

**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL  
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018**

**TESIS**

**PRESENTADA POR BACHILLER**

**ALTAMIRANO ARAUCO GINA MILENKA PIERINA**

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

**LIMA – PERÚ**

**2019**

ASESOR: DR. JOSEPH ARTURO PINTO OBLITAS

## **AGRADECIMIENTO**

Al Dr. Joseph Pinto por su evaluación crítica en la realización de mi trabajo de investigación.

Al Dr. Renato Casanova Mendoza y al Dr. Félix Llanos Tejada, por capacitarme y asesorarme en este proyecto.

**DEDICATORIA**

A Stefano.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

**METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y de tipo casos y controles. Se hizo un muestreo no probabilístico de 63 casos y 126 controles.

**RESULTADOS:** Se identificaron como factores de riesgo contar solo con educación primaria (OR=5,8; IC 95%: 1,731 - 19,294, P=0,004), encontrarse entre las edades de 15 – 29 años (OR=2,5; IC95%: 1,101 - 5,542, P=0,034), el haber tenido contacto previo con personas infectadas por tuberculosis (OR= 5,6; IC95%: 2,875 - 10,838, P<0,000), diagnóstico anterior de tuberculosis (OR= 15,6; IC95%: 7,095 - 34,162, P<0,000), diabetes mellitus (OR= 4,3; IC95%: 2,008 - 9,175, P<0,000), coinfección con VIH (OR= 4,5; IC95%: 2,288 - 8,311, P<0,000), tabaquismo (OR= 7,3; IC95%: 3,599 - 14,629, P<0,000), alcoholismo (OR= 3,9 IC95%: 1,882 - 7,934, P<0,000) y desnutrición severa 37 (OR= 37; IC95%: 3,0345 - 95,384).

**CONCLUSIÓN:** Se evidenciaron factores de riesgo como el grado de instrucción, la edad, el contacto con un infectado por tuberculosis, diagnóstico anterior de tuberculosis, diabetes mellitus, coinfección con VIH, tabaquismo, alcoholismo e índice de masa corporal.

**PALABRAS CLAVE:** *Tuberculosis, multidrogoresistencia, mortalidad, factores de riesgo.*

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine the risk factors associated with mortality in patients with multidrug-resistant tuberculosis in the Pneumology service of the National Hospital Dos de Mayo in the period 2014 - 2018.

**METHODOLOGY:** An observational, analytical, retrospective and case-control study was conducted. A non-probabilistic sampling was made of 63 cases and 126 controls.

**RESULTS:** Only primary education was identified as risk factors (OR = 5.8, 95% CI: 1.731 - 19.294, P = 0.004), found between the ages of 15 - 29 years (OR = 2.5, IC95 %: 1,101 - 5,542, P = 0.034), having had previous contact with people infected with tuberculosis (OR = 5.6, 95% CI: 2.875 - 10.838, P <0.000), previous diagnosis of tuberculosis (OR = 15.6 95% CI: 7.095 - 34.162, P <0.000), diabetes mellitus (OR = 4.3, 95% CI: 2.008 - 9.175, P <0.000), HIV coinfection (OR = 4.5, 95% CI: 2.288 - 8.311) , P <0.000), smoking (OR = 7.3, 95% CI: 3.599 - 14.629, P <0.000), alcoholism (OR = 3.9 95% CI: 1.882 - 7.934, P <0.000) and severe malnutrition 37 (OR = 37; 95% CI: 3.0345-95.384).

**CONCLUSION:** Risk factors were evidenced, such as the level of education, age, contact with a person infected with tuberculosis, previous diagnosis of tuberculosis, diabetes mellitus, HIV coinfection, smoking, alcoholism and body mass index.

**KEY WORDS:** Tuberculosis, multidrug resistance, mortality, risk factors.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis multidrogosistete ha cobrado mucho protagonismo en esta última década, el aumento en su incidencia se atribuye principalmente a la mala adherencia al tratamiento, si bien es cierto que es una problemática a nivel mundial esta realidad se observa mejor en países en vías de desarrollo.

La mortalidad en este grupo de estudio es elevada, y se asocia estrechamente con el número de factores de riesgo con los que cuente el paciente, dentro de los factores de riesgo descritos tenemos el ser del sexo masculino, el encontrarse en edad productiva, el haber padecido te tuberculosis con anterioridad, más aún si el tratamiento fue incompleto. Así también la presencia de comorbilidades como por ejemplo padecer de diabetes mellitus, enfermedades oncológicas y sobretodo se encuentra muy ligada a la presencia de la coinfección con VIH. También se asocian conductas socio ambientales como lo son el tabaquismo, alcoholismo y consumo de psicoactivos.

Debido a lo ya explicado, la importancia de poder hacer hincapié en evitar dichos factores para poder así reducir la incidencia y sobretodo tener una mayor sobrevida en el caso de los pacientes que ya la padecen.

Este trabajo se desarrollará en 5 capítulos, en el capítulo primero se busca exponer la problemática en cuestión, se plantearán los objetivos específicos y el objetivo en general, además de explicar las delimitaciones tanto a nivel social, espacial y temporal que ayudarán a definir mejor el grupo de estudio. En el segundo capítulo se lleva a cabo una revisión sistemática de estudios relacionados y de interés sobre el tema tanto nacionales, regionales e internacionales, así como se explicará el concepto, cuadro clínico, métodos diagnósticos y tratamiento, además de dar a conocer las variables del estudio se plantean las hipótesis del trabajo; luego, en el capítulo tercero se explicará la metodología que se utilizó para el desarrollo del tema, se describirá a la población y muestra utilizada en el estudio, así también los métodos e instrumentos para la recolección y procesamiento de datos. En capitulo también

se incluye a los aspectos éticos de la presente investigación, del mismo modo en el cuarto capítulo se dará a conocer los resultados de la investigación, así como la discusión del mismo y finalmente, en el quinto capítulo se presentan las conclusiones y recomendaciones planteadas a partir de los resultados obtenidos.



## ÍNDICE

|   |     |
|---|-----|
| <b>CARÁTULA</b> .....                       | I   |
| <b>ASESOR</b> .....                         | II  |
| <b>AGRADECIMIENTO</b> .....                 | III |
| <b>DEDICATORIA</b> .....                    | IV  |
| <b>RESUMEN</b> .....                        | V   |
| <b>ABSTRACT</b> .....                       | VI  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....                   | VII |
| <b>ÍNDICE</b> .....                         | IX  |
| <b>LISTA DE TABLAS</b> .....                | XI  |
| <b>LISTA DE ANEXOS</b> .....                | XII |
| <b>CAPÍTULO I: PROBLEMA</b> .....           | 1   |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....        | 1   |
| 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....          | 2   |
| 1.2.1 GENERAL.....                          | 2   |
| 1.2.2 ESPECÍFICOS .....                     | 2   |
| 1.3 JUSTIFICACIÓN .....                     | 3   |
| 1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DEL ESTUDIO ..... | 4   |
| 1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....   | 4   |
| 1.6 OBJETIVOS .....                         | 5   |
| 1.6.1 GENERAL.....                          | 5   |
| 1.6.2 ESPECÍFICOS.....                      | 5   |
| 1.7 PROPÓSITO .....                         | 6   |
| <b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....     | 7   |
| 2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....       | 7   |
| 2.2 BASES TEÓRICAS .....                    | 15  |

|     |   |           |
|-----|---|-----------|
| 2.3 | MARCO CONCEPTUAL.....                                     | 32        |
| 2.4 | HIPÓTESIS .....   | 33        |
|     | 2.4.1 GENERAL.....  | 33        |
|     | 2.4.2 ESPECÍFICAS .....                                   | 33        |
| 2.5 | VARIABLES .....   | 37        |
| 2.6 | DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS .....                  | 40        |
|     | <b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....</b> | <b>40</b> |
| 3.1 | DISEÑO METODOLÓGICO .....                                 | 40        |
|     | 3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....                         | 40        |
|     | 3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN .....                        | 40        |
| 3.2 | POBLACIÓN Y MUESTRA.....                                  | 40        |
| 3.3 | TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....      | 41        |
| 3.4 | DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....                      | 42        |
| 3.5 | PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....                   | 42        |
| 3.6 | ASPECTOS ÉTICOS .....                                     | 42        |
|     | <b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>      | <b>44</b> |
| 4.1 | RESULTADOS .....  | 44        |
| 4.2 | DISCUSIÓN .....   | 52        |
|     | <b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>    | <b>57</b> |
| 5.1 | CONCLUSIONES.....   | 57        |
| 5.2 | RECOMENDACIONES .....                                     | 59        |
|     | BIBLIOGRAFÍA .....  | 60        |
|     | ANEXOS.....   | 66        |

## LISTA DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| <b>TABLA N°1:</b> FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRÁFICOS ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018..... | 44 |
| <b>TABLA N°2:</b> ANTECEDENTES PATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018.....             | 46 |
| <b>TABLA N°3:</b> FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018.....       | 48 |
| <b>TABLA N°4:</b> FACTORES DE RIESGO NUTRICIONALES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018.....     | 49 |

**TABLA N°5:** FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018..... 50

## LISTA DE ANEXOS

|   |    |
|---|----|
| <b>ANEXO N°1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES</b> .....                   | 67 |
| <b>ANEXO N°2: INSTRUMENTO</b> .....                                       | 70 |
| <b>ANEXO N°3: VALIDEZ DE INSTRUMENTO –<br/>CONSULTA DE EXPERTOS</b> ..... | 73 |
| <b>ANEXO N°4: MATRIZ DE CONSISTENCIA</b> .....                            | 76 |

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La tuberculosis (TBC) sigue siendo una de las problemáticas en salud más grandes a nivel nacional e internacional.<sup>1</sup>

La OMS reporta para el año 2018 un aumento significativo de casos de TB MDR y TB XDR. En todo el mundo se considera como un problema de salud pública de gran dimensión la resistencia de los fármacos antituberculosos. Esta se convierte en una gran amenaza contra la lucha que se realiza en todo el mundo para combatir dicha problemática.<sup>1,2</sup>

Según estudios que el creciente número de pacientes infectados por cepas resistentes tiene su origen primero por no tener un diagnóstico precoz, en la falta de adherencia al tratamiento, no cumplimiento de los regímenes y esquema de tratamiento inadecuado.<sup>3-7</sup>

En el Perú, la mortalidad ocasionada por esta enfermedad oscila entre el 20% hasta 55% de todos los pacientes afectados. Dentro de los factores que se relacionan a una alta mortalidad en personas con TB – MDR, se encuentra la infección por VIH, diabetes mellitus, alcoholismo y la desnutrición. La mortalidad de los pacientes durante el tratamiento se encuentra estrechamente relacionado con la cantidad de factores desarrollados.<sup>8-13,15</sup>

Sin embargo, se necesitan más estudios en los que se desarrolle la asociación de estas variables independientes con la mortalidad de pacientes infectados con tuberculosis resistentes, ya que cada vez es más evidente la presencia de estas en pacientes fallecidos por TB MDR.

Así mismo, con la información adquirida se busca actualizar los conocimientos sobre esta patología, además de identificar con más

precisión los factores que predisponen su mortalidad, con el fin de poder prevenir las, beneficiando así a la población de estudio.

## **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1 GENERAL**

- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?

### **1.2.2 ESPECÍFICOS**

- ¿Cuáles son los factores de riesgo sociodemográficos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?
- ¿Cuáles son los antecedentes patológicos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo ambientales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo nutricionales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?

## **1.3 JUSTIFICACIÓN**

### **JUSTIFICACIÓN TEÓRICA**

La tuberculosis (TBC) sigue siendo una de los problemas en salud más grandes a nivel nacional e internacional. A nivel mundial la TB MDR asciende hasta 450 mil casos confirmados para el año 2012.<sup>1,2,3</sup>

En el Perú, la mortalidad ocasionada por esta enfermedad llega hasta 55% de todos los pacientes afectados, y está altamente relacionado con factores como la infección por VIH, diabetes mellitus, alcoholismo y desnutrición. La mortalidad de estos pacientes está en estrecha relación con el número de factores asociados que presente.<sup>8,9,12</sup>

### **JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA**

Con el presente trabajo se brindará información provechosa sobre la asociación de los factores que contribuyen a la mortalidad de los pacientes con TB MDR en el Hospital Nacional Dos de Mayo, cuyo fin es de actualizar los conocimientos y dar a detalle la asociación con variables independientes, para así poder actuar sobre ellas. Además de servir de referencia para próximos estudios de investigación con características similares en diferentes grupos poblaciones del Perú.

### **JUSTIFICACIÓN METODOLÓGICA**

Se realizará un estudio retrospectivo de enero del 2014 a diciembre del año 2018 cuya selección de casos y controles será al azar, se tendrá un adecuado tamaño de muestra. Se realizará el presente trabajo en el Hospital dos de Mayo, hospital de referencia, donde se obtendrá un adecuado grupo de estudio de interés.



## **JUSTIFICACIÓN ECONÓMICO SOCIAL**

El presente trabajo gracias a los datos adquiridos contribuirá con información útil para la toma de medidas preventivas, de manera que se beneficiará a la población de estudio al poder actuar sobre los factores de riesgo que generan alta morbi-mortalidad.

### **1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DEL ESTUDIO**

#### **Delimitación espacial:**

Hospital Nacional Dos de Mayo.

#### **Delimitación temporal:**

Se tomará como punto de partida el mes de enero del año 2014 y culminará en diciembre del año 2018.

#### **Delimitación social:**

Pacientes fallecidos con el diagnóstico de tuberculosis sensible y tuberculosis multidrogo resistente que fueron atendidos por el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

#### **Delimitación conceptual:**

El conocimiento de los motivos y factores asociados con la mortalidad de los pacientes con tuberculosis multidrogo resistentes en el periodo 2014 - 2018.

### **1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

Los resultados obtenidos en el estudio pueden variar al ser extrapolados a otros grupos con diferentes características sociodemográficas.

## **1.6 OBJETIVOS**

### **1.6.1 GENERAL**

- Determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

### **1.6.2 ESPECÍFICOS**

- Identificar los factores de riesgo sociodemográficos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.
- Definir los antecedentes patológicos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.
- Analizar los factores de riesgo ambientales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.
- Conocer los factores de riesgo nutricionales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

## **1.7 PROPÓSITO**

El propósito del presente trabajo de investigación es identificar los factores de riesgo sociodemográficos, patológicos, ambientales y nutricionales asociados a la mortalidad de los pacientes con TB MDR para de esta manera sentar las bases con el propósito de establecer estrategias que permitan una mejoría en la prevención de dichos factores en la población de riesgo atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

#### INTERNACIONALES

Chingonzoh *et al.*, (2018), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en 3729 pacientes sudafricanos. Los cuales habían culminado su tratamiento favorablemente. Las variables que se asociaron fueron: Pacientes que padecían de infección por VIH sin tratamiento antirretroviral (Riesgo ajustado [aIRR] 3,3; IC 95%: 2,9 - 3,8), tener 60 años o más (aIRR 1,7; IC 95%: 1,5 - 2,0), y si tienen el diagnóstico de TB-XDR (aIRR 1,6; IC 95%: 1,5 - 1,7). Una de las conclusiones más importantes fue de iniciar el tratamiento antirretroviral oportuno para disminuir la mortalidad en este grupo de riesgo.<sup>20</sup>

Bei *et al.*, (2018), realizaron un estudio de tipo observacional, prospectivo en 67 paciente diagnosticados con XDR-TB por primera vez en cuatro hospitales de tuberculosis de China. La edad media de los pacientes fue de 48,7 años, y el 76% fueron hombres. De los pacientes fallecidos la supervivencia fue de 5,4 meses (RIC: 2,2 –17,8). Retrospectivamente se asoció a mayor mortalidad un (IMC) <18,5 kg / m<sup>2</sup> (aHR = 4,5; IC 95%: 1,3 – 15,7), tabaquismo (aHR = 4,7; IC 95%: 1,7 – 13,2), o algún tipo de comorbilidad (aHR = 3,5; IC 95%: 1,3 – 9,4).<sup>21</sup>

Liu *et al.*, (2018), en su estudio de tipo retrospectiva y de cohorte en 2741 pacientes que iniciaron su tratamiento en hospitales de Shanghai, China. El 14,4% fallecieron dentro de los 12 años de seguimiento con una tasa de mortalidad estandarizada (SMR) fue de 2,8. Dentro de los factores que se asociaron a la mortalidad tenemos: edad > 60 años (aHR: 4,039; P < 0,001), sexo masculino (aHR: 1,603; P < 0,001), TB MDR (HR: 3,502; P < 0,001), diabetes mellitus (HR: 1,422; P < 0,012), EPOC (HR: 2,505; P < 0,001) y con cáncer HR:4,319; P < 0,001).<sup>22</sup>

Verdecchia *et al.*, (2018), realizaron un estudio de tipo observacional de cohorte en 174 pacientes que reciben terapia para TB MDR en Suazilandia, África. El 89,7% estaban infectados con VIH, el 59% fueron mujeres. Dentro de los factores de riesgo asociado se encontró que el 31,6 % presentaba un IMC < 18, un 49,4% nunca recibió tratamiento previo por ninguna forma de tuberculosis. Los resultados también revelaron que la tasa de mortalidad se encontraba en 21,3%, fracaso del 0,6% y pérdida del 0,6%. Una de la conclusión más notable fue que recibir tratamiento antirretroviral 12 meses antes o después del diagnóstico de tuberculosis disminuye la tasa de mortalidad (RR =0,3; IC 95%: 0,1–0,8).<sup>24</sup>

Molalign *et al.*, (2015) En su estudio de tipo descriptivo, analítico y de cohorte que incluyo a 342 pacientes con TB MDR en Etiopia. Fallecieron durante el estudio el 10,8% de los pacientes, presentaron una medida de tendencia central de 16 meses para la supervivencia. Los factores que se asociaron a una mayor mortalidad en pacientes TB MDR fueron tener algún tipo de complicación clínica, que presente resistencia a drogas de primera y/o segunda línea, tabaquismo, peso corporal y la edad. Del total de pacientes un 95% no tenía comorbilidad alguna a parte de la infección por TB MDR, El otro 5% presentaba diabetes mellitus, IMA, DCV e infección por VIH. Describe que el peso corporal de inicio con una diferenciación de más de 10 kg es significativo OR = 0,39 (IC 95%: 0,3726 – 0,4014) quiere decir que por cada 10 kg que gane el paciente disminuirá en 61% la tasa de mortalidad de este.<sup>19</sup>

Reed *et al.*, (2013), en su estudio tipo cohorte longitudinal en el Hospital Nacional de Tuberculosis de Masan, Corea. Se estudiaron 657 pacientes con tuberculosis con y sin diabetes o historia de tabaquismo. Se detectó que la prevalencia de diabetes se presentó en un 25% y se relacionó con la gravedad radiográfica además de con tuberculosis recurrentes. Las diabetes en conjunto con el tabaquismo se relacionan a una mortalidad notable en el primer año posterior al diagnóstico y un RR = 5,78.<sup>15</sup>

Chu *et al.*, (2013), en su análisis de cohorte prospectivo en 22,477 pacientes adultos que iniciaron terapia antiretroviral desde en Uganda. El 7,52% pacientes tenían tuberculosis pulmonar activa al inicio de la terapia antirretroviral, los que se encontraban en estadio III o IV SIDA obtuvieron un (P <0,001) de asociación para mortalidad. La mortalidad para pacientes con tuberculosis obtuvo un HR = 1,37 (IC 95%: 1,08 – 1,75), menos marcado que la estimación bruta HR = 1,74 (IC 95%: 1,49 – 2,04). Comprobando así que los pacientes infectados con VIH que padeciendo de TB al inicio de su tratamiento tuvieron una mortalidad 37% más alta de los que no la padecían.<sup>13</sup>

Manosuthi *et al.*, (2006) realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo en 1003 pacientes del hospital Nacional de Tailandia. Se clasificación a los pacientes como ART + (si recibieron terapia ART) y ARTj (no recibieron terapia ART). Se analizó la tasa de supervivencia de ambos grupos dentro de los 3 primeros años. Tenemos que para el grupo ART + fueron de 96,1%, 94,0% y 87,7% y para ARTj fueron 44,4%, 19,2% y 9,3% (prueba de log-rank, P < 0,001). También se obtuvo que el retraso en el comienzo del tratamiento antiretroviral en 06 meses se asociaba a una mayor mortalidad en este grupo de riesgo (P 0,018, índice de riesgo = 2,651) (IC 95%: 1,152 – 6,102).<sup>14</sup>

Sterling *et al.*, (2005), en su estudio observacional analítico, se estudió a 1075 pacientes de América del Norte y Canadá. El 6,6% de ellos fallecieron durante el estudio, de las cuales el 21,1% estaban infectadas por el VIH, atribuyéndole a esta variable (P < 0,001). También se asociaron otras variables como malignidad HR=5,28 (P < 0,0001), VIH HR = 3,89, (P< 0,0001), alcohol diario HR = 2,94 (P< 0,0001), y estar desempleado HR =1,99 (P < 0,01). Refirió que la posibilidad de mortalidad ascendía con el número de factores de riesgo independientes presentes (P < 0,0001).<sup>17</sup>

## REGIONALES

De Sousa *et al.*, (2018), en su estudio tipo cohorte retrospectivo que tuvo lugar en Rio de Janeiro, Brasil. Contó con un total de 257 participantes. El 54,1% terminaron tratamiento, el 21% no tuvo seguimiento completo y el 8,2% falleció. La mayoría de pacientes fueron hombres 69,6%, y se encontraban entre las edades de 30 a 49 años (52,5%). El 58% tenía menos de 8 años de estudio y la prevalencia de TB MDR fue del 69,3%, Dentro de las asociaciones que se evaluaron se encuentra: tabaquismo (15,6%), diabetes (10,5%), alcoholismo (9,7%), consumo de drogas (8,17%), e infección con VIH estadios III y IV (4,7%) Las variables que si se relacionaron con aumento en la mortalidad fueron el reingreso después de la pérdida de seguimiento (OR = 9,36; IC 95%: 2,08-42,07) y el fracaso del tratamiento (OR = 5,01; IC 95%: 1,51-16,63).<sup>23</sup>

Gayoso *et al.*, (2018), en su estudio de cohorte no concurrente en 3802 pacientes con TB MDR en Rio de Janeiro, Brasil. Describió de las variables que se asociaron al desarrollo de TB MDR, como el alcoholismo (18%), drogadicción (11%), diabetes (10,9%) y la infección por VIH (8,3%). El 12,7% falleció durante el estudio y el tiempo promedio de supervivencia fue de 1452 días (IC: 1292-1589), Los factores que demostraron una disminución en la tasa de mortalidad fueron más de 8 años de estudio (HR = 0,8), Tuberculosis solo pulmonar (HR = 0,57), uso de moxifloxacina (HR = 0,44) y uso de levofloxacina en el esquema de tratamiento (HR = 0,75). Las variables que se relacionaron con la mortalidad fueron grupo de edad mayor a los 60 años (HR = 1,6), TB XDR (HR = 1,74), y presencia de SIDA (HR = 1,46).<sup>25</sup>

Medina *et al.*, (2016), en su estudio retrospectivo observacional y de cohorte donde se incluyó a 100 pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax, Chile. En el análisis del estudio se hallaron factores predisponentes a mortalidad, como: albúmina sérica  $\leq 3,0$  g/dl

(OR=20,17; IC 95%: 2,39-170,48; P < 0,0001) , plaquetas < 150,000 por mm<sup>3</sup> ( OR=22,933; IC 95%: 3,99-131,65; P < 0,0001), diabetes mellitus (OR=5,069; IC 95%; 1,24-20,81; P < 0,015), daño renal agudo (OR=21,25; IC 95%: 2,96-152,59; P < 0,0001), shock séptico (OR=301; IC 95%: 24,19 – 37,44; P < 0,0001) y necesidad de soporte de ventilación mecánico (OR=89; IC 95%: 12,4 - 638,79; P < 0,0001).<sup>27</sup>

Villa *et al.*, (2014), en su estudio descriptivo y retrospectivo de 164 fallecidos por tuberculosis en Medellín, Colombia. El 65,5 %de fallecidos eran de sexo masculino. El 32,7 % de ellos presentaban infección por VIH; en dicha población se describió el tiempo que transcurría entre la manifestación de los síntomas y el diagnóstico, se encontraba entre los 52 días (RIC: 25 - 289). Se detectó también la presencia de resistencia a fármacos en un 10,9 % de los casos. El 7,3 % no recibieron el tratamiento oportuno, con un retraso de 11 días aproximadamente luego del diagnóstico (RIC: 6,5 - 26).<sup>28</sup>

## **NACIONALES**

Bravo *et al.*, (2018), en su estudio tipo observacional, analítico, de casos y controles, en 164 pacientes que acuden al Hospital Vitarte de EsSalud Lima, Perú. En su análisis bivariado se detectó que los pacientes que tuvieran uno o más de estos factores desarrollaban mayor probabilidad de TB MDR. Se estudió el contacto MDR tuvieron 34,9 veces más de desarrollarla (OR = 34,9; IC 95%: 7,22 - 322; P < 0,001), los que abandonaron el tratamiento (OR= 7,45; IC 95%: 2,57 – 22,40; P < 0,001), los que tuvieron TBC curada (OR= 10,96; IC 95%: 3,27 – 41,75; P< 0,001), tiempo de enfermedad mayor a 7 semanas tuvieron (OR= 7,27; IC 95%: 3,09 – 17,18; P < 0,001), diabetes mellitus (OR= 6,54; IC 95%: 0,88 – 73,92; P< 0,001), alcoholismo (OR = 5,10; IC 95%: 1,12 – 25,68; P < 0,001), uso de drogas tuvieron 6,54 (OR= 6,54; IC 95%: 5,06 – 20,94; P < 0,001).<sup>26</sup>



Chung, *et al.*, (2015), en su estudio de cohorte retrospectivo con un total de 1 232 pacientes en Lima, Perú. Dentro de los factores que se asociaron a presentar una mayor mortalidad, se encuentran: Nivel de educación ( $P < 0,001$ ), antecedente de tuberculosis ( $P < 0,001$ ), antecedente de diabetes ( $P < 0,001$ ) infección por VIH ( $P < 0,04$ ). Se señala que la edad promedio fue de  $30,9 \pm 14$  años y la mayor parte 60% eran hombres. Los casos prevalentes de TB-MDR fue del 19,2%, en estos pacientes la condición de estar infectados con cepas resistentes aumento el riesgo de muerte (HR = 7,5; IC 95%: 4,1–13,4).<sup>29</sup>

Becerra *et al.*, (2010), en su estudio de tipo observacional, retrospectivo se estudiaron a 671 pacientes con el diagnóstico de tuberculosis farmacoresistente en Lima, Perú. Se detectó que durante los 2 años de estudio con un total de 310 (77,1%) pacientes que continuaron en observación, la tasa de incidencia de recurrencia fue de 3,2 casos por 1000 personas-meses (IC 95%: 1,8 – 5,4). En los primeros 12 meses después de la curación 0,5 casos por 1000 personas-meses (IC 95%: 0,1–1,9) Luego de 13–24 meses después de la curación ( $P < 0,006$ , por diferencia por año). Para los 310 pacientes que fueron sujetos por 2 años completos un 5,2% (IC 95%: 3,0% –8,2%) de recurrencia.<sup>8</sup>

Asencios *et al.*, (2009), realizó un estudio en 33 regiones del Perú. Se analizaron 1808 cultivos de pacientes nuevos y 380 de antes tratados. Se identificó un aumento en la prevalencia de TB MDR a comparación de estudios anteriores. Se demostró que el 52,6% vivía en Lima y de estos el 60% fueron de sexo masculino. Del total de casos 180 correspondían a TB MDR y su prevalencia fue de 5% (IC 95%: 4,2 - 6,3) y la adquirida fue de 23,6% (IC 95%: 19,2 – 28,0). Del total de pacientes con TB MDR un 5,9% eran TB XDR.<sup>5</sup>

Bernabé-Ortiz (2008), realizó un estudio retrospectivo longitudinal durante los años 2000 – 2005 en una población en las afueras de Lima. De un

total de 425 pacientes que iniciaron tratamiento de tuberculosis se encontró que presentaron un índice de letalidad del 4,5%. También se describe los factores asociados con la mortalidad donde el índice de masa corporal (IMC) <18 kg /m<sup>2</sup> antes del tratamiento, HR = 4,89 (IC 95%: 1,49 – 16,03) y la coinfección por VIH, HR = 5,78 (IC 95%: 1,11 – 29,99). Por lo contrario, se detectó que el mayor nivel educativo, HR = 4,28 (IC 95%: 4,10 – 5,83) se asoció con una mayor y mejor supervivencia.<sup>10</sup>

Shin *et al.*, (2006) realizó un estudio en Lima de tipo retrospectivo y con la participación de 120 pacientes con el diagnóstico de TB MDR y de haber culminado su tratamiento antibiótico satisfactoriamente en Lima, Perú. Solo 96 pacientes continuaron en estudio, de ellos el 80% fueron seguidos durante 67 meses después del inicio del tratamiento. Un 89% actualmente se mantienen saludables. El resto de pacientes experimentaron secuelas a largo plazo: hemoptisis causada por aspergiloma, bronquiectasias, recurrentes Infecciones respiratorias, y fístula broncopleural. luego de neumonectomía. Dentro del ámbito socio económico se observó que, de los 96 pacientes, 21 pacientes (22%) recibió ayuda financiera para conseguir o continuar trabajando o estudiar, y el 14% tuvo hijos luego de su tratamiento. El conseguir empleo ascendió de un 34% a un 71% luego de terapia antibiótica.<sup>9</sup>

Kawai *et al.*, (2006), en su estudio de tipo observacional analítico en el Hospital Nacional María Auxiliadora y Hospital Nacional Dos de Mayo con un total de 287 pacientes, Lima - Perú. Describió la fuerte asociación de mortalidad que hay entre la infección por VIH /TB MDR, teniendo que de 72 pacientes infectados por VIH el 67% de ellos murieron. Se halló que la coinfección con TB MDR causó el 55% de muertes luego de segundo mes de diagnóstico. Dentro de las asociaciones más relevantes tenemos que la tuberculosis previa tratamiento ( $P \leq 0,01$ ) (HR = 2,8, IC 95% = 1,3–5,9), terapia preventiva previa a la tuberculosis (HR =7,9, IC 95% = 2,3–27), y diagnóstico actual de tuberculosis en las enfermedades infecciosas

unidad (HR = 4,9, IC 95% = 2,4-10). Análisis de regresión múltiple reveló que TB MDR se asoció con terapia preventiva previa de tuberculosis (HR =16, IC 95% = 2,8–85, P = 0.002) y hospitalización reciente (HR = 6,8, IC 95% = 1,9–24) (P=0,003).<sup>12</sup>

Chuquiyauri *et al.*, (2004) en su estudio de tipo retrospectivo y observacional describió las características clínicas y epidemiológicas en 1340 a pacientes hospitalizados en el Departamento de Enfermedades Infecciosas de un reconocido hospital Nacional, con el diagnóstico de TBC definitiva o probable en Lima, Perú. El 28,1% tuvieron infección por VIH. La mortalidad por TB se mantuvo en aproximadamente 17%. La mortalidad a causa de TB fue del 37,5 % de las causas de muerte de manera general y solo fallecidos a causa de TB (65,6 %). De acuerdo al tipo de tuberculosis presentadas se detectó que TB multisistémica presentaron 150 (65%), TB pulmonar 61 (26%) y TB extra pulmonar 19 (8.3 %). También se correlaciono variables como la edad de infección por VIH para factor de riesgo para mortalidad, > 30 años (OR=1,6, IC 95%: 1,2 – 2,1) e infección por el VIH (OR= 5,4, IC 95%: 4,0 – 7,3).<sup>11</sup>

Mitnick *et al.*, (2003), en su estudio retrospectivo analizo a 731 pacientes con diagnóstico de TB MDR de los distritos de Carabayllo, Comas, e Independencia en Lima, Perú. Tras recibir tratamiento individualizado ambulatorio se obtuvo que de los 65 pacientes que completaron cuatro o más meses de terapia, más del 80% probablemente se curaron al finalizar el tratamiento, el 8% murió mientras recibía terapia y del total sólo un paciente continuó teniendo resultados positivos. Describió que el añadir pirazinamida y etambutol en el régimen de tratamiento (cuando se afirmó la susceptibilidad) se asoció con un resultado favorable OR= 0,30 (IC 95%: 0,11 - 0,83). Concluyendo así que el tratamiento ambulatorio presenta tasas no despreciables de curación incluso en zonas de pobreza, con la finalidad poder preservar a los medicamentos de primera línea.<sup>6</sup>

## 2.2 BASES TEÓRICAS

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las problemáticas en salud más grandes a nivel nacional e internacional y solo en Lima se concentra el 60% de casos de todo el país.<sup>1,3</sup>

La OMS reporta que la incidencia para los casos de TB MDR asciende hasta 450 mil casos confirmados para el año 2012. Para los casos de Tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR), un 6% del total de pacientes.<sup>2-5</sup>

A nivel mundial se considera como un problema de salud pública de gran dimensión la resistencia de los fármacos antituberculosos, la cual amenaza la lucha que se realiza en todo el mundo para combatir dicha problemática. Esta resistencia se da a causa del tratamiento inadecuado de esta patología en pacientes con tuberculosis farmacosenible.<sup>2,4</sup>

El mal uso de estos antibióticos se debe, en su mayoría, por regímenes de tratamiento inadecuados o deficientes por parte del establecimiento de salud, también como la falta de supervisión con respecto a la adherencia del tratamiento.

La prevalencia de esta enfermedad ha ido decreciendo en la última década gracias a los diferentes planes estratégicos empleados a nivel de Latinoamérica. Muy por el contrario, la tasa de incidencia de TB MDR ha ido creciendo de una manera notable, se estima que de todos los casos detectados de TB el 5,3% corresponden a TB MDR. Los estudios refieren que este valor podría subestimarse.<sup>4-6</sup>

Para su tratamiento se designa un elevado costo de recursos del sistema de Salud. Cabe resaltar que dicha enfermedad es muy incapacitante no solo por sus manifestaciones clínicas, sino también por la distendida

duración del tratamiento y la restricción del contacto con otros individuos, ya que esta enfermedad es altamente contagiosa.

Generando así, una repercusión socio-económica, ya que este paciente tendrá impedimento para laburar, así como también impedimentos para el desarrollo social, en muchos casos existe un gran estigma sobre el diagnóstico de dicha patología. Disminuirán los ingresos en su hogar por los efectos ya mencionados y por lo tanto disminución de la calidad de vida del paciente y de los que dependen de él.<sup>7-9</sup>

En el Perú, la mortalidad ocasionada por esta enfermedad oscila entre el 20% hasta 55% de todos los pacientes afectados. El contraste comparado con la mortalidad ocasionada con la tuberculosis farmacosensible es abismal, ya que esta abarca del 4,5% a 17%.<sup>10,11</sup>

Dentro de los factores que se relacionan a una alta mortalidad en pacientes con TB MDR, se encuentra la infección por VIH, diabetes mellitus, alcoholismo y la desnutrición. La mortalidad de los pacientes durante el tratamiento se encuentra estrechamente relacionado con la cantidad de factores desarrollados.<sup>8-13,15</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La tuberculosis sigue encontrándose dentro de las 10 patologías más mortales del mundo. En el año 2016 más de 10 millones de personas se vieron afectadas por esta enfermedad. Según la OMS el 95% de muertes se observan en países de bajos recursos, como la India, Indonesia, China, Filipinas, el Pakistán, Nigeria y Sudáfrica. Dentro de estos países se acumulan el 64% de la mortalidad de todo el mundo.<sup>1,4</sup>

Tenemos que para el 2017, cerca de 2 millones de personas, el 26% de la población mundial, se estima que tienen una infección latente de tuberculosis, por ello presentan el riesgo de desarrollar tuberculosis activa

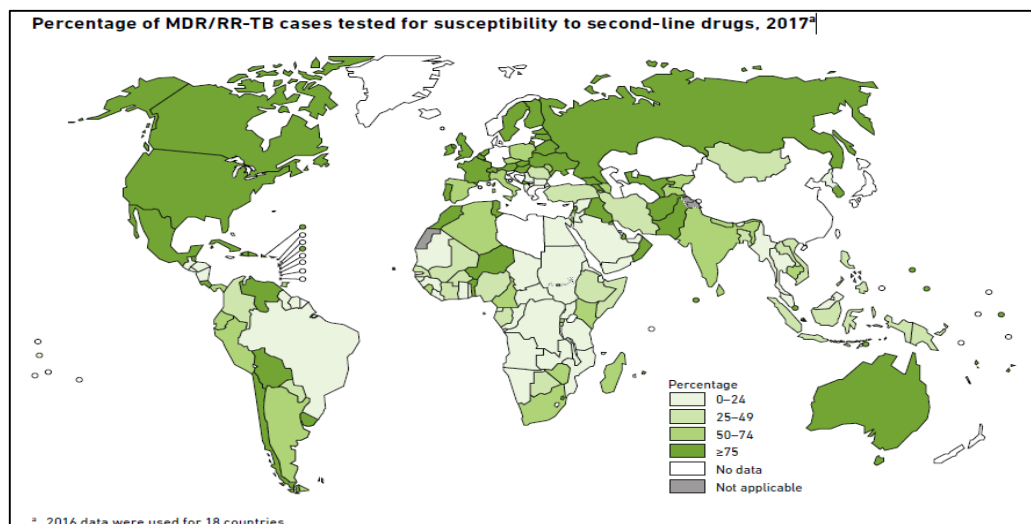
durante alguna época de su vida. Para el año 2016, más de 10 millones de personas adquirieron esta enfermedad y cerca de 2 millones murieron a causa de esta. De estas personas fallecidas el 0,4% estaban infectadas por VIH.<sup>30,31</sup>

Se calcula que hasta la fecha cerca de 2 billones de personas (25% de la población mundial) están infectadas con el *M. tuberculosis*.<sup>32</sup>

Hasta el día de hoy la tuberculosis sigue constituyendo una crisis en salud pública, se estima que en el 2017 hubo 600 mil casos nuevos de resistencia a fármacos de primera línea (Rifampicina), y de ellos 490 mil padecían de TB MDR. Dentro de los nuevos objetivos de desarrollo sostenible propuestos en el año 2015, incluye acabar con la epidemia de tuberculosis para el 2030.<sup>30</sup>

**Imagen 1:**

Porcentaje de casos de TB MDR / RR-TB probados para la sensibilidad a los medicamentos de segunda línea, 2017.



**Fuente:** Reporte Global de Tuberculosis 2018.

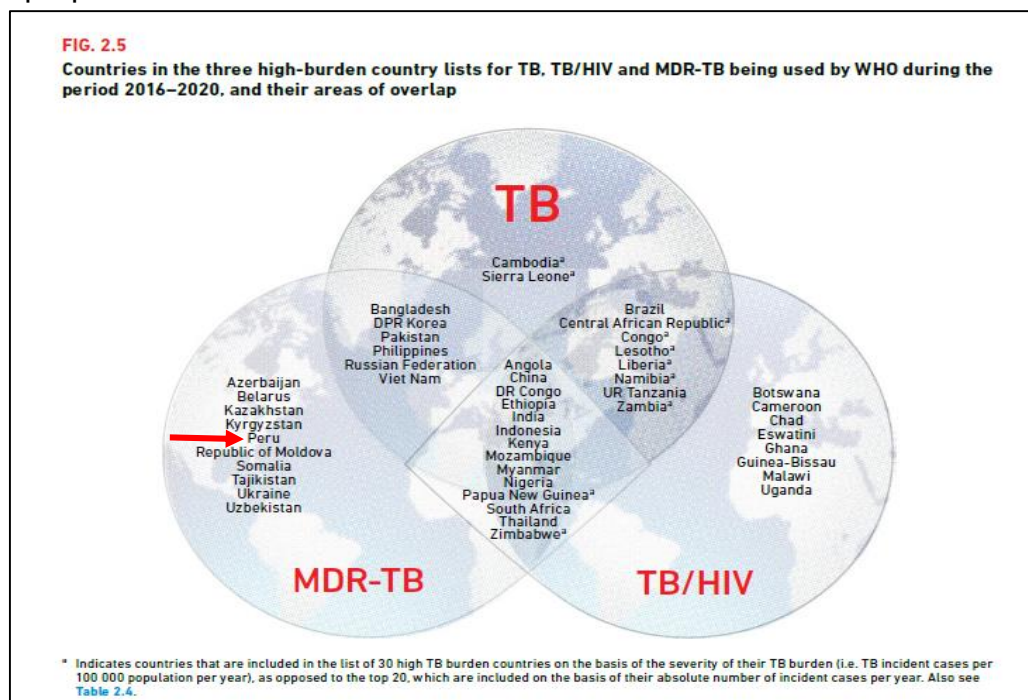
## ETIOLOGÍA

El *Mycobacterium tuberculosis* es parte de un complejo de *M. tuberculosis*, donde también están incluidos el *M. Bovis*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. Caprae*, *M. orygis*, *M. Pinnipedii* y el *M. Africanum*. Este último se encuentra más en los países contenidos en África Occidental y las características clínicas y la infectividad son muy parecidas a las causadas por el *M. tuberculosis*.

Este patógeno es un oportunista por excelencia y se ha descrito que el grupo más afectado de pacientes son aquellos se encuentren infectadas con el virus del VIH u otras patologías que comprometan el sistema inmunológico. Con respecto al manejo terapéutico es igual para ambos tipos de patógenos.<sup>33</sup>

### Imagen 2:

Países en las tres listas de países de alta carga para TB, TB / VIH y TB MDR que utiliza la OMS durante la Período 2016-2020, y sus áreas de superposición.



Fuente: Reporte Global de Tuberculosis 2018.

## **HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD**

La enfermedad comienza con la inhalación de gotitas de aerosol que contienen bacilos viables generalmente en espacios cerrados. En los ambientes abiertos el *Mycobacterium tuberculosis* se dispersa y muere al entrar en contacto con la luz ultravioleta; la fuente de infección habitual es un adulto joven con lesiones pulmonares comunicadas al aire que expelen partículas de dicha bacteria al momento de toser, hablar, reír y estornudar. El nivel de infectividad dependerá de varios factores como el tamaño del inóculo, la cepa, la frecuencia de la tos y si recibe o no tratamiento antibiótico.<sup>31</sup>

### ***Enfermedad Primaria***

Luego de que se inhalan las gotitas de aerosol, estas viajan a través del tracto respiratorio alto y siguen el trayecto hasta llegar a los alveolos pulmonares (5-10 micrones). Es ahí donde el sistema inmune tratara de eliminarlos.

Dentro de los alveolos se encuentran diversos tipos de células inmunitarias, una de las más importantes son los macrófagos alveolares, ya que estos son el primer contacto con la bacteria, y una vez que estas bacterias son fagocitadas, producen citosinas y quimiocinas que a su vez atraen a otras células fagocitarias hasta formar en un granuloma de tipo nodular llamado "Tubérculo".<sup>34</sup>

Ocurren casos en los que la replicación se ve descontrolada, es donde el granuloma nodular (tubérculo) aumenta su tamaño y los bacilos empiezan a invadir a los ganglios linfáticos, causando clínicamente adenopatías, característico de la infección primaria por tuberculosis. En combinación, la afectación ganglionar y el granuloma pulmonar se denomina complejo de Ghon.



Esta replicación de la bacteria se descontrola a tal punto que llega a desarrollar lo que se llama respuesta inmune mediada por células (CMI), esta reacción se da las 10 semanas de la primo infección. La deficiencia del huésped para generar una CMI adecuada, produce que en el pulmón no se llegue a concretar una reparación efectiva del tejido inflamado y dañado, conllevando a una necrosis caseosa, y posterior destrucción del parénquima pulmonar.<sup>34,35</sup>

Los factores que protagonizan la respuesta mediada por células se encuentran al factor de necrosis tumoral (TNF), nitrógeno, células citotóxicas como las granzimas y las perforinas, todas ellas actúan con el fin de eliminar del organismo al *M. tuberculosis*. Sin embargo, al ocurrir toda esta cadena pro inflamatoria en el parénquima pulmonar se generan daños colaterales. La necrosis caseosa, si bien es cierto, es muy característica de la tuberculosis, sin embargo, puede ser causada por otros organismos como lo son la sífilis, criptococosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis.

En algunos casos, la replicación descontrolada de la bacteria llega a producir las formas más graves de esta enfermedad, debido a su propagación hematogena de los bacilos, hasta producir lo que se denomina como tuberculosis miliar.<sup>35</sup>

### ***Reactivación de la enfermedad***

Luego de la primoinfección se estima que el 10% de los pacientes desarrollará la enfermedad dentro de los 3 primeros años.<sup>34</sup>

La inmunidad deficiente está estrechamente relacionada a la reactivación de esta enfermedad, no está claro cuáles son los factores específicos del huésped que mantienen esta enfermedad en su estado de latencia, y cuál es el factor desencadenante para su activación y manifestación. Como ejemplo de comorbilidades ligadas a la inmunosupresión tenemos la

infección por VIH, linfoma maligno, la Enfermedad renal crónica, uso prolongado de corticoides, diabetes mellitus, disminución de la inmunidad a mayor edad y fumar cigarrillos.<sup>36</sup>

Se realizó un estudio donde participaron más de 20 cohortes emparejadas (con cerca de 20 mil pacientes) observo que los individuos que padecían de tuberculosis latente tenían 80% menos tuberculosis progresiva a comparación del grupo de pacientes no infectados previamente. Concluyendo así, que presentar esta patología en su estado de latencia, confiere cierto tipo de inmunidad contra una tuberculosis posterior.<sup>37</sup>

## **CLASIFICACIÓN**

### **Según el lugar donde se desarrolla**

#### ***Tuberculosis pulmonar***

Los pulmones se consideran los órganos más comprometidos por la infección del *M. tuberculosis*. Sus manifestaciones clínicas incluyen la infección primaria y la TB de reactivación. Dentro de sus complicaciones podemos encontrar neumotórax, bronquiectasias, destrucción pulmonar y aspergilosis.<sup>45</sup>

#### ***Tuberculosis extra pulmonar***

Según la OMS se define como tuberculosis extra pulmonar a aquella es causada por el *M. tuberculosis* y que se desarrolle en tejidos fuera del parénquima pulmonar. Este tipo de infección se ve alrededor del 25% de casos y se ocasiona cuando esta se disemina a través de vía linfática y hematógena. Se puede dar después de la primoinfección, pero generalmente ocurre muchos años después incluso después de haber padecido de TB pulmonar, y el grupo etario de mayor prevalencia son los niños ancianos debido a su deficiencia en el factor inmunidad.<sup>46</sup>

## **Según la sensibilidad al tratamiento**

### ***Tuberculosis fármaco sensible***

Es una enfermedad infecciosa que suele comprometer al parénquima pulmonar. Es sensible a los fármacos antituberculosos de primera línea.<sup>1</sup>

### ***Tuberculosis multidrogo resistente (TB MDR)***

Se define como la enfermedad infecciosa que contiene a cepas del *M. tuberculosis* resistentes a la isoniazida y rifampicina, y esta puede o no presentar resistencia a otros medicamentos de primera línea.<sup>39</sup>

### ***Tuberculosis extremadamente multidrogoresistente o ultra resistente (TB XDR)***

Se define como la enfermedad infecciosa resistente por lo menos a los fármacos de primera línea, específicamente isoniazida y rifampicina, o a cualquier fluoroquinolona y a cualquiera de los medicamentos inyectables que pertenecen a la segunda línea como (amikacina, capreomicina y kanamicina).<sup>40</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### ***Tuberculosis Primaria:***

Los síntomas que acompañan a la primoinfección de esta patología son la fiebre, demostrada como el signo y síntoma más frecuente (>70%) que por lo general no es tan alta, pero suele llegar hasta los 39 grados centígrados, esta se presentaba entre 14 a 20 días luego del contagio.

Esta fiebre, por lo general no va acompañada de otros síntomas, pero se describe que en un 25% se desarrollaba dolor pleurítico, como reflejo de un derrame pleural y dolor retro esternal, reflejando el aumento de tamaño en los ganglios linfáticos bronquiales. Dentro de los síntomas menos

frecuentes se han descrito en la literatura fatiga, faringitis, tos y dolores articulares.<sup>47</sup>

### ***Reactivación de la tuberculosis:***

Esta patología puede permanecer silente y es potencialmente infecciosa, por lo general dos o tres años de su primoinfección, y el desarrollo de las manifestaciones clínicas solo se presentan de forma tardía.

En diversos estudios se han descrito de manera retrospectiva las manifestaciones clínicas asociadas a la reactivación de la enfermedad. Los síntomas comenzaron de manera insidiosa y progresiva, se presentaron durante semanas e incluso meses antes de su diagnóstico.

Las características clínicas más comunes fueron tos, baja de peso, astenia, fatiga, sudoración nocturna y fiebre. Con menos frecuencia se encontró que el dolor torácico y la disnea se pueden hallar en un 35% de todos los pacientes, y la hemoptisis hasta en un 25 % del total.<sup>46,47</sup>

### ***La fiebre***

Suele presentarse en temperaturas de bajo grado al comienzo, luego puede alcanzar niveles elevados con el transcurso de la enfermedad. Su presentación durante las mañanas es afebril y progresa conforme transcurre el día, alcanzando su pico máximo durante la noche. La sudoración que acompaña a la fiebre suele presentarse, según la literatura en pacientes con una patología avanzada.

### ***La tos***

Al comienzo, este síntoma no suele ser productiva ni frecuente, al inicio puede presentarse por las mañanas debido al acumulo de saliva que se produce durante las horas de sueño. Sin embargo, mientras progresa la enfermedad, suele estar más presente y se vuelve productiva, se

acompaña durante el todo el día y podría tornarse en un color amarillento, verdoso hasta sanguinolento. Por lo general la duración es entre 2 a 3 semanas.

Cuando a esta tos, le sigue la hemoptisis, es ocasionada por el desprendimiento del cassium, cavitaciones o por las erosiones endobronquiales que generalmente se presenta en estadios avanzados de enfermedad.

### ***Disnea***

Sucede cuando hay afectación del parénquima pulmonar de manera masiva, por ejemplo, cuando hay un neumotórax o derrame pleural importante. Para poder valorar el dolor pleurítico se le pide al paciente que inspire profundamente, si la inspiración se corta debido al dolor que presenta en la región costal del lado afectado, es muy sugestivo de derrame pleural. Se ha descrito en la literatura que pocas veces este evolucionará a un empiema.

### ***Anorexia***

Se da a consecuencia del consumo en el metabolismo de la misma patología, en ocasiones la anorexia en y el malestar general son los únicos síntomas que pudiera tener el paciente.

### ***Gastrointestinales***

En la actualidad, estas manifestaciones no se logran ver, debido al mayor acceso al tratamiento antituberculoso, pero en ausencia total de tratamiento antibiótico se podrían presentar úlceras orales, laringe o en el tracto gastrointestinal, ocasionado por la expectoración constante y el tragar secreciones altamente infecciosas.<sup>47,48</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

### **Factores sociodemográficos**

#### **Género**

En una gran mayoría de estudios se perfila que el género predominante es el masculino, se le atribuye esta mayoría debido a que generalmente en la población peruana de estratos bajos es el varón quien sustenta el hogar y la mujer es quien se encarga de los hijos, teniendo así mayor posibilidad de contagio en su centro de labores, debido a un mayor contacto y exposición con otras personas posiblemente infectadas.<sup>59</sup>

#### **Edad**

En la literatura identifican diversos grupos de edades debido a que cada país, departamento e incluso distrito tienen características propias del lugar. Según Ascencio *et al.* (2009), quienes realizaron un estudio analítico retrospectivo en 33 regiones del Perú, reporta que la mayor cantidad de pacientes se encontraban entre las edades de entre 15 y 50 años, debido explican ellos, a que en este grupo de edades se encontraba la población económicamente activa.<sup>5</sup>

#### **Grado de instrucción**

Se han reportado pocos estudios donde incorporen esta variable, sin embargo, existen algunos estudios donde relacionan un menor nivel educativo con una mayor tasa de mortalidad por tuberculosis.<sup>10</sup>

#### **Procedencia**

Según Muñoz *et al.* (2004) en su estudio analítico de casos y controles en 388 pacientes en una población limeña, identifica ciertos factores sociodemográficos dentro de ellos le atribuye una mayor mortalidad por tuberculosis multidrogoresistente a la población rural.<sup>59</sup>

## **Antecedentes patológicos**

### **Contacto previo con tuberculosis**

Luego de la primoinfección se estima que el 10% de los pacientes desarrollará la enfermedad dentro de los 3 primeros años.

Bravo *et al.* (2018), revela en su estudio en un hospital de EsSalud en Lima, que los pacientes que fallecieron a causa de tuberculosis farmacoresistente en su mayoría tenían el antecedente de haber tenido contacto previo con alguna persona infectada y este antecedente incrementaba el riesgo de mortalidad en más de 30 veces.<sup>34</sup>

### **Diagnostico anterior de tuberculosis**

Se han reportado muchos estudios en los cuales refieren que el haber tenido un diagnóstico previo de tuberculosis aumenta no solo la posibilidad de padecer de TB MDR, sino que también aumenta la posibilidad de fallecer por ella.<sup>26</sup>

### **Tuberculosis extrapulmonar**

Esta se desarrolle en tejidos fuera del parénquima pulmonar. Este tipo de infección se ve alrededor del 25% de casos y se ocasiona cuando esta se disemina a través de vía linfática y hematógena, esta última se observa mayormente en pacientes con la inmunidad comprometida<sup>46</sup>

### **Diabetes Mellitus**

Dentro de la fisiopatología de la diabetes se describen un compromiso en el estado inmunitario. Tenemos que la tuberculosis en sus inicios puede aumentar la glicemia, creando así una posible intolerancia a la glucosa, y este a su vez ser un factor de riesgo para diabetes mellitus. También se describe que algunos medicamentos antituberculosos interaccionan con

dichos hipoglucemiantes y disminuyendo así la eficacia en el tratamiento antibiótico.<sup>23,25</sup>

### **Coinfección VIH**

El VIH infecta a las células del sistema inmunitario humano, como a los macrófagos, células dendríticas, células T en específicas a las células CD4. Cuando estas disminuyen a un nivel crítico se pierde la inmunidad y se está más propenso a las infecciones oportunistas como la tuberculosis.<sup>12,13</sup>

### **Factores de riesgo ambientales**

#### **Tabaquismo**

Una de las consecuencias de este hábito nocivo es la pérdida de los cilios bronquiales, que son los que recubren la mucosa del tracto respiratorio superior evitando el paso de microorganismos a los pulmones. Además de ello a nivel parenquimal se han detectado disminución en la capacidad fagocitaria de los macrófagos alveolares.<sup>17,21</sup>

#### **Alcoholismo**

El consumo excesivo de alcohol genera cambios en las función de la células pro inflamatorias y las células presentadores de antígenos como lo son las células dendríticas, macrófagos/monocitos, células NK y estas al verse afectadas los mecanismos por los cuales se eliminan los patógenos a nivel celular por ellos los pacientes con este hábito nocivo las enfermedades oportunistas son mayores.<sup>23,25</sup>

#### **Consumo de drogas**

Dentro del consumo de drogas se ha descrito que la inmunidad se ve afectada. No están claros los mecanismos, sin embargo, se asocia a muchos otros hábitos nocivos como lo son el alcoholismo, tabaquismo y



también la desnutrición condicionando así la adquisición de enfermedades contagiosas.<sup>26</sup>

## **Factor de riesgo nutricional**

### **Desnutrición**

Bernabé-Ortiz (2008), a nivel nacional describe el aumento de la mortalidad al tener índice de masa corporal (IMC) < 18 kg /m<sup>2</sup> antes del tratamiento el cuál incrementa en 5 veces más la posibilidad de adquirir esta enfermedad.<sup>10,19</sup>

## **HERRAMIENTAS PARA EL DIAGNÓSTICO**

### **IMAGENOLOGÍA**

#### ***Imagen radiográfica:***

Como enfoque inicial para la identificación de esta patología, la radiografía de tórax se considera de suma importancia para la valoración principal de un paciente con sintomatología respiratoria y antecedentes epidemiológicos.

El comportamiento clásico de esta patología, en patrones radiológicos, son los infiltrados en lóbulos superiores, que en su mayoría comprenden los segmentos apicales. Esta es de presentación unilateral o bilateral, puede haber cavitaciones, destrucción parenquimatosa, fibrosis y aumento de tamaño de los ganglios paramilitares y mediastinos.

En algunos casos el patrón radiográfico puede variar, como lo es en el caso de pacientes infectados simultáneamente con VIH/SIDA o algún tipo de inmunosupresión, donde veremos clásicamente un patrón fibronodular o patrón “miliar”, haciendo referencia a las semillas de mijo dispersas.

### ***Ecografía:***

En algunos casos, sobre todo si la tuberculosis es pleural ira acompañada de derrame pleural, en estos casos la ecografía es útil para detectar precozmente esta complicación ya que cuenta con mayor sensibilidad a comparación de la tomografía.

### ***La tomografía computarizada (TC):***

Este método diagnostico se considera el más especializado, debido a que permite visualizar de manera específica al parénquima pulmonar, por ende, permite diagnosticar de manera precoz procesos parenquimatosos tempranos. La TC no se solicita de manera rutinaria, pues solo se solicita cuando se necesita observar de manera más clara las zonas parénquimas comprometidas o cuando ocurre una sospecha de diagnóstico alternativo.

### ***La resonancia magnética (RM):***

La RM es más específica si lo que se busca con la identificación de lesiones nodulares intratorácica, engrosamiento del pericardio, así como también derrames pericárdicos y pleurales tempranos.<sup>41,42</sup>

## **MICROBIOLOGÍA**

El diagnóstico de esta entidad se realiza a través de la identificación del *M. tuberculosis*, por medio de cualquier tipo de obtención de muestra, y con pruebas de sensibilidad que demuestren algún tipo de resistencia al tratamiento. Si se sospecha de una resistencia se le debe pedir al paciente: 1) Frotis de bacilos (tres muestras, con un mínimo de 8 horas de diferencia), 2) Pruebas de sensibilidad para resistencia. 3) Pruebas moleculares.

## **PRUEBAS PARA TUBERCULOSIS LATENTE (LTBI)**

La Sociedad Americana Torácica de América, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y Centros para el Control de Enfermedades dieron en el 2017 sus recomendaciones para la detección de la tuberculosis en su fase latente.

Recomiendan la realización de una prueba laboratorial de liberación de interferón- $\gamma$  (IGRA) en mayor o igual de 5 años con los siguientes criterios: 1.) sospecha de infección con TB 2.) Algún tipo de riesgo de progresión de enfermedad. Se acepta la utilización de TST (prueba de la tuberculina) cuando no se tiene el IGRA o es muy costoso. Y Sugieren primero el TST primero en lugar de un IGRA, en menores de 5 años.

El IGRA Y EL TST son pruebas que ayudan al diagnóstico de TB latente, sin embargo, no diferencian si esta está activa. El diagnóstico de TB activa debe haber ido descartado.<sup>49</sup>

## **PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS**

### ***Frotis de esputo AFB:***

La identificación de bacilos ácidos rápidos (AFB), en el frotis es un método sencillo, rápido y económico. La cantidad de la muestra en esputo debe ser más de 3 mililitros y para ser detectado se necesitan por lo menos 10 mil bacilos por mililitro. Esta prueba tiene una sensibilidad y un valor predictivo positivo de 50 al 80% estos valores aumentan cuando se concentra dicha muestra.

Dentro de las técnicas más empleados para los frotis, están los métodos de Ziehl - Neelsen y Kinyoun, donde se necesita la microscopia óptica y el teste de Auramina, (fluorocromos).<sup>50,51</sup>

### ***Cultivo bacteriano***

Este método es más específico que el anterior debido a que se necesita para ser positivo de 10 bacilos por mililitro, su sensibilidad y VPP van del 80% a 98% respectivamente.

Los medios de cultivos para esta bacteria, se encuentran:

- Lowestein-Jensen (a base de huevo)
- Middlebrook 7H10 (a base de agar)
- Middlebrook 7H12 (a base de líquido)

Lo que hacen los medios de cultivo es acelerar el proceso, los resultados cuando es en medios líquidos se obtienen en 2 a 3 semanas, si fuera en medios sólidos generalmente los resultados pueden tardar hasta 8 semanas.<sup>52</sup>

### ***Técnicas de cultivo rápido***

Estos métodos diagnósticos solo emplean medios líquidos, como: el tubo indicador de crecimiento de mico bacterias (**MGIT**) y el ensayo de sensibilidad a los medicamentos de observación microscópica (**MODS**).

**MGIT:** Este detecta el crecimiento bacteriano en presencia del fármaco antituberculoso. Si esta bacteria llega a replicarse, quiere decir, que es resistente a dicho fármaco.

**MODS:** Este método identifica al *M. Complex*, y específicamente detecta la resistencia a los medicamentos de primera línea: La isoniazida y la Rifampicina.<sup>53,54</sup>

### ***Pruebas moleculares:***

Estas van dirigidas a la obtención del ADN del *M. Complex*, y busca las mutaciones asociadas a su resistencia. Estas pruebas se dividen en dos

grandes grupos las secuenciales y las basadas en sondas o sin secuenciación. Todas las pruebas moleculares deben ser cultivadas en medios de agar solido (Gold Standart).

***Pruebas basadas en sondas (NAA):***

También conocida como Amplificación de Ácidos Nucleicos, suelen utilizarse cuando se necesita un diagnóstico rápido. Los resultados de esta prueba están de 24 a 48 horas. Ésta cuenta con un valor predictivo positivo de más del 95%, y puede identificar la presencia del *M. tuberculosis* hasta en un 80% en pruebas de frotis negativas. Sin embargo, este método diagnostico no puede reemplazar al frotis o cultivo.<sup>55</sup>

## **2.3 MARCO CONCEPTUAL**

***Tuberculosis resistente:*** La TB MDR se define como la enfermedad infecciosa causada por cepas resistentes del *M. tuberculosis*, por lo menos su resistencia debe ser a la isoniazida y a la rifampicina, con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea.<sup>1</sup>

***Mortalidad relacionada a tuberculosis:*** El número de fallecidos causadas por TB en un período de tiempo dado, generalmente 1 año.<sup>31</sup>

***Desnutrición:*** Estado patológico producido por déficit en el aporte o alteraciones en la absorción de estos. Según la OMS este es un factor que aumenta el riesgo de tuberculosis y viceversa.<sup>56</sup>

***Coinfección con VIH:***

Según la OMS aproximadamente 12 millones de personas en la actualidad están infectadas con tuberculosis y VIH/SIDA. Esta infección incrementa la probabilidad de padecer tuberculosis a lo largo de su vida en 50 veces, en comparación de los pacientes que no presentan esta

asociación. Además de ello, la coinfección con VIH aumenta la posibilidad de recidiva y resistencia antibiótica.<sup>57</sup>

## **2.4 HIPÓTESIS**

### **2.4.1 GENERAL**

H1: Existen factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

H0: No existen factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

### **2.4.2 ESPECÍFICAS**

#### **Hipótesis específica Nº 01:**

a) H1: Existen factores de riesgo sociodemográficos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

H0: No existen factores de riesgo sociodemográficos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

#### **Hipótesis específica Nº 02:**

b) H1: Existen antecedentes patológicos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo

resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

H0: No existen antecedentes patológicos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

**Hipótesis específica Nº 03:**

c) H1: Existen factores de riesgo ambientales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

H0: No existen factores de riesgo ambientales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

**Hipótesis específica Nº 04:**

d) H1: Existen factores de riesgo nutricionales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

H0: No existen factores de riesgo nutricionales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.

## 2.5 VARIABLES

### VARIABLE DEPENDIENTE:

#### **Pacientes fallecidos por tuberculosis multidrogo resistente:**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No

### VARIABLE INDEPENDIENTE

#### **Factores de riesgo sociodemográficos**

##### **Sexo**

Tipo: Cualitativa

Escala. Nominal

Indicador: Masculino, Femenino

##### **Edad**

Tipo: Cuantitativa

Escala: Discreta

Indicador: Edad en años

##### **Grado de instrucción**

Tipo: Cualitativa

Escala: Ordinal

Indicador: Primaria, Secundaria, Superior

##### **Antecedentes patológicos**

##### **Contacto TBC**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No



### **Diagnóstico anterior de tuberculosis**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No

### **TBC extrapulmonar**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No

### **Diabetes**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No

### **Coinfección con VIH**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No

### **Factores de riesgo ambientales**

#### **Tabaquismo**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No

#### **Alcoholismo**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No

### **Uso de drogas**

Tipo: Cualitativa

Escala: Nominal

Indicador: Si No

### **Factores de riesgo nutricional**

#### **Adecuado estado nutricional**

Tipo: Cualitativa

Escala: Ordinal

Indicador: Desnutrición Severa, Moderada, Leve, peso normal

## **2.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS**

### **VARIABLE DEPENDIENTE**

#### **Pacientes fallecidos por tuberculosis multidrogo resistente:**

Paciente fallecido en un período en 5 años que tenga como diagnóstico tuberculosis multidrogo resistente.<sup>31</sup>

### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

#### ***Factores de riesgo sociodemográficos***

**Sexo:** Genero al cual pertenezca el paciente: femenino o masculino

**Edad:** Número de años transcurrido desde el nacimiento hasta la intervención.

**Grado de instrucción:** último nivel de educación hasta la fecha.

### ***Antecedentes patológicos***

**Contacto TBC:** Contacto con persona que padezca de tuberculosis farmacosenible o farmacoresistente.

**Diagnóstico anterior de tuberculosis:** Diagnóstico de tuberculosis previo que haya recibido tratamiento completo o incompleto previo al episodio actual.

**TBC extrapulmonar:** Infección por el *M. tuberculosis* en tejidos que no comprometan al parénquima pulmonar.

**Diabetes:** Enfermedad crónica que se da como consecuencia de la disfunción pancreática o de la disfunción en la utilización de ésta. Se considera a esta variable como factor de riesgo para contraer tuberculosis.<sup>58</sup>

**Coinfección con VIH:** Enfermedad infectocontagiosa producida por el virus de inmunodeficiencia humana que afecta al sistema inmunitario anulando progresivamente su función. Se describe en la literatura como factor de riesgo importante la infección por VIH/SIDA, pues incrementa la posibilidad de contraer tuberculosis en 50 veces más, a comparación de los que no tengan dicha infección.<sup>57</sup>

### ***Factores de riesgo ambientales***

**Tabaquismo:** Consumo diario de tabaco. Se le atribuye al exceso de consumo de tabaco enfermar y fallecer por esta misma causa. Cerca del 10% de los casos de tuberculosis con atribuibles al consumo excesivo de tabaco.<sup>30</sup>

**Alcoholismo:** Ingestión diaria de alcohol y/o superior a 50 gramos en la mujer y 70 gramos para el hombre.

**Uso de drogas:** consumo de sustancias psicoactivas de manera excesiva, y este consumo no se ve relacionado con algún tratamiento médico aceptable.

***Factores de riesgo nutricional***

**Estado Nutricional:** Situación de la persona en relación a la ingesta y metabolismo luego de la ingestión de nutrientes. La desnutrición (IMC < 18,5kg/m<sup>2</sup>) está relacionada a una mayor mortalidad en pacientes que presentan tuberculosis.<sup>21</sup>

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **3.1 DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

**Según su naturaleza:** Observacional los fenómenos ocurridos solamente procederán a ser registrados mas no experimentados, no se manipulará las variables.

**Según el número de variables:** Analítico, tipo casos y controles porque tiene como objetivo el establecimiento de asociaciones más no describir los fenómenos.

**Según el número de mediciones:** Transversal se realizará la toma de datos en solamente una sola ocasión.

**Según la planificación de la toma:** Retrospectivo porque se revisarán las historias clínicas.

#### **3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN**

En el presente trabajo se analizarán las variables y la asociación que existen entre ellas, por tal motivo este trabajo e de tipo correlacional.

### **3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **POBLACIÓN**

Pacientes fallecidos por tuberculosis atendidos en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018 (N=305).

## **CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:***

- **Casos:** Pacientes fallecidos por tuberculosis multidrogoresistente pulmonar y extrapulmonar.
- **Controles:** Pacientes fallecidos por tuberculosis farmacosensible pulmonar y extrapulmonar.

### ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:***

- Pacientes cuyas historias clínicas estén incompletas.
- Pacientes con reacción alérgica a fármacos antituberculosos (RAFA).

## **MUESTRA**

Se utilizó un Odds Ratio (OR) de 2, con una exposición del 50% para los controles y con un nivel de confianza del 95%. La muestra estimada fue de 90 casos y 90 controles.<sup>20</sup>

**MUESTREO:** Se realizará muestreo probabilístico.

### **3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se solicitará el cuaderno de registro y seguimiento de pacientes con tuberculosis, una vez teniendo el número de historias clínicas se solicitarán las historias en físico, se buscarán las variables de interés y estas serán vertidas en una ficha de recolección de datos previamente validada. (Anexo 3).

### **3.4 DISEÑO DE RECOLECCION DE DATOS**

Se utilizará estadísticas descriptivas y analíticas.

Dentro del análisis descriptivo para las variables cualitativas (fallecidos por TB MDR, sexo, grado de instrucción, contacto TB, TB extrapulmonar, diabetes, coinfección con VIH, tabaquismo, alcoholismo y uso de drogas) se estimará la distribución por frecuencias.

Para las variables cuantitativas (edad e IMC) se calcularán las medidas de tendencia central (mediana y media) además de medidas de dispersión (desviación estándar).

Para responder la hipótesis sobre si el sexo, grado de instrucción, diagnóstico previo de tuberculosis, diabetes mellitus, coinfección con VIH, tabaquismo, consumo de alcohol, contacto TB, infección de TB extrapulmonar y uso de drogas están asociados a la mortalidad de pacientes con TB MDR se empleará la prueba exacta de Fisher. Para responder la hipótesis sobre si la edad y el IMC están asociados con la mortalidad de pacientes con TB MDR se empleará el test de Student.

### **3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos obtenidos de las historias clínicas y vertidos en la ficha de recolección de datos, con estos se confeccionará una base de datos en Excel 2016, con el fin de ser exportados a una plataforma de procesamiento de datos estadísticos SPSS versión 24.

### **3.6 ASPECTOS ÉTICOS**

El presente trabajo fue revisado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Privada San Juan Bautista. En todo el proceso de investigación no se reveló la identidad del paciente.

Debido a que el estudio es retrospectivo y solo se recolecto la información a través de la ficha de recolección de datos, no se empleó un consentimiento informado.



## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS

**TABLA N°1:** FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRÁFICOS ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018

| FACTORES DE RIESGO<br>SOCIODEMOGRÁFICOS | FALLECIDOS POR<br>TBMDR |       | NO FALLECIDOS POR<br>TB MDR |       | P Valor      |
|---|-------------------------|-------|-----------------------------|-------|--------------|
|   | n                       | %     | n                           | %     |              |
| <b>Procedencia</b>                      |                         |       |                             |       | 0,565        |
| La Victoria                             | 22                      | 34,9% | 30                          | 23,8% |              |
| El Agustino                             | 6                       | 9,5%  | 22                          | 17,5% |              |
| Cercado de Lima                         | 7                       | 11,1% | 14                          | 11,1% |              |
| SJL                                     | 6                       | 9,5%  | 11                          | 8,7%  |              |
| Comas                                   | 2                       | 3,2%  | 4                           | 3,2%  |              |
| Otros                                   | 20                      | 31,7% | 45                          | 35,7% |              |
| <b>Grupos de edades</b>                 |                         |       |                             |       | <b>0,034</b> |
| 15 - 29                                 | 16                      | 25,4% | 20                          | 15,9% |              |
| 30 - 49                                 | 24                      | 38,1% | 35                          | 27,8% |              |
| ≥ 50                                    | 23                      | 36,5% | 71                          | 56,3% |              |
| <b>Género</b>                           |                         |       |                             |       | 0,483        |
| Masculino                               | 49                      | 77,7% | 91                          | 72,2% |              |
| Femenino                                | 14                      | 22,2% | 35                          | 27,7% |              |
| <b>Grado de instrucción</b>             |                         |       |                             |       | <b>0,004</b> |
| Primaria                                | 17                      | 27,0% | 25                          | 19,8% |              |
| Secundaria                              | 42                      | 66,7% | 67                          | 53,2% |              |
| Superior                                | 4                       | 6,3%  | 34                          | 27,0% |              |

**Fuente:** Ficha de recolección de datos “Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del hospital nacional dos de mayo en el periodo 2014 – 2018.

**INTERPRETACIÓN:** Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grupo de edades de los pacientes encontrándose la mayor parte de los casos, un 38,1% entre los 30 – 49 años de edad (n=24), a comparación de un 27% (n=35) para los controles (P=0,034). Acerca del grado de instrucción, también se obtuvieron

diferencias estadísticamente significativas donde tuvieron solo educación primaria 27% (n=17) de los casos frente a 19,8% (n=25), de los controles, el 66,7% (n= 42) de los casos tenía estudio secundario frente a un 53,2% (n=67) de los controles, y solo el 6,3% (n=4) de los casos llegó a tener estudios superiores a diferencia de los controles donde se obtuvo un 27% (n=34) (P=0,004). En cuanto a la procedencia y el género no se obtuvo asociación estadística alguna.

**TABLA Nº2:** ANTECEDENTES PATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018

| FACTORES DE RIESGO POR ANTECEDENTES PATOLÓGICOS | FALLECIDOS POR TBMDR |       | NO FALLECIDOS POR TB MDR |       | P Valor          |
|---|----------------------|-------|--------------------------|-------|------------------|
|   | n                    | %     | n                        | %     |                  |
| <b>Contacto con infectados por TB</b>           |                      |       |                          |       | <b>0,011</b>     |
| Si  | 45                   | 71,4% | 39                       | 31%   |                  |
| No  | 18                   | 28,6% | 87                       | 69%   |                  |
| <b>Diagnostico anterior de TB</b>               |                      |       |                          |       | <b>0,005</b>     |
| Si  | 53                   | 84,1% | 32                       | 25,4% |                  |
| No  | 10                   | 15,9% | 94                       | 74,6% |                  |
| <b>Tuberculosis Extrapulmonar</b>               |                      |       |                          |       | 0,876            |
| Si  | 25                   | 39,7% | 53                       | 42%   |                  |
| No  | 38                   | 60,3% | 73                       | 58%   |                  |
| <b>Tipo de TB extrapulmonar</b>                 |                      |       |                          |       | 0,313            |
| TB SNC  | 17                   | 27,0% | 28                       | 22,2% |                  |
| TB PLEURAL                                      | 3                    | 4,8%  | 7                        | 5,6%  |                  |
| TB INTESTINAL                                   | 1                    | 1,6%  | 3                        | 2,3%  |                  |
| TB MULTISISTEMICA                               | 2                    | 3,2%  | 0                        | -     |                  |
| OTROS TIPOS                                     | 4                    | 6,4%  | 15                       | 12%   |                  |
| NO TIENE  | 35                   | 55,6% | 73                       | 58%   |                  |
| <b>Grupos de tipos de TB extrapulmonar</b>      |                      |       |                          |       | 0,611            |
| TB SNC  | 17                   | 27,0% | 28                       | 22%   |                  |
| TB VISCERAL                                     | 6                    | 9,5%  | 10                       | 8,0%  |                  |
| OTROS TIPOS                                     | 4                    | 6,3%  | 15                       | 12%   |                  |
| NO TIENE  | 36                   | 57,2% | 73                       | 58%   |                  |
| <b>Diabetes Mellitus</b>                        |                      |       |                          |       | <b>&lt;0,001</b> |
| Si  | 22                   | 35%   | 14                       | 11,1% |                  |
| No  | 41                   | 65%   | 112                      | 88,9% |                  |
| <b>Coinfección con VIH</b>                      |                      |       |                          |       | <b>&lt;0,001</b> |
| Si  | 37                   | 58,7% | 31                       | 24,6% |                  |
| No  | 26                   | 41,3% | 95                       | 75,4% |                  |

**Fuente:** Ficha de recolección de datos "Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del hospital nacional dos de mayo en el periodo 2014 – 2018.

**INTERPRETACIÓN:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el contacto previo con personas infectadas por tuberculosis donde el 71,4% (n=45) de los casos habían presentado dicho contacto a diferencia del 31% (n=39) de los controles (P=0,011). Así mismo el haber tenido un diagnóstico previo de tuberculosis también estuvo asociado encontrándose que el 84,1% (n=53) tenía este antecedente a diferencia de los controles donde se obtuvo un 25,4% (n=32) (P=0,005). En cuanto al haber presentado diabetes mellitus se encontró que de los casos un 35% (n=22) la presentaba frente a un 11,1% (n=14) de los controles (P<0,001). Así pues, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la coinfección con VIH donde el 58,7% (n=37) de los casos la padecían a comparación de los 24,6% (n=31) de los controles (P < 0,001). La tuberculosis extrapulmonar y tipos de tuberculosis extrapulmonar no obtuvieron relación estadísticamente significativa.

**TABLA N°3:** FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018

| FACTORES DE RIESGO<br>SOCIO AMBIENTALES | FALLECIDOS POR TBMDR |       | NO FALLECIDOS POR TB MDR |       | P Valor      |
|---|----------------------|-------|--------------------------|-------|--------------|
|   | n                    | %     | n                        | %     |              |
| <b>Tabaquismo</b>                       |                      |       |                          |       | <b>0,022</b> |
| Si                                      | 49                   | 77,7% | 41                       | 32,5% |              |
| No                                      | 14                   | 22,2% | 85                       | 67,5% |              |
| <b>Alcoholismo</b>                      |                      |       |                          |       | <b>0,030</b> |
| Si                                      | 51                   | 81%   | 60                       | 47,6% |              |
| No                                      | 12                   | 19%   | 66                       | 52,4% |              |
| <b>Consumo de drogas</b>                |                      |       |                          |       | 0,476        |
| Si                                      | 18                   | 23,6% | 29                       | 23%   |              |
| No                                      | 45                   | 71,4% | 97                       | 77%   |              |

**Fuente:** Ficha de recolección de datos “Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del hospital nacional dos de mayo en el periodo 2014 – 2018.

**INTERPRETACIÓN:** Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para en tabaquismo, teniendo que el 77,7% (n=49) de los casos fumaba a diferencia del 32,5% (n=41) de los controles (P= 0,022); al igual que para el alcoholismo se muestra que el 81% (n=51) de los casos padecía de esta enfermedad frente a los 47,6% (n=60) de los que no fallecieron por TB MDR (P=0,030). El consumo de drogas no tuvo alguna asociación estadísticamente significativa.

**TABLA N°4:** FACTORES DE RIESGO NUTRICIONALES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018

| FACTOR DE RIESGO NUTRICIONAL   | FALLECIDOS POR TBMDR |       | NO FALLECIDOS POR TB MDR |       | P Valor          |
|--------------------------------|----------------------|-------|--------------------------|-------|------------------|
|                                | n                    | %     | n                        | %     |                  |
| <b>Índice de Masa Corporal</b> |                      |       |                          |       | <b>&lt;0,001</b> |
| Desnutrición Severa            | 27                   | 42,9% | 2                        | 1,6%  |                  |
| Desnutrición Moderada          | 16                   | 25,4% | 6                        | 4,8%  |                  |
| Desnutrición Leve              | 15                   | 23,8% | 33                       | 26,2% |                  |
| Normal/Sobrepeso               | 5                    | 7,9%  | 85                       | 67,5% |                  |

**Fuente:** Ficha de recolección de datos “Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del hospital nacional dos de mayo en el periodo 2014 – 2018.

**INTERPRETACIÓN:** El índice de masa corporal presenta una diferencia estadísticamente significativa donde el 42,9% (n=27) de los casos presenta desnutrición severa frente al 1,6% (n=2) de los controles, presentan desnutrición moderada el 25,4% (n=16) de los casos frente al 4,8% (n=6) de los controles, desnutrición leve el 23,8% (n=15) de los casos frente al 26,2% (n=33) de controles y presentaron un índice normal el 7,9% (n=5) de los casos a comparación del 67,5% (n=85) de los controles (P < 0,001).

**TABLA N°5: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018**

| FACTORES DE RIESGO                    | OR   | IC 95% |         |
|---------------------------------------|------|--------|---------|
|                                       |      | Menor  | Mayor   |
| <b>Grado de instrucción</b>           |      |        |         |
| Primaria                              | 5,8  | 1,731  | 19,294  |
| Secundaria                            | 5,3  | 1,763  | 16,096  |
| Superior                              | 1    |        |         |
| <b>Edad</b>                           |      |        |         |
| 15 – 29                               | 1    |        |         |
| 30 – 49                               | 2,1  | 1,150  | 4,266   |
| ≥ 50                                  | 2,5  | 1,201  | 5,542   |
| <b>Contacto con infectados por TB</b> |      |        |         |
| Si                                    | 5,6  | 2,875  | 10,838  |
| No                                    | 1    |        |         |
| <b>Diagnostico anterior de TB</b>     |      |        |         |
| Si                                    | 15,6 | 7,095  | 34,162  |
| No                                    | 1    |        |         |
| <b>Diabetes Mellitus</b>              |      |        |         |
| Si                                    | 4,2  | 2,008  | 9,175   |
| No                                    | 1    |        |         |
| <b>Coinfección con VIH</b>            |      |        |         |
| Si                                    | 4,5  | 2,288  | 8,311   |
| No                                    | 1    |        |         |
| <b>Tabaquismo</b>                     |      |        |         |
| Si                                    | 7,3  | 3,599  | 14,629  |
| No                                    | 1    |        |         |
| <b>Alcoholismo</b>                    |      |        |         |
| Si                                    | 3,9  | 1,882  | 7,934   |
| No                                    | 1    |        |         |
| <b>Índice de Masa Corporal</b>        |      |        |         |
| Desnutrición Severa                   | 37   | 3,0345 | 95,384  |
| Desnutrición Moderada                 | 17,7 | 0,8012 | 39,409* |
| Desnutrición Leve                     | 0,6  | 0,0032 | 13,596* |
| Normal/Sobrepeso                      | 1    |        |         |

\*No se obtuvo relación estadísticamente significativa

**Fuente:** Ficha de recolección de datos “Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del hospital nacional dos de mayo en el periodo 2014 – 2018.

**INTERPRETACIÓN:** Se muestra que el tener solo educación primaria incrementa el riesgo en un 5,8 (OR=5,8; IC 95%: 1,731 - 19,294) veces la posibilidad de fallecer por TB MDR a comparación de los pacientes que tienen educación superior. Con respecto a la edad, se encuentra con mayor riesgo las personas que tiene más de 50 años en 2,5 veces (OR=2,5; IC95%: 1,101 - 5,542) a comparación de los que presentan menor edad. El haber tenido contacto previo con personas infectadas por tuberculosis incrementa el riesgo 5,6 (OR= 5,6; IC95%: 2,875 - 10,838) veces más a comparación de los que no lo tuvieron, así mismo, el haber sido diagnosticado con anterioridad de tuberculosis representa un riesgo de 15,6 (OR= 15,6; IC95%: 7,095 - 34,162) veces a comparación de los que manifiestan por primera vez esta enfermedad. El presentar diabetes mellitus asciende el riesgo en 4,3 (OR= 4,3; IC95%: 2,008 - 9,175) veces, el estar infectado con el VIH incrementa el riesgo en un 4,5 (OR= 4,5; IC95%: 2,288 - 8,311) veces más a comparación de los no coinfectados. El tabaquismo aumenta el riesgo en un 7,3 (OR= 7,3; IC95%: 3,599 - 14,629) veces y el alcoholismo en un 3,9 (OR= 3,9 IC95%: 1,882 - 7,934) veces frente a pacientes que no tienen dichas enfermedades. En el caso de índice de masa corporal se ha identificado que presentar una desnutrición severa incrementa el riesgo en un importante 37 (OR= 37; IC95%: 3,0345 - 95,384) veces; muy por el contrario, el presentar un peso normal o sobrepeso se presenta como un factor protector (OR= 0,6; IC95%: 0,032 – 13,596).



## 4.2 DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación, se identificaron diversos factores de riesgo asociados al fallecimiento de personas con tuberculosis multidrogaresistente en una población peruana. Se desarrolló un estudio de tipo casos y controles con un tamaño de muestra definido para detectar un incremento de riesgo de mínimo de Odds ratio de 2. Las debilidades que presenta este trabajo son el odds ratio elegido, ya que el tamaño del efecto no permitirá observar la asociación de variables que presenten un Odds ratio menor y la fortaleza principal fue que a través de su diseño se logró perfilar las características de las variables de riesgo de nuestra población.

De acuerdo a nuestros resultados el grupo de edad más afectado son los que presentan más de 50 años al igual que se demuestra en el estudio de Paulo de Souza *et al.* (2008) en Rio de Janeiro, donde realizó un estudio retrospectivo de cohorte y brindó un perfil más exacto del grupo de edades donde se encontraba la mayor tasa de mortalidad, estudio un total de 257 pacientes siendo el 8.8% de muertes en pacientes con edades superiores a 50 años, también se encuentran otras investigaciones regionales como lo son el de Gayoso *et al.* (2018) en su estudio de cohorte donde estudió a 3802 pacientes (HR = 1,6) e internacionales como el de Sterling *et al.* (2005) en América del norte y Canadá y Chingonzoh *et al.* (2018) en Sudáfrica todos ellos tienen características sociodemográficas muy diferentes, sin embargo, muy similar a este estudio reportan que el grupo de edades más afectados son los que presentan una edad mayor a los 60 años.<sup>17,20,23,25.</sup>

En lo que refiere al predominio del sexo en este estudio se logró observar que el 77,7% (n=49) de los casos y el 72,2% (n=91) de los controles fue de género masculino al igual que Bej *et al.* (2018) en su estudio observacional, prospectivo donde estudió a 67 pacientes en un hospital

nacional de China y el 76% fue de sexo masculino, al igual que Liu *et al* (2018) en su estudio de cohorte retrospectivo, donde estudio a 2741 pacientes en Shangai, China e identificó el sexo como factor de riesgo (aHR: 1,603 ;P < 0,001), sin embargo, en este estudio no se llega a observar una relación estadísticamente significativa.<sup>21,22.</sup>

En relación al grado de educación que presentaron los pacientes se encontró que el presentar nivel de educación básica, ya sea primaria sola o secundaria presenta un riesgo mayor a 5 veces a comparación de los que tienen estudios superiores este resultado también fue identificado por Bernabé-Ortiz *et al*, (2008) en una población Limeña, estudiando a 425 pacientes durante los años 2000-2005 y se detectó que tener un mayor nivel educativo, se asoció con una mayor y mejor supervivencia HR = 4,28 (IC 95%: 4,10 – 5,83).<sup>10</sup>

Así mismo, Sterling *et al* (2005) en Estados Unidos atribuía un mayor riesgo al estar desempleado HR =1.99 (P < 0,01), la misma que comparte Shin *et al*. (2006) en su estudio en Lima con 120 pacientes, donde describía la asociación entre el empleo y la buena respuesta al tratamiento antibiótico, donde el conseguir empleo ascendió de un 34% a un 71% luego de terapia antibiótica.

El contacto con personas infectadas de tuberculosis aumento el riesgo en nuestra población en 5,6 veces a comparación de pacientes que no tuvieron el contacto y el presentar un diagnóstico previo de tuberculosis aumento las posibilidades en 15,6 veces de fallecer por esta entidad, tal como lo describió Bravo *et al*. (2018), en su estudio tipo observacional, analítico, de casos y controles, en 164 pacientes en el Hospital Vitarte de EsSalud en Lima, donde el haber presentado contacto con personas que desarrollaron TB MDR tuvieron 34,9 veces más riesgo (OR = 34,9; IC 95%: 7,22 - 322; P < 0,001), así mismo los que abandonaron el tratamiento en oportunidades previas tuvieron 7,5 veces (OR= 7,45; IC 95%: 2,57 –

22,40;  $P < 0,001$ ), los que tuvieron TB curada y presentaron nuevamente la infección activa 10,96 veces más (OR= 10,96; IC 95%: 3,27 – 41,75;  $P < 0,001$ ).<sup>26</sup>

Luego de procesar los resultados se obtuvo asociaciones significativas entre el fallecimiento de pacientes que padecían de TB MDR y el presentar comorbilidades que comprometían la inmunidad. El presentar diabetes mellitus incrementa el riesgo en 4,3 veces (OR= 4,3; IC95%: 2,008 - 9,175) y el estar infectado con el VIH el cual incrementa el riesgo en un 4,5 (OR= 4,5; IC95%: 2,288 - 8,311), así también se han demostrado en los estudios de Liu *et al.* (2018) donde se encontró un riesgo de 1,4 veces para pacientes con diabetes mellitus (HR: 1,422 ;  $P < 0,012$ ), De Sousa *et al.* (2018) estudio a un total de 257 pacientes que presentaron tuberculosis y el 10,5% de los fallecidos en el estudio presentó diabetes mellitus, al igual que Gayoso *et al.* (2018) donde el 10,9% de su población de 3,802 presentaban mayor complicaciones los que padecían diabetes mellitus.

23,25

Con respecto a la coinfección con el VIH/SIDA se ha descrito con énfasis tanto en la literatura nacional, regional e internacional su asociación mortal para con esta entidad, tenemos así que en este trabajo se ha mostrado que aumenta el riesgo en más de 4 veces, similar a los estudios presentados por Chingonzoh *et al.* (2018) en Sudáfrica donde describió que aumentaba el riesgo el presentar esta asociación TB - VIH sin tratamiento antirretroviral 3,3 veces (Riesgo ajustado [aIRR] 3,3; IC 95%: 2,9 - 3,8), Chu *et al.* (2013), en su análisis de cohorte prospectivo en 22,477 pacientes en Uganda, revelan que el 7,52% pacientes tenían tuberculosis pulmonar activa al inicio de la terapia antirretroviral, los que se encontraban en estadio III o IV (SIDA) obtuvieron una asociación estadísticamente significativa ( $P < 0,001$ ) para mortalidad por tuberculosis. Esta mortalidad para pacientes con tuberculosis obtuvo un HR = 1,37 (IC 95%: 1,08 – 1,75), comprobando así que los pacientes infectados con VIH

que padeciendo de TB al inicio de su tratamiento tuvieron una mortalidad 37 % más alta a comparación de los que no la padecían. Manosuthi *et al*, (2006) realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo en 1,003 pacientes del Hospital Nacional de Tailandia, donde los pacientes que no recibieron terapia antiretroviral tuvo una menor tasa de supervivencia (prueba de log-rank,  $P < 0,001$ ). Así como también se obtuvo que el retraso en el comienzo del tratamiento anti retroviral en 06 meses se asociaba a una mayor mortalidad en este grupo de riesgo ( $P=0,018$ , índice de riesgo = 2,651) (IC 95%: 1,152 – 6,102). Dentro de los antecedentes regionales tenemos a Gayoso *et al*, (2018), con su estudio de cohorte en 3,802 pacientes con TB MDR en Rio de Janeiro, y demuestra que la presencia de la tuberculosis en simultaneo con el VIH/SIDA aumentaba el riesgo en 1,5 veces a comparación de los que no presentaban dicha asociación (HR = 1,46). Y también como referente de importancia a nivel nacional tenemos a Bernabé-Ortiz (2008) Lima, el cual identifico en su estudio que la confección con VIH aumentaba en 5,8 veces la mortalidad en su población descrita, HR = 5,78 (IC 95%: 1,11 – 29,99) muy similar al resultado del presente trabajo.<sup>10,13,14,25</sup>

En cuanto los riesgos ambientales tenemos que el tabaquismo aumenta el riesgo en un importante 7,3 veces, así como se demuestra en otros estudios, tenemos a Bei *et al*. (2018) en China, donde atribuyo al consumo de cigarrillo excesivo un riesgo de 4,7 veces (aHR = 4,7; IC 95%: 1,7 – 13,2), De Sousa *et al*. (2018), Brasil, donde del total de 257 el 15,6% presentaba este hábito nocivo asociándolo a una mortalidad mayor.

El alcoholismo en este estudio tuvo un riesgo de 3,9 veces más de los que no consumían, similar a los estudios que presentaron Sterling *et al*. (2005) (HR = 2,94 IC95%: 2,65 – 4,87;  $P < 0,0001$ ), y Bravo *et al*. (2018), (OR = 5,10; IC 95%: 1,12 – 25,68;  $P < 0,001$ ). El consumo de drogas no obtuvo una asociación estadísticamente significativa en este estudio al igual que en el estudio de De Souza *et al*, (2018), sin embargo, existen algunos

estudios donde si se le asocia como en el trabajo de investigación de Bravo *et al.* (2018), donde el consumo de drogas incrementada el riesgo en 6,54 veces (OR= 5,10; IC 95%; 1,12 – 25,68; P < 0,001) y Gayoso *et al.* (2018) donde se encontró que contribuía con un riesgo de 1,64 (OR=1,64; IC95%: 1,22 – 2,20; P<0,000).<sup>17,21,23,25,26</sup>

Se encontró un riesgo significativo para el fallecimiento de estos pacientes y fue el estado nutricional en el cual se encontraba esta persona al momento del diagnóstico y en el transcurso del tratamiento, se identificó que presentar una desnutrición severa incrementa el riesgo en un importante 37 (OR= 37; IC95%: 3,0345 - 95,384) veces; muy por el contrario, el presentar un peso normal o sobrepeso se presenta como un factor protector (OR= 0,6; IC95%: 0,0032 – 13,596) , tal como lo ha demostrado también Bei *et al.*, (2018), donde se asoció retrospectivamente una mayor mortalidad en aquellos pacientes que tenían un índice de masa corporal menor al límite inferior del peso normal en 4,5 veces (IMC) <18,5 kg / m<sup>2</sup> (aHR = 4,5; IC 95%: 1,3 – 15,7).

Así también tenemos un referente a nivel nacional como lo es Bernabé-Ortiz (2008), el cual describe la con la mortalidad el índice de masa corporal (IMC) <18 kg /m<sup>2</sup> antes del tratamiento en 4,9 veces (HR = 4,89, IC 95%: 1,49 – 16,03). Pero el que más se asemeja a nuestros resultados es el estudio de Molalign *et al.* (2015), en su estudio de tipo analítico y de cohorte que incluyo a 342 pacientes con MDR-TB en Etiopia, describe que el peso corporal de inicio de diagnóstico inferior al peso normal de más de 10 kg es significativo como factor de riesgo para fallecer por TB MDR (OR = 4,39 (IC 95%: 3,372 – 4,401) con esto quiere decir que por cada 10 kg que gane el paciente disminuirá en 61% la tasa de mortalidad de este.<sup>10,19,21</sup>

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 CONCLUSIONES**

- Los factores de riesgo para la mortalidad por tuberculosis multidrogoresistente en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018 son el grado de instrucción básico, edad mayor a 50 años, el contacto con un infectado por tuberculosis, diagnóstico anterior de tuberculosis, diabetes mellitus, coinfección con VIH, tabaquismo, alcoholismo e índice de masa corporal menor a 16.
- Dentro de los factores sociodemográficos, se identificó que edades mayores a 50 años incrementa el riesgo en 2,5 veces a comparación de los que presentan edades menores a 50 años, también se identificó que los pacientes que solo contaban con educación básica tienen un riesgo de 5,8 veces de fallecer por la patología en cuestión a comparación de los que tenían educación superior. El lugar de procedencia y el sexo del paciente no tuvo asociación, por tanto, no se consideran como factores de riesgo.
- En el caso de los antecedentes patológicos se confirmó que el haber presentado contacto previo con una persona infectada con tuberculosis incrementa el riesgo en un 5,5 veces a comparación de los que no tuvieron este contacto, así mismo, el haber tenido un diagnóstico previa de tuberculosis aumenta la mortalidad en 15,6 veces. En el caso de los pacientes que presentaron diabetes mellitus el riesgo aumento a 4,3 veces y el estar coinfectado con VIH en 4,5 con respecto a los que no portaban dichas enfermedades, son como tales factores que se asocian a la mortalidad por TB MDR.
- En lo que respecta a los factores de riesgo ambientales, tenemos que el tabaquismo incrementa la mortalidad en 7,3 veces y en el caso del alcoholismo el riesgo será de 3,9 veces a comparación de los pacientes que no presentan dichos hábitos. Por tanto, se les considera

como factores de riesgo. Por el contrario, el consumo de drogas no obtuvo alguna significancia estadística.

- En cuanto a el factor de riesgo nutricional, se identificó que el presentar desnutrición severa a moderada incrementa significativamente el riesgo. Se muestra que un índice de masa corporal  $\leq 16$  incrementaba en 37 veces la mortalidad. Muy por el contrario, el tener peso normal o sobrepeso se consideran factor protector, es decir que el estar bien nutrido y con un peso adecuado favorecen la sobrevida de estos pacientes.

## 5.2 RECOMENDACIONES

- Concientizar al paciente con diagnóstico reciente de tuberculosis multidrogoresistente de la importancia de la culminación del tratamiento, así como explicar a detalle las consecuencias de no seguir las indicaciones médicas.
- Se sugiere que a los pacientes que presenten algún tipo de inmunodeficiencia (VIH, diabetes mellitus, cáncer) seguimiento estricto del tratamiento de la patología de fondo, sin abandonar el tratamiento antituberculoso.
- Se propone un incremento de charlas educativas en centros de salud, instituciones educativas y centros de trabajo sobre como reconocer e identificar los síntomas iniciales de la tuberculosis y su tratamiento a la población en general, ya que el antecedente de contacto con personas que presentan la enfermedad activa es el antecedente epidemiológico más importante es este estudio y es vital reconocerlo a tiempo ya que el tratamiento oportuno de esta enfermedad reduce significativamente su mortalidad.
- Siendo el tabaquismo y el alcoholismo sugestivos factores de riesgo, se propone que en los consultorios externos de neumología se promueva un estilo de vida saludable con un enfoque a la erradicación de estos hábitos nocivos.
- Fomentar e insistir en una mejor alimentación, donde se sugiere que por cada consulta de control por el servicio de neumología se adicione una consulta por el servicio de nutrición para un mejor control del peso y la alimentación.



## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015.
2. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Campos Caoili J, Cho, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *N Engl J Med* 2008; 359:563-74.
3. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008 7 de agosto; 359 (6): 563-74.
4. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR.TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, Switzerland.
5. Asencios L, Quispe N, Mendoza-Ticona A, Leo E, Vásquez L, Jave O, et al. [National surveillance of anti-tuberculosis drug resistance, Perú 2005–2006]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009; 26(3): 278-87.
6. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med*. 2003. 348(2):119-28.
7. Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcon E, Rapiti E, Ramos G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Perú. *Lancet* 2002 8 de junio; 359 (9322): 1980-9.
8. Becerra MC, Appleton SC, Franke MF, Chalco K, Bayona J, Murray BM, et al. Recurrence after treatment for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2010, 51(5):709–711
9. Shin S, Furin JJ, Alcántara F, Bayona J, Sánchez E, Mitnick CD. Long-term follow-up for multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006 Apr; 12(4): 687–688.
10. Bernabe-Ortiz A. Factors associated with survival of patients with tuberculosis in Lima, Perú. *Rev Chilena Infectol*. April 2008. 25(2):104-7.

11. Chuquiyauri R, Verdonck K, González E, Zamudio E, Echevarria J, Seas C, et al. Morbi-mortalidad de pacientes con tuberculosis hospitalizados en el Departamento de enfermedades infecciosas, tropicales y dermatológicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima - Perú entre los años 1990 y 2000. *Rev Med Hered. Rev Med Hered* 15 (4), 2004 203-210.
12. Kawai V, Soto G, Gilman RH, Bautista CT, Caviedes L, Huaroto L, et al. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Perú. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Dec; 75(6): 1027-33.
13. Chu R, Mills EJ, Beyene J, Pullenayegum E, Bakanda C, Nachega JB, et al. Impact of tuberculosis on mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Uganda: a prospective cohort analysis. *AIDS Res Ther.* 2013 Jul 13;10(1):19.
14. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep; 43(1): 42-6.
15. Reed GW, Choi H, Lee SY, Lee M, Kim Y, Park H, et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS ONE.* 2013; 8(2): e58044.
16. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* July 2011 15(7):871-85.
17. Sterling TR, Zhao Z, Khan A, Chaisson RE, Schluger N, Mangura B, et al. Mortality in a large tuberculosis treatment trial: modifiable and non-modifiable risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 May;10(5):542-9.
18. Análisis situacional de epidemiología de la tuberculosis en el Perú, 2015. 2016. Disponible en prensa. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com=article&id=599&Itemid=204>.
19. Molalign SL, Wencheke ET. Risk factors of mortality in patients with multi-drug resistant TB. *Ethiop. J. Health Dev.* 2015; 29(2):82-89.
20. Chingonzoh R, Manesen MR, Madlavu MJ, Sopiseka N, Nokwe M, Emwerem M. et al. Risk factors for mortality among adults registered on the routine drug resistant tuberculosis reporting database in the Eastern

Cape Province, South África, 2011 to 2013. PLoS One. 2018 Aug 22; 13(8): e0202469.

21. Bei C, Manjiao F, Zhang Y, Hebin X, Yin K, Yanke L, et al. Mortality and associated factors of patients with extensive drug-resistant tuberculosis: an emerging public health crisis in China. BMC Infect Dis. 2018 Jun 7;18(1):261.
22. Liu Y, Zheng J, Chen T, Shi Y, Shan S, Wang S, et al. Tuberculosis-associated mortality and its risk factors in a district of Shanghai, China: a retrospective cohort study. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Jun 1;22(6):655-660.
23. De Sousa PV, Viana G, Redner P, Ramos J. Factors associated with loss to follow-up and death in cases of drug-resistant tuberculosis (DR-TB) treated at a reference center in Rio de Janeiro, Brazil. Cad Saude Publica 2018 May 10;34(5):e00048217.
24. Verdecchia M, Keus K, Blankley S, Vambe S, Ssonko C, Piening T, et al. Model of care and risk factors for poor outcomes in patients on multi-drug resistant tuberculosis treatment at two facilities in Eswatini (formerly Swaziland), 2011–2013. PLoS ONE 13 (10): e0205601.
25. Gayoso R, Dalcolmo M, Ueleres J, Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012. Braz J Infect Dis. 2018 Jul - Aug;22(4):305-310.
26. J Bravo, C Salinas. Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogaresistente en el hospital II Vitarte Essalud durante el periodo enero del 2010 – diciembre 2016. Rev. Med. Hum. .2018;18(1):10-15.
27. Medina C, Arancibia F, Deza C, Vallejo P, Nakouzi I, Peña C. Letalidad y sobrevida de pacientes con tuberculosis hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax. Rev Chil Enferm Respir 2016; 32: 217-223.
28. Villa L, Mauricio I, Nicolás F, Guillermo J, Restrepo C. Análisis de la mortalidad por tuberculosis en Medellín, 2012. Biomédica 2014; 34:425-32.
29. Chung K, Guillen S, Revilla A, Bernabe A. Mortality among MDR-TB Cases: Comparison with Drug-Susceptible Tuberculosis and Associated Factors. PLoS One. 2015 Mar 19;10(3):e0119332.

30. Redacción informativa: newsroom; Tuberculosis epidemiology. World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/es/newsroom/factsheets /detail/tuberculosis](https://www.who.int/es/newsroom/factsheets/detail/tuberculosis)
31. Reporte Mundial de tuberculosis. Organización Mundial de la Salud. 2018.
32. Rein M, Houben J, Peters J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016 Oct 25;13(10):e1002152.
33. Bouke C, Antonio M, Gagneux G. *Mycobacterium africanum*—Review of an Important Cause of Human Tuberculosis in West África. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Sep; 4(9): e744.
34. Sloo R, Schim M, Kouw P, Borgdorff MW. Risk of Tuberculosis after Recent Exposure. *Am J Respir Crit Care Med* Vol190, Iss9, pp 1044–1052.
35. Trauer JM, Moyo N, Laine T, Phil M, Dale K, Claud M, et al. Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection. 15%? *CHEST* February 2016;149 (2) : 516-525.
36. Bates M; Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith R, et al. Risk of Tuberculosis From Exposure to Tobacco Smoke. *Arch Intern Med*. 2007; 167(4):335-342.
37. Andrews JR, Noubary F, Walensky RP, Cerda R, Losina E, Horsburgh G. Risk of Progression to Active Tuberculosis Following Reinfection With *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 15; 54(6): 784–791.
38. Ingen J, Rahim Z, Mulder A, Boeree MJ, Simeone R, Brosch R, et al. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* Complex Subspecies. *Emerg Infect Dis*. 2012 Apr;18(4):653-5.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 301-305.
40. World Health Organization (WHO). Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR.TB): recommendations for prevention and control. *Weekly Epidemiol Record*. 2006.
41. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and Radiographic Correlates of Primary and Reactivation Tuberculosis A Molecular Ep logy Study. *JAMA*. 2005. 54(RR17);1-141.
42. Eisenberg R, Romero J, Litmanovich D, Boiselle PM, Bankier A. Tuberculosis: Value of Lateral Chest Radiography in Pre-employment

Screening of Patients with Positive Purified Protein Derivative Skin Test Results. *Radiology*. 2009 Sep;252(3):882-7.

43. Gonzalez J, García JM, Anibarrc L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;46(5): 255-274.
44. WHO Expert Committee on Drug Dependence. Sixteenth report, Geneva, WHO Organization 1969 (WHO Technical report Serle, N° 407).
45. Who Report 2009. Global Tuberculosis control: epidemiologia, strategy, financing. Geneva: World Health; 2009.
46. Ramirez M, Menendez A, Noguera A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit* 2015; 17: 3-11.
47. Verver S, Bwire R, Borgdorff M. Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 May; 5(5):419-25.
48. Miller LG, Asch SM, Yu EI, Knowles L, Gelberg L, Davidson P. A Population-Based Survey of Tuberculosis Symptoms: ¿How Atypical Are Atypical Presentations?. *Clin Infect Dis*. 2000 Feb;30(2):293-9.
49. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. IDSA. 2017.
50. Steingart K, Megan V, Hopewell P, Ramsay A, Cunningham J, Urbanczik R, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006 Oct; 6(10): 664-74.
51. Steingart K, Megan V, Hopewell P, Ramsay A, Cunningham J, Urbanczik R, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006 Sep; 6(9): 570-81.
52. Palomino C. Newer diagnostics for tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006. 12(3): 172-8.

53. Hassim S, Shaw P, Sangweni P, Malan L, Ntshani E, Mathibedi M, et al. Detection of a Substantial Rate of Multidrug-Resistant Tuberculosis in an HIV-Infected Population in South Africa by Active Monitoring of Sputum Samples. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 1;50(7): 1053-9.
54. Shiferaw G, Woldeamanuel Y, Gebeyehu M, Girmachew F, Demessie D, Lemma E. Evaluation of Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay for Detection of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Eur Respir J*. 2017 Apr 5;49(4). pii: 1602215.
55. Marks SM, Cronin w, Venkatappa T, Maltas G, Chon S, Sharnprapai S, et al. The Health-System Benefits and Costeffectiveness of Using Mycobacterium Tuberculosis Direct Nucleic Acid Amplification Testing to Diagnose Tuberculosis Disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug; 57(4): 532-42.
56. Biblioteca electrónica de documentación científica sobre medidas nutricionales (eLENA): Administración de suplementos de micronutrientes a personas con tuberculosis activa. Última actualización: 31 de octubre de 2018 21:20 CET. Disponible en: [https://www.who.int/elena/titles/micronutrients\\_tuberculosis/es](https://www.who.int/elena/titles/micronutrients_tuberculosis/es).
57. Boyton R J. Infectious lung complications in patients with HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med*. 2005. 11(3):203-7.
58. Hongguang G, Shiwen J, Fanghui G, Shaoping H, Tiejie G, Cronin W et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing 2014. *Epidemiol Infect*. 2015 Jan; 143(1): 150-6.
59. Muñoz C, Ríos H, Villalva S, Muñoz C. Factores asociados al diagnóstico tardío de pacientes con tuberculosis pulmonar en Lima Este, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* v.20 n.1 Lima : 1;52 (8): 153 - 8.

## **ANEXOS**

## ANEXO N°1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**ALUMNO: ALTAMIRANO ARAUCO GINA MILENKA PIERINA**

**ASESOR: PINTO OBLITAS JOSEPH ARTURO**

**LOCAL: CHORRILLOS**

**TEMA: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018.**

| <b>VARIABLE INDEPENDIENTE:</b>              |   |                          |                              |
|---|---|--------------------------|------------------------------|
| <b>INDICADORES</b>                          | <b>Nº DE ÍTEMS</b>                          | <b>NIVEL DE MEDICIÓN</b> | <b>INSTRUMENTO</b>           |
| <b>FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRÁFICOS</b> |   |                          |                              |
| GÉNERO                                      | a) Femenino<br>b) Masculino                 | Cualitativa<br>Nominal   | Hoja de recolección de datos |
| EDAD  | Ítem Abierto                                | Cuantitativa<br>Continua | Hoja de recolección de datos |
| GRADO DE INSTRUCCIÓN                        | a) Primaria<br>b) Secundaria<br>c) Superior | Cualitativa<br>Ordinal   | Hoja de recolección de datos |
| <b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS</b>             |   |                          |                              |
| CONTACTO CON TB                             | a) Si<br>b) No                              | Cualitativa<br>Nominal   | Hoja de recolección de datos |



|   |  |                        |                              |
|---|--|------------------------|------------------------------|
| DIAGNÓSTICO ANTERIOR DE TB              | a) Si<br>b) No   | Cualitativa<br>Nominal | Hoja de recolección de datos |
| TB EXTRAPULMONAR                        | c) Si<br>d) No   | Cualitativa<br>Nominal | Hoja de recolección de datos |
| DIABETES MELLITUS                       | a) Si<br>b) No   | Cualitativa<br>Nominal | Hoja de recolección de datos |
| COINFECCIÓN CON VIH                     | a) Si<br>b) No   | Cualitativa<br>Nominal | Hoja de recolección de datos |
| <b>FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES</b>   |  |                        |                              |
| TABAQUISMO                              | a) Si<br>b) No   | Cualitativa<br>Nominal | Hoja de recolección de datos |
| CONSUMO DE ALCOHOL                      | a) Si<br>b) No   | Cualitativa<br>Nominal | Hoja de recolección de datos |
| USO DE DROGAS                           | a) Si<br>b) No   | Cualitativa<br>Nominal | Hoja de recolección de datos |
| <b>FACTORES DE RIESGO NUTRICIONALES</b> |  |                        |                              |
| ÍNDICE DE MASA CORPORAL                 | D. Severa: $\leq 16$<br>D. Moderada: 16 – 16,99<br>Delgadez leve: 17 – 18,49<br>Normal: 18,5 – 24,99<br>Sobrepeso: $\geq 25$ | Cualitativa<br>Ordinal | Hoja de recolección de datos |

| <b>VARIABLE DEPENDIENTE:</b> |                    |                          |                                 |
|------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------------|
| <b>INDICADORES</b>           | <b>N° DE ÍTEMS</b> | <b>NIVEL DE MEDICIÓN</b> | <b>INSTRUMENTO</b>              |
| MORTALIDAD POR TB<br>MDR     | a) Si<br>b) No     | Cualitativa<br>Nominal   | Hoja de recolección<br>de datos |

## ANEXO N°2: INSTRUMENTO



### UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUA BAUTISTA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**TÍTULO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018**

**AUTOR: ALTAMIRANO ARAUCO GINA MILENKA PIERINA**

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

##### I. DATOS GENERALES

NOMBRE DEL PACIENTE:

HCL:

N° FICHA:

PROCEDENCIA:

-----

1. Paciente diagnosticado MDR-TB fallecido:
  - A) Si
  - B) No

##### FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRÁFICOS

2. Género:
  - A) Masculino
  - B) Femenino
3. Edad (años): \_\_\_\_\_ años
4. Grado de instrucción:
  - A) Primaria
  - B) Secundaria
  - C) Superior

## **ANTECEDENTES PATOLÓGICOS**

5. Contacto TB:

A) Si

B) No

6. Diagnostico anterior de TB:

A) Si

B) No

7. TB extrapulmonar:

A) Si

Tipo .....

B) No

8. Diabetes Mellitus:

A) Si

B) No

9. Coinfección con VIH:

A) Si

B) No

## **FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES**

10. Tabaquismo:

A) Si

B) No

11. Alcoholismo:

A) Si

B) No

12. Uso de drogas:

A) Si

B) No

### **FACTORES DE RIESGO NUTRICIONALES**

13. Estado nutricional:

Peso: \_\_\_\_\_ kg.

Talla: \_\_\_\_\_ cm.

## ANEXO N°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: **AGUIÑO DOLOZIER SARA**  
 1.2 Cargo e institución donde labora: **DOCENTE - UPS JB**  
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo  Especialista  Estadístico   
 1.4 Nombre del instrumento: **FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**  
 1.5 Autor (a) del instrumento: **EMMA MILLENKA PIERINA ALTAMIRANO BRACCO**

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

**III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:**

Es Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

**IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN**

80%

Lugar y Fecha: Lima, 21 Enero de 2019

  
 LIC. SARA PIELLA AGUIÑO DOLOZIER  
 CODENRE 23  
 COLEGIO DE ESTADISTAS DEL PERU

Firma del Experto  
 D.N.I. N° 07498001  
 Teléfono 973083992

### Informe de Opinión de Experto

#### I.- DATOS GENERALES:

#### II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: *Pintorblifas Joraleh*  
 1.2 Cargo e institución donde labora: *UPSIJB*  
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo  Especialista  Estadístico   
 1.4 Nombre del instrumento: *FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS*  
 1.5 Autor (a) del instrumento: *GINA MILENKA PIERINA ALTAMIRANO ARAUCO*

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

#### III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

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

#### IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

*100%*

Lugar y Fecha: Lima, *30* Enero de 2019

*[Firma]*  
 Firma del Experto  
 D.N.I Nº *40055254*  
 Teléfono *964322395*

**Informe de Opinión de Experto**

**I.- DATOS GENERALES:**

**II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:**

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: *Renato Casanova Mendoza*
- 1.2 Cargo e institución donde labora: *Jefe Servicio de Neurología del HNDM*
- 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo  Especialista  Estadístico
- 1.4 Nombre del instrumento: *Ficha de Recolección de datos*
- 1.5 Autor (a) del instrumento: *Gina Milenka Pierra Altamirano Aruico*

| INDICADORES     | CRITERIOS  | Deficiente<br>00-20% | Regular<br>21-40% | Buena<br>41-60% | Muy Buena<br>61-80% | Excelente<br>81-100% |
|-----------------|--|----------------------|-------------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| CLARIDAD        | Esta formulado con un lenguaje claro.  |                      |                   |                 |                     | 2                    |
| OBJETIVIDAD     | No presenta sesgo ni induce respuestas   |                      |                   |                 |                     | 2                    |
| ACTUALIDAD      | Está de acuerdo a los avances la teoría sobre ..... (variables).                     |                      |                   |                 |                     | 2                    |
| ORGANIZACION    | Existe una organización lógica y coherente de los ítems.                             |                      |                   |                 |                     | 2                    |
| SUFICIENCIA     | Comprende aspectos en calidad y cantidad.  |                      |                   |                 |                     | 2                    |
| INTENCIONALIDAD | Adecuado para establecer .....(relación a las variables).                            |                      |                   |                 |                     | 2                    |
| CONSISTENCIA    | Basados en aspectos teóricos y científicos.  |                      |                   |                 |                     | 2                    |
| COHERENCIA      | Entre los índices e indicadores.   |                      |                   |                 |                     | 2                    |
| METODOLOGIA     | La estrategia responde al propósito de la investigación .....(tipo de investigación) |                      |                   |                 |                     | 2                    |

**III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:**

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

**IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN**

95%

Lugar y Fecha: Lima, 21 Enero de 2019

Firma del Experto  
 D.N.I. Nº .....  
 Teléfono .....  
  
 MINISTERIO DE SALUD  
 INSTITUCIÓN NACIONAL DOS DE MAYO  
 DE SERVICIOS DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA  
 MEDICO NEUMOLOGO  
 C.M.P. Nº 26 RNE 22074



**ANEXO Nº4: MATRIZ DE CONSISTENCIA**

**ALUMNA: ALTAMIRANO ARAUCO GINA MILENKA PIERINA**

**ASESOR: PINTO OBLITAS JOSEPH ARTURO**

**LOCAL: CHORRILLOS**

**TEMA: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO 2014 – 2018**

| <b>PROBLEMAS</b>   | <b>OBJETIVOS</b>   | <b>HIPÓTESIS</b>   | <b>VARIABLES E INDICADORES</b>  |
|--|--|--|---|
| <p><b>PROBLEMA PRINCIPAL:</b><br/>¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?</p> | <p><b>OBJETIVO GENERAL</b><br/>Determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p> | <p><b>HIPÓTESIS GENERAL</b><br/>H1: Existen factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p> | <p><b>DEPENDIENTE:</b><br/>Mortalidad en pacientes TB MDR en 5 años.</p> <p><b>INDEPENDIENTES:</b><br/>Factores de riesgo sociodemográficos</p> <p>Género<br/>Edad<br/>Grado de instrucción</p> |

| <b>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</b>  | <b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>   | <b>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS</b>  | <b>Antecedentes patológicos</b>  |
|---|--|---|--|
| <p>¿Cuáles son los factores de riesgo sociodemográficos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?</p> | <p>Determinar los factores de riesgo sociodemográficos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p> | <p>H1: Existen factores de riesgo sociodemográficos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p> | <p>Contacto TB</p> <p>Diagnóstico anterior de tuberculosis</p> <p>TBC extrapulmonar</p> <p>Diabetes Mellitus</p> |
| <p>¿Cuáles son los antecedentes patológicos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?</p>             | <p>Determinar los antecedentes patológicos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p>             | <p>H1: Existen antecedentes patológicos asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018</p>              | <p>Coinfección con VIH</p>   |
| <p>¿Cuáles son los factores de riesgo ambientales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital</p>   | <p>Determinar los factores de riesgo ambientales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del</p>  | <p>H1: Existen factores de riesgo ambientales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de</p>                                       | <p><b>Factores de riesgo ambientales</b></p> <p>Tabaquismo</p> <p>Alcoholismo</p> <p>Uso de drogas.</p>          |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| <p>Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?</p> <p>¿Cuáles son los factores de riesgo nutricionales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 - 2018?</p> | <p>Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p> <p>Determinar los factores de riesgo nutricionales asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p> | <p>Mayo en el periodo 2014 – 2018</p> <p>H1: Existen factores de riesgo nutricionales asociados a la en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p> | <p><b>Factores de riesgo nutricional</b></p> <p>Estado nutricional:<br/>Índice de masa corporal</p> |
|--|--|--|---|

| DISEÑO METODOLÓGICO  | POBLACIÓN Y MUESTRA   | TÉCNICAS E INSTRUMENTOS  |
|--|---|--|
| <p><b>Nivel:</b><br/>Correlacional.</p> <p><b>Tipo de investigación:</b><br/>Observacional, analítico, transversal, retrospectivo, de casos y controles.</p> | <p><b>Población:</b> Pacientes fallecidos con tuberculosis multidrogo resistente atendidos en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2014 – 2018.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/><b>Casos:</b> Pacientes fallecidos por tuberculosis multidrogo resistente pulmonar y extrapulmonar.</p> <p><b>Controles:</b> Pacientes fallecidos por tuberculosis farmacosenible pulmonar y extrapulmonar.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b><br/>Historias clínicas incompletas.<br/>Pacientes con reacción alérgica a fármacos antituberculosos (RAFA).</p> <p><b>Muestra:</b> Se utilizó un Odds Ratio (OR) de 2, con una exposición del 50% para los controles, con un nivel de confianza del 95%. La muestra estimada fue de 90 casos y 90 controles.</p> <p><b>MUESTREO:</b> Se realizará muestreo probabilístico.</p> | <p>Técnica: Análisis documental</p> <p>Instrumento: Hoja de recolección de datos</p> |