

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZAN

FACULTAD DE MEDICINA
E.P DE MEDICINA HUMANA



TÍTULO DE TESIS: FACTORES PREDICTORES DE TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DEPENDIENTES DE LA MICRO RED HUÁNUCO, EL HOSPITAL ESSALUD II HUÁNUCO Y EL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN, ENTRE ENERO DE 2010 Y DICIEMBRE DE 2015.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

TESISTAS:

- **Anghella Fiorela Valdivia Gómez**
- **Yngrid Noelia Zavala Lazo**

HUÁNUCO – PERÚ

2018

DEDICATORIA:

Dedicamos esta tesis a Dios por darnos la fuerza
para seguir adelante; a nuestros padres,
quienes nos brindaron su apoyo incondicional,
y a nuestros amigos por permitirnos aprender más
de la vida a su lado.

**FACTORES PREDICTORES DE TUBERCULOSIS
MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS
PULMONAR EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DEPENDIENTES DE
LA MICRO RED HUÁNUCO, EL HOSPITAL ESSALUD II HUÁNUCO Y EL
HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN, ENTRE ENERO DE 2010 Y
DICIEMBRE DE 2015.**

RESUMEN

Introducción: En el distrito de Huánuco se concentran la mayor parte de casos de Tuberculosis multidrogorresistente pertenecientes a la Red ejecutora Huánuco, por esta razón, es necesario identificar factores predictores de Tuberculosis multidrogorresistente para un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. **Objetivo:** Determinar si la fiebre persistente, el patrón radiográfico cavitario y la baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento son predictores de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015. **Métodos:** El diseño del estudio es observacional, casos y controles. Se incluyó en el estudio 37 casos y 111 controles. Los datos se recolectaron de las historias clínicas de los establecimientos de salud pertenecientes a la Micro- Red Huánuco. **Resultados:** Los factores predictores relacionados con Tuberculosis multidrogorresistente encontrados en el análisis multivariado fueron: la persistencia de la fiebre a las dos semanas de tratamiento con HREZ ($p < 0,018$; OR 52,1; IC 1,9-1392,4), el patrón radiográfico cavitario ($p < 0,002$; OR 13,9; IC 2,6– 74,6), y la positividad de la baciloscopía al primer mes de tratamiento ($p < 0,00$; OR 45,2; IC 8,2-248,2). **Conclusiones:** La persistencia de la fiebre a las dos semanas de tratamiento con HREZ, el patrón radiográfico cavitario y la baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento de tuberculosis pulmonar mostraron asociación significativa con el diagnóstico de Tuberculosis multidrogorresistente.

Palabras clave: Tuberculosis multidrogorresistente, factor predictor.

**FACTORES PREDICTORES DE TUBERCULOSIS
MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS
PULMONAR EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DEPENDIENTES DE
LA MICRO RED HUÁNUCO, EL HOSPITAL ESSALUD II HUÁNUCO Y EL
HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN, ENTRE ENERO DE 2010 Y
DICIEMBRE DE 2015.**

ABSTRACT

Introduction: In the district of Huánuco, the majority of cases of multidrug-resistant Tuberculosis belonging to the Huánuco Executing Network are concentrated. For this reason, it is necessary to identify of predictors of multidrug-resistant Tuberculosis for an early diagnosis and timely treatment. **Objective:** To determine that persistent fever, cavitary radiographic pattern and positive smear microscopy at the first month of treatment are predictors of Multidrug - resistant Tuberculosis in patients with Pulmonary Tuberculosis in Health Facilities dependent on the Micro Network Huánuco, Hospital EsSalud II - Huánuco and the Regional Hospital Hermilio Valdizán, between January 2010 and December 2015. **Methods:** The study design is observational, cases and controls. 37 cases and 111 controls were included in the study. The data were collected from the medical records of the health establishments belonging to the Micro-Red Huánuco. **Results:** The predictors of multidrug-resistant tuberculosis found in bivariate analysis were: persistence of fever at two weeks of treatment with HREZ ($p < 0,018$; OR 52,1; IC 1,9-1392,4), cavitary radiographic pattern ($p < 0,002$; OR 13,9; IC 2,6– 74,6), and smear microscopy positivity at the first month of treatment ($p < 0,00$; OR 45,2; IC 8,2-248,2). **Conclusions:** The persistence of fever at two weeks of treatment with HREZ, cavitary radiographic pattern and positive smear microscopy at the first month of treatment of pulmonary tuberculosis showed a significant association with the diagnosis of multidrug-resistant Tuberculosis.

Key words: Multidrugresistant tuberculosis, predictor factor

INDICE GENERAL

	Pág.
I. Introducción	1
II. Marco teórico	5
III. Marco metodológico	32
IV. Discusión de resultados	49
V. Conclusiones	68
VI. Sugerencias	69
VII. Limitaciones	70
VIII. Bibliografía	71
IX. Anexos	79

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública agravado por la emergencia de los casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), por lo que identificar los factores predictores de resistencia permitirá lograr un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, y de esta manera conseguir el control de la tuberculosis MDR en el distrito de Huánuco. (1, 2).

Según la OMS, en el año 2014, 9,6 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones murieron por esta enfermedad. Se calcula que 480000 personas desarrollaron tuberculosis multirresistente a nivel mundial, de estos casos, casi el 50% de ellos correspondían a la India, la República Popular de China y la Federación de Rusia. (3).

Durante el año 2012, América representó el 3% de la carga mundial de Tuberculosis, existiendo 280 mil casos nuevos; siendo Brasil, Perú, México y Haití el 61% de dichos casos. El mismo año, se estimó 7.000 casos de TB-MDR entre el total de casos de TB pulmonar notificados. (4). Cabe mencionar, que los casos estimados de TB-MDR entre los casos notificados en Brasil y Perú representaban más de la mitad de todos los casos en la región, durante el año 2011. (5)

En el Perú, anualmente se registran en promedio alrededor de 26 000 casos nuevos de enfermedad activa, además en los últimos 2 años se han

notificado más de 1300 pacientes con TB-MDR por año. (6). Según el Ministerio de Salud y la Organización Mundial de la Salud, el 5% de todos los casos de tuberculosis en el Perú son MDR y el 82% de casos de TB MDR se concentran en las zonas de Lima y Callao, según datos del 2012. (7, 8).

En el departamento de Huánuco, durante el año 2014 se han presentado 290 casos nuevos de tuberculosis pulmonar, ocupando el décimo cuarto lugar a nivel nacional. Así mismo, se registraron 22 casos nuevos de Tuberculosis MDR confirmada, de los cuales el 59% de casos corresponden a la Red Ejecutora Huánuco, y es en el distrito de Huánuco donde se concentran la mayor parte de casos de tuberculosis MDR (9), lo cual llevó a la formulación de la Resolución Directoral N°935 del año 2014 emitida por la DIRESA Huánuco, en la cual se resuelve al estudio cuali-cuantitativo sobre factores epidemiológicos, diagnósticos y de tratamiento de la TB resistente y MDR en la región Huánuco, como prioridad regional de investigación en salud, para el periodo 2015 y 2021. (10)

Las pruebas de sensibilidad son los marcadores esenciales para el manejo adecuado de la tuberculosis MDR; por desgracia, estas pruebas son costosas, de resultados tardíos y no disponibles universalmente, sobre todo en entornos con recursos limitados, en los cuales por obvias razones, se concentra la mayor carga de casos de TB MDR. Por lo que, es imperativo desarrollar nuevas metodologías, más rápidas y asequibles para facilitar la identificación de pacientes con TB MDR (11). Es así, que diferentes estudios han

evidenciado la presencia de ciertas características clínicas, radiológicas y de laboratorio como posibles predictores de TB MDR; tales como: la persistencia de fiebre a pesar de tratamiento antituberculoso, presencia de lesiones cavitarias en las radiografías de tórax y el esputo positivo al segundo mes de tratamiento. (11, 12).

Es así que hasta el momento, no se conoce clínica característica de TB multidrogorresistente, a pesar de que existen publicaciones científicas que identifican a la fiebre persistente al tratamiento HREZ como signo clínico frecuente en pacientes con TB MDR. (11)

La tuberculosis pulmonar se puede manifestar con diferentes patrones radiológicos, siendo el patrón cavitario el que ha mostrado mayor asociación con multiresistencia en tuberculosis pulmonar. (2, 11).

Un sencillo predictor de laboratorio que se obtiene de manera rutinaria en todo paciente con diagnóstico de TB MDR, es la baciloscopía positiva al primer y segundo mes de tratamiento; varios estudios han mostrado que existe asociación entre la falta de negativización de la baciloscopía y la multidrogoresistencia (1)

De contar con mayor cantidad de estudios que afiancen de manera certera dicha información, sería posible elaborar una escala predictiva para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de TB MDR. (11).

En nuestra localidad, no se han llevado a cabo estudios que den a conocer posibles características predictivas a este problema de salud pública. Es importante, la identificación de dichos factores para disminuir el tiempo de diagnóstico y, por tanto, la transmisión de la enfermedad; así mismo, proporcionar una visión amplia para el control de esta situación, que tendrá mayor impacto en la población de menos recursos económicos, quiénes son los más vulnerables. (12).

II. MARCO TEÓRICO

1. Antecedentes

A nivel internacional, se han llevado a cabo una serie de estudios que han utilizado la clínica, la radiología, los exámenes de laboratorio y hasta la inmunogenética, con el objetivo de establecer factores predictores de TB MDR. Los resultados de dichas investigaciones son variadas, en algunas de ellas se han encontrado asociaciones significativas de la TB MDR con ciertos factores, sin embargo, se requieren más estudios para poder establecerlos como norma.

Salomon y col (1995) realizaron un estudio tipo cohorte, prospectivo, que inició en setiembre de 1993 en el Centro Médico Beth Israel, en la ciudad de Nueva York. El análisis univariado identificó asociaciones significativas entre TB MDR y las siguientes variables: VIH, la presencia de adenopatías hiliares o mediastinales en la radiografía de tórax y la ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax. Así también, se aplicó dicho análisis univariado para evaluar la respuesta de la fiebre a la terapia empírica con HREZ, la cual mostró que en los pacientes que resultaron tener TB MDR fue menos probable la defervescencia, que en aquellos que resultaron TB no MDR. Estos datos sugieren que pacientes con fiebre prolongada que están recibiendo terapia

antituberculosa pueden ser un subgrupo apropiado para aplicar un tratamiento empírico más amplio. (12)

Sharma y col (2003) realizaron un estudio de caso – control en un Centro de Atención terciaria en Nueva Delhi, India para identificar predictores genéticos y clínicos para el desarrollo de Tuberculosis MDR. Se identificaron como factores de riesgo significativos para TB MDR a los siguientes: historia previa de TB, enfermedad severa, inadecuado tratamiento y la presencia de los alelos HLA – DRB1*14. El análisis multivariado identificó como predictores independientes para TB MDR a: el mal cumplimiento de tratamiento previo, mayor número de cavidades en las radiografías de tórax y la presencia del alelo HLA – DRB1*14. Este estudio sugiere la utilización de una combinación de parámetros clínicos e inmunogenéticos para predecir la resistencia a medicamentos en la tuberculosis, y de esta forma, dirigir la terapia. (13)

Jason y col (2007), realizaron un estudio caso control en pacientes con diagnóstico de TB en un Hospital rural en Kwazulu Natal, Sudáfrica. Se incluyeron todos los pacientes MDR y XDR que empezaron tratamiento entre 1 de junio de 2005 y 31 de agosto de 2006. Un total de 170 pacientes fueron incluidos: 52 TB MDR, 61 XDR y 57 no TB MDR. Se realizó un análisis bivariado y multivariado. Los predictores clínicos de TB MDR y TB XDR no difirieron significativamente, siendo los predictores clínicos más fuertes de tuberculosis resistente: el tratamiento de TB un año antes, hospitalización dentro de los 2 años anteriores y frotis de esputo positivo. (14)

Boonsarngsuk y col (2009) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar los factores de riesgo para Tuberculosis resistente y el desarrollo de una escala predictiva de resistencia. El estudio incluyó a 290 pacientes diagnosticados bacteriológicamente de Tuberculosis Pulmonar entre los años 2000 y 2006 en el Hospital Ramathibodi de Tailandia. Las características del paciente, hallazgos radiológicos y microbiológicos, así como la historia de enfermedad y tratamiento previo fueron incluidos en el análisis de factores predictivos de resistencia. La escala predictiva fue desarrollada usando las variables significativas identificadas de acuerdo a los coeficientes de regresión en el modelo final. Para la isoniacida, la extensión radiológica que muestra una enfermedad muy avanzada fue un factor independiente asociado con resistencia medicamentosa. Los factores asociados a resistencia a Rifampicina, fueron: recaída después de tratamiento previo dentro de los 6 meses e historia de tratamiento previo incompleto. El punto de corte mayor o igual a 3, en dicha escala, produjo el menor error para diferenciar a un paciente con la forma resistente de aquellos con la forma susceptible de TB. En conclusión, este estudio sugiere una escala predictiva para Tuberculosis resistente, ya sea resistencia a rifampicina o a isoniazida y proporciona una guía para la toma de decisiones del médico. (15).

Otu y col (2013), realizaron un estudio de cohorte, que incluyó a 100 pacientes con TB de 3 Instituciones de Salud en Calabar, Nigeria entre febrero de 2012 y abril del mismo año. Se obtuvo información demográfica como:

edad, sexo, peso, altura, ocupación, tratamiento previo, tabaquismo, alcoholismo y abuso de sustancias. El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo para la resistencia a drogas antituberculosas de primera línea. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a 3 variables: ser joven, abandono de tratamiento y presencia de lesiones cavitarias en la radiografía de tórax. El sexo, el alcoholismo y el uso de tabaco no estuvieron asociados significativamente a resistencia. (16)

En el Perú, se han realizado pocos estudios que abarquen este tema. Uno de los más representativos es el de Martínez y col (2010), quienes realizaron un estudio de cohorte prospectivo dentro de un ensayo clínico de fase 3 para evaluar las pruebas rápidas para TB – MDR. Se llevó a cabo en Lima desde mayo de 2004 a junio de 2005 en 37 centros de salud localizados en áreas pobres. Dicho estudio logró construir una escala predictiva, basado en un modelo de regresión logística, en la que resultaron estadísticamente significativas las siguientes variables: contacto TB MDR dentro de la familia, examen pulmonar anormal y patrón cavitario en las radiografías de tórax; estableciendo que la prevalencia de TB MDR incrementaba según la categoría de probabilidad clínica: baja (3.2%), intermedia (6,0%) y alta (41.8%). (11).

2. BASES TEÓRICAS

2.1 Historia

El problema de la resistencia a los fármacos antituberculosos no es un fenómeno nuevo, sino un proceso paralelo al desarrollo de la quimioterapia frente a la tuberculosis. La demostración clínica de desarrollo de resistencia a los fármacos antituberculosos fue descrita por los investigadores británicos del Medical Research Council en 1948 al poco tiempo de utilizar la estreptomina en monoterapia para el tratamiento de la tuberculosis; pero fue hasta 1994, cuando la OMS inicia junto con la Unión Internacional contra la Tuberculosis (IUATLD) el “Programa Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Fármacos Antituberculosos”, y es precisamente en la primera mitad de la década de los 90 cuando se describen las primeras epidemias de tuberculosis multirresistente en Estados Unidos y Europa, afectando mayoritariamente a pacientes infectados por VIH.

Los primeros datos globales sobre resistencia a los fármacos antituberculosos obtenidos por la OMS y la IUATLD se publicaron en el informe de 1997, el cual reflejó con claridad que los países con programas de tuberculosis más deficientes eran los más afectados por la multirresistencia, y es así, que hasta la actualidad, la OMS ha seguido emitiendo informes estadísticos y fomentando programas de prevención primaria, secundaria y terciaria sobre la TB-MDR. (17)

2.2 Definición

La Tuberculosis Multidrogorresistente (MDR) se define como la resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina. (18)

2.3 Clasificación

A. Resistencia primaria: O inicial, se produce cuando el paciente no tiene historia de tratamiento previo anti TB.

B. Resistencia secundaria: O adquirida cuando se ha recibido tratamiento por más de 1 mes. (19)

2.4 Mecanismos de resistencia

El M. tuberculosis tiene la peculiaridad de que, en presencia o no de medicamentos, va acumulando mutaciones espontáneas, lo que le permite generar cambios en los sitios de acción de los fármacos antituberculosos y de esta forma adquirir resistencia a los mismos. (20).

Existen tres mecanismos por los que el M. tuberculosis puede generar resistencia a los fármacos:

- Mecanismos de barrera que impidan la entrada del fármaco a la célula.
- Enzimas que inactiven los fármacos a nivel intracelular
- Modificando el blanco de acción del fármaco, donde se presentarían mutaciones puntuales en algún gen del microorganismo, siendo esta última la más comúnmente utilizada por este germen.

Estos mecanismos no son excluyentes entre sí, ya que algunas poblaciones bacterianas pueden combinar uno o varios mecanismos para generar resistencia. (21)

Los bacilos *Mycobacterium* desarrollan mutaciones espontáneas en genes específicos. Tras la exposición a un tratamiento farmacológico mal administrado estos mutantes son seleccionados y pasan a constituirse como la población microbiana predominante, generando fracaso clínico (21).

La «isoniacida» es un potente fármaco antituberculoso bactericida. Actúa específicamente contra bacilos en fase de replicación activa. Su mecanismo de acción no se conoce totalmente, pero se sugiere que la isoniacida se transforma en su principio activo gracias a la enzima catalasa peroxidasa, la cual inhibe la síntesis de ácido micólico de la pared bacteriana, lo que permite que el bacilo sea susceptible a la acción de radicales de oxígeno reactivo y a otros elementos externos de respuesta del huésped. El gen *katG* codifica la enzima catalasa-peroxidasa. La presencia de mutaciones

o deleciones en este gen se ha relacionado con el 60% de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniacida. Una segunda causa de resistencia a isoniacida se debe a mutaciones que afectan al gen *inhA* o a su regulador, el cual codifica la proteína *inhA*, responsable de la producción de ácidos grasos. (21)

La rifampicina tiene una fuerte actividad bactericida, sin embargo, su inadecuada administración ha generado un incremento considerable en cepas resistentes. La rifampicina se une a la ARN polimerasa del bacilo e interfiere con el proceso de replicación y síntesis de ácido nucleico. La ARN polimerasa es un complejo oligomérico compuesto por cuatro subunidades: α , β , β' y σ ; codificadas por los genes *rpoA*, *rpoB*, *rpoC* y *rpoD*, respectivamente. (22) Se conocen 2 mecanismos de resistencia para este fármaco: el primero por mutación del gen *rpoB* lo que genera una disminución en la afinidad por el antibiótico en la subunidad beta del ARN bacteriano; el segundo, por disminución de la permeabilidad del fármaco en la membrana de la micobacteria. (21).

2.5 Epidemiología

La tuberculosis es una enfermedad de alta prevalencia, morbilidad y mortalidad en el mundo y en nuestro país. En 1993, la Organización Mundial

de la Salud la declaró una emergencia mundial, dada la aparición de las cepas farmacorresistentes. (22)

Es importante reconocer los factores individuales y grupales responsables de la distribución global heterogénea de la tuberculosis resistente, para de este modo identificar las poblaciones con más alto riesgo y ser capaces de desarrollar las estrategias de control más adecuadas. (23).

En el Perú, los factores de riesgo para definir un caso como probable de TB MDR son: (18)

- Pacientes con fracaso a esquema de primera línea.
- Contacto a un caso confirmado de TB MDR.
- Baciloscopía positiva al segundo mes de tratamiento con medicamentos de primera línea, asociado a deterioro clínico - radiológico.
- Recaída dentro de los 6 meses de haber sido dado de alta de un esquema con medicamentos de primera línea (sin pruebas de sensibilidad).
- Recaída luego de tratamiento para TB MDR probable o confirmada.
- Residir en prisiones, albergues, etc.
- Historia de tratamientos múltiples (mayor de 2 episodios previos).

- Historia de tratamiento irregular, abandono o no supervisado.
- Contacto con una persona que falleció por TB.
- Co – morbilidades: VIH, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, tratamiento inmunosupresor.
- Trabajadores y estudiantes de salud.

2.6 Características clínicas

Los síntomas y signos clínicos de la TB MDR son los mismos que para la tuberculosis sensible a los medicamentos: (24)

Los síntomas son: (25)

- Tos persistente por dos o más semanas
- Fiebre por más de dos semanas
- Sudoración nocturna
- Inexplicable pérdida de peso (más de 1.5 kg en un mes)

La presentación más común viene a ser tos productiva, acompañada de fiebre y sudoración nocturna; sin embargo, no todos los pacientes con tuberculosis pulmonar presentarán tos, por lo tanto se requiere un alto índice de sospecha principalmente en pacientes VIH positivo. Síntomas menos frecuentes son el dolor de pecho, disnea o sibilancias localizadas.

Los signos son:

- Fiebre - La temperatura corporal podría ser alta o irregular
- Aparato cardiorrespiratorio - puede no haber signos anormales, si lo hay, los más frecuentes son: crépitos en los vértices pulmonares más sibilancias localizadas; matidez en bases pulmonares si hay derrame pleural y en la enfermedad crónica que puede haber fibrosis extensa.

Aunque no existe un patrón clínico característico de la enfermedad multirresistente, algunos datos se han señalado con mayor frecuencia. Las características clínicas identificadas en estos estudios fueron pérdida de peso, sudoración nocturna, hemoptisis, tos productiva y fiebre persistente al tratamiento de primera línea (11).

Así, en pacientes no VIH puede producirse una enfermedad de curso subagudo, con pérdida de peso importante e insuficiencia respiratoria. En pacientes infectados por el VIH, en los cuales se describieron inicialmente tasas de mortalidad del 70%-90%, el curso de la enfermedad suele ser mucho más agudo. Se ha descrito como marcador de multirresistencia la persistencia de la fiebre tras dos semanas de tratamiento estándar. (26).

2.7 Características radiológicas

Las manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar son dependientes de factores del huésped, incluyendo la exposición previa, la edad y su estado inmune; y pueden ser divididas en TB primaria y posprimaria, siendo en determinadas oportunidades, difícil la diferenciación entre ambas:

-Primaria: se manifiesta con afectación parenquimatosa, linfadenopatías, derrame pleural o enfermedad miliar.

-Posprimaria: el hallazgo radiológico más precoz son los nodulillos y las lesiones ramificadas centrolobulillares, que aumentan de tamaño y confluyen para dar consolidaciones parcheadas, mal definidas. La presencia de cavitaciones es muy característica de enfermedad activa. (27)

En pacientes con TB MDR sin historia de tratamientos previos lo más frecuente es encontrar hallazgos radiológicos de la TB primaria como lo son las adenopatías, consolidación no cavitada y el derrame pleural. En cambio en pacientes con TB MDR con historia previa de quimioterapia encontraremos un patrón radiológico más cercano a la TB postprimaria como lo son las consolidaciones cavitadas.

Al encontrar en la prueba de imagen múltiples cavidades y hallazgos que indican cronicidad, tales como bronquiectasias y granulomas calcificados,

hacen sospechar en TB MDR; sin embargo otros estudios han señalado mayor frecuencia de adenopatías hiliares o mediastínicas (28)

2.8 Características de laboratorio

Los exámenes de esputo periódicos son cruciales para evaluar adecuadamente la respuesta al tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar. La falta de negativización del cultivo de esputo después de 2 meses de tratamiento contra la tuberculosis es un marcador fiable para predecir recaída después de la finalización del tratamiento. Así mismo, un retraso en la conversión se asocia con el riesgo de adquirir resistencia a los medicamentos. Es interesante el hecho de que entre los pacientes con TB resistente, los que tienen una conversión negativa anticipada muestran mejores resultados en el tratamiento que los pacientes con retraso en la conversión del cultivo.

En el estudio de Kim et al. (2015), se encontró que a mayor cantidad de drogas a las que el *M. tuberculosis* era resistente, más lenta fue la negativización del cultivo, probablemente a causa de la menor efectividad de los medicamentos antituberculosos de segunda línea. El efecto de la resistencia en la conversión fue más evidente a las 8 semanas, y menos evidente a las 4 y 12 semanas de tratamiento. (29) Mohd (2015), encontró

asociación significativa con la positividad de la baciloscopía al segundo y sexto mes de tratamiento; aquellos con baciloscopía positiva en el segundo mes del tratamiento tenían siete veces más probabilidades de desarrollar TB MDR en comparación con los que tenían frotis de esputo negativos; y aquellos con baciloscopía positiva en el sexto mes de tratamiento, tenían 18 veces más probabilidades de desarrollar TB MDR, en comparación con los que tenían frotis de esputo negativos. (30)

En el Perú, la ausencia de conversión bacteriológica de la baciloscopía al segundo mes de tratamiento en un paciente adherente que recibe un tratamiento apropiado se considera factor de riesgo para TB MDR. (18) Otros datos de laboratorio han sido objeto de estudio, sin embargo no se ha encontrado hasta ahora una relación estadísticamente significativa.

2.9 Diagnóstico

El diagnóstico de TB MDR tiene dos fases: sospecha y confirmación. Actualmente, no existe una presentación clínica o radiográfica característica, por ello, la sospecha se establece por la identificación de factores de riesgo, mientras que la confirmación se hace mediante cultivo y pruebas de sensibilidad.

La TB pulmonar MDR se debe sospechar ante cualquier condición clínica, epidemiológica o bacteriológica que determine un mayor riesgo de tener o desarrollar dicha resistencia. La estrategia de los Programas de control de la TB es:

-Evaluación clínica completa: historia clínica detallada y examen físico cuidadoso. En el paciente en tratamiento o con tratamiento previos, es necesario definir con precisión la evolución bacteriológica y la evolución clínica con el tratamiento.

-Determinar los factores de riesgo.

Se debe confirmar el diagnóstico de resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos mediante pruebas bacteriológicas estandarizadas y validadas. Se suele solicitar ante un grado razonable de sospecha lo siguiente: Baciloscopía, cultivo, y pruebas de sensibilidad (26).

Durante los últimos años, gracias a la identificación de los mecanismos moleculares de resistencia y al desarrollo de nuevas técnicas en biología molecular, han aparecido nuevos métodos diagnósticos basados en el cultivo de *Mycobacterium* en medio líquido, que tienen como ventaja la reducción de los tiempos diagnósticos, alta especificidad y economía a comparación de los métodos convencionales. (20)

A. Pruebas de sensibilidad directa:

Las pruebas de sensibilidad directas pueden ser fenotípicas o genotípicas. Las primeras, tienen el inconveniente de que requieren el crecimiento del M. tuberculosis en medios de cultivo (cultivo líquido para la prueba MODS, por ejemplo). Mientras que, las pruebas de sensibilidad genotípicas no requieren el cultivo previo y proporcionan resultados más rápidos, por ejemplo, las pruebas moleculares, que se basan en la detección de las mutaciones del bacilo que causan resistencia utilizando técnicas de amplificación genética pueden aportar un resultado en 24-48 horas. Entre estas destaca la técnica de GeneXpert, que puede detectar resistencia a la rifampicina en 2 horas y el GenoType, que puede detectar resistencia a isoniacida y rifampicina en 48 horas.

La principal desventaja de ambas es la necesidad de un laboratorio de biología molecular y de una carga bacilar mayor, por lo que se debe utilizar en caso de baciloscopía positiva. (31)

- Prueba MODS (Microscopic observation Drug Susceptibility)

Su nombre deriva de sus siglas en inglés, las cuales significan Ensayo de Susceptibilidad a Fármacos mediante Observación Microscópica. Este

método fue desarrollado por Luz Caviedes y Robert Gilman en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en el año 2000, mientras realizaban un trabajo acerca de indicadores de reducción colorimétrica. (32)

Es una prueba fenotípica directa, basada en el cultivo en medio líquido de muestras de esputo directamente, con la finalidad de detectar el *Mycobacterium tuberculosis* y evaluar la susceptibilidad de éste frente a isoniacida y rifampicina (antituberculosos de primera línea). (33)

La prueba MODS está dirigida particularmente a los países en vías de desarrollo, ya que brindan una adecuada sensibilidad y especificidad a un precio menor de 2 \$ (13). En el Perú, según los datos proporcionados por el Laboratorio de Mycobacterias del INS, la DIRESA Callao y la DISA Lima Ciudad, el costo unitario estimado en soles para la prueba MODS es de 14.83 soles, costo que incluye los recursos humanos, equipos, infraestructura e insumos. (34)

En conclusión, las mayores ventajas de este método son: la sencillez de la técnica, su adecuada sensibilidad, la especificidad que da el crecimiento característico de *M. tuberculosis*, la posibilidad de evaluar la susceptibilidad del *Mycobacterium tuberculosis* frente a drogas en un corto tiempo (etapa temprana) y el bajo costo de los reactivos. (33)

La prueba está indicada para la detección de resistencia a isoniacida y rifampicina en pacientes con TB pulmonar, ya sea con frotis positivo o negativo. (18).

- **Prueba Nitrato Reductasa (Griess)**

Este método fue desarrollado por Golyshevskaja, et al. en 1996. (35). Es una prueba fenotípica directa, que se realiza a partir de muestras de esputo con baciloscopía positiva (una cruz o más). Detecta resistencia a isoniacida y rifampicina. (18).

Este método se fundamenta en la actividad de la enzima nitrato reductasa de la bacteria, la cual reduce los nitratos a nitritos en cultivos de crecimiento activo de *M. tuberculosis*, lo que da lugar a la aparición de un color rojo grosella al utilizar el reactivo de Griess. (36)

Presenta una buena sensibilidad y especificidad (>90 %) al compararla con la prueba de proporciones múltiples (prueba de referencia). (35). Otros estudios reportan una sensibilidad del 97% y especificidad de 98%. (37).

No es una prueba costosa. En el Perú, según los datos proporcionados por el Laboratorio de Mycobacterias del INS, la DIRESA Callao y la DISA Lima

Ciudad, el costo unitario estimado en soles para la prueba MODS es de 15.05, costo que incluye los recursos humanos, equipos, infraestructura e insumos. (34, 35)

Sus principales ventajas son: su sencillez, bajo costo y la rapidez para visualizar el crecimiento. Por otra parte, tiene desventajas que se asocian a la ausencia de la enzima nitrato reductasa en algunas cepas de *M. tuberculosis* (en menos de 1 %). No es útil en caso de *Mycobacterium bovis*, ya que esta especie es negativa para el nitrato. Además, pueden haber resultados falsos positivos debido a que algunas especies de micobacterias no tuberculosas producen la enzima nitrato reductasa. (35)

Esta prueba es realizada en Laboratorios de Referencia validados por el INS. Los resultados se obtienen entre 14 a 28 días desde el inicio de la prueba. (18).

- **Método de las proporciones BACTEC**

Este método, descrito por Canneti y Groset, consiste en medir la proporción de colonias que crecen en medios con concentraciones críticas de antibióticos y compararlos con el crecimiento de colonias en un medio sin antibiótico. El sistema automatizado BACTEC consiste en el sembrado de los

bacilos previamente cultivados en un medio líquido Middlebrook, rico en ácido palmítico con carbono 14. El C14 es un isótopo radioactivo natural que emite radiaciones beta, de tal forma que cuando las micobacterias metabolizan el ácido palmítico liberan al medio ambiente CO₂ marcado con C14. Este CO₂ es aspirado y llevado a una cámara de ionización, en donde se transforma en una corriente eléctrica que se cuantifica y es proporcional a la cantidad de bacilos que se encuentran en crecimiento, es decir la señal eléctrica se expresa como «índice de crecimiento».

Este método tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90%. Sin embargo, presenta inconvenientes como el generar desperdicios radioactivos, su elevado costo (en equipo y reactivos) y la necesidad de personal altamente capacitado. Así mismo, tiene una desventaja importante que es el tiempo requerido para el diagnóstico, ya que requiere un mínimo de 3–4 semanas para el cultivo y una semana más para obtener resultados de farmacoresistencia. (21)

- **Prueba molecular de sondas de ADN**

Es una prueba molecular que identifica el complejo M. tuberculosis y detecta mutaciones asociadas a resistencia a isoniacida y rifampicina, a partir de una muestra de esputo con baciloscopía o cultivo positivos. Los resultados

están disponibles en 72 horas desde la recepción de la muestra en el laboratorio. (18)

Dentro de este grupo, se encuentra la prueba denominada GeneXpert, que consiste en una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, que es capaz de detectar la presencia de ADN de *M. tuberculosis* y, a la vez, identificar cambios en el ADN que pueden provocar resistencia a la rifampicina, cuyo resultado se obtiene tempranamente, porque en 2 a 2.5 horas aporta un diagnóstico de certeza de TB y de resistencia a la rifampicina. (31)

La sensibilidad de la prueba casi llega al 90%, siendo de 98% en pacientes con baciloscopía positiva, y de aproximadamente 70% en caso de baciloscopía negativa. También hay que tener en cuenta que si un paciente tiene un GeneXpert con resistencia a la rifampicina, se le deba tratar como TB MDR, pues la resistencia a este fármaco va asociada a resistencia a la isoniacida en más de un 95% de los casos. (31, 38 y 39)

Su principal inconveniente es su elevado costo. En el Perú, según los datos proporcionados por el Laboratorio de Mycobacterias del INS, la DIRESA Callao y la DISA Lima Ciudad, el costo unitario estimado en soles para la

prueba MODS es de 176.41, costo que incluye los recursos humanos, equipos, infraestructura e insumos. (34)

B. Pruebas de Sensibilidad Indirectas:

- **Método de las proporciones en agar en placa (APP) para medicamentos de primera y segunda línea.**

Esta prueba es realizada por el Laboratorio de Micobacterias del INS a partir de cultivos positivos de micobacterias. Esta indicado en: Paciente con PS rápida o convencional de primera línea que indique resistencia a isoniacida, a rifampicina o a ambos medicamentos (TB MDR) antes o durante el tratamiento y paciente con diagnóstico de TB resistente en tratamiento con medicamentos de segunda línea y con inadecuada evolución clínica y bacteriológica (para evaluar amplificación de resistencia). (18)

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

El propósito de este método es aislar y semicuantificar el crecimiento de *M. tuberculosis* en medio Lowenstein Jensen. Existen muchos medios sólidos disponibles para el cultivo de micobacterias, pero no existe un consenso general acerca de cuál medio es el mejor para el aislamiento.

Las ventajas de los medios sólidos a base de huevo, tales como el Lowenstein Jensen, son: su preparación fácil y económica, su asociación con tasas de contaminación inferiores y la posibilidad de observación de colonias características del *M. tuberculosis*. Las desventajas que presenta son que al contaminarse afecta la superficie total de medio y el hecho de que las pruebas de sensibilidad son más difíciles de efectuar, debido a que algunos medicamentos se alteran por su interacción con ciertos componentes del huevo. (40)

Está indicada a partir de cultivos de micobacterias positivas de casos de TB extrapulmonar y en los casos de TB pulmonar frotis negativo cultivo positivo, donde no se disponga de la prueba MODS o la prueba molecular a partir del cultivo por sondas de ADN. (18)

3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

3.1 Caso de tuberculosis pulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o prueba molecular).

3.2 TB sensible: Sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea por pruebas de sensibilidad convencional.

3.3 TB monorresistente: Caso en el que se demuestra, a través de una Prueba de Sensibilidad (PS) convencional, resistencia solamente a un medicamento anti-tuberculosis.

3.4 TB multidrogorresistente (TB MDR): Resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales.

3.5 TB extensamente resistente (TB XDR): Resistencia simultánea a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales.

3.6 TB polirresistente: Caso en el que se demuestra, a través de una PS convencional, resistencia a más de un medicamento anti-tuberculosis sin cumplir criterio de TB MDR.

3.7 Recaída: Paciente que presenta otro episodio de TB diagnosticado después de haber sido dado de alta como curado o como tratamiento terminado.

3.8 Fracaso: Paciente con baciloscopía o cultivo de esputo positivo a partir del cuarto mes de tratamiento.

3.9 Curado: Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con baciloscopía de esputo negativa en el último mes de tratamiento.

3.10 Irregularidad al tratamiento: No ingesta de 3 dosis programadas continuas o alternadas durante la primera fase del tratamiento o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento de esquemas para TB sensible.

3.11 Prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos anti tuberculosis: Son ensayos *in vitro* que sirven para detectar la resistencia a medicamentos antituberculosis.

3.12 Predictor: Factor cuya presencia en un momento dado se asocia a la aparición posterior de un fenómeno o patología.

3.13 Cultivo: prueba para ver si existen bacterias de tuberculosis en el esputo y otros fluidos del cuerpo.

3.14 Baciloscopía: Prueba diagnóstica que se utiliza para detectar la presencia de bacilos en una muestra determinada.

3.15 Patrón radiográfico: Hallazgos patológicos pulmonares en radiografía de tórax.

3.16 Cavidad: Espacio lleno de gas en el pulmón donde la bacteria ha destruido el tejido que se encuentra a su alrededor.

3.17 Método DOTS: sistema eficaz de suministro y gestión de los medicamentos; y un sistema de seguimiento, evaluación y cuantificación de los efectos.

III. MARCO METODOLÓGICO

1. Hipótesis

1.1 Hipótesis General

La fiebre persistente, el patrón radiográfico cavitario y la baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento predicen Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

1.2 Hipótesis específicas

- La fiebre persistente predice Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.
- El patrón radiográfico cavitario predice Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital

Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

- La baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento predice Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

2. Formulación del problema

a. Problema principal:

¿La fiebre persistente, el patrón radiográfico cavitario y la baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento son predictores de TB MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015?

2.2 Problemas específicos:

- ¿La fiebre persistente es predictor de TB – MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015?
- ¿El patrón radiográfico cavitario es predictor de TB – MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015?
- ¿La baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento es predictor de TB – MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015?

3. Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Categoría	Indicador	Fuente	Ítems
Tuberculosis Multidrogorresistente (MDR)	Enfermedad infecciosa, provocada por el bacilo M. tuberculosis con resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales y/o rápidas	Tuberculosis pulmonar que presenta resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales y/o rápidas	DEPENDIENTE Cualitativa	Nominal	Sí No	Registro en el Programa de Control de Tuberculosis con el diagnóstico de TB MDR por pruebas convencionales y/o rápidas	Historia clínica	¿Cuál es el resultado de las pruebas de sensibilidad del paciente?
Fiebre persistente	Aumento de la temperatura corporal por encima de valores normales que no remite con determinado tratamiento	Temperatura axilar >38 °C registrada a las ≥ 2 semanas del inicio de terapia con HREZ	INDEPENDIENTE Cualitativa	Nominal	Sí No	Temperatura >38°C registrada a las ≥ 2 semanas del inicio de terapia con REZ	Historia clínica	¿Persistió la fiebre después de 2 semanas del inicio del tratamiento HREZ?
Patrón radiográfico cavitario	Pérdida de parénquima pulmonar reemplazado por contenido aéreo	Presencia de cavitaciones en la radiografía de tórax anteroposterior	INDEPENDIENTE Cualitativa	Nominal	Sí No	Presencia de cavitaciones en la radiografía de tórax anteroposterior	Historia clínica	¿Cuál es el patrón radiográfico de la radiografía de tórax? ¿Cuál es el número de cavitaciones observadas en la radiografía?

Baciloscopia positiva al primer mes de tratamiento	Prueba que se utiliza para detectar la presencia de bacilos en una muestra determinada	Positividad de la baciloscopia al primer mes de tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea	INDEPENDIENTE Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo	Positividad de la baciloscopia al primer mes de tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea	Historia clínica	¿Cuál es el resultado de la baciloscopia al primer mes de tratamiento?
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Años cumplidos según documento nacional de identidad	INTERVINIENTE Cuantitativa	Razón	-	Años cumplidos según documento nacional de identidad	Historia clínica	¿Cuál es la edad del paciente?
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo.	Sexo que se muestra en documento nacional de identidad	INTERVINIENTE Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Fenotipo que se muestra en documento nacional de identidad	Historia clínica	¿Cuál es el género del paciente?
Diabetes mellitus	Conjunto de trastornos metabólicos, que comparten la característica común de presentar concentraciones elevadas de glucosa	Paciente que cumple criterios diagnósticos de la ADA para diabetes mellitus, o en tratamiento.	INTERVINIENTE Cualitativa	Nominal	Sí No	Registro de Diabetes Mellitus en la Historia Clínica	Historia clínica	¿El paciente tiene Diabetes Mellitus? ¿Está recibiendo tratamiento para Diabetes Mellitus?

VIH/SIDA	Síndrome infeccioso causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Paciente que cumple criterios diagnósticos del MINSA para SIDA, o en tratamiento	INTERVINIENTE Cualitativa	Nominal	VIH (+) VIH (-)	Registro de VIH en la Historia Clínica	Historia clínica	¿Tiene diagnóstico de VIH - SIDA?
Alcoholismo	Padecimiento que genera necesidad de ingerir alcohol, creando una dependencia física del mismo	Paciente que cumple criterios DSM-IV para el abuso de alcohol, o en tratamiento	INTERVINIENTE Cualitativa	Nominal	Sí No	Registro de Alcoholismo en la Historia Clínica	Historia clínica	¿El paciente sufre de alcoholismo?
Tabaquismo	Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas y posibilidades	Paciente que cumple criterios diagnósticos de la DSM-IV para el Trastorno por dependencia a Nicotina	INTERVINIENTE Cualitativa	Nominal	Sí No	Registro de Tabaquismo en la Historia Clínica	Historia clínica	¿Existe antecedente de tabaquismo según la historia clínica?
Uso de drogas	Enfermedad que consiste en la dependencia de sustancias que afectan el sistema nervioso central y las funciones cerebrales	Paciente que cumple criterios diagnósticos de la DSM-IV para la adicción a las drogas, o en tratamiento	INTERVINIENTE Cualitativa	Nominal	Sí No	Registro de abuso de drogas en la Historia Clínica	Historia clínica	¿El paciente consume drogas?
Contacto con caso de TB MDR	Contacto con TBMDR, que pueda permitir la transmisión	Contacto con paciente diagnosticado de TB MDR	INTERVINIENTE Cualitativa	Nominal	Sí No	Registro de contacto con caso de TB MDR	Historia clínica	¿Ha tenido contacto con caso de TB MDR?

Adherencia al tratamiento anti-TB	Grado de seguimiento por parte del paciente de instrucciones médicas que incluyen tratamiento farmacológico complejo.	Condición de "Irregularidad al tratamiento" (pérdida de 3 dosis en la fase inicial o 5 dosis durante todo el tratamiento de TB sensible) en la tarjeta de administración de tratamiento.	INTERVINIENTE Cualitativa	Nominal	Regular Irregular	Registro de pérdida de 3 dosis en la fase inicial o 5 dosis durante todo el tratamiento de TB sensible.	Historia clínica	¿El paciente ha tenido un tratamiento irregular?
-----------------------------------	---	--	------------------------------	---------	----------------------	---	------------------	--

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Determinar que la fiebre persistente, el patrón radiográfico cavitario y la baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento son predictores de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

4.2 Objetivos específicos

- Cuantificar el número de pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.
- Precisar que la fiebre persistente es predictor de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el

Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

- Establecer que el patrón radiográfico cavitario es predictor de TB MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.
- Comprobar que la baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento es predictor de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco, el Hospital Es Salud II - Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

5. Población y método:

5.1 Tipo de estudio

Observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, caso – control.

5.2 Población

Pacientes con Tuberculosis Pulmonar de los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco (C. S Aparicio Pomares y C.S Las Moras), Hospital II Es Salud Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de 2015. N = 200

Caso.- Paciente diagnosticado con Tuberculosis MDR por pruebas rápidas y/o convencionales entre enero del 2010 a diciembre del 2015 de los establecimientos de salud dependientes de la Micro Red Huánuco, el Hospital Essalud II Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán

Control.- Paciente diagnosticado con Tuberculosis Sensible por pruebas rápidas y/o convencionales, o que esté recibiendo tratamiento antituberculoso de primera línea, entre enero del 2010 a diciembre del 2015 de los establecimientos de salud dependientes de la Micro Red Huánuco, el Hospital Essalud II Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán.

5.3 Muestra

Se utilizó el programa Epidat 3.1 para el cálculo de tamaño de muestra, con nivel de confianza del 95% para muestras independientes, obteniendo un número estimado de 37 casos y 111 controles (3 controles por cada caso).

5.4 Criterios de inclusión

- Pacientes TB – MDR con prueba de sensibilidad confirmatoria (pruebas rápidas y/o convencionales).
- Pacientes TB – MDR a *Mycobacterium tuberculosis*
- Pacientes TB – MDR que pertenecen a la Región Huánuco.

5.5 Criterios de exclusión

- Pacientes TB – MDR a otras especies de *Mycobacterium*.
- Paciente con TB – MDR extrapulmonar.
- Pacientes TB – MDR que no pertenecen a la Región Huánuco
- Historia clínica incompleta.
- Paciente con diagnóstico de monorresistencia a isoniacida o rifampicina.

- Paciente con TB – MDR que cursen con otra infección activa demostrada clínicamente o por resultados de laboratorio, según datos registrados en historia clínica.

6. Ética

El estudio sigue los principios fundamentales de respeto a la dignidad de la persona, justicia y beneficencia. No se utilizó consentimiento informado debido a que la información se obtuvo de la base de datos de historias clínicas y centros de salud de la DIRESA Huánuco.

En esta investigación se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de TB sensible y MDR, además el procesamiento de datos se realizó en forma objetiva y veraz, respetando la información contenida en dichas historias clínicas proporcionadas por el jefe del archivo. De igual modo se protegió la identidad de los pacientes, los datos obtenidos fueron confidenciales, respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki de las Asociación Médica Mundial.

Así mismo, siguiendo los preceptos del código de Nuremberg y con Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud Ley 29414, no viene a lugar la necesidad de un consentimiento informado,

por la manera de obtención de datos que ya fue descrita, además considerando que no se trata de una investigación experimental y que la identidad de los participantes no será develada, siguiendo la ley de protección de los datos personales.

De igual manera, debido a que es una investigación llevada a cabo en un grupo de personas pertenecientes a un programa de salud específico (Programa de Control de Tuberculosis), se pidió la autorización legal de la autoridad máxima de cada nosocomio correspondiente, cumpliendo así con La Declaración de Bioética y DD. HH. UNESCO 2005.

Por ser un estudio observacional, no existen daños potenciales para el paciente (categoría I de dicha declaración), así como no hay un beneficio directo para ellos, pero si habrá un beneficio a futuro para disminuir la morbimortalidad de esta enfermedad en los usuarios de los establecimientos de salud de la región Huánuco.

7. Técnica, procedimiento y recolección de datos

7.1 Técnica e instrumento

Los datos fueron obtenidos mediante un cuestionario autoadministrado que fue validado mediante la revisión de expertos (ver anexo), aplicado por recopiladores de datos previamente entrenados para la revisión de las historias clínicas pertenecientes a pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y multidrogorresistente del HRHV, Hospital II Essalud – Huánuco, C.S. Aparicio Pomares y C.S Las Moras de enero del 2010 a diciembre del 2015.

7.2 Procedimiento

El presente trabajo se realizó en los Programas de Control de Tuberculosis (PCT) de cada uno de los Centros de Salud mencionados, después del siguiente proceso:

- Aprobación del Proyecto de Investigación por el Comité de Ética y de Investigación del Hospital II Essalud – Huánuco.
- Presentación y aprobación de solicitud para revisión de historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar, por la unidad de epidemiología del HRHV, C.S. Aparicio Pomares y C.S. Las Moras.

- Programación de fechas para la revisión de historias clínicas para la prueba piloto y la base de datos en general, por los recopiladores de datos designados, previa capacitación.
- Revisión sistemática y programada de historias clínicas tomando en cuenta criterios de inclusión y exclusión, siendo registradas posteriormente en la ficha de recolección de datos.
- Para la variable fiebre persistente se utilizó el registro cuantitativo de las funciones vitales en la historia clínica, a cargo de la licenciada de PCT.
- Para la variable patrón radiográfico se utilizó el registro gráfico y textual en la historia clínica, a cargo del médico Infectólogo y/o Neumólogo de PCT.
- Para la variable baciloscopia se utilizó el registro en la historia clínica, a cargo de la licenciada de PCT.

8. Procesamiento y análisis de datos

Luego de la revisión de historias clínicas y la aplicación de las fichas de recolección de datos, se procedió a tabular y codificar la información obtenida usando el programa Microsoft Excel 2010.

Las variables del estudio fueron procesadas de manera individual y los datos se presentaron en tablas específicas para cada tipo de características definida.

Al finalizar la etapa de recolección, tabulación y procesamiento de datos, se realizó el análisis bivariado y multivariado correspondiente por tratarse de un estudio de casos y controles, usando el software SPSS 15.0 y el programa Epidat 3.1.

IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Resultados

El número total de casos de Tuberculosis Pulmonar, registrados entre los años 2010 a 2015, de los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro Red Huánuco, el Hospital Es Salud II y el HRHVM fue de 200 pacientes, de los cuales el 18,5 % se diagnosticó con TB MDR, mediante pruebas rápidas y/o convencionales.

Características socio – demográficas de los pacientes

La media de edad de los casos fue de $33,12 \pm 11,66$ años, y para los controles de $29,82 \pm 16,69$ años, es decir la mayoría de pacientes fueron adultos jóvenes, pertenecientes a la población económicamente activa (PEA). No estableciéndose asociación estadísticamente significativa entre la edad y la TB MDR.

El porcentaje de pacientes del sexo masculino con Tuberculosis Pulmonar, tanto MDR como sensible (62,17% y 56,76% respectivamente), fue mayor que el del sexo femenino (37,83% y 43,24% respectivamente), pero no se encontró asociación estadísticamente significativa.

La mayoría de pacientes fueron solteros y con nivel educativo secundario, tanto en el grupo de casos (88,2 % y 52,94% respectivamente), como en el de controles (79,8% y 59,62% respectivamente). Respecto a la ocupación, el número de pacientes no profesionales de Salud fue mayor (un 64,7% en los casos y 52,9% en los controles). La TB MDR encontró asociación significativa con el estado civil y la profesión en el análisis bivariado, descartando dicha asociación en el análisis multivariado.

La asociación entre la TB MDR y el uso de alcohol resultó estadísticamente significativa en el análisis bivariado, caso contrario al análisis multivariado, donde se niega dicha asociación. Se evidencia la baja frecuencia del uso de tabaco y uso de drogas entre casos y controles, no resultando estadísticamente significativo como factor de riesgo para TB MDR.

Características clínicas, radiológicas y de laboratorio de los pacientes

Referente a las comorbilidades estudiadas, no se encontró ningún paciente seropositivo para VIH; mientras que la Diabetes Mellitus se presentó en sólo el 0,9% de los pacientes con TB sensible, y en el 8,1% de los pacientes con TB MDR; a pesar de la baja frecuencia de dicha enfermedad, se estableció una asociación estadísticamente significativa (p de 0,004) según el análisis bivariado, sin embargo no resultó siendo un factor predictor en el análisis multivariado.

La evaluación de la relación de TB MDR con el contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar sensible fue de sólo un 1% y de 0% con pacientes TB MDR, no encontrándose asociación alguna.

Se encontró que la regularidad del tratamiento de pacientes con TB sensible es un factor protector para TB MDR (p 0,0125, OR 0,1; IC 0,04-0,4 al 95%) en el análisis bivariado.

En cuanto a las características clínicas, se halló que la fiebre al momento del diagnóstico se presentó en el 29,73% de pacientes TB MDR, persistiendo por 2 semanas o más en el 9,0% de estos; mientras que, en el caso de los pacientes con TB sensible, del 6,3% que tuvo fiebre al diagnóstico sólo el 1,35% continuó con fiebre a las dos semanas; dichos resultados mostraron una relación significativa para la fiebre al diagnóstico y la fiebre persistente > a 2 semanas, y la TB MDR (p0,018, OR52,1; IC 1,9-1392,4 al 95%). Otra característica clínica que se evaluó fue la tos productiva al diagnóstico, la cual fue más frecuente en pacientes con TB-MDR (83,78%), que en TB sensible (43,24%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado (p 0,000; OR 6,8; IC 2,61 a 17,56 al 95%); de igual manera sucedió con la presencia de crépitos al diagnóstico de tuberculosis pulmonar, los cuales se presentaron en el 29,7% de pacientes TB MDR y en el 8.1% de pacientes con tuberculosis sensible, obteniéndose una relación estadísticamente significativa en el análisis bivariado (p 0,0023; OR

4,79; IC 1,8-12,8 al 95%), siendo confirmado como factor predictor en el análisis multivariado (p 0,025; OR 8,6; IC 1,3-56).

Los patrones radiográficos más frecuentes al diagnóstico de pacientes con TB MDR fueron el patrón cavitario (52,9%) y el alveolar (21,62%), a diferencia de los pacientes con tuberculosis sensible, en quienes se evidenció el predominio del patrón alveolar (72,1%); tras la re categorización, se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el patrón radiográfico cavitario y la TB MDR (p 0,000; OR 11,06; IC 4,6 - 26,5).

La baciloscopia positiva al primer mes de tratamiento se presentó en el 52,94% de pacientes con TB MDR y en el 7,69% de los pacientes con TB sensible; del total de pacientes con TB MDR, el 75,68% tuvo baciloscopia positiva al diagnóstico, esta positividad persistió en el 52,94% de pacientes; mientras que, en los pacientes con TB sensible casi la totalidad tuvo frotis positivo al diagnóstico (91,35%), pero dicha positividad sólo persistió en el 7,69%, resultando esta notoria diferencia en un asociación estadísticamente significativa para la baciloscopia positiva al primer mes de tratamiento y la TB MDR (p 0,000; OR 13,5; IC 4,1-44,6 al 95%) en el análisis bivariado y multivariado.

2. Discusión

El departamento de Huánuco se encuentra ubicado a nivel de la zona centro oriental del Perú, se encuentra políticamente constituido por 11 provincias: Huánuco, Puerto Inca, Leoncio Prado, Marañón, Huamalíes, Pachitea, Lauricocha, Huacaybamba, Ambo, Dos de Mayo y Yarowilca. El presente estudio se realizó en el distrito de Huánuco (Microred – Huánuco), perteneciente a la provincia del mismo nombre (Red Huánuco), que abarca el Hospital Regional Hermilio Valdizán, Hospital II Essalud – Huánuco, C.S. Aparicio Pomares, y C.S. Las Moras (41).

El distrito de Huánuco cuenta con diversos factores que podrían estar implicados en el desarrollo de TB-MDR, comenzando por pertenecer al segundo departamento más pobre del Perú, que cuenta con 30% de personas en extrema pobreza, lo que se ve reflejado en las malas condiciones de saneamiento y educación sanitaria; además de contar con características culturales y sociales, que favorecerían la transmisión de enfermedades infecciosas, tales como la tuberculosis. (42)

Es así que se realizó un estudio longitudinal de casos y controles, basado en revisión de historias clínicas de los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro Red Huánuco, el Hospital Essalud II Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán, entre enero de 2010 y diciembre de

2015. Encontrando un 90% de historias clínicas completas y con un adecuado seguimiento, donde se describe a pacientes en su mayoría adultos jóvenes, varones, en condiciones socioeconómicas media-baja, solteros, con secundaria completa, que son atendidos en el servicio de PCT de cada uno de los establecimientos mencionados, que son tratados bajo el método DOTS, y cuya evaluación clínica, radiográfica y baciloscópica se hace cada mes desde el inicio del tratamiento, dicho servicio cuenta con un médico neumólogo o infectólogo, una licenciada en enfermería, y personal técnico.

Los casos de TB-MDR siguen siendo un importante problema de salud pública en Huánuco, sin embargo la resistencia a fármacos antifímicos solo puede ser comprobado mediante estudios especializados de laboratorio; es así que siendo Huánuco un departamento de extrema pobreza solo se realizan pruebas de sensibilidad rápidas a los pacientes diagnosticados con TB pulmonar, siendo necesario un diagnóstico más exacto y precoz de estos pacientes. Es por eso que diferentes estudios han investigado ciertos factores clínicos, radiológicos y de laboratorio para que sean utilizados como predictores de TB-MDR.

Este estudio buscó la asociación entre la fiebre persistente, definida como aquella que persistía \geq a 2 semanas después del inicio del tratamiento de la tuberculosis con medicamentos de primera línea (HREZ), y la TB MDR, encontrando asociación estadísticamente significativa. Estos resultados son apoyados por Solomon y col. (1995), quienes realizaron un estudio de

cohortes, en la ciudad de Nueva York, en donde se evaluó la respuesta de la fiebre a la terapia empírica con HREZ, los resultados del estudio muestran que, en los pacientes que resultaron tener TB MDR fue menos probable la defervescencia que en aquellos que resultaron TB no MDR (12). Así mismo, Martínez y col (2010), quienes realizaron un estudio de cohorte prospectivo en Lima, Perú en 37 centros de salud localizados en áreas pobres, encuentran asociación entre la TB MDR y la presencia de fiebre al tratamiento (11).

La radiografía de tórax es considerada un pilar en el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, ya que una radiografía de tórax normal disminuye la probabilidad de la existencia de una enfermedad activa. La Tuberculosis Pulmonar se puede manifestar con diferentes patrones radiológicos, dependiendo del grupo etéreo, estado inmunológico del paciente, entre otros factores. En este estudio, se determinó la asociación de la Tuberculosis Multidrogorresistente con un patrón radiográfico específico, el cavitario, encontrándose asociación estadísticamente significativa. Zhang y col. (2016) llevaron a cabo un estudio tipo caso control para determinar los potenciales factores de riesgo asociados a la presencia de cavidades en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en China, encontrando una asociación estadísticamente significativa con la TB MDR, la diabetes mellitus y el rango de edad de 45 a 64 años (43). De manera similar, Di Li y col. (2016) condujeron una investigación acerca de patrones de resistencia de Tuberculosis en una provincia de China, en el desarrollo de dicho estudio encuentran asociación

entre la presencia de lesiones cavitarias y el desarrollo de TB MDR (44). Así también, Chuchottaworn y col (2015) realizaron un estudio tipo caso control en Tailandia, para determinar los factores de riesgo asociados a TB MDR entre pacientes con Tuberculosis pulmonar, encontrando, al igual que los autores anteriores, asociación con la presencia de cavidades en la radiografía de tórax; adicionalmente, hallan significancia estadística con el número de cavidades > 3 , el diámetro máximo > 30 mm y > 2 zonas pulmonares afectadas (45).

Por lo contrario, existen algunos estudios que encuentran resultados diferentes. Por ejemplo, Ignatyeva y col. (2015) no encuentran asociación estadística entre la presencia de cavidades y la TB MDR (46). Asimismo, Chen y col. (2013) estudiaron los factores de riesgo para Tuberculosis MDR en pacientes TB previamente tratados en el este de China, no encontrando asociación con la sola presencia de cavidades en la radiografía ($p = 0.194$), sin embargo, la asociación resulta ser significativa cuando existían > 3 cavidades en la radiografía ($p = 0.034$) (47). Por otro lado, Lai y col (2010), estudiaron las características genotípicas y clínicas de la tuberculosis MDR y XDR en pacientes sin coinfección por VIH en Taiwán, demostrando que los pacientes con TB XDR tenían una significativa mayor prevalencia de lesiones pulmonares cavitarias en la radiografía de tórax, que los pacientes con TB MDR ($p < 0.05$) (48).

Un sencillo predictor de laboratorio que se obtiene de manera rutinaria en todo paciente con diagnóstico con tuberculosis pulmonar, es la baciloscopía positiva al primer y segundo mes de tratamiento, que en el caso de este estudio se evidencia la clara relación predictiva entre la baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento para tuberculosis sensible y el posterior diagnóstico de TB-MDR, tanto en el análisis univariado como en el multivariado; lo que coincide con los resultados obtenidos en una reciente investigación realizada por la Universidad Cayetano Heredia en la que se concluye que de toda la muestra (1545), 147 (9.5 %) tenían esputo positivo TB durante los primeros 60 días de tratamiento, de los cuales 13.6 % tenían TB MDR, encontrándose asociación significativa (49); así también, en un estudio realizado en Mongolia, donde más de un tercio de los pacientes con tuberculosis con una baciloscopía positiva al primer mes fue diagnosticado de TB-MDR (OR 3.3, 95% CI 1.6–6.7) (50); y de igual manera en un estudio realizado en el año 2010 en la ciudad de Lima se concluye que el valor predictivo positivo de baciloscopía positiva por 60 días para TB-MDR fue del 66,7%. (51).

Sin embargo, una investigación realizada en Alemania en el 2014, se muestra una correlación negativa entre la baciloscopía y el tiempo para la positividad de cultivo durante el curso del tratamiento (Coeficiente de correlación de Spearman 20.439, p , 0,001), concluyendo el nulo valor diagnóstico para TB-MDR de la baciloscopía positiva en los primeros dos

meses de tratamiento de TB (52); dicha afirmación es apoyada por el estudio realizada en Ohio, USA, en el que se observa un patrón de frotis positivo en 51 pacientes (32,1%) ≥ 2 meses después del inicio del tratamiento, lo que para el estudio se considera que la positividad de la baciloscopia con fines diagnósticos para TB MDR, por lo general no tiene ninguna significación clínica y no requiere acción específica (53); y este resultado es reafirmado, por otra investigación, donde casi dos tercios de los pacientes con frotis positivo a los 5 y 6 meses se encuentran con cultivo negativo, a partir de la cual se deduce que el diagnóstico TB MDR basado en resultados de frotis, es incorrecta (54).

La asociación del sexo masculino y la condición diagnóstica de TB-MDR no tiene una asociación estadísticamente significativa en este estudio, sin embargo es evidente la mayor frecuencia de tuberculosis sensible y MDR en los varones; tal como lo demuestra un estudio de características demográficas de pacientes TB-MDR en Belarus, en la que se realizó un análisis de la información recopilada de 934 pacientes con tuberculosis, de los cuales 660 son hombres ($70,67 \pm 1,5\%$) y 274 son mujeres ($29,33 \pm 1,5\%$) ($p < 0,001$) (55); así también, una investigación realizada en China donde comparada con mujeres, los varones son más probable para desarrollar TB-MDR (8.3% vs. 3.3%; Chi-cuadrado = 8.69, $p < 0.001$) (56); y en una investigación realizada en La Libertad-Péru, en la cual los pacientes de género masculino son 41 (56.2%) y de género femenino 32 (43.8%) en el grupo de

casos y los pacientes de género masculino son 146 (66.7%) y de género femenino 73 (33.3%) en el grupo de controles; pero sin diferencias estadísticamente significativas. (57)

Estos estudios son contradichos por algunas investigaciones; como un estudio multicéntrico de casos y controles realizado en el África occidental, en la que predominan los casos de TB MDR en mujeres, basándose en características del sistema inmunológico propias de cada sexo (58); así mismo en otro estudio realizado en China se obtiene que el género femenino era un factor de riesgo para TB-MDR (ORa 1,763; IC del 95% (1,060 a 2,934)) (59); y también en un estudio de Sudáfrica, las mujeres corresponden a los porcentajes más altos de TB XDR (50% -56%) en comparación con la tuberculosis sensible (43% -53%) (60).

Los grupos de edad en los que puede presentarse la Tuberculosis MDR son variados y dependientes de diversos factores. En este estudio, la media de edad para los casos fue de 33,12 + 11,66 años; y para los controles, de 29,82 + 16,69 años, sin llegar a establecerse asociación estadísticamente significativa entre la edad y la TB MDR. Dicho resultado coincide con el estudio de Mekonnen y col (2015), quienes desarrollaron un estudio transversal, acerca de la prevalencia y factores de riesgo de TB MDR en Etiopía, en el que la media de edad es de 32 años, resultando no tener asociación estadísticamente significativa (61).

Contrariamente, Avalos – Rodríguez y col. (2014) diseñaron un estudio tipo caso – control para determinar los factores asociados a la Tuberculosis Multidrogorresistente primaria en pacientes atendidos en el Centro de Salud del Callao, Perú durante los años 2009 y 2010, encontrando que una edad > a 40 años resultó ser un factor protector frente a la TB MDR, es decir, el mayor riesgo se encuentra en los pacientes más jóvenes (62). Este resultado coincide con los encontrados por Ullah y col. (2015), quienes llevaron a cabo un estudio para evaluar la frecuencia de Tuberculosis Resistente, incluyendo la TB MDR, y sus factores de riesgo en Punjab, Pakistan, encontrando asociación con edades tempranas, en un rango de 10 a 25 años (63). Por otro lado, Suárez – García y col. (2009) realizaron un estudio retrospectivo en una unidad de Tuberculosis en Madrid, España acerca de los factores de riesgo para TB MDR, encontrando asociación estadísticamente significativa con el grupo de edad entre 45 y 64 años (64).

En este estudio, el uso de alcohol y su asociación con TB-MDR mostró ser estadísticamente significativa en análisis bivariado; sin embargo en el análisis multivariado dicha asociación fue descartada; de esta manera contamos con ciertas investigaciones que demuestran una clara relación entre el consumo de alcohol y el diagnóstico de TB-MDR, como el estudio realizado en el Hospital Infanta Sofía, Madrid – España en el 2009, en el que se concluye que los únicos factores asociados con TB-MDR en el análisis multivariante fueron el tratamiento antituberculoso previo (OR: 3,44, IC 95%:

1.58 - 7.50, $p = 0,003$), grupo de edad 45-64 años (OR = 3,24, IC 95%: 1.34 - 7,81, $p = 0,009$) y el abuso de alcohol (OR = 0,12, IC 95%: 0,03 - 0,55, $p = 0,003$) (65); al igual que este estudio, la tesis realizada en la UNMSM, demuestra asociación entre consumo excesivo de alcohol y TBMDR ($p=0,018$). (66).

Por otro lado, el estudio sobre factores de riesgo de TB MDR realizado en Nepal en la que no se encuentra asociación entre el consumo de alcohol y la ventilación de la habitación con TB MDR; (67) de igual manera, un estudio realizado en el Callao se muestra que el consumo de alcohol no tuvo relación significativa con TB-MDR (68) y así mismo la tesis de postgrado realizada por la UNSMP, en la cual los casos de comorbilidad se dieron en porcentajes bastante bajos, como es el caso del alcohol y el tabaco (4.3%) (69).

En este estudio el uso de drogas no resultó estadísticamente ser un factor predictor de TB MDR. Este resultado coincide con los obtenidos por Shamaei y col (2009), quienes desarrollaron un estudio transversal en Tehran, Iran, con el objetivo de determinar el perfil de los pacientes hospitalizados con Tuberculosis Pulmonar, que tuvieron antecedente de adicción a las drogas, no evidenciando asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de adicción a las drogas y algún tipo de patrón de resistencia en específico, incluido la TB MDR (70).

Otras investigaciones sí encuentran asociación de la TB MDR con el uso de drogas, aunque sólo con algunos tipos de drogas. Por ejemplo, Young y col. (2014) realizaron un estudio tipo caso control acerca de los predictores sociales y clínicos de Tuberculosis Drogorresistente en un Hospital Público de Monterrey, México, en el que se evidencia asociación significativa de la TB resistente (que incluye TB MDR) con el uso de cocaína; sin embargo, no es significativa la asociación con el uso de marihuana, metanfetamina ni drogas intravenosas (70). Estos resultados son apoyados por Van den Hof y col (2012), quienes encontraron que los factores socioeconómicos asociados a la co - infección de TB MDR y VIH fueron: el uso de drogas, la residencia urbana, personas sin hogar y antecedente prisión (71).

En cuanto al tabaquismo como factor de riesgo para el desarrollo de TB MDR, este estudio no encontró asociación. De igual forma, Otu y col. (2013), realizaron un estudio de cohortes con el objetivo de determinar la prevalencia y establecer predictores clínicos de tuberculosis resistente en Calabar, Nigeria, y tampoco muestran asociación con el uso de tabaco (16). En el Perú, Odone y col. (2015) realizaron un estudio de cohortes en Lima, acerca del rol de los determinantes sociales en la Tuberculosis MDR adquirida y transmitida, y no se ha evidenciado asociación significativa con haber sido o ser actualmente fumador (72). En Brasil, Paro y col. (2015) condujeron un estudio transversal en una ciudad del estado de Sao Pablo para determinar el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con TB resistente, y tampoco se

encuentra asociación significativa de la Tuberculosis drogoresistente y el uso de tabaco (73).

Contrariamente, Skrahina y col. (2013) establece que uno de los factores de riesgo para la TB MDR era el uso de tabaco (74). En el Perú, Brewer y col. (2011), desarrollaron un estudio tipo caso control, con el fin de establecer los factores de riesgo para la TB MDR entre los nuevos casos de Tuberculosis en el año 2008, es así que no resulta estadísticamente significativo ser ex – fumador, pero sí ser fumador actual (75).

El VIH fue una de las variables intervinientes que consideró este estudio, sin embargo, todos los casos y controles fueron seronegativos. A pesar de ello, tenemos estudios como el de Salad y col. (2015), que realizaron un estudio tipo caso control retrospectivo, acerca de los factores de riesgo asociados a TB MDR en Malaysia, encontrando asociación significativa entre ser seropositivo para VIH y el riesgo de TB MDR (76). De manera similar, Sethi y col. (2013) estudiaron la prevalencia de la TB MDR en pacientes con TB pulmonar seropositivos y seronegativos para VIH en el norte de India, hallando que la prevalencia de TB MDR en pacientes VIH positivos fue estadísticamente mayor que en pacientes VIH negativos (77). En el Perú, Campos y col. (2003) realizaron un estudio, con el objetivo de identificar a personas VIH positivas que experimentaban nuevos episodios de Tuberculosis en 10 hospitales de Lima, en el desarrollo de este trabajo

encontrando asociación estadísticamente significativa entre la TB MDR y el VIH (78).

Por otro lado, también existen trabajos de investigación que niegan la asociación entre el VIH y el desarrollo de drogorresistencia en la Tuberculosis Pulmonar. Por ejemplo, Farazi y col (2013) que llevaron a cabo un estudio en Iran, con la finalidad de determinar los patrones de resistencia y los factores de riesgo asociados a TB MDR, sin encontrar asociación estadística con infección por VIH (79), al igual que Gómez y col. (2015) en México (80) y Mohd (2015) y col. en Malaysia (81).

Así también tenemos la asociación entre la diabetes mellitus y la presencia de TB-MDR, que en el análisis multivariado de este estudio no mostró relación significativa, probablemente a causa de la baja prevalencia de Diabetes Mellitus entre los pacientes con TB-MDR; sin embargo se cuenta con investigaciones, en la que se evidencia dicha relación, es así que en un estudio acerca de la relación entre determinadas comorbilidades y la TB-MDR, se evidencia que la Diabetes mellitus (OR ajustada: 3,54; IC del 95%: 1.45 - 8,66] resulta ser factor de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis resistente a los medicamentos (55), así también en otro estudio realizado en México se concluye que las diferencias significativas entre TB MDR y los pacientes no TB MDR con DM fueron de 47,2 vs.28,1% (56), y por ultimo de igual manera; un estudio tipo caso control realizado en Bangladesh, obtiene que la DM 2 se asocia (OR 2.56 IC 1,51-4,34) con la TB MDR (57)

Empero, Sheperd y col en el 2014, demuestran que la DM no está significativamente asociado a ninguna resistencia a los medicamentos (OR: 6,32 IC del 95%: 1-40,72) en el análisis multivariado (58), así mismo otro estudio muestra que una alta proporción de pacientes con tuberculosis en un centro de salud terciaria, Beijing, China, tenía diabetes, pero no hay asociación entre la diabetes tipo 2 y la tuberculosis resistente a los medicamentos (59), así también, se cuenta con un estudio realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión que concluye en que no existe relación entre el pobre control hiperglicémico de pacientes con DM 2 y el desarrollo de TB MDR (60)

El contacto con pacientes TB pulmonar (ya sea sensible o resistente) es considerado según la guía clínica de TB del MINSA como factor de riesgo para TB-MDR; lo cual queda avalado con algunas investigaciones como; el estudio de Singla y col., en el que se muestra que la mayoría de los contactos de los pacientes TB-MDR tienen tuberculosis sensible a los medicamentos y la tasa de TB MDR es muy bajo; además asegura que la evaluación de los contactos de los casos de TB MDR pueden conducir a un diagnóstico precoz y la prevención de la tuberculosis (81) teniendo este estudio la misma metodología e igual resultado que el de Grandjean y col en el 2011 (82) y de igual manera un estudio multicéntrico desarrollado en New York en el cual, se han encontrado 25 estudios que evaluaron una mediana de 111 contactos familiares de pacientes multidrogoresistentes, lo cual concluye en que la

investigación de contacto de los hogares en torno a la resistencia a los medicamentos anti-tuberculosis es una intervención de alto rendimiento para la detección de la tuberculosis y la prevención de TB-MDR (83).

Sin embargo en este estudio no se encontró asociación significativa debido al escaso número de contactos con pacientes con TB sensible y a la nula cantidad de contactos con pacientes TB-MDR, tanto en los casos como en los controles; dicha evidencia también se observa en el estudio de Chuchottaworn y col. en la que de manera similar a este estudio no se evidencia asociación, debido a la mínima disponibilidad de ciertos datos, tales como el modo de contacto, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio (45)

La irregularidad al tratamiento es considerado como un factor de riesgo para TB-MDR, así lo demuestra un metanálisis realizado en China, que al evaluar si la mala adherencia al tratamiento era un factor de riesgo para tuberculosis resistente, se obtiene una asociación significativa (84); así también en un estudio de casos y controles muestra que dichos pacientes con TB MDR tenían más probabilidades de haber experimentado un tratamiento incompleto (85); de igual manera una investigación realizada en Etiopía encuentra que los pacientes que tienen insuficiente tratamiento para TB (AOR = 13.5, IC = 2,69 a 70) y el contacto con pacientes con tuberculosis multirresistente (AOR = 1,4, IC = 0,19 hasta 0,39) son más propensos a ser pacientes con tuberculosis multirresistente (86); así también en el presente

estudio se evidenció la regularidad al tratamiento como factor protector de TB-MDR, empero fue descartado por el análisis multivariado, probablemente dicho resultado se deba a que la mayoría de pacientes presentaban regularidad al tratamiento, incluso los pacientes con TB-MDR.

CONCLUSIONES

1. El número total de casos de Tuberculosis Pulmonar registrados del 2010 al 2015, en los Establecimientos de Salud donde se realizó esta investigación, fue de 200 pacientes, de los cuales el 18,5 % se diagnosticó con TB MDR (37 pacientes)
2. La fiebre persistente mayor o igual a dos semanas del inicio de terapia con HREZ, mostró asociación significativa con TB MDR, asimismo resultó siendo un factor predictor de multidrogoresistencia para Tuberculosis Pulmonar.
3. El patrón radiográfico cavitario muestra asociación significativa con TB MDR y además predice multidrogoresistencia para Tuberculosis Pulmonar.
4. La baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento resulta siendo un factor predictor de TB-MDR.

SUGERENCIAS

1. Priorizar los métodos diagnósticos específicas para TBMDR en sintomáticos respiratorios que cursen con fiebre persistente \geq a dos semanas del inicio del tratamiento con HREZ, patrón radiográfico cavitario y baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento.
2. Asegurar la regularidad del tratamiento antituberculoso de primera línea, implementando medidas preventivas y educativas en pacientes con tuberculosis pulmonar, para un adecuado control de la drogoresistencia.
3. Realizar más investigaciones sobre este tema, ya que entre más información, se obtendrá más alternativas para consolidar, los distintos niveles de conocimiento acerca de factores predictores de TB MDR.

LIMITACIONES

Las Historias clínicas usadas como fuente de información constituyeron una de nuestras principales limitaciones, ya que se excluyeron varios controles debido a que éstas se encontraban incompletas.

Debido a que la información se obtuvo de una fuente secundaria y no de manera directa, existe una limitación en cuanto a la veracidad y fiabilidad de la información.

Y finalmente, el número total de casos de TB MDR a nivel de la Micro Red Huánuco es relativamente bajo, lo cual significó una limitación en este estudio, sin embargo, a pesar de ello se pudo completar la muestra estimada.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Crispín V, Roque M, Salazar EM, Ruiz RJ, Ortiz J, Almonacid A, et al. Factores de Riesgo para tuberculosis multidrogoresistente en Establecimientos de Salud Urbano Marginales 2006 – 2008. *Cienc Invest.* 2012; 15(1): 25-29.
- (2) Álvarez GGC, Sandoval TH, Bojalil JLF. Tuberculosis resistente al tratamiento por fármacos antifímicos. Estudio en el Estado de Chiapas, México. 1999; 24(IV).
- (3) Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. Nota descriptiva N°104. Octubre 2015.
- (4) Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2013. Epidemiología, control y financiamiento. Washington, DC: OPS, 2013.
- (5) Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento. Washington, DC: OPS, 2014.
- (6) Dirección general de epidemiología. Boletín epidemiológico. Implementación de la vigilancia de Tuberculosis en el país. 2014; 25: 200-201.
- (7) Del Castillo H., Mendoza A., Saravia J., Somocurcio J. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas en el Perú: Situación y propuestas para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2009; 26(III): 380-86.
- (8) World Health Organization [base de datos en Internet]. Diagnosis and notification of resistant TB 2014 [acceso 01 de mayo de 2016]. Disponible en: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=vs&path=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FDRTB_map&propWidth=1366&propHeight=643
- (9) Oficina de informática, telecomunicaciones y estadística - DIRESA-HCO. Consolidado anual programa PCT a nivel de provincias, distritos, y establecimientos de salud. 2014; 10: 01 – 03.
- (10) Resolución Directoral de prioridades regionales de investigación en salud. Resolución directoral del 18 de setiembre del 2014 de la DIRESA-HCO. N° 935 – 2014- GR-HCO/DRS-DG-DEA.
- (11) Martínez D, Heudebert G, Seas C, Henostroza G, Rodriguez M, Zamudio C, et al. Clinical Prediction Rule for Stratifying Risk of Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. *PLoS ONE.* 2010. 5(VIII): e12082.

- (12) Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Buchstein S, Kreiswirth BN, Mildvan D. Predictors and Outcome of Multidrug – Resistant Tuberculosis. *Clin Res Infect Dis*. 1995.21:1245-52.
- (13) Sharma S, Turaga K, Balamurugan A, Saha P, Pandey R, Jain N, et al. Clinical and genetic risk factors for the development of multi-drug resistant tuberculosis in non-HIV infected patients at a tertiary care center in India: a case-control study. *Infect Genet Evol*. 2003.3:183–188.
- (14) Andrews, Jason Randolph, "Clinical Predictors of Drug Resistance and Mortality Among Tuberculosis Patients in a Rural South African Hospital: A Case-Control Study" (2008). Yale Medicine Thesis Digital Library. Paper 312.
- (15) Boonsarngsuk V, Tansirichaiya K, Kiatboonsri S. Thai drug-resistant tuberculosis predictive scores. *Singapore Med*. 2009. 50(4):378.
- (16) Otu A, Umoh V, Habib A, Ansa V. Prevalence and clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in three clinical settings in Calabar, Nigeria. *Clin Respir J* 2014; 8: 234–239.
- (17) Navas E., Moreno S. Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente. *Rev Esp Sanid Penit* 2010; 12: 91-98.
- (18) MINSA. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Aprobada por R.M. N° 715-2013/MINSA, Lima – Perú 2013
- (19) Arenas N., Coronado S., García A., Quintero L., Gómez J. Características clínicas y sociodemográficas de los casos con tuberculosis resistente en el municipio de Armenia, Quindío (Colombia). *Infectio*.2012; 16(3):148–153.
- (20) Acevedo G, Vega A, Ribón W. Tuberculosis multidrogoresistente. *rev.univ.ind.santander.salud* 2013; 45 (3):87-92
- (21) Cuevas B, Zenteno R. Tuberculosis drogorresistente: mecanismos moleculares y métodos diagnósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(9):621–628.
- (22) Mendoza C. Diabetes mellitus mal controlada como factor de riesgo para tuberculosis resistente en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2012. *Interciencia RCCI*. 2014;5(1):35-40.
- (23) Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010. 14(4):382–390
- (24) Departamento de Salud de la República de Sur África. Management of Drug-resistant Tuberculosis. República de Sur África; enero 2013.
- (25) Departamento de Salud de la República de Sur África. National Tuberculosis Management Guidelines. República de Sur África; 2014

- (26) De Arriba J., Solera J. Diagnosis and therapy of multi-resistant tuberculosis. *Rev Clin Esp* 2002;202(6):335-8
- (27) Navarro A, Marco S. Puesta al día en el estudio radiológico de la tuberculosis pulmonar. *Radiología*. 2015.
- (28) Salazar A, Montealegre C, Pallisa E, Persiva O, Morenza, Varona D. Manifestaciones radiológicas de la Tuberculosis Pulmonar. *SERAM*. 2014; 20:1-33
- (29) Kim J, Kwak N, Youn H, Soo T, Kim C, Koo S, et al. Effect of drug resistance on negative conversion of sputum culture in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2016;42:64-8.
- (30) Mohd N, Azhar S, Kamaludin F. Previous treatment, sputum-smear nonconversion, and suburban living: The risk factors of multidrug-resistant tuberculosis among Malaysians. 2016;5:51-8.
- (31) Caminero J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp*. 2015.
- (32) Arnez R, Ayllón L, Castro R, Lozano D. El Método MODS, una Alternativa para el Diagnóstico de la Tuberculosis y la Detección de Cepas Multidrogoresistentes. *Rev Cient Cien Med*. 2010;13(II):81-5
- (33) Universidad Peruana Cayetano Heredia. MODS Guía del usuario. v12.2 Lima.2008
- (34) Solari L, Gutiérrez A, Suárez C, Jave O, Castillo E, Yale G, et al. Análisis de costos de los métodos rápidos para diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente en diferentes grupos epidemiológicos del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(III):426-31.
- (35) Gonzales L, Sánchez R, Murcia MI. Utilidad de la prueba de la nitrato reductasa para la detección rápida de resistencia en *Mycobacterium tuberculosis*. *Biomédica*. 2014;34(Supl.1):232-8.
- (36) Ascencios L, Sloutsky A, Stowel M. Método de nitrato-reductasa (GRIESS) para la detección rápida de la susceptibilidad a isoniacida y rifampicina. 1ª ed. Lima: Ministerio de Salud; 2011.
- (37) Bwanga F, Haile, Joloba ML, Ochom E, Hoffner S. Direct Nitrate Reductase Assay versus Microscopic Observation Drug Susceptibility Test for Rapid Detection of MDR-TB in Uganda. *PLoS ONE*. 2010;6(V):e19565.
- (38) Bunsow E, Ruíz MJ, López P, Kestler M, García D, Bouza E. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in clinical specimens. *Journal of Infection* (2014);68(IV):338-343.

- (39) Barriga G, Solís M, Aceves A, López L, Ramírez F, Monzalvo ME, et al. Evaluación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014;61(III):140-44.
- (40) Global Laboratory Initiative. *Mycobacteriology Laboratory Manual.* 1ª ed. USA: Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization; 2014.
- (41) Mg. Renán Quispe Llano. *Análisis Sociodemográfico de las Comunidades Nativas de la Amazonía.* INEI. 2011
- (42) Mg. Renán Quispe Llano. *Perfil Sociodemográfico del Departamento de Huánuco.* INEI. 2012.
- (43) Zhang L, Pang Yu, Yu X, Wang Y, Lu J, Gao M. Risk factors for pulmonary cavitation in tuberculosis patients from China. *Emerging Microbes & Infections.*2016; 5: e110.
- (44) Li D, Li J, Ying B, Yi J, Ling X, Long C, et al. Persistently high prevalence of primary resistance and multidrug resistance of tuberculosis in Heilongjiang Province, China. *BMC Infectious Diseases.* 2016; 16:516
- (45) Chuchottaworn C, Thanachartwet V, Sangsayunh P, Myint TZ, Sahassananda D, Surabotsophon M, et al. Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. *PLOS ONE.*2015; 10(10): e0139986.
- (46) Ignatyeva O, Balabanova Y, Nikolayevskyy V, Koshkarova K, Radiulyte B, Davidaviciene E, et al. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis xxx.* 2015:1e8
- (47) Chen S, Huai P, Wanga X, Zhong X, Wang X, Wang K, Wangc L, et al. Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: a case–control study. *International Journal of Infectious Diseases.* 2013; 17:1116–20.
- (48) Lai C, Tan C, Lin S, Liao C, Huang Y, Chou C, et al. Clinical and genotypic characteristics of extensively drug-resistant and multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*2010; 29:597–600.
- (49) Laura J. Martin, Martha H. Roper, Louis Grandjean. Robert H. Gilman, et al. Rationing tests for drug-resistant tuberculosis – who are we prepared to miss? *BMC Medicine* (2016)
- (50) Claudia C. Dobler, Sarah Korver, Ochirbat Batbayar, Batiargal Nyamdulam. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Patients for Whom First-Line Treatment Failed, Mongolia, 2010–2011. *Emerging Infectious Diseases.* Vol. 21, No. 8, August 2015.

- (51) Sean P. Fitzwater, Luz Caviedes, Robert H. Gilman, Jorge Coronel, Doris LaChira. Prolonged Infectiousness of Tuberculosis Patients in a Directly Observed Therapy Short-Course Program with Standardized Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(4):371–378.
- (52) Ioana D. Olaru, Jan Heyckendorf, Susanne Grossmann, Christoph Lange. Time to Culture Positivity and Sputum Smear Microscopy during Tuberculosis Therapy. Division of Clinical Infectious Diseases, Research Center Borstel, Germany. August 2014.
- (53) Kumar R, Kumar A, Claassens A, Banurekha V. Are we justified in treating for multidrug-resistant tuberculosis based on positive follow-up smear results? Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 18(4):449–453.
- (54) Van der F, Mahan C. Prolonged positivity of sputum smears with negative cultures during treatment for pulmonary tuberculosis. Cleveland, Ohio, USA. *INT J TUBERC LUNG DIS* 16(12):1663–1667.
- (55) L. Surkova, H.L. Horevich, L.P. Titov, E. Sahalchyk. Belarus. A study on demographic characteristics of drug resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Belarus. *International Journal of Mycobacteriology* 1 (2012) 75 –81.
- (56) Ying Y, Chenqing Z, Lei S, Hecheng M, He Y. Prevalence and characterization of drug-resistant tuberculosis in a local hospital of Northeast China. *International Journal of Infectious Diseases* 22 (2014) 83–86.
- (57) Rodríguez Hidalgo, Luís Alejandro. Factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en la región La Libertad, Perú. Hospital Regional Docente de Trujillo. 2012.
- (58) Shepherd N, Alasdair L. Biological Differences Between the Sexes and Susceptibility to Tuberculosis. Durban, South Africa. *JID* 2014:209 (Suppl 3).
- (59) Qiao L, Limei Z, Yan S, Honghuan L, et al. Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China. *BMC Public Health* 2013, 13:1171
- (60) O'Donnell M, Zelnick J, Werner L, Master I, Loveday M. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Women, KwaZulu-Natal, South Africa. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 17, No. 10, October 2011.
- (61) Mekonnen F, Tessema B, Moges F, Gelaw A, Eshetie S, Kumera G. Multidrug resistant tuberculosis: prevalence and risk factors in districts of metema and west armachiho, Northwest Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*.2015; 15:461
- (62) Avalos A, Imán F, Virú M, Cabrera J, et al. Factores asociados a TB-MDR primaria en pacientes de Callao, Perú. *An Fac med*. 2014;75(3):233-6.

- (63) Ullah I, Javaid A, Tahir Z, Ullah O, Shah OA, Hasan F, et al. Pattern of Drug Resistance and Risk Factors Associated with Development of Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis in Pakistan. PLoS ONE. 2011; (1):e0147529
- (64) Suárez I, Rodríguez A, Vidal J, García A, Jaras M, López O, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.2009; 28:325–30
- (65) Chen J, Iglesias M, Chafloque R. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. Perú. Rev. cuerpo méd. HNAAA 6(2) 2013.
- (66) Flor Yesenia Musayón Oblitas. La Dependencia alcohólica como factor de riesgo de tuberculosis multidrogo-resistente. Perú. Tesis de postgrado de UNMSM. 2010.
- (67) Marahatta S., Kaewkungwal J., Ramasoota P., Singhasivanon P. Risk factors of Multidrug Resistant Tuberculosis in central Nepal: A pilot study. Vol.8. No. 3. Issue 32. Oct-Dec, 2010.
- (68) Delber Dávila Asenjo. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de TB-MDR EN HNGAI 2014. Lima- Perú. UNSMP. 2014
- (69) Shamaei M, Marjani M, Baghaei P, Chitsaz P, Rezaei E, Abrishami Z, et al. Drug abuse profile – patient delay, diagnosis delay and drug resistance pattern – among addict patients with tuberculosis. International Journal of STD & AIDS. 2009; 20: 320–23
- (70) Young B, Burgos M, Handal AJ, Baker J, Rendón A, et al. Social and clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in a public hospital, Monterrey, Mexico. Annals of Epidemiology.2014; 24:771 -75
- (71) Van den H, Tursynbayeva A, Abildaev T, Adenov M, Pak S, Bekembayeva G, et al. Converging risk factors but no association between HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan. Int J Tuberc Lung Dis. 2013; 17(4):526–31
- (72) Odone A, Calderon R, Becerra MC, Zhang Z, Contreras C, Yataco R, et al. Acquired and Transmitted Multidrug Resistant Tuberculosis: The Role of Social Determinants. PLoS ONE. 2015; 11(1): e0146642.
- (73) Paro H, Tonelli S, Ferreira M, Siqueira R, Suffys P, Magdinier H. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015; 110(2): 235-41

- (74) Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, a Sven Hoffner, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ* 2013; 91:36–45
- (75) Brewer T, Choi H, Seas C, Krapp F, Zamudio C, Shah L, et al. Self-Reported Risks for Multiple-Drug Resistance among New Tuberculosis Cases: Implications for Drug Susceptibility Screening and Treatment. *PLoS ONE*. 2011; 6(10): e25861
- (76) Salad O, Hasan H, Abdullah S, Zuki M, Bin Z, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9(10):1076-85
- (77) Sethi S, Mewara S, Kumar S, Singh H, Yadav R, Singh K, et al. Prevalence of multidrug resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from HIV seropositive and seronegative patients with pulmonary tuberculosis in north India. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13:137.
- (78) Campos P, Suarez P, Sanchez J, Zavala D, Arevalo J, Ticona E. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in HIV-Infected Persons, Peru. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9 (12): 1571 - 78
- (79) Farazi A, Sofian M, Zarrinfar N, Katebi F, Davood S, Keshavarz R. Drug resistance pattern and associated risk factors of tuberculosis patients in the central province of Iran. *Caspian J Intern Med*. 2013; 4(4): 785-89
- (80) Gomez A, Magaña M, López S, Aranda M, Díaz DE, Hernández G, et al. Diabetes and Other Risk Factors for Multi-drug Resistant Tuberculosis in a Mexican Population with Pulmonary Tuberculosis: Case Control Study. *Archives of Medical Research*. 2015; 2(6): 58
- (81) Singla N, Singla R, Jain G, Habib L, Behera D. Tuberculosis among household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in Delhi, India. 2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 15(10):1326–1330.
- (82) Grandjean L., Crossa A., Gilman R, Herrera C. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. London, UK. 2011. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(9):1164–1169.
- (83) Sarita N, Courtney M, Moonseong H. Yield of Contact Investigations in Households of Patients With MDR-TB: Systematic Review and Meta-Analysis. Massachusetts. *Contact Investigations in Drug-Resistant Tuberculosis*. CID 2014:58.
- (84) Zhao P, Xj L, Zhang S, Wang X and Liu C. Social Behaviour Risk Factors for Drug Resistant Tuberculosis in Mainland China: a Meta-analysis. China. *The Journal of International Medical Research* 2012

(85) Rifat M, et al. Factors related to previous tuberculosis treatment of patients with multidrugresistant tuberculosis. Bangladesh. BMJ Open 2015

(86) Wondemagegn M, Mekonnen D, Yimer M. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. African Health Sciences Vol 15 Issue 2, June 2015.

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar de la Micro Red Huánuco del 2010 al 2015 (n = 148)

Características	Frecuencia	Porcentaje
Hospital / Establecimiento de Salud		
C.S Aparicio Pomares	61	41,2%
C.S Las Moras	50	33,8%
HRHVM	22	14,9%
ESSALUD	15	10,1%
Año de Historia Clínica		
2010	12	8,1%
2011	25	16,9%
2012	24	16,2%
2013	30	20,3%
2014	36	24,3%
2015	21	14,2%
Género		
Femenino	62	41,9%
Masculino	86	58,1%
Nivel educativo		
No escolarizado	8	5,4%
Superior	29	19,6%
Primaria	29	19,6%
Secundaria	82	55,4%
Estado civil		
Casado (a)	32	21,6%
Soltero (a)	111	75,00%
Viudo (a)	5	3,4%
Ocupación		
Estudiante	48	32,4%
No profesional de salud	88	59,5%
Profesional de Salud	2	1,4%
Sin ocupación	10	6,8%
Lugar de procedencia (Distrito/ Provincia)		
Amarilis (Huánuco)	26	17,6%
Ambo (Ambo)	2	1,4%
Chinchao (Huánuco)	1	0,7%
Huánuco (Huánuco)	116	78,4%
Panao (Pachitea)	1	0,7%
Pillcomarca (Huánuco)	1	0,7%
Rondos (Lauricocha)	1	0,7%
Edad (años)		
(X ± DS)	30,85 ± 16,20	

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar de la Microred - Huánuco desde el 2010 al 2015 (n = 148)

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Tuberculosis MDR		
NO	111	75,00%
SÍ	37	25,00%
Consumo de alcohol		
NO	113	76,4%
SÍ	35	23,6%
Consumo de tabaco		
NO	134	90,5%
SÍ	14	9,5%
Uso de drogas		
NO	145	98,00%
SÍ	3	2,00%
Diabetes Mellitus		
NO	143	96,6%
SÍ	5	3,4%
VIH		
NO	148	100,00%
Contacto con paciente TB MDR		
SÍ	1	0,7%
NO	147	99,3%
Regularidad del tratamiento		
Irregular	20	13,5%
Regular	128	86,5%
Fiebre al diagnóstico		
NO	130	87,8%
SÍ	18	12,2%
Fiebre a las 2 semanas de tratamiento		
NO	142	95,9%
SÍ	6	4,1%
Tos productiva al diagnóstico		
NO	69	46,6%
SÍ	79	53,4%
Crépitos pulmonares al diagnóstico		
NO	128	86,5%
SÍ	20	13,5%

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar de la Microrred - Huánuco desde el 2010 al 2015 (n = 148) (Continuación)

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Patrón radiográfico al momento del diagnóstico		
Alveolar	87	58,8%
Cavitario	35	23,6%
Ninguno	16	10,8%
Nodular	1	0,7%
Reticular	9	6,1%
Baciloscopía al diagnóstico		
NEGATIVO	18	12,2%
POSITIVO	130	87,8%
Baciloscopía al primer mes de tratamiento		
NEGATIVO	117	79,1%
POSITIVO	31	20,9%
Baciloscopía al segundo mes de tratamiento		
NEGATIVO	133	89,9%
POSITIVO	15	10,1%

Tabla 3. Análisis Bivariado de la Tuberculosis MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar de la Micro Red Huánuco desde enero de 2010 a diciembre de 2015

Características	Variable dependiente				Chi2	p	OR	IC 95%	
	Sensible	%	MDR	%				Inf	Sup
Género									
Femenino	48	43,2%	14	37,8%	0,15	0,700	0,8	0,4	1,7
Masculino	63	56,8%	23	62,2%					
Nivel educativo									
No escolarizado	6	5,4%	2	5,4%	3,33	0,344			
Superior	16	14,4%	13	35,1%					
Primaria	25	22,5%	4	10,8%					
Secundaria	64	57,7%	18	48,7%					
Nivel educativo recategorizado									
No primaria	86	77,5%	33	89,2%	1,73	0,188	0,4	0,1	1,3
Primaria	25	22,5%	4	10,8%					
Estado civil									
Casado (a)	20	18,0%	12	32,4%	69,03	0,000			
Soltero (a)	89	80,2%	23	62,2%					
Viudo (a)	2	1,8%	2	5,4%					
Estado civil recategorizado									
No soltero	22	19,8%	14	37,8%	4,89	0,027	0,4	0,2	0,9
Soltero	89	80,2%	23	62,2%					
Ocupación									
Estudiante	44	39,6%	4	10,8%	69,03	0,000			
No profesional de salud	59	53,2%	29	78,4%					
Profesional de Salud	2	1,8%	0	0,0					

Sin ocupación	6	5,4%	4	10,8%
---------------	---	------	---	-------

Tabla 3. Análisis Bivariado de la Tuberculosis MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar de la Micro Red Huánuco desde enero de 2010 a diciembre de 2015 (Continuación)

Características	Variable dependiente				Chi2	P	OR	IC 95%	
	Sensible	%	MDR	%				Inf	Sup
Ocupación recategorizado									
Sin ocupación	105	94,6%	33	89,2%	1,29	0,257	2,1	0,6	8,0
Con ocupación	6	5,4%	4	10,8%					
Consumo de alcohol									
NO	92	82,9%	21	56,8%	9,09	0,003	3,69	1,6	8,3
SÍ	19	17,1%	16	43,2%					
Consumo de tabaco									
NO	104	93,7%	30	81,1%	3,79	0,052	3,47	1,1	10,7
SÍ	7	6,3%	7	18,9%					
Uso de drogas									
NO	110	99,1%	35	94,6%	0,154 *				
SÍ	1	0,9%	2	5,4%					
Diabetes Mellitus									
NO	110	99,1%	33	91,9%	0,014 *				
SÍ	1	0,9%	4	8,1%					
Contacto con TB sensible									
NO	88	79,3%	28	75,7%	0,2126	0,645	0,81	0,3	2,0
SÍ	23	20,7%	9	24,3%					
Contacto con TB MDR									
NO	110	99,0%	37	100,0%					

SI	1	1,0%	0	0,0%
----	---	------	---	------

Tabla 3. Análisis Bivariado de la Tuberculosis MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar de la Micro Red Huánuco desde enero de 2010 a diciembre de 2015 (Continuación)

Características	Variable dependiente				Chi2	p	OR	IC 95%	
	Sensible	%	MDR	%				Inf	Sup
Regularidad de tratamiento									
NO	10	9,0%	10	37,0%	6,244	0,013	0,1	0,04	0,4
SÍ	101	91,0%	27	73,0%					
Fiebre al diagnóstico									
NO	104	93,7%	26	70,3%	12,14	0,005	6,29	2,2	17,8
SÍ	7	6,3%	11	29,7%					
Tos productiva al diagnóstico									
No	63	56,8%	6	16,2%	16,73	0,000	6,78	2,6	17,6
Sí	48	43,2%	31	83,8%					
Crépitos al diagnóstico									
No	102	91,9%	26	70,3%	9,32	0,002	4,79	1,8	12,8
Sí	9	8,1%	11	29,7%					
Fiebre a las 2 semanas de tratamiento									
No	110	98,7%	32	91,0%		0,004*			
Sí	1	1,3%	5	9,0%					
Patrón radiográfico al diagnóstico									
Alveolar	79	71,2%	8	21,6%	6,90	0,000			
Cavitario	13	11,7%	22	59,5%					
Nodular	1	0,9%	0	0,0%					
Reticular	3	2,7%	6	16,2%					
Ninguno	15	13,5%	1	2,7%					

Tabla 3. Análisis Bivariado de la Tuberculosis MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar de la Micro Red Huánuco desde enero de 2010 a diciembre de 2015 (Continuación)

Características	Variable dependiente				Chi2	p	OR	IC 95%		
	Sensible	%	MDR	%				Inf	Sup	
Patrón radiográfico al diagnóstico recategorizado										
Patrón cavitario	13	11,7%	22	59,5%	35,04	0,000	11,06	4,6	26,5	
No patrón cavitario	98	88,3%	15	40,5%						
Baciloscopía al diagnóstico										
Negativo	9	8,1%	9	24,3%	6,83	0,009	0,27	0,1	0,8	
Positivo	102	91,9%	28	75,7%						
Baciloscopía al primer mes de tratamiento										
Negativo	103	92,3%	14	47,1%	24,77	0,000	13,50	4,1	44,6	
Positivo	8	7,7%	23	52,9%						
Edad (X ± DS)	29,82 ± 16,69		33,12 ± 11,66		681,5 •	0,066				

* Test exacto de Fisher

• U de Mann Whitney

Tabla N° 4. Análisis multivariado de la TB MDR con la fiebre persistente, el patrón radiográfico cavitario y la baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento

Característica	B	P	OR	IC	
				Inferior	Superior
Género	-0,36	0,655	0,7	0,2	3,3
Edad recategorizado	0,01	0,741	1,0	0,9	1,0
Patrón radiográfico recategorizado	2,63	0,002	13,9	2,6	74,6
Fiebre a las 2 semanas	3,95	0,018	52,1	1,9	1392,4
Baciloscopía positiva al primer mes de tratamiento	3,81	0,000	45,2	8,2	248,2
Uso de alcohol	0,40	0,662	1,5	0,2	9,0
Diabetes Mellitus	1,18	0,742	3,3	0,0	3648,8
Regularidad de tratamiento	-0,17	0,855	0,8	0,1	5,0
Fiebre al diagnóstico	1,02	0,341	2,8	0,3	22,6
Tos productiva al diagnóstico	1,44	0,068	4,2	0,9	19,6
Crépitos al diagnóstico	2,15	0,025	8,6	1,3	56,1
IMC al diagnóstico	0,19	0,171	1,2	0,9	1,6
Baciloscopía positiva al diagnóstico	-1,42	0,154	0,2	0,0	1,7
Estado civil recategorizado	0,25	0,802	1,3	0,2	8,7

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“La fiebre persistente, el patrón radiográfico cavitario y la baciloscopia positiva al primer mes de tratamiento son predictores de TB – MDR en pacientes con Tuberculosis Pulmonar en los Establecimientos de Salud dependientes de la Micro red Huánuco y el Hospital Regional Hermilio Valdizán entre enero de 2010 y diciembre de 2015”

Establecimiento de Salud u Hospital de procedencia _____

Historia clínica N° _____

Año de Historia clínica: _____

Marque con una (x) el cuadro y rellene los espacios en blanco según corresponda:

I. DATOS GENERALES:

I.1 Edad (años): _____

I.2 Género

Masculino (0)

Femenino (1)

I.3 Nivel educativo

No escolarizado (0)

Primaria (1)

Secundaria (2)

Superior (3)

I.4 Estado civil

Soltero (a) (0)

Casado (a) (1)

Viudo (a) (2)

I.5 Ocupación

No profesional de salud (0)

Estudiante (1)

Profesional de Salud (2)

Sin ocupación (3)

II. ANTECEDENTES:

II.1 Hábitos nocivos

II.1.1 Consumo de alcohol

Sí (0)

No (1)

II.1.2 Consumo de tabaco

Sí (0)

No (1)

II.1.3 Uso de drogas

Sí (0)

No (1)

II.2 Comorbilidad

II.2.1 Diabetes Mellitus

Sí (0)

No (1)

II.2.2 VIH

Sí (0)

No (1)

III. ENFERMEDAD ACTUAL

III.1 Tuberculosis MDR

NO (0)

SÍ (1)

III.2 Características epidemiológicas

III.2.1 Contacto con TB-MDR confirmada

Sí (0)

No (1)

III.2.2 De ser Sí la respuesta anterior:

N° de contactos _____

Parentesco _____

Intradomiciliario (0)

Extradomiciliario (1)

III.2.3 Contacto con TB sensible

Sí (0)

No (1)

III.2.4 De ser Sí la respuesta anterior:

N° de contactos _____

Parentesco _____

Intradomiciliario (0)

Extradomiciliario (1)

III.2.3 Regularidad del tratamiento

Regular (0)

Irregular (1)

III.3 Características clínicas

III.3.1 Al momento del diagnóstico

III.3.1.1 Temperatura axilar (°C)

< 38 (0)

≥ 38 (1)

III.3.1.2 Tos productiva

Sí (0)

No (1)

III.3.1.3 Crépitos pulmonares

Sí (0)

No (1)

III.3.2 A dos semanas del tratamiento

III.3.2.2 Temperatura axilar (°C)

< 38 (0) ≥ 38 (1)

III.3.3 ¿Existe evidencia clínica de infección activa (No TB)?

Sí (0) Especificar _____

No (1)

III.3.3 ¿Existe evidencia de infección activa por exámenes de laboratorio (No TB)?

Sí (0) Especificar _____

No (1)

III.4 Características radiológicas

III.4.1 Al momento del diagnóstico

III.4.1.1 Patrón radiográfico

Ninguno (0) → N° de cavitacionesCavitario (1) Alveolar (2) Reticular (3) Nodular (4)

III.4.2 Al primer mes de tratamiento

III.4.2.1 Patrón radiográfico

Ninguno (0) → N° de cavitacionesCavitario (1) Alveolar (2) Reticular (3) Nodular (4)

III.4.3 Al segundo mes de tratamiento

III.4.3.1 Patrón radiográfico

Ninguno (0) → N° de cavitaciones
Cavitario (1)
Alveolar (2)
Reticular (3)
Nodular (4)

III.5 Características de laboratorio

III.5.1 Al momento del diagnóstico

III.5.1.1 Baciloscopía

Positiva (0) → N° de cruces _____
Negativa (1)

III.5.2 Al primer mes del tratamiento

III.5.2.1 Baciloscopía

Positiva (0) → N° de cruces _____
Negativa (1)

III.5.3 Al segundo mes del tratamiento

III.5.2.1 Baciloscopía

Positiva (0) → N° de cruces _____
Negativo (1)