

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Medicina Humana

FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS
MULTIDROGORRESISTENTE EN
TACNA PERÚ 2012 - 2018

TESIS

Presentada por:

Bach. Joel Rodrigo Cotrado Incacutipa

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

TACNA - PERÚ

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN-TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Medicina Humana

**FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS
MULTIDROGORRESISTENTE EN
TACNA PERÚ 2012 - 2018**

TESIS

Presentada por:

Bach. JOEL RODRIGO COTRADO INCACUTIPA

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Aprobado por UNANIMIDAD, ante el siguiente jurado



Méd. Jorge Eliseo López Claros

PRESIDENTE



Mgr. Javier Lanchipa Picoaga

MIEMBRO



Dr. Guillermo Bornaz Acosta

MIEMBRO



Dra. Zulma Boluarte Silva

ASESORA

DEDICATORIA

A Dios por guiar mi camino y darme la oportunidad de seguir esta maravillosa carrera.

A mis padres por su confianza y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por acompañarme y ser mi sostén durante la realización de este trabajo.

A la Dra. Zulma Boluarte Silva, por la orientación profesional y apoyo a la culminación de este trabajo.

A la Lic. María Luisa Carpio y a los gerentes de los establecimientos de salud estudiados en este trabajo, por la ayuda inmediata brindada y su compromiso con la investigación y Salud Pública.

A mis maestros, quienes inculcan en sus alumnos los conocimientos y valores que hacen a esta carrera la más noble de las profesiones.

CONTENIDO

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1. Descripción del problema	3
1.2. Formulación del problema	7
1.3. Justificación e importancia	7
1.4. Alcances y limitaciones	9
1.5. Objetivos	10
1.5.1. Objetivos generales	10
1.5.2. Objetivos específicos	10
CAPÍTULO II	
MARCO TEÓRICO	11
2.1. Antecedentes del estudio	11

2.1.1. Internacionales	11
2.1.2. Nacionales	19
2.2. Bases teóricas	23
2.3. Definición de términos	43
CAPÍTULO III	
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	45
3.1. Tipo y diseño de la investigación	45
3.2. Población y muestra	45
3.3. Operacionalización de variables	47
3.4. Técnicas e instrumentos para recolección de datos	51
3.5. Procesamiento y análisis de datos	52
CAPÍTULO IV	
DE LOS RESULTADOS	53
4.1. Resultados	53
4.2. Discusión	66
CONCLUSIONES	74

RECOMENDACIONES	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
ANEXOS	82

RESUMEN

La resistencia a los fármacos antituberculosos es un problema de salud pública y un reto importante en el control y prevención de la Tuberculosis a nivel mundial. Objetivo: Identificar los factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes atendidos en Tacna Perú entre 2012-2018. Es un estudio observacional analítico retrospectivo, diseño caso-control, con 50 casos diagnosticados de Tuberculosis Multidrogorresistente y 50 controles sin TB-MDR. Se revisó las historias clínicas, se recogió la información en la ficha de recolección de datos, se utilizó el programa Excel para clasificarlos, y SPSS para hallar el odds ratio y regresión logística. Se obtuvieron los siguientes resultados: contacto con TB-MDR OR 7,74, tratamiento irregular OR 3,92, hospitalización previa OR 4,26, infección por VIH OR 2,09, diabetes mellitus OR 3,92, reclusión OR 10,29, desnutrición OR 3,27. Se concluye que el contacto con TB-MDR, el tratamiento irregular, la diabetes mellitus y la reclusión son factores de riesgo significativos para Tuberculosis Multidrogorresistente.

Palabras clave: Tuberculosis Multidrogorresistente, factores de riesgo.

ABSTRACT

Resistance to antituberculosis drugs is a public health problem and a major challenge in the control and prevention of Tuberculosis worldwide. Objective: To identify the risk factors for Multidrug-resistant Tuberculosis in patients treated in Tacna Peru between 2012-2018. It is a retrospective analytical observational study, case-control design, with 50 cases diagnosed of Multidrug-resistant Tuberculosis and 50 controls without MDR-TB. The medical records were reviewed, the information was collected in the data collection form, the Excel program was selected to classify them, and SPSS to find the odds ratio and logistic regression. The following results were obtained: contact with MDR-TB OR 7,74, irregular treatment OR 3,92, previous hospitalization OR 4,26, HIV infection OR 2,09, diabetes mellitus OR 3,92, seclusion OR 10, 29, malnutrition OR 3.27. No results were found for health personnel. It is concluded that contact with MDR-TB, irregular treatment, diabetes mellitus and seclusion are risk factors for Multidrug-resistant Tuberculosis.

Keywords: Multidrug-resistant Tuberculosis, risk factors.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad, cuyo tratamiento eficaz fue descubierto a mediados del siglo pasado. Sin embargo, aún dista mucho de ser erradicada como problema de salud pública en la región de las Américas. A pesar de que el control de la Tuberculosis tuvo avances en la década de los noventa, esta enfermedad prevenible, tratable y curable tiene una prevalencia de más de 466 000 casos y ocasiona más de 50 000 defunciones anualmente.

La Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR) es una forma especialmente peligrosa de Tuberculosis farmacorresistente que se define por la resistencia del bacilo a, como mínimo, la isoniacida y la rifampicina (fármacos de primera línea), los dos tuberculostáticos más potentes.

A nivel de la región Tacna, desde el año 2012 se registra un promedio de 430 casos anuales de TB, de los cuales 11 pacientes en promedio son diagnosticados como TB-MDR, sin evidencia de una tendencia a la disminución de casos.

La necesidad de investigar la Tuberculosis y su complicación, la multidrogorresistencia, en Tacna, nos conduce a realizar un estudio acerca de los factores que condicionan el desarrollo de multidrogorresistencia en pacientes con Tuberculosis desde enero de 2012 hasta diciembre de 2018.

En el presente trabajo de investigación nos planteamos como objetivo, determinar los factores asociados a multidrogorresistencia y la magnitud de cada uno en pacientes con Tuberculosis en Tacna.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La resistencia a los fármacos antituberculosos es un problema de salud pública y un reto importante en el control y prevención de la Tuberculosis a nivel mundial. La adquisición de resistencia a los antimicrobianos es una ocurrencia biológica natural, que deriva de mutaciones cromosómicas específicas y son individuales e irreversibles para cada fármaco. (1)

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia anual de la TB a nivel mundial está disminuyendo lentamente, alrededor de 1,5% desde el año 2000; sin embargo, el número absoluto de casos de TB se viene incrementando. Se estima que 10 millones de personas enfermaron de Tuberculosis en 2018, se registraron 1,2 millones de muertes por Tuberculosis entre personas VIH-negativas, y otras 251 000 muertes entre personas VIH-positivas. Desde el punto de vista geográfico, la mayoría de los casos de Tuberculosis de 2018 se registraron en las Regiones de la OMS de Asia Sudoriental (44%), África (24%) y el Pacífico Occidental (18%),

con porcentajes menores en el Mediterráneo Oriental (8%), las Américas (3%) y Europa (3%). En el mismo año, se manifestaron aproximadamente medio millón de nuevos casos de Tuberculosis resistente a la rifampicina (de los que un 78% tenían Tuberculosis multirresistente). (2,3)

En el Perú, desde la década de los años 90 ya se observaba un incremento del fracaso al tratamiento antituberculoso. Sin embargo, se subestimó la magnitud de la TB-MDR, lo cual no permitió realizar las intervenciones adecuadas para el diagnóstico y tratamiento. Las políticas terapéuticas adoptadas para el tratamiento de los fracasos y probables casos TB-MDR y sus contactos no fueron las más adecuadas. El manejo terapéutico de la TB-MDR era aún incipiente y no se tenía un presupuesto suficiente para la adquisición de nuevos fármacos antituberculosos; además no se disponían todavía en nuestro país de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la resistencia a drogas antituberculosas o la cobertura era muy baja. Todos estos factores contribuyeron con el incremento de la transmisión de la TB-MDR en la comunidad y por ende un mayor número de personas afectadas en nuestro país, que se reflejaron en la mayor captación de casos en los siguientes años y peor aún la aparición de la TB-XDR, lo

que puso al país en una situación de emergencia, evidenciando la necesidad de nuevos esquemas de tratamiento de mayor duración con nuevos y mayor número de medicamentos; además del fortalecimiento y la implementación de nuevas pruebas para el diagnóstico rápido de la resistencia a los medicamentos antituberculosos. (1)

El Perú se encuentra dentro de los 30 países con mayor carga de Tuberculosis Multidrogorresistente en el mundo. En América, encabeza la lista de países con el mayor número de casos de TB-MDR y TB extensamente resistente y ocupa el tercer lugar entre los países con mayor número de casos de TB por cada 100 mil habitantes, con una tendencia creciente en los últimos años. Estos cambios en la tendencia han estado relacionados con el incremento de la cobertura y disponibilidad de las pruebas para el diagnóstico de la resistencia a drogas de primera línea en nuestro país, pero básicamente han surgido como consecuencia de los factores mencionados anteriormente. (1,4,5)

La TB en el Perú ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte, y el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos (AVISA). Afecta, predominantemente, a los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país. Las tasas notificadas de incidencia y de morbilidad

total han disminuido entre 2 a 3% por año entre los años 2011 a 2015, sin embargo, la identificación de sintomáticos respiratorios (SR), en números absolutos, se ha incrementado sostenidamente en los últimos años, alcanzando su máximo valor en el 2015 con 1 774 000 SR identificados. (2)

En Tacna, la Tuberculosis ya no se encuentra entre las 10 primeras causas de morbilidad general, sin embargo, tiene una gran importancia porque a nivel nacional estamos ubicados entre las 5 regiones de salud con altas tasas de incidencia de Tuberculosis Frotis Positivo (TBP-FP). En el año 2016, se notificaron 440 casos de Tuberculosis en todas sus formas, siendo el promedio anual de 443 casos desde 2012. (6)

A nivel regional, en el año 2018 se han notificado 14 casos de TB-MDR, casos que proceden de los distritos: Pocollay (5), Tacna (2), Alto de la Alianza (2) y Gregorio Albarracín (5). Desde el año 2012 al 2018 se tiene un acumulado de 79 casos de TB-MDR a nivel regional.

Lo anteriormente dicho, sumado al elevado costo del tratamiento que necesitan los pacientes con esta enfermedad y el tratamiento prolongado que supone, además de la falta de adherencia al

tratamiento por parte de los pacientes hacen que la Tuberculosis Multidrogorresistente sea uno de los problemas de salud pública que más atención requiera por parte del Estado.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en Tacna Perú entre 2012-2018?

1.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

1.3.1. Justificación

La razón de realizar este estudio se basa en poder identificar los factores por los cuales la Tuberculosis Multidrogorresistente tiene una elevada tasa de incidencia y prevalencia en nuestra región, convirtiéndose en un problema de salud pública cada vez más difícil de manejar y ocasionando un incremento de gastos en medicamentos y otros por parte del sector salud.

Es así que, al determinar los principales factores asociados a la aparición e incremento de esta patología, tendremos un panorama más claro de cómo abordar este problema mediante la implementación de nuevas estrategias que se enfoquen en la prevención de estos

factores, consiguiendo a mediano y largo plazo disminuir la incidencia de Tuberculosis Multidrogorresistente.

1.3.2. Importancia

La Tuberculosis es una enfermedad con gran impacto en Salud Pública en nuestro país, extendida a nivel nacional y, como tal, fue considerada una enfermedad sujeta a vigilancia y de notificación obligatoria en el país desde el año 2012.

Para los últimos años las enfermedades infecciosas y parasitarias siguen siendo la principal causa de defunción en el Perú y, la Tuberculosis ocupa el noveno y décimo lugar de causas específicas de muerte en los grupos de jóvenes (18-29 años de edad) y adultos (30 a 59 años), donde es responsable del 3,1% y 2,6% de muertes respectivamente. (1)

Es por ello que es de suma importancia el estudio de los factores de riesgo que causen el incremento en la incidencia de esta enfermedad para mejorar las estrategias de prevención y manejo por parte de los profesionales de la salud.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1. Alcances

- El presente trabajo estudiará a los pacientes atendidos en la región de Tacna con diagnóstico de Tuberculosis y Tuberculosis Multidrogorresistente.

1.4.2. Limitaciones

- Subregistro de casos, falta de seguimiento, pacientes tratados en establecimientos de salud de Tacna que posteriormente fueron trasladados a establecimientos fuera de la región.

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. Objetivo General

- Identificar los factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes atendidos en Tacna Perú entre 2012-2018.

1.5.2. Objetivos Específicos

- Determinar los factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia.
- Determinar el factor de riesgo de mayor magnitud.
- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con TB-MDR.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Gomez Janniere en su tesis “Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con Tuberculosis. 2011-2015” en Panamá en 2018, se planteó como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a la multidrogorresistencia en pacientes con Tuberculosis (TB-MDR) en Panamá durante los años 2011-2015. Metodología: Estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles. Resultados: la TB-MDR abarco el 46% de los casos nuevos de Tuberculosis (N=38). El 68% lo representan el género masculino, donde el 53% corresponden a edades comprendidas entre 20 a 30 años, 63,2% proceden de la Provincia de Colón, 31,6% de Panamá Este y Panamá Centro y el resto (5,3%) del interior del país. Más de la mitad (58%) presenta un estado nutricional bajo con IMC menor a 18,5, no se presentaron recaídas, 71% informó pérdida en el seguimiento al tratamiento antituberculoso y confirmado como factor asociado a TB-MDR ($\chi^2=14,42$; $p=0,0001$; OR: 21,33; IC: 3,56-127,6). El 24,1%

presentó reacción adversa a fármacos anti-TB, 61% laboran, 74% resultó negativo en comorbilidad con VIH. Conclusiones: Encontramos que no hay diferencias significativas entre los casos y controles en cuanto a factores asociados de uso de sustancias psicoactivas, estado nutricional, comorbilidad con VIH, reacción adversa, estado laboral, recaída y TB-MDR Sin embargo en el análisis se observó asociación significativa con la pérdida en el seguimiento al tratamiento antituberculoso representando este un factor de riesgo para desarrollar la TB-MDR. (7)

Fregona y colaboradores en su investigación titulada “Factores de riesgo asociados con Tuberculosis Multidrogorresistente en Espírito Santo, Brasil” llevado a cabo en Brasil en 2017, tuvieron como objetivo analizar la prevalencia y los factores asociados con la Tuberculosis multirresistente en Espírito Santo, Brasil. Métodos: Este es un estudio transversal de casos de Tuberculosis probados para medicamentos de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina) en Espírito Santo entre 2002 y 2012. Se utilizó datos de laboratorio y registro de casos de Tuberculosis, del “Sistema Nacional de Agravos de Notificación y Sistema para Tratamentos Especiais de Tuberculose”. Los individuos fueron clasificados como resistentes y no

resistentes y comparados en relación con las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas. Se incluyeron algunas variables en un modelo de regresión logística para establecer los factores asociados con la resistencia. Resultados: En el período de estudio, 1669 individuos se sometieron a pruebas de susceptibilidad a medicamentos antituberculosos. De estos individuos, el 10,6% mostró resistencia a cualquier medicamento antituberculoso. La tasa de la resistencia a múltiples fármacos observada, es decir, a rifampicina e isoniacida, ha sido del 5%. Después de múltiples análisis, hemos identificado como factores independientes asociados con Tuberculosis resistente: historia de tratamiento previo de la Tuberculosis [recurrencia (OR=7,72; IC 95%: 4,24–14,05) y reingreso después del abandono (OR=3,91; IC 95%: 1,81–8,43)], fumar (OR=3,93; IC 95%: 1,98– 7,79), y cultivo positivo para *Mycobacterium Tuberculosis* en el momento de la notificación del caso (OR=3,22; IC 95%: 1,15–8,99). Conclusiones: Se debe fortalecer la asociación entre los programas de control de la Tuberculosis y los equipos de salud que trabajan en la red de Atención Primaria de Salud. Esto permitiría la identificación y el monitoreo de individuos con antecedentes de tratamiento previo de Tuberculosis y tabaquismo. Además, la expansión de la oferta del cultivo de

Tuberculosis y las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos antituberculosos proporcionarían una mayor capacidad de diagnóstico para los tipos resistentes en Espírito Santo. (8)

Farias-Curtidor et al realizaron el estudio “Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis Multidrogorresistente en Colombia, 2008 a 2011” realizado en Colombia en 2016, donde se plantearon como objetivo determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes de 18 años o más, afiliados a 3 Empresas Administradoras de Planes de Beneficios en Colombia, durante los años 2008 a 2011. Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles emparejado, 1 a 4, 45 casos y 180 controles, de pacientes de la base de datos del programa de Tuberculosis de 3 Empresas Aseguradoras de Salud, evaluando variables demográficas, socioeconómicas y clínicas. Resultados: La mediana de edad de los casos fue de 43 años y la de los controles de 39,5 años, en los casos predominó el sexo masculino con 73,3%, mientras que en los controles fue mayor el sexo femenino con 51,1%. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la Tuberculosis Multidrogorresistente y el sexo masculino (OR ajustado 4,47 IC 95% [1,01; 19,75]), seguridad social (OR ajustado 57,6 IC 95%

[4,6; 712,8]) y tratamiento previo (OR ajustado 56,2 IC 95% [10,03; 314,79]. Conclusiones: Ser hombre y tener tratamiento previo para Tuberculosis son factores de riesgo para el desarrollo de multidrogorresistencia. Es necesario realizar más estudios con el sistema de salud colombiano para profundizar en los hallazgos con respecto al régimen subsidiado y el desarrollo de Tuberculosis Multidrogorresistente. (9)

Skrahina y colaboradores en su trabajo “Tuberculosis multirresistente en Bielorrusia: el tamaño del problema y los factores de riesgo asociados”, llevado a cabo en Bielorrusia en 2013, tuvieron como objetivo evaluar el problema de la Tuberculosis multirresistente en todo Bielorrusia e investigar los factores de riesgo asociados. Métodos: En una encuesta nacional realizada en 2010–2011, se evaluaron 1420 pacientes con Tuberculosis y se encontró que 934 nuevos y 410 casos de TB tratados previamente cumplían con los criterios de inclusión. Los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* de cada paciente elegible se analizaron para determinar su susceptibilidad a los medicamentos antituberculosos. La información socio-conductual se recopiló en entrevistas basadas en un cuestionario estructurado. Hallazgos: La TB-MDR se encontró en el 32,3% y el

75,6% de los pacientes nuevos y tratados previamente, respectivamente, y el 11,9% de los 612 pacientes con TB-MDR tenían TB ampliamente resistente a los medicamentos (TB-XDR). Una historia de tratamiento previo para la TB fue el factor de riesgo independiente más fuerte para la TB-MDR (odds ratio, OR: 6,1; intervalo de confianza del 95%, IC: 4,8–7,7). Los otros factores de riesgo independientes fueron la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (OR: 2,2; IC 95%: 1,4–3,5), edad <35 años (OR: 1,4; IC 95%: 1,0–1,8), antecedentes de encarcelamiento (OR: 1,5; IC del 95%: 1,1–2,0), discapacidad suficiente para evitar el trabajo (OR: 1,9; IC del 95%: 1,2–3,0), abuso de alcohol (OR: 1,3; IC del 95%: 1,0–1,8) y tabaquismo (OR: 1,5; IC 95%: 1,1–2,0). Conclusión La TB-MDR es muy común entre los pacientes con TB en todo Bielorrusia. Los numerosos factores de riesgo identificados para TB-MDR y la convergencia de las epidemias de TB-MDR y la infección por VIH exigen no sólo una mayor colaboración entre los programas de control de TB y VIH, sino también la implementación de medidas innovadoras para acelerar la detección de resistencia a la TB y mejorar la adherencia al tratamiento. (10)

Osorio y Larios, en su tesis “Factores de riesgo asociados a Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes diagnosticados en el

Hospital Rosario Lacayo, período 1998 a Julio 2012” realizada en Nicaragua en 2013, realizaron su estudio en los pacientes que recibieron algún esquema de tratamiento en el Sanatorio Hospital Rosario Lacayo de referencia nacional, ubicado en la ciudad de León, de 1988 a 2012. Entre los factores de riesgo que identificaron se encuentra que el 31,4% de los casos habían fracasado al tratamiento de esquema categoría II o retratamiento; en los controles fue el 9,2%. El 55,7% de los casos habían tenido contacto domiciliario previo con pacientes TB-MDR, en tanto que en los controles fue de 29,2%. En el 20,7% de los casos el factor de riesgo fue la recaída, en los controles observaron un 11,07%. La comorbilidad con Diabetes tipo II como factor de riesgo se presentó en el 44,2% de los casos y en 13,7% de los controles. Las lesiones cavitarias extensas mostraron 70% de factor de riesgo para TB-MDR en los casos y 25,7% en los controles. El 33,57% de los casos tenían como factor de riesgo el alcoholismo y en los controles fue de 25,7%. Tener un familiar fallecido por TB-MDR fue factor de riesgo en 3,7% en los casos y 2,5% en los controles. Ser trabajador de la salud se presentó como factor de riesgo en el 5% de los casos y en los controles fue de 2,5%. (11)

Casal y colaboradores en su investigación “Un estudio de casos y controles para Tuberculosis Multidrogorresistente: Factores de riesgo en 4 países europeos” en Francia, Alemania, Italia y España en 2005, se plantean detectar factores de riesgo de resistencia a múltiples fármacos en pacientes con Tuberculosis pulmonar en cuatro países de la Unión Europea: Francia, Alemania, Italia y España. Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles epidemiológicos, compuesto por pacientes con Tuberculosis pulmonar clínicamente diagnosticada y confirmada microbiológicamente en los cuatro países entre 1997 y 2000. Un total de 138 casos y 276 controles fueron estudiados. Considerando a los cuatro países en su conjunto, los factores de riesgo estadísticamente más significativos fueron los siguientes: uso de drogas intravenosas (OR 4,68); apoyo a solicitantes de asilo (OR 2,55) como factor de ingresos; vivir en un hogar de ancianos (OR 2,05); Tuberculosis previa (OR 2,03) con localización pulmonar; prisión (OR 2,02); contactos conocidos con Tuberculosis (OR 2,01); inmunosupresión distinta del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (OR 1,96); síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (OR 1,96); Tuberculosis actual con localización pulmonar (OR 1,77); y trabajador de la salud (OR 1,69). Estos factores de riesgo deberán tenerse en

cuenta en la Unión Europea en su conjunto, así como en cada país individual, para establecer una política sanitaria de monitoreo y control para estos casos de resistencia a múltiples fármacos. Aunque es raro, su seriedad los hace particularmente importante. (12)

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Huapaya Romero en su trabajo “Factores de riesgo asociados a Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes del Centro de Salud San Cosme - La Victoria. 2016 y 2017” del año 2018, se planteó determinar los factores de riesgo asociados a Tuberculosis Multidrogorresistente en pacientes del Centro de Salud San Cosme - La Victoria entre 2016 y 2017. Método: Se efectuó un estudio de casos y controles para evaluar la asociación de factores sociodemográficos, personales y ambientales con Tuberculosis pulmonar multidrogorresistente. Se usó una ficha de recolección de datos y un análisis bivariado con la ayuda del programa SPSS Statistics. Las variables significativas del análisis bivariado se ingresaron en regresión logística multivariable para identificar los determinantes independientes. Resultados: Un total de 80 casos y 160 controles fueron incluidos en el estudio. Donde se encontró que el caso antes tratado (OR: 57,7; IC95%: 16,9 – 197,1), la comorbilidad (OR: 11,1;

IC95%: 3,45 – 35,6), el contacto con Tuberculosis Multidrogorresistente (OR: 12,5; IC95%: 3,26 – 48,2) y el recluso (OR: 10,3; IC95%: 2,8 – 37,8) son predictores independientes de Tuberculosis pulmonar multidrogorresistente. Conclusión: Son diversos los factores de riesgo encontrados en este estudio, en los cuales se necesitaría trabajar un poco más para poder frenar esta epidemia llamada Tuberculosis y sus formas de resistencia a fármacos. (13)

Gutarra y Ramos en su tesis titulada “Factores de riesgo asociados Tuberculosis Pulmonar Multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Callao Perú” realizado en 2015, se plantean como objetivo identificar los principales factores de riesgo asociados a Tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Callao - Perú, durante el período enero de 2013 a julio de 2014. Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal de casos y controles. La muestra estuvo constituida por 49 casos (tratados por Tuberculosis Multidrogorresistente [TB-MDR]) y 97 controles (tratados por Tuberculosis pansensible [TB]), seleccionados mediante muestreo aleatorio simple. Se recolectaron los datos directamente de las historias

clínicas y de las fichas empleadas por el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud del Callao. Se realizó el análisis bivariado y cálculo de OR a través del programa estadístico STATA 13.0 y Excel 2007. Resultados: El fracaso comprobado en el tratamiento de Tuberculosis (OR: 53, 7; IC95%: 11,65-481,74, $p < 0,05$), y el contacto con paciente TB-MDR (OR: 13,4; IC95%: 1,52-622,27; $p < 0,05$) son los principales factores de riesgo para TB-MDR en nuestro estudio. El grupo de edad mayor igual a 60 años mostró ser un factor asociado inversamente proporcional, con significancia estadística para TB-MDR (OR: 0,19; IC95%: 0,03-0,68; $p < 0,05$). Conclusiones: La mayor fuerza de asociación para el desarrollo de TB-MDR corresponde al fracaso comprobado en el tratamiento de TB, y el contacto con paciente TB-MDR. (14)

Amado en su investigación “Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con Tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima Perú” realizado en 2007, tuvo como objetivo determinar los factores asociados a multidrogorresistencia, describir sus características clínico-epidemiológicas más importantes y establecer la magnitud del riesgo de dichos factores. Pacientes y Métodos: Estudio observacional,

analítico, retrospectivo, diseño caso-control, 23 casos mayores de 14 años con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente, por prueba de sensibilidad, sin infección por VIH hospitalizados durante el 2006, y 62 controles no multidrogorresistentes. Se revisó historias clínicas y registros hospitalarios; utilizando el programa SPSS 13.00 para calcular el Odds Ratio y el análisis variado con regresión logística. Resultados: El antecedente de contacto con multidrogorresistente tuvo OR 13,13, tratamiento irregular para Tuberculosis 7,8, reclusión 2,18, desnutrición 2,2, hospitalización previa 2,86, Diabetes mellitus 8,33, y cirrosis hepática 1,36. Los factores: personal de salud, insuficiencia renal crónica y corticoterapia tuvieron OR menor a uno. El análisis multivariado otorga significancia a contacto con multidrogorresistente, tratamiento irregular para Tuberculosis y Diabetes mellitus. Conclusión: Contacto con multidrogorresistente, tratamiento irregular para Tuberculosis y Diabetes mellitus son factores de riesgo independiente para Tuberculosis Multidrogorresistente. (15)

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Tuberculosis

El término Tuberculosis describe un amplio abanico de entidades clínicas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* (o, con menos frecuencia, por *Mycobacterium bovis*). Es la segunda causa, por detrás únicamente del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de muerte en el mundo por un solo microorganismo infeccioso. En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la Tuberculosis como una emergencia de salud pública global, y sigue suponiendo un problema de salud pública global inmenso. Puede afectar prácticamente a cualquier órgano, pero sobre todo a los pulmones, y de forma típica se asocia a la formación de granulomas. (16)

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo aerobio inmóvil y no esporulado con un tamaño de 0,2 a 0,6 x 1 a 10 μm . La pared celular es rica en lípidos, lo que le confiere resistencia a muchos desinfectantes y frente a las tinciones habituales de laboratorio. Cuando han sido teñidos, los bacilos tampoco se pueden decolorar con las soluciones ácidas, motivo por el cual reciben el nombre de bacilos ácido-alcohol resistentes. (17)

Casi todas las infecciones por *M. tuberculosis* se deben a la inhalación de núcleos de microgotas, es decir, partículas infecciosas procedentes de una persona con Tuberculosis pulmonar aerosolizadas por la tos, los estornudos o al hablar, que se secan mientras se transmiten por el aire, permanecen suspendidas durante períodos prolongados y alcanzan las vías respiratorias terminales. Un acceso de tos puede producir 3000 núcleos de microgotas infecciosas, la misma cifra que una conversación durante 5 minutos, mientras que el estornudo genera un número muy superior. (16)

Como consecuencia, el aire de una habitación ocupada por una persona con Tuberculosis pulmonar puede permanecer contagioso incluso 30 minutos después de que ésta la abandone. Aunque en teoría un núcleo de microgota puede ser suficiente para establecer una infección, normalmente se necesita una exposición prolongada e inóculos aerosolizados múltiples. (16)

La TB-MDR empezó a aparecer en la década de los noventa con la emergencia de brotes en Estados Unidos de bacterias con resistencia a isoniacida y rifampicina; posteriormente en 2006 se publicaron los primeros informes sobre TB-XDR, que hace referencia a casos con resistencia isoniacida, rifampicina, alguna fluoroquinolona y

alguno de los fármacos inyectables de segunda línea como amikacina, capreomicina o kanamicina y recientemente, entre 2011 y 2012, aparecen reportes de TB-TR a los fármacos disponibles. (18)

2.2.2. Diagnóstico de la Tuberculosis

Diagnóstico de la infección tuberculosa

Hasta hace escasamente 10-15 años tan sólo se disponía de una herramienta para poder realizar el diagnóstico de la infección TB, la denominada prueba de la tuberculina (PT), PPD o Mantoux. Sin embargo, por los inconvenientes que tiene la PT y por su desabastecimiento en extensas zonas del mundo, se empezó a trabajar con otras técnicas basadas en la liberación de interferón-gamma (interferon-gamma release assays o IGRA) frente a la exposición a antígenos específicos del *M. tuberculosis*. (19)

La PT pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso que se adquiere, la mayoría de las veces, después de una infección por *M. tuberculosis*, aunque también puede ser ocasionado por vacunación BCG o infección por micobacterias ambientales. En individuos infectados, aunque nunca hayan estado enfermos, la tuberculina da

lugar a una reacción inflamatoria con una importante infiltración celular de la dermis que produce una induración visible y palpable en la zona, pudiéndose acompañar de edema, eritema y, en raras ocasiones, vesiculación, necrosis y linfadenitis regional. La positividad aparece entre 2 y 12 semanas después de la infección, por lo que existe un fenómeno ventana durante ese tiempo que puede obligar a repetirla prueba. El resultado se expresa en milímetros de induración; y un diámetro ≥ 5 mm se considera positivo. La PT debe limitarse a los niños e inmunodeficientes con sospecha de enfermedad TB, así como para el diagnóstico de infección en sujetos inmunodeprimidos, convivientes íntimos de enfermos con TB y personal sanitario para detectar a los convertidores recientes. La práctica de la PT con fines diagnósticos en adultos que presentan síntomas respiratorios carece de fundamento. (19)

Por otra parte, en la actualidad se están empleando dos pruebas IGRA. La primera y más usada mide, por medio de un ELISA, la cantidad de interferón gamma que se libera en la sangre del sujeto al ser expuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Si el suero pertenece a un paciente previamente infectado por *M. tuberculosis*, los linfocitos T de memoria responden a esta estimulación antigénica y

liberan interferón gamma. Por el contrario, si el paciente no ha sido previamente infectado, su suero no reaccionará ni liberará interferón gamma, resultando la prueba negativa. La única prueba comercializada se denomina Quantiferon TB Gold, que utiliza los antígenos Esat 6, CFP10 y TB 7.7. Permite diferenciar los individuos infectados por *M. tuberculosis* de aquellos sensibilizados por la vacuna BCG (que perdió estos antígenos durante su elaboración) o por la mayoría de las micobacterias ambientales. Si el resultado es superior a 0,35 se considera positivo, y si es inferior negativo. La segunda técnica, mucho menos usada y aún no comercializada, utiliza un ELISPOT (variante de ELISA) para detectar las células monocíticas que responden a esta estimulación antigénica. Aunque parece que puede ser un poco más sensible, es una técnica más compleja y menos reproducible, por lo que no está tan extendida. (19)

Las grandes ventajas de los IGRA van ligadas a su mejor reproductibilidad y fácil interpretación, así como al hecho de que no tienen interferencia con la vacuna BCG. Sin embargo, no está claro que superen en sus resultados a la PT. Incluso hay un 10-20% de discrepancias entre los resultados de los IGRA y la PT. Por lo tanto, en pacientes en los que interese mucho descartar infección tuberculosa,

se debe realizar primero una de estas pruebas (PT o IGRA) y si es negativa recurrir a la otra. Si cualquiera de estas dos pruebas es positiva se acepta el diagnóstico de infección tuberculosa. (19)

Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

El único diagnóstico de certeza de TB es el aislamiento de *M. tuberculosis* en una muestra del enfermo, bien por cultivo o por una técnica molecular. Por ello, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para poder obtener muestras válidas que sean analizadas para baciloscopía, cultivo y técnicas moleculares. De esta forma, el diagnóstico microbiológico de la TB comprende cuatro etapas sucesivas: (19)

- 1) Baciloscopía. La visión al microscopio de un extendido de esputo sigue siendo la prueba inicial a realizar ante la sospecha de TB por su rapidez, escaso coste, sencillez y por tener una clara relación con la contagiosidad del enfermo. Sin embargo, es una prueba tediosa con moderada sensibilidad, por lo que una baciloscopía negativa no excluye TB. La sensibilidad de la baciloscopía es variable: 70-90% en TB con lesiones cavitadas; 50-70% en enfermos que sólo presentan infiltrados en la

radiografía de tórax; y menos del 50% en enfermos con nódulos pulmonares o en las distintas formas de TB extrapulmonar (<10% en las serositis tuberculosas). Por su parte, la especificidad oscila entre el 96-99%. (19)

Sin embargo, la ácido-alcohol resistencia que detecta la baciloscopía es una propiedad común a todas las especies del género *Mycobacterium* (no sólo de *M. tuberculosis*), por lo que el diagnóstico definitivo se debe confirmar mediante cultivo o técnicas moleculares. La baciloscopía tampoco es capaz de discernir entre bacilos muertos o vivos. (19)

2) Detección de *M. tuberculosis* por técnicas moleculares. Es de especial relevancia la aportación que ha supuesto en los últimos años la prueba denominada GeneXpert. Es una técnica sencilla y reproducible que consiste en una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; en un tiempo aproximado de 2 horas puede resultar positiva hasta en el 70% de las TB con baciloscopía negativa y cultivo positivo. Lo hace al detectar la presencia de ADN de *M. tuberculosis* en la muestra, pero a la vez también identifica los cambios en el ADN que pueden producirla resistencia a la rifampicina. Por lo tanto, en menos de

2 horas aporta un diagnóstico de certeza de TB y de resistencia a la rifampicina, un fármaco esencial en el tratamiento de la TB. La sensibilidad global de la prueba es cercana al 90%, siendo del 98% en pacientes con baciloscopía positiva, y de alrededor del 70% en aquellos con baciloscopía negativa. Al ser mucho más sensible que la baciloscopía, se elige en aquellos pacientes con TB más paubacilares, como los infectados por VIH. La especificidad global es del 99%; esta cifra en comparación con el patrón oro del cultivo. Por su parte, la sensibilidad global para la detección de resistencia a la rifampicina es del 95%, con una especificidad del 98%. Estos datos hacen que, si un paciente tiene un GenXpert con resistencia a la rifampicina, se le deba tratar como TB-MFR, pues la resistencia a este fármaco va asociada a resistencia a la isoniacida en más de un 95% de los casos. GeneXpert está automatizado y ni siquiera necesita de la infraestructura de un laboratorio para su realización. La OMS ha recomendado recientemente que GeneXpert se utilice como prueba diagnóstica inicial (antes que la baciloscopía) en pacientes VIH con sospecha de TB, o cuando se sospecha resistencia a la rifampicina o TB-MFR. La prueba también se ha

mostrado eficaz en el diagnóstico de la TB en niños y en formas extrapulmonares. Probablemente en los próximos 2-3 años, GeneXpert acabará reemplazando a la centenaria baciloscopia como prueba diagnóstica inicial en todos los sujetos sospechosos de padecer TB. Y esta podría ser una realidad, máximo cuando el aparato sólo requiere de un soporte eléctrico y, por lo tanto, se puede instalar incluso fuera del laboratorio. (19,20)

3) Cultivo de *M. tuberculosis*. El cultivo sigue siendo el patrón oro del diagnóstico de la TB, no sólo porque es la técnica bacteriológica más sensible que existe (puede ser positivo sólo con 10 bacilos por centímetro cúbico de muestra), sino porque sobre él se pueden realizar métodos de identificación de *M. tuberculosis* que confirmen al 100% la enfermedad. Su gran inconveniente es la tardanza en obtener los resultados (2-4 semanas en medios líquidos y 4-8 semanas en medios sólidos), derivada de la lenta capacidad de crecimiento del bacilo. Este es un tiempo inaceptable para tomar decisiones terapéuticas. Además, un cultivo negativo no excluye la enfermedad, pues

puede tratarse de presentaciones paubacilares como las TB extrapulmonares o algunas pulmonares incipientes. (19,20)

En los cultivos que evidencien crecimiento de micobacterias debe identificarse la especie concreta, bien por técnicas bioquímicas, que son tediosas y demoran varias semanas o, preferentemente por pruebas moleculares, que son las que se han implantado en los últimos años por su rapidez y sencillez. (19.20)

4) Antibiograma. Si es posible, en todos los casos de TB se debe realizar un estudio de sensibilidad in vitro a los fármacos antituberculosos (antibiograma), o bien detectar esta posible resistencia por técnicas moleculares. Lo ideal sería realizar estudios de sensibilidad a rifampicina e isoniacida, siempre que haya muestra disponible. Si el resultado es de resistencia a rifampicina (el fármaco que más condiciona el pronóstico de la TB), se debería estudiar también las resistencias a las fluoroquinolonas (FQ), tipo levofloxacino y moxifloxacino, y al inyectable de segunda línea (amikacina o capreomicina) que se vaya a utilizar en el tratamiento. La credibilidad de las pruebas de sensibilidad convencional a estos fármacos es muy buena y,

por lo tanto, pueden orientar definitivamente el esquema terapéutico. Por el contrario, no se aconseja testar el resto de medicamentos porque las pruebas disponibles son poco fiables en sus resultados. (19,20)

Las pruebas de susceptibilidad pueden ser fenotípicas o genotípicas. Las primeras tienen el inconveniente de que es necesario que *M. tuberculosis* crezca en los medios de cultivo utilizados, por lo que se demoran varias semanas. Sin embargo, las pruebas moleculares pueden aportar un resultado en 24-48 horas, al detectar, por técnicas de amplificación genética, las mutaciones genéticas del bacilo que producen la resistencia a los fármacos anti-TB. Entre estas técnicas destaca la ya comentada GeneXpert, que puede detectar resistencia a la rifampicina en 2 horas, y el GenoType o ensayo de prueba en línea (Line ProbeAssay [LPA]), que puede detectar resistencia a isoniacida y rifampicina en 48 horas. Ambas técnicas pueden realizarse sobre muestra directa, sin que sea necesario esperar al crecimiento en el cultivo. También parecen muy prometedores los resultados de GenoType/LPA para detectar resistencia a las FQ y a los antibióticos inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, capreomicina). Este GenoType/LPA también tiene la capacidad de

diferenciar entre *M. tuberculosis* y más de 30 micobacterias diferentes. El inconveniente, al ser una reacción en cadena de la polimerasa convencional, es que precisa de un laboratorio de biología molecular con 3 espacios diferenciados; además, necesita una mayor carga bacilar para que se pueda realizar, por lo que lo ideal es aplicarlo en muestras con baciloscopía positiva. (19,20)

2.2.3. Tuberculosis y factores de riesgo

Contacto con TB-MDR

En la actualidad, se reconoce que la propagación persona a persona constituye el elemento fundamental en la epidemia de TB-MDR. Por esta razón, es primordial contar con medidas del riesgo de contraer la infección las personas expuestas a la TB-MDR, a fin de comprender la trayectoria epidemiológica de la epidemia y dirigir las estrategias apropiadas de control de la TB-MDR. (21)

En el estudio de cohortes prospectivo realizado por Fox en Vietnam, se encontró una mayor prevalencia de positividad a la reacción de prueba cutánea de tuberculina (PT) en los contactos domiciliarios de los pacientes con TB-MDR que en los contactos de pacientes con diagnóstico nuevo de TB. El lapso entre el comienzo

autorreferido de los síntomas y el inicio de un tratamiento eficaz fue mucho más prolongado en los contactos de los casos de TB-MDR, por causa del retraso dependiente del sistema de salud en detectar la farmacorresistencia. Ambos casos nuevos de TB que ocurrieron en los contactos de pacientes con TB-MDR también fueron TB-MDR. Esta observación pone de relieve la importancia de abordar los factores del sistema de salud que son responsables del retraso en el diagnóstico de la TB-MDR y de respaldar la norma de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomienda la detección sistemática en los contactos de pacientes con TB-MDR. (21)

Tratamiento irregular y TB-MDR

La adherencia a un tratamiento se define como la coincidencia entre la conducta del paciente y la orden del médico y se presenta por una compleja interrelación de factores, entre los cuales se encuentran algunos derivados del paciente, su entorno económico, cultural y social y de otros derivados de la enfermedad en sí, del tratamiento farmacológico y sus características, así como aquellos derivados de otras comorbilidades que tenga el paciente. (22)

El abandono del tratamiento antituberculoso se define como la no asistencia a tomar tratamiento por más de 30 días consecutivos. Entre las posibles causas de abandono se describen: la larga duración del tratamiento (6 a 12 meses), el alto número de pastillas, reacciones adversas a medicamentos antituberculosos (RAFAS), desinformación sobre la enfermedad y su tratamiento, el alcoholismo, los que no tienen domicilio fijo y las prestaciones de los servicios de salud. El abandono del tratamiento antituberculoso ha aumentado considerablemente en los últimos años, lo que a su vez ha aumentado la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad, llevando al incremento en la incidencia y la prevalencia de casos de TB en el país y se asocia a mayor contagio, aumento de costos, la aparición de resistencia bacteriana con el aumento del costo del tratamiento y por lo tanto el incremento de la Tuberculosis Multidrogorresistente, cuya letalidad sin terapia quirúrgica se encuentra entre el 40% y 70 % equivalente a cifras de mortalidad de la Tuberculosis no tratada. (22)

Diabetes mellitus y TB-MDR

La epidemia mundial de diabetes mellitus (DM) plantea un cuello de botella significativo para el programa de control de la Tuberculosis. La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó que, a nivel

mundial, en 2013, 382 millones de adultos tienen diabetes de los cuales el 80% vive en países de bajos y medianos ingresos. El aumento en la carga global de Diabetes está previsto que llegue a 592 millones para 2035. Las personas con Diabetes, en comparación con los controles no diabéticos, fueron dos a tres veces más propensos a desarrollar TB. En 2013, se estima que el 15% de los casos adultos de Tuberculosis en todo el mundo fueron atribuido a la Diabetes, que corresponde a 1 millón casos de TB asociada a diabetes por año. Se cree que la inmunidad deteriorada en pacientes diabéticos contribuye a la evolución de la infección latente de TB a casos activos. Además, las personas con TB que tienen DM tienen una pobre respuesta al tratamiento que aquellos sin DM, y tienen, por lo tanto, un mayor riesgo de fracaso del tratamiento de la Tuberculosis, muerte y recaída después de la cura. El fracaso del tratamiento a su vez agrega otro desafío importante, una Tuberculosis farmacorresistente. (23,24)

Reclusión y TB-MDR

En la experiencia internacional se asume que el riesgo de adquirir TB en prisiones es aproximadamente 23 veces más alto que en la comunidad. El hacinamiento, las malas condiciones de vida, la pobre alimentación, la escasa ventilación e iluminación y las deficiencias en

los sistemas asistenciales de salud son algunos factores que explicarían este mayor riesgo. Además, una vez infectados las personas privadas de la libertad (PPL) tienen más riesgo de progresar a una TB activa debido a la coexistencia de otras patologías, particularmente la infección por VIH, el uso de drogas endovenosas y la malnutrición. El continuo recambio de PPL en los recintos penales y la segregación de prisioneros basada en criminalidad, sin considerar variables sanitarias, también contribuyen a aumentar la transmisibilidad. Finalmente, en la población penal están sobrerrepresentadas las personas de sexo masculino y los grupos más desfavorecidos de la sociedad, quienes tienen un riesgo mayor de incidencia de TB aún antes de ser encarcelados, debido a la fuerte asociación de esta enfermedad con las condiciones de pobreza. Todas estas razones han llevado a que los centros penitenciarios (CP) sean considerados bolsones o reservorios de la TB, que pueden impactar en la población general. Un mejor control de la TB en los centros penitenciarios redundaría en beneficios para las PPL y los funcionarios, pero que también puede reducir significativamente la carga de TB en los países, sugiriendo la necesidad de nuevos estudios para evaluar el impacto de las condiciones de encarcelamiento en la transmisión de TB

y el riesgo atribuible poblacional de la transmisión prisión-comunidad.

(25)

VIH y TB-MDR

La Tuberculosis es la más común de las coinfecciones en VIH y el riesgo de presentarla en pacientes VIH negativos es de 5-10%; sin embargo, en aquellos VIH positivos el riesgo es de 50%. Una tercera parte del incremento de las personas con Tuberculosis en el planeta se atribuye a la propagación del VIH. Una de cada 3 personas que mueren por SIDA tiene TB, y entre 8 y 10% de todos los fallecimientos debido al VIH están relacionadas con la TB. El fallecimiento por TB es 4 veces mayor en pacientes coinfectados de VIH, comparado con los que sólo padecen Tuberculosis. La tasa de mortalidad en personas infectadas con TB y VIH es de 40%. Al menos un tercio de los que padecen VIH en todo el mundo también están contagiados con TB, lo que significa que tienen un riesgo mucho mayor de presentar esta enfermedad. (26)

Ambas infecciones poseen un sinergismo mortal. El VIH promueve la progresión de una infección por Tuberculosis reciente o latente, y la Tuberculosis acelera la evolución de la enfermedad por VIH. El efecto devastador de la epidemia del VIH ha tenido el mayor

impacto sobre poblaciones, con alta prevalencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, lo cual, además, ha tenido gran repercusión en la epidemia de la Tuberculosis. (26)

El impacto de la coinfección VIH y Tuberculosis es bidireccional, a saber: la Tuberculosis incrementa la tasa de replicación viral por 160, al acelerar la progresión de la infección por VIH al SIDA y, con ello, a la muerte. Por otra parte, el VIH es el “gran aliado” del bacilo de la Tuberculosis, puesto que tiene la capacidad de destruir las células encargadas de la defensa antituberculosa. (26)

Datos recientes de la vigilancia mundial de la resistencia a medicamentos antituberculosos indican que existe una asociación entre el VIH y la TB-MDR en algunas partes del mundo. El metaanálisis efectuado por Suchindran y col. brindó resultados que sugieren una asociación entre TB-MR primaria en personas con VIH (2.72, 95% IC: 2,03 – 3,66) que puede ser explicada por la transmisión en la comunidad o nosocomial de cepas resistentes entre las personas con VIH. Esto último corroboraría los múltiples reportes de brotes de TB-R en personas con VIH en hospitales donde ambas patologías son tratadas. (27)

Desnutrición y TB-MDR

La desnutrición afecta considerablemente al tratamiento anti tuberculosis, favoreciendo la susceptibilidad del paciente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y además de producir resistencia a algunos fármacos, como la rifampicina, aumentando el riesgo de fracaso del tratamiento y un daño hepático, que de por sí ya es un riesgo grande debido a la gran ingesta de fármacos que supone llevar este tratamiento. (28)

Personal de salud y TB-MDR

La TB es una enfermedad ocupacional y de notificación obligatoria en el Perú. En los últimos 5 años ha disminuido la incidencia de TB en el personal de salud, de 215 casos en el año 2011 a 126 casos en el año 2015. Esta disminución también ha sido mayor en los casos de TB resistente a medicamentos, de 46 casos en el 2007 a 6 casos en el 2015. Esta reducción de casos puede deberse al mejor reporte operado en los últimos años, que evita la duplicidad de notificaciones por MINSA y la Seguridad Social, y al efecto de la implementación de planes de control de infecciones por TB en los principales hospitales del país. (2)

El riesgo de exposición y el desarrollo de la infección tuberculosa latente son dos fases importantes en el desarrollo de la enfermedad tuberculosa en los trabajadores de salud, la probabilidad de ponerse en contacto con un paciente bacilífero no diagnosticado que acude a un hospital ubicado en una zona endémica de TB es alta. (29)

Las áreas o ambientes donde laboran los trabajadores de salud constituyen un riesgo en la transmisión y desarrollo de la enfermedad, en países de medianos y bajos ingresos se describió las áreas de hospitalización de pacientes con TB, laboratorios, salas de medicina general y las salas de emergencia como áreas de riesgo alto para contraer TB, los servicios ambulatorios (consultorios) se clasificaron con riesgo intermedio y, las áreas de cirugía, obstetricia, quirófano y administrativas como bajo riesgo. (29)

Respecto a la ocupación, la identificación de grupos de riesgo ha sido muy heterogénea en los diferentes estudios. En el estudio se encontró que casi 2/3 de los casos de TB fueron técnicos de enfermería, enfermeras y médicos. Si bien este hallazgo podría estar vinculado al rol que realizan en la atención de los pacientes, a los ambientes donde laboran y a la aplicación de medidas de control de infecciones y bioseguridad, un factor que no fue evaluado en el

presente estudio, pero que influye en el desarrollo de la enfermedad tuberculosa, son los riesgos individuales que cada persona tendría para contraer la enfermedad, entre ellos las condiciones o comorbilidades que genera disminución de la inmunidad. (29)

La proporción de resistencia en nuevos pacientes es menor que la de resistencia adquirida, así como la severidad, la resistencia primaria es más frecuente a una droga (isoniacida o estreptomycin) que, a dos, y la resistencia adquirida es más frecuente a dos. (2)

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Sintomático Respiratorio (S.R.): Es toda persona que presenta tos con expectoración por más de 15 días.

SR Identificado (S.R.I.): Es el SR debidamente registrado en el Libro de Registro de SR.

SR Examinado (S.R.Ex.): Es el S.R al que se le realiza uno o más baciloscopías de esputo.

Caso de Tuberculosis: Persona a quien se le diagnostica Tuberculosis y a la que se debe administrar tratamiento antituberculosis.

Tuberculosis pulmonar con frotis positivo (TBP FP): Caso de TB pulmonar con baciloscopía (frotis) de esputo positiva.

TB pulmonar frotis negativo y cultivo o prueba molecular positiva: Caso de TB pulmonar con baciloscopía negativa y que cuenta con cultivo o prueba molecular positiva para M. tuberculosis.

TB pulmonar frotis y cultivo negativos: Caso de TB pulmonar sin confirmación bacteriológica cuyo diagnóstico se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y/o diagnóstico por imágenes.

Caso de Tuberculosis extra-pulmonar: Persona a quien se le diagnostica Tuberculosis en órganos diferentes a los pulmones. El diagnóstico se basa en un cultivo, prueba molecular positiva, evidencia histopatológica y/o evidencia clínica de enfermedad extra-pulmonar activa.

Caso de TB multidrogorresistente (TB-MDR): Caso con resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales. (30)

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio de tipo observacional analítico retrospectivo, y diseño de caso-control, llevado a cabo en Tacna en pacientes atendidos en el período de 2012 a 2018.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1. Población

Para los casos, fueron los pacientes atendidos en la región de Tacna, constituido por pacientes con diagnóstico definitivo de Tuberculosis Multidrogorresistente durante los años 2012 y 2018, siendo en total 79 personas según los reportes de la DIRESA. Para los controles, fueron los pacientes con Tuberculosis sensible, siendo éstos un total de 2879 pacientes.

3.2.2. Muestras seleccionadas

Se trabajó con toda la población que cumple los criterios de inclusión y se descartó a aquellos que presentaban alguno de los

criterios de exclusión. Se obtuvo un total de 50 casos. Para los controles se obtuvo 50 pacientes también por tratarse de un estudio de caso-control 1:1, seleccionándose aleatoriamente, empleando los dígitos aleatorios del programa Excel.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes atendidos en la región de Tacna con diagnóstico de Tuberculosis.
- Confirmación microbiológica de Tuberculosis por baciloscopía o cultivo.
- Datos completos en la historia clínica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: para casos y controles.

- Datos incompletos en la historia clínica.
- Pérdida al seguimiento.
- Pacientes que hayan fallecido
- Inaccesibilidad a las historias clínicas por diferentes motivos.

CASO: paciente con diagnóstico definitivo de Tuberculosis Multidrogorresistente por prueba de sensibilidad.

CONTROL: paciente con Tuberculosis sensible con prueba de sensibilidad.

3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.3.1. Variables e indicadores

3.3.1.1. Tipos de variables

VARIABLES INDEPENDIENTES

Factores para Multidrogorresistencia

Donde factor de riesgo es una condición clínica o epidemiológica identificada en el paciente con intervalo de confianza de Odds Ratio mayor a uno y posible relación causal, existente antes del episodio de TB-MDR, no siendo consecuencia del mismo.

VARIABLE DEPENDIENTE

Tuberculosis Multidrogorresistente

Aquella ocasionada por Mycobacterium tuberculosis resistentes a isoniacida y rifampicina.

PRIMARIA si nunca ha recibido tratamiento para Tuberculosis y

SECUNDARIA O ADQUIRIDA aquella producida en pacientes antes tratados.

VARIABLES INTERVINIENTES: edad, sexo.

3.3.1.2. Indicadores

Definición de factores de riesgo para MDR.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	ESCALA
CONTACTO MULTIDROGO RESISTENTE	Persona con Tuberculosis MDR confirmada que reside o no en el domicilio del paciente o comparten ambientes comunes	cualitativa	Nominal
TRATAMIENTO IRREGULAR PARA TUBERCULOSIS	Abandono mayor a 30 días, tratamiento irregular propiamente dicho o esquema modificado por RAFA	cualitativa	Nominal
PERSONAL DE SALUD	Persona que realiza o haya realizado actividades preventivas, promocionales, recuperativas o de rehabilitación de salud	cualitativa	Nominal
RECLUSIÓN	Permanencia al menos 6 meses en un centro penitenciario	cualitativa	Nominal
HOSPITALIZACI ÓN PREVIA	Más de 2 semanas en los 2 años anteriores al diagnóstico de Tuberculosis	cualitativa	Nominal

INFECCIÓN VIH	Paciente con evidencias serológicas de infección VIH	cualitativa	Nominal
DIABETES MELLITUS	Glicemia en ayunas \geq 126 mg/dL (2 veces), post-prandial $>$ 200 o al azar $>$ 200 con sintomatología	cualitativa	Nominal
DESNUTRICIÓN	Índice de masa corporal menor de 18,5	cualitativa	Nominal
EDAD	Tiempo que una persona ha vivido a contar desde que nació	cuantitativa	Razón
SEXO	Características anatómicas, biológicas y fisiológicas que diferencian al hombre y a la mujer	cualitativa	Nominal

3.3.2. Determinación de variables

- Contacto Multidrogorresistente (MDR).
- Tratamiento irregular para Tuberculosis.
- Personal de salud.
- Reclusión.
- Hospitalización previa.
- Infección VIH.
- Diabetes Mellitus
- Desnutrición
- TB-MDR.

3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizó como técnica de recolección de datos la revisión sistematizada de las historias clínicas de los establecimientos de salud en la región de Tacna, con previa autorización de los gerentes de dichos establecimientos. Los datos fueron registrados en la ficha de

recolección de datos (ANEXO 02) adaptada del "Cuestionario de Factores de Riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente" (ANEXO 01), establecido por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, validado por el Ministerio de Salud, la cual se encuentra en los anexos del presente estudio, y de la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el procesamiento de los datos obtenidos se usó el programa Microsoft Excel-2016 y SPSS v 24.0. Para la interpretación de datos se utilizó tablas simples. Se calculó el Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza para cada factor de riesgo y para el análisis multivariado se usó el método de regresión logística.

CAPÍTULO IV

DE LOS RESULTADOS

4.1. RESULTADOS

La población en estudio estuvo representada por dos grupos. Un grupo de casos y un grupo control, atendidos en los establecimientos de salud de la región de Tacna, los cuales se detallan a continuación.

La muestra de los casos estuvo representada por 50 pacientes, los cuales fueron seleccionados según los criterios de inclusión del estudio. El grupo control estuvo representado por 50 pacientes seleccionados de igual forma cumpliendo con los criterios de inclusión del estudio.

Se recolectó los datos necesarios en las fichas de recolección de datos y para el procesamiento de los datos obtenidos se usó el programa Microsoft Excel y SPSS. Para la interpretación de datos se utilizó tablas simples. Se calculó el OR e intervalos de confianza para cada factor de riesgo y para el análisis multivariado se usó el método de regresión logística.

TABLA 01
INCIDENCIA DE CASOS DE TB-MDR Y NO MDR EN TACNA ENTRE
2012-2018.

CEPA	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
SENSIBLE	432	455	447	421	383	366	375
MONORESISTENTE	31	13	9	10	15	8	12
POLIRESISTENTE	7	2	19	12	6	2	2
MDR	16	8	4	8	20	9	14
XDR	0	0	1	0	0	0	0
TOTAL	486	478	480	451	424	385	403

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 01 se observa que desde 2012 el promedio anual de casos de Tuberculosis en todas sus formas supera los 400 pacientes por año. Para los casos de TB-MDR se observa que el mayor número de casos se halló en el año 2016. Se evidencia un patrón irregular en la incidencia, no mostrando tendencia a la disminución.

TABLA 02
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y NO MDR ATENDIDOS EN TACNA
ENTRE 2012-2018.

Características	Casos	Controles
Edad en años (promedio)	31,16	46,4
Mediana	28	44
Rango de edad	15 - 60	16 - 79
Sexo masculino	76%	60%
Sexo femenino	24%	40%

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 02, en el grupo de casos se observa que existe un gran rango de edad y que el promedio de edad se aproxima a los 30 años. Además, se aprecia que aproximadamente las tres cuartas partes de los casos son pacientes de sexo masculino. En el grupo de los controles la edad promedio de los pacientes fue mayor que la del grupo de casos con un promedio de 46,4 años, existiendo también un gran rango de edad. Además, se observa que predomina el sexo masculino siendo las dos terceras partes del total de controles.

TABLA 03

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA SEGÚN ESTABLECIMIENTO DE SALUD DE PROCEDENCIA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR ATENDIDOS EN TACNA ENTRE 2012-2018.

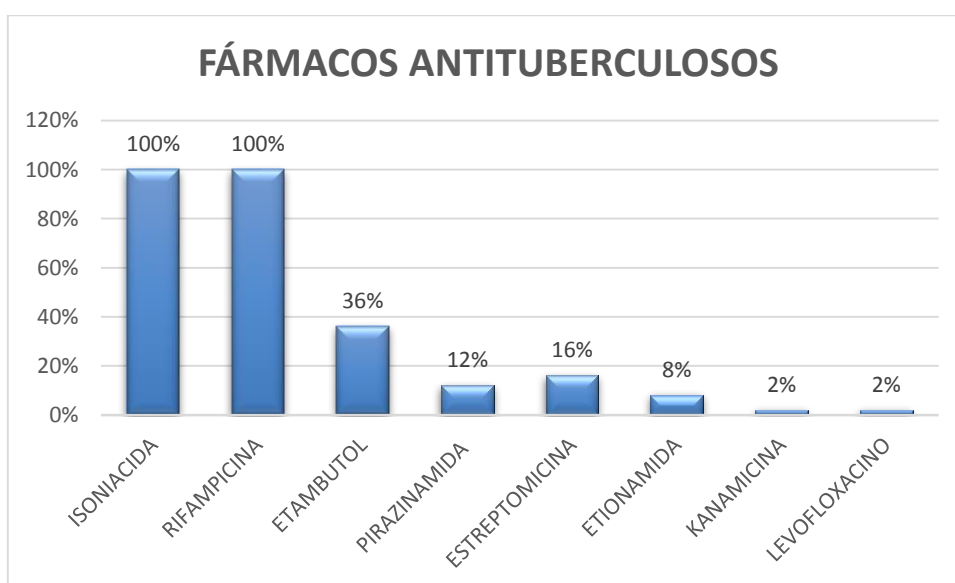
ESTABLECIMIENTO	n	%
C.S. Augusto B. Leguía	5	10%
C.S. Alto de la Alianza	7	14%
C.S. Metropolitano	6	12%
P.S. Vista Alegre	6	12%
P.S. Las Begonias	3	6%
C.S. La Esperanza	3	6%
INPE	15	30%
P.S. Viñani	5	10%
TOTAL	50	100%

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 03 se observa que el 30% de los pacientes con diagnóstico de TB-MDR corresponden al INPE, seguido del C.S. Alto de la Alianza con 14% de los casos, y el C.S. Metropolitano y P.S. Vista Alegre con 12% cada uno.

GRÁFICO 01

PORCENTAJE DE RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR ATENDIDOS EN TACNA ENTRE 2012-2018.



Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En el Gráfico 01 se observa que en el grupo de casos el 100% presenta resistencia a la Isoniacida y Rifampicina. Además, se encontró que un 36% presentaba concomitantemente resistencia a Etambutol, un 16% a Estreptomina, un 12% a Pirazinamida, un 8% a Etionamida, un 2% a Kanamicina y un 2% a Levofloxacino.

FACTORES DE RIESGO

TABLA 04

CONTACTO MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y NO MDR ATENDIDOS EN TACNA ENTRE 2012-2018.

CONTACTO MULTIDROGORRESISTENTE	CASOS		CONTROLES		O.R.	I.C. 95%	p	
	N°	%	N°	%				
Sí	12	24%	2	4%	7,74	1,63	36,66	0,00
No	38	76%	48	96%				
TOTAL	50	100%	50	100%				

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: La Tabla 04 nos indica que aproximadamente la cuarta parte (24%) de los casos presentaron contacto con pacientes con TB-MDR en comparación con los controles en quienes sólo 2 pacientes tuvieron contacto.

De estos datos se concluye que el contacto con pacientes con TB-MDR es un factor de riesgo significativo para desarrollar TB-MDR con un OR de 4,90 y un IC: 1,63-36,66.

TABLA 05

TRATAMIENTO IRREGULAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y NO MDR ATENDIDOS EN TACNA DURANTE 2012- 2018.

TRATAMIENTO IRREGULAR	CASOS		CONTROLES		O.R.	I.C. 95%	p
	N°	%	N°	%			
Sí	10	20%	3	6%	3,92	1,01 15,22	0,00
No	40	80%	47	94%			
TOTAL	50	100%	50	100%			

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 05 se observa que la quinta parte de los casos presentaron tratamiento irregular, ya sea abandono, aparición de RAFAs u otros, en comparación con el 6% de los controles que presentaron dicho factor.

Según los datos que expresa la tabla el tratamiento irregular de la TB ya sea por abandono, tratamiento irregular propiamente dicho, esquema modificado por RAFA u otros constituye un factor de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar TB-MDR con un OR: 3,92 y un IC 95%: 1,01-15,22.

TABLA 06

HOSPITALIZACIÓN PREVIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y NO MDR ATENDIDOS EN TACNA DURANTE 2012-2018.

HOSPITALIZACIÓN PREVIA	CASOS		CONTROLES		O.R.	I.C. 95%	p
	N°	%	N°	%			
Sí	4	8%	1	2%	4,26	0,46 - 39,54	0,05
No	46	92%	49	98%			
TOTAL	50	100%	50	100%			

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 06 se observa que el 8% de los controles han sido hospitalizados anteriormente por al menos 2 semanas en comparación con los casos en los que solamente se encontró que uno fue hospitalizado.

Por los datos expuestos en el cuadro se determina que hospitalización más de 2 semanas en los 2 años anteriores al diagnóstico no constituye, en nuestro estudio, un factor de riesgo significativo para desarrollar TB-MDR con un OR: 4,26 y un IC 95%: 0,46-39,54.

TABLA 07

INFECCIÓN POR VIH EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y NO MDR ATENDIDOS EN TACNA DURANTE 2012-2018.

INFECCIÓN POR VIH	CASOS		CONTROLES		O.R.	I.C. 95%		p
	N°	%	N°	%				
Sí	4	8%	2	4%	2,09	0,36	11,95	0,18
No	46	92%	48	96%				
TOTAL	50	100%	50	100%				

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 07 se observa que menos del 10% de los casos presentó infección por VIH en comparación con los controles en los que sólo se observó un 4% de infectados.

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana no constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la TB-MDR con un OR: 2,09 y un IC 95%: 0,36-11,95.

TABLA N° 08

DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y NO MDR ATENDIDOS EN TACNA DURANTE 2012-2018.

DIABETES MELLITUS	CASOS		CONTROLES		O.R.	I.C. 95%	p
	N°	%	N°	%			
Sí	10	20%	3	6%	3,92	1,01 - 15,22	0,01
No	40	80%	47	94%			
TOTAL	50	100%	50	100%			

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 08 se puede apreciar que el 20% de los casos presenta concomitantemente diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, con un tiempo de enfermedad de al menos 6 meses antes de contraer TB-MDR. Del total de casos, 6 pacientes se trataban con metformina y se hacían controles de glucosa, mientras que los otros 4 tenían tratamiento irregular. Ninguno de ellos era usuario de insulina ni tampoco presentaban complicaciones crónicas de dicha enfermedad como vasculopatía, retinopatía o nefropatía diabética. En el grupo de controles sólo 3 pacientes tenían la enfermedad.

Según lo expuesto, la Diabetes Mellitus tipo 2 constituye un factor de riesgo para TB-MDR con un OR: 3,92 y un IC 95%: 1,01-15,22.

TABLA N° 09

RECLUSIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y NO MDR ATENDIDOS EN TACNA DURANTE 2012-2018.

RECLUSIÓN	CASOS		CONTROLES		O.R.	I.C. 95%	p
	N°	%	N°	%			
Sí	15	30%	2	4%	10,29	2,21 - 47,9	0,00
No	35	70%	48	96%			
TOTAL	50	100%	50	100%			

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 09 se encontró que el 30% de los casos eran personas que cumplían condena en el Instituto Nacional Penitenciario de Tacna, mientras que en los controles solamente 2 presentaban la misma condición. Entonces se concluye que la reclusión es un factor de riesgo significativo para TB-MDR con un OR: 10,29 y un IC 95%: 2,21-47,9.

TABLA 10
DESNUTRICIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y
NO MDR ATENDIDOS EN TACNA DURANTE 2012-2018.

DESNUTRICIÓN	CASOS		CONTROLES		O.R.	I.C. 95%		p
	N°	%	N°	%				
Sí	6	12%	2	4%	3,27	0,63	17,07	0,78
No	44	88%	48	96%				
TOTAL	50	100%	50	100%				

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

Descripción: En la Tabla 10 se observa que el 12% de los casos presentan un IMC menor a 18,5, en tanto que en el grupo de controles fueron 2 los pacientes con desnutrición. Por lo expuesto la desnutrición no es un factor de riesgo para TB-MDR con un OR: 3,27 y un IC 95%: 0,63-17,07.

PERSONAL DE SALUD

En nuestro estudio no se encontró pacientes que sean trabajadores del área de salud tanto en el grupo de casos como en el de controles.

TABLA 11**FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TB-MDR Y NO MDR ATENDIDOS EN TACNA ENTRE 2012-2018.**

FACTOR DE RIESGO	O.R.	INTERVALO DE CONFIANZA	p
CONTACTO CON TBC MDR	7,74	1,63 - 36,66	0,00
TRATAMIENTO IRREGULAR PARA TBC	3,92	1,01 - 15,22	0,00
HOSPITALIZACIÓN PREVIA	4,26	0,46 – 39,54	0,05
INFECCIÓN POR VIH	2,09	0,36 - 11,95	0,18
DIABETES MELLITUS 2	3,92	1,01 - 15,22	0,01
RECLUSIÓN	10,29	2,21 - 47,9	0,00
DESNUTRICIÓN	3,27	0,63 - 17,07	0,78

Fuente. Historias clínicas de los pacientes atendidos en la región de Tacna.

En esta tabla podemos apreciar todos los factores de riesgo con sus respectivos valores de OR así como la significancia estadística. Datos representados en la Tabla 11.

4.2. DISCUSIÓN

La Tuberculosis Multidrogorresistente es una enfermedad que tiene una gran variedad de factores de riesgo y los más importantes son considerados en la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis y el “Cuestionario de factores de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente” de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis.

En nuestro estudio se encontró como factores de riesgo el contacto con pacientes con TB-MDR, el tratamiento irregular, la comorbilidad con Diabetes Mellitus y la reclusión los cuales tienen significancia estadística. En el estudio llevado a cabo en 4 países europeos por Casal y colaboradores de 138 casos y 276 controles llevado a cabo entre 1997 y 2000 determinó como factores de riesgo el uso de drogas intravenosas, solicitantes de asilo, Tuberculosis previa, reclusión, contacto con TB-MDR, inmunosupresión no causada por VIH, infección por VIH y Tuberculosis pulmonar. En el trabajo realizado por Huapaya, el antecedente de tratamiento, la comorbilidad, el contacto con pacientes con TB-MDR y reclusión constituyeron los factores de riesgo independientes. (12,13)

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

En la Tabla 01 se observa que el promedio de edad de los casos de TB-MDR es de 31,16 años y el 76% del total eran pacientes de sexo masculino. En el trabajo de Huapaya realizado en La Victoria – Lima, el promedio de edad es mayor que en nuestra investigación, siendo de 41,43, sin embargo, coincide en que la mayoría de pacientes son de sexo masculino con 71,3%. (13)

ESTABLECIMIENTOS DE PROCEDENCIA

En la Tabla 02 se observa que el 30% de los pacientes con TB-MDR pertenecen al INPE, ocupando el C.S. Alto de la Alianza el segundo lugar con 14% de casos y en tercer lugar el C.S. Metropolitano y el P.S. Vista Alegre, ambos con 10%. De esto se puede interpretar que el hacinamiento que existe en los establecimientos penitenciarios explican el elevado número de casos. Además, en el distrito Alto de la Alianza, por ser una población mayoritariamente aymara, presentan costumbres propias de su cultura como vivir en ambientes cerrados, el hacinamiento, y la medicina tradicional, lo favorece el contagio y progresión de la enfermedad.

CONTACTO CON TB-MDR

El antecedente de contacto con pacientes con TB-MDR es un factor de riesgo importante a nivel mundial, lo cual se confirma en nuestra investigación. En nuestro estudio el OR fue de 7,74, menor al hallado en la investigación hecha por Huapaya, realizado en el Centro de Salud San Cosme en Lima entre 2016-2017 con 80 casos y 160 controles, con un OR de 12,5. (13)

En el trabajo de Gutarra y colaboradores, llevado a cabo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en 2015, el antecedente de contacto tuvo un OR de 13,4, siendo estadísticamente significativo. En nuestra investigación este constituye el segundo factor de mayor magnitud. (14)

En el estudio llevado a cabo en 4 países europeos por Casal y colaboradores en el año 2005, de 138 casos y 276 controles, determinó como factores de riesgo el contacto con Tuberculosis con un OR: 2,01. (12)

Estos estudios nos demuestran que el contacto con pacientes con TB-MDR es un factor de riesgo de mucha importancia que

contrasta con nuestro estudio en el cual constituye uno de los factores de riesgo de mayor magnitud con un OR de 7,74.

La alta magnitud de este factor se explica por el mecanismo de transmisión de esta patología, la cual se transmite por los núcleos de microgotas que se expelen al hablar, toser o estornudar y que sería agravada por la convivencia en ambientes cerrados y hacinamiento debido a las costumbres de las familias de nuestra ciudad.

TRATAMIENTO IRREGULAR

En nuestro trabajo el tratamiento irregular para TB constituye un factor de riesgo significativo con un OR de 3,92. En la investigación de Amado también constituyó un factor de riesgo significativo con un OR 7,81 y un IC 95%: 2,69-22,65. En el trabajo de Gutarra, éste se dividió en abandono del tratamiento de TB (OR: 1,3), RAFA durante el tratamiento (OR: 0,83) y fracaso comprobado en el tratamiento de TB (OR: 53,7; IC 95%: 11,65-481,74), siendo estadísticamente significativo. (14,15)

Este resultado se explica debido a los mecanismos de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* cuando el tratamiento se discontinúa por incumplimiento en la toma de su dosis debido a

tratamiento irregular, RAFAs, abandono, tratamiento particular sin seguimiento, bajo nivel cultural y socioeconómico. En nuestro estudio el tratamiento irregular fue principalmente por el tratamiento irregular propiamente dicho y RAFAs como la gastritis, además de 2 casos de abandonos recuperados, siendo factores de riesgo para el posterior desarrollo de TB-MDR.

HOSPITALIZACIÓN PREVIA

La hospitalización previa no constituyó un factor de riesgo para TB-MDR debido a que no tiene significancia estadística (OR: 4,26). En la investigación hecha por Gutarra este factor (OR: 0,65) no constituyó un factor de riesgo significativo. Por el contrario, en el trabajo desarrollado por Huapaya se observa que este antecedente si representa un factor de riesgo con un OR: 12,37 (IC 95%: 6,50-23,54). (13,14)

La hospitalización predispone al contagio de cepas de Mycobacterium Tuberculosis Multidrogorresistente debido a su mayor presencia en hospitales y el mayor riesgo de contacto con pacientes infectados, además de ser ambiente con poca ventilación y que alberga a muchas personas todos los días.

INFECCIÓN POR VIH

La infección por VIH es reconocida mundialmente como un factor de riesgo importante en la TB-MDR. En esta investigación no constituyó un factor de riesgo importante (OR: 2,09). En la investigación de Huapaya se obtuvo un OR: 9,92 IC 95%: 4,91-20,01, constituyendo un factor de riesgo significativo. (13)

En el estudio realizado por Skrahina y col. realizado en Bielorrusia entre 2010 y 2011 se encontró que la infección por VIH es un factor de riesgo significativo con un OR: 2,2 y un IC 95%: 1,4-3,5. En otra investigación hecha por Casal y col. la infección por VIH tuvo un OR: 1,96 IC 95%: 0,9-4,2, no siendo significativo. (10,12)

La infección por VIH hace más susceptible al contagio y desarrollo de TB-MDR al no poder defenderse de los microorganismos. Además, incrementa la probabilidad de reactivación, así como su progresión además de existir variedad de enteropatías que producen malabsorción asociadas al VIH que disminuyen la biodisponibilidad de drogas antituberculosas disminuyendo así su concentración en la sangre. Los resultados de nuestra investigación podrían deberse al avance del tratamiento actual para los pacientes infectados con VIH,

previniendo que su sistema inmunológico sea vulnerable, evitando el contagio de enfermedades oportunistas.

DIABETES MELLITUS 2

En nuestro estudio la asociación de TB-MDR y DM 2 presentó un OR: 3,92 y un IC 95%: 1,01-15,22, siendo por tanto un factor de riesgo significativo para TB-MDR. En el estudio de Gutarra este antecedente tuvo un OR: 0,99 IC 95%: 0,25-3,41 no siendo estadísticamente significativo. A nivel mundial es reconocida la asociación entre TB y diabetes, debido a la pobre respuesta encontrada en estos pacientes al tratamiento debido a su inmunidad deteriorada, lo cual llevaría al fracaso del tratamiento y probable farmacorresistencia. (14)

RECLUSIÓN

En este trabajo se determinó para la reclusión un OR de 10,29 y un IC 95%: 2,21-47,9, lo cual contrasta con la investigación de Huapaya en la cual se obtuvo un OR: 9,59 IC 95%: 4,59-20,01, siendo un factor de riesgo. (13)

Skrahina y col. determinaron para la reclusión un OR: 2,5 IC 95%: 1,9-3,3, siendo un factor de riesgo significativo. La explicación por la cual constituiría un factor de riesgo es por el hacinamiento de los centros penitenciarios, inadecuadas medidas de higiene y de protección, asociado al limitado acceso de los servicios de salud, propiciándose el contagio masivo de un caso índice, fracaso del tratamiento, recidiva y persistencia de casos de TB-MDR. (10)

DESNUTRICIÓN

En nuestra investigación se obtuvo para la desnutrición un OR: 3,27 IC 95%: 0,63-17,07, resultando no ser un factor de riesgo para TB-MDR. En el trabajo de Huapaya se obtuvo un OR: 2,05 IC 95%: 0,42-9,89, no siendo factor de riesgo. La desnutrición influye en el funcionamiento del sistema inmunológico lo cual produce la evolución de la enfermedad y la disminución de la eficacia del tratamiento. (13)

CONCLUSIONES

1. El contacto con pacientes con TB-MDR, el tratamiento irregular y comorbilidad con Diabetes Mellitus 2 y la reclusión son factores de riesgo estadísticamente significativo para TB-MDR en pacientes atendidos en Tacna.
2. La reclusión en un establecimiento penitenciario constituye el factor de riesgo más significativo y de mayor magnitud para TB-MDR en pacientes atendidos en Tacna.
3. En los pacientes con TB-MDR predomina el sexo masculino y el promedio de edad es de aproximadamente 30 años.

RECOMENDACIONES

- Se debe hacer una identificación obligatoria de los contactos de todos los pacientes con diagnóstico reciente de Tuberculosis, así como enseñar, con apoyo de medios audiovisuales, las consecuencias del no cumplimiento del tratamiento, asegurándonos de que el paciente haya entendido por medio de un cuestionario.
- Se debe garantizar que los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus y Tuberculosis tengan un control mensual con un médico endocrinólogo, así como educar a la familia sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y su relación con la Tuberculosis.
- En el INPE se debe implementar el uso obligatorio de mascarillas N95 en los pacientes con TB sensible y MDR principalmente, evitar el hacinamiento, y debe contratarse al menos un médico que se encargue de su atención y que coordine la referencia al Hospital Hipólito Unanue en caso fuera necesario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soto C, Chávez P. Análisis De La Situación Epidemiológica De La Tuberculosis En El Perú, 2015. Lima: Ministerio de Salud; 2016.
2. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(2):299-310.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: WHO; 2018. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/274453>.
4. Del Castillo H, Mendoza A, Saravia J, Somocurcio J. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas (TB MDR/XDR) en el Perú: situación y propuestas para su control. Rev peru med exp salud pública. 2009;26(3):380-86.
5. Mendoza-Ticona A. Perú: aún estamos lejos de curarnos de la tuberculosis. Acta Med Peru. 2018;35(4):195-6.

6. Tejada E, Hurtado E, Paravicino C. Análisis de situación de salud región Tacna 2017. Tacna: Dirección Ejecutiva de Epidemiología Región de Salud Tacna; 2017.
7. Gómez J. Factores De Riesgo Asociados A Multidrogorresistencia En Pacientes Con Tuberculosis. 2011-2015. Tesis de optar el Grado de Maestría en Salud Pública. Panamá. Universidad De Panamá. Panamá. 2018.
8. Fregona G, Cosme L, Moreira C, Bussular J, Dettoni V, Dalcolmo M, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2017;51:1-11.
9. Farias L, Mejia C, Osorio G, Pérez L, Preciado C. Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogorresistente en Colombia, 2008 a 2011. *Rev. Salud Pública*. 2016;8(6):845-857.
10. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ*. 2013;91:36–45.

11. Orozco V, Larios L. Factores de riesgo asociados a Tuberculosis Multidrogoresistente en pacientes diagnosticados en el Hospital Rosario Lacayo, período 1998 a Julio 2012. Tesis para optar el Grado de Maestría en Salud Pública. Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua. Nicaragua, León. 2013.
12. Casal M, Vaquero M, Rinder H, Tortoli E, Grosset J, Rüscher-Gerdes S, et al. Case-Control Study for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Risk Factors in Four European Countries. *Microbial Drug Resistance*. 2005;11:62-67.
13. Huapaya R. Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del centro de salud San Cosme - La Victoria 2016 y 2017. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Universidad Ricardo Palma. Perú, Lima. 2018.
14. Gutarra A, Ramos M. Factores de riesgo asociados a tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Callao - Perú. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Universidad Nacional del Centro del Perú. Perú, Junín. 2015.

15. Amado P. Factores de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin VIH/SIDA en un hospital de Lima. Tesis para optar la Especialidad en Medicina Interna. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú, Lima. 2007.
16. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Vol 2. 7ma ed. España: Elsevier; 2012.
17. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. Vol 1. 7ma ed. España: Elsevier; 2014.
18. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*. 2009;136(2):420-5.
19. Caminero JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp*. 2015.
20. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley K, Mc Nerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:291–360.

21. Fox G, Anh N, Nhung N, Loi N, Hoa N, Ngoc L, et al. Infección tuberculosa latente en los contactos domiciliarios de casos de tuberculosis multidrogorresistente y de casos nuevos de tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017; 21(3):297–302.
22. Cabrera C. Factores asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Universidad Privada Antenor Orrego. Perú, Trujillo. 2017.
23. Sileshi B, Merid M, Teferra A, Ayenew M, Dejenie T. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews.* 2018;7:161-13.
24. Chávez T. Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo asociado a tuberculosis pulmonar multidrogo resistente (TB-MDR) en pacientes adultos. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Universidad Nacional de Trujillo. Perú, Trujillo. 2017.
25. Aguilera X. Tuberculosis en personas privadas de libertad: el efecto reservorio de las prisiones para la tuberculosis en Chile.

- Tesis para optar el Grado de Maestría en Salud Pública.
Universidad de Chile. Chile, Santiago. 2016.
26. Úriz J, Repáraz J, Castiello J, Sola J. Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30:131-142.
27. Arévalo A, Alarcón H, Arévalo D. Métodos Diagnósticos En Tuberculosis; Lo Convencional Y Los Avances Tecnológicos En El Siglo XXI. *Rev Med La Paz*. 2015;21(1):75-85.
28. Aedo V. El desarrollo de TBC en jóvenes de la urbanización San Antonio de Carapongo en Chosica a consecuencia de la malnutrición. Tesis para optar Título Profesional. Universidad San Ignacio de Loyola. Perú, Lima. 2019.
29. Soto-Cabezas M, Chávez-Pachas A, Arrasco-Alegre J, et al. Tuberculosis En Trabajadores De Salud En El Perú, 2013-2015. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016;33(4):607-15.
30. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para el Control de la tuberculosis. Lima: Dirección General de Salud de las Personas; 2013.

ANEXOS

ANEXO 01: CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO PARA TB MULTIRRESISTENTE

MINISTERIO DE SALUD
ESTRATEGIA SANITARIA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO PARA TB MULTIRRESISTENTE

DISA / DIRESA: RED:.....
 ESTABLECIMIENTO:
 H. CLINICA: CASO: Nro:..... Año:
 AP. PATERNO: AP. MATERNO:
 NOMBRES: EDAD: TELEFONO:.....

MARCAR CON UN CIRCULO O CON UNA EQUIS (X) O ESCRIBIR LO QUE CORRESPONDA:

1	Vive en zona de riesgo de TB multiresistente.	SI ()	NO ()
2	Ha recibido anteriormente tratamiento para la Tuberculosis: 1ra () 2da () 3ra ()		
	Año y mes	Establecimiento de Salud	Esq. de tratamiento
	Condición de egreso		
3	Llevó los medicamentos de TB para tomarlos en casa o el trabajo:	SI ()	A Veces () NO ()
4	En los 2 últimos años se hospitalizó: SI () NO ()		
	Si la respuesta es SI: AÑO:..... HOSPITAL:..... SERVICIO:.....		
5	Recibió retratamiento para TB: año y lugar:.....		
6	El paciente tiene una Prueba de Sensibilidad actual o antigua que indica que tiene o tuvo TBMDR NO () SI (); FECHA:.....		
7	Ha tenido o tiene familiar/vecino/amigo/compañero de trabajo que recibe o recibió tratamiento para TB por más de 2 veces: NO () SI () Si la respuesta es SI, solicitar datos:		
	Nombre	Año	Establecimiento
	Esq de tratamiento	Cond. de Egreso	
8	Ha tenido algún familiar o vecino o amigo o compañero de trabajo que falleció por Tuberculosis: NO () SI (), si la respuesta es SI, solicitar datos:		
	Nombre	Año	Establecimiento
	Esq. de tratamiento		
9	Ha vivido o vive en una Comunidad Terapéutica para ex consumidores de drogas: NO () SI ()		
10	Estuvo internado en un establecimiento penal: NO () SI ()		
11	Es trabajador o estudiante del Sector Salud: NO () SI ()		
12	Recibe tratamiento TARGA (antirretrovirales): NO () SI ()		
13	Ha sido diagnosticado de TB como, recaída, dentro de los 6 meses después de haber terminado su tratamiento como curado? SI () SI ()		

Firma del paciente:

ANEXO 02: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN TACNA PERÚ 2012-2018

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° HC: _____ **Lugar de atención:** _____ **Fecha de atención:** _____
Edad: _____ **Sexo:** _____ **Procedencia:** _____
Tuberculosis NO MDR _____ MDR _____
Pulmonar _____ Extrapulmonar _____
Fecha de diagnóstico de MDR _____ : _____
Antecedente de TB _____ : _____
Prueba de Sensibilidad INH _____ RIF _____ ETB _____ PZA _____ STM _____ Otro _____

FACTORES DE RIESGO PARA TB-MDR

Contacto TB-MDR comprobado SI _____ NO _____
Intradomiciliario _____ Extradomiciliario _____
Tratamiento irregular TB SI _____ NO _____
Abandono _____ Tratamiento irregular _____ RAFA _____
Otro _____
Personal de Salud SI _____ NO _____
Médico _____ Enfermera _____ Interno _____ Otro _____
Reclusión SI _____ NO _____
Cárcel _____ Centro de Rehabilitación _____ Tiempo _____
Hospitalización previa SI _____ NO _____
Tiempo _____ Motivo _____ N° veces: _____
Infección VIH SI _____ NO _____
Tiempo de enfermedad _____ Tto _____
Diabetes Mellitus SI _____ NO _____
Tipo _____ Tiempo de enfermedad _____
Tratamiento _____ Complicación _____
Desnutrición IMC _____