENTE: -TBC-XDR Si No
Diseño metodológico	Población y Muestra		Técnicas e Instrumentos
<p>- Nivel: Correlacional</p> <p>- Tipo de Investigación: Observacional, analítico, transversal y retrospectivo</p>	<p>1. Población: La población estuvo conformada por 1218, la totalidad de los pacientes de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Tuberculosis con diagnóstico de tuberculosis del HNMD en 2017- 2019.</p> <p>2. Tamaño de muestra: El muestreo fue no probabilístico por conveniencia y se trabajó con la totalidad de casos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Se identificó 69 pacientes con TBC XDR; sin embargo, 17 tenían datos incompletos, de tal manera que se trabajó con 52 casos (pacientes con TBC-) y 104 controles (pacientes con TBC-sensible). Se tomaron 2 controles por cada caso (2:1).</p> <p>3. Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico por conveniencia.</p>		<p>1. Técnica: Se observaron las historias clínicas de los pacientes con TBC-XDR y TBC pulmonar sensible.</p> <p>2. Instrumentos: Ficha de recolección de datos.</p>