

Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

---

Vicerrectorado de  
**INVESTIGACIÓN**

ESCUELA UNIVERSITARIA DE POSGRADO

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE  
RESISTENTE EN PACIENTES MULTIDROGORRESISTENTES DE LA DIRECCIÓN  
DE REDES INTEGRADAS DE SALUD LIMA SUR, 2017

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE  
DOCTOR EN SALUD PÚBLICA

AUTOR:

MAURICIO GREGORIO MAMANI MENDIVIL

ASESOR:

DR. GLENN ALBERTO LOZANO ZANELLY

JURADO:

DR. JOSE TAMAYO CALDERÓN

DR. EDGAR JESÚS MIRAVAL ROJAS

DR. MITRIDATES FÉLIX OCTAVIO FEIJOO

LIMA – PERÚ

2019

## **DEDICATORIA**

Dedico la presente tesis en especial el Doctor Glenn Lozano Zanelly y Doctor Wilfredo Mormontoy, por su apoyo incondicional en la asesoría de esta investigación.

### **AGRADECIMIENTO**

Expreso mi eterna gratitud a todos mis compañeros de trabajo de la Dirección de Redes Integradas de Salud, Lima Sur, por el apoyo que me han brindado, sus valiosas sugerencias, críticas y material desinteresado para la elaboración de este trabajo de investigación.

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTO .....	iii
ÍNDICE.....	iii
RESUMEN .....	vii
ABSTRACT .....	viii
I. Introducción.....	1
1.1. Planteamiento del problema.....	4
1.2. Descripción del problema .....	6
1.3. Formulación del problema.....	8
- Problema General.....	8
- Problemas específicos.....	8
1.4. Antecedentes.....	9
1.5.4. Justificación de la investigación .....	16
1.6. Limitaciones de la investigación .....	17
1.7. Objetivos.....	17
- Objetivo general. ....	17
- Objetivos específicos.....	17
1.8. Hipótesis .....	18
II. Marco Teórico .....	19
2.1. Marco conceptual .....	19

III. Método.....	44
3.1. Tipo de investigación .....	44
3.2. Población y muestra.....	45
3.3. Operacionalización de variables .....	48
3.4. Instrumentos .....	50
3.5. Procedimientos .....	50
3.6. Análisis de datos.....	51
3.7. Consideraciones éticas.....	52
IV. Resultados.....	53
V. Discusión de resultados .....	64
VI. Conclusiones.....	70
VII. Recomendaciones .....	71
VIII. Referencias.....	72
IX. Anexos.....	80

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	<i>Prueba estadística de factores de riesgo internos asociados a TB-XDR en la DIRIS Lima Sur, 2017</i> .....	54
Tabla 2.	<i>Prueba estadística de factores de riesgo externos asociados a TB-XDR en la DIRIS Lima Sur, 2017</i> .....	57
Tabla 3.	<i>Distribución de factores sociodemográficos de pacientes con TB-XDR y TB-MDR en la DIRIS Lima Sur, 2017</i> .....	59
Tabla 4.	<i>Distribución de factores clínicos de pacientes con TB-XDR y TB-MDR en la DIRIS Lima Sur, 2017</i> .....	60
Tabla 5.	<i>Distribución de factores de riesgo internos asociados a TBXDR en la DIRIS Lima Sur, 2017</i> .....	61
Tabla 6.	<i>Distribución de factores de riesgo relacionados con la historia de tratamiento asociados a TBXDR en la DIRIS Lima Sur, 2017</i> .....	62
Tabla 7.	<i>Distribución de factores de riesgo externos asociados a TBXDR en la DIRIS Lima Sur, 2017</i> .....	63

**ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo 1. <i>Matriz de consistencia</i> .....	80
Anexo 2. <i>Instrumento de recolección de datos</i> .....	82
Anexo 3. <i>Validación por juicios de expertos</i> .....	85
Anexo 4. <i>Confiabilidad del instrumento de medición</i> .....	87
Anexo 5. <i>Tamaño de la muestra para estudios de casos-controles no pareados</i> .....	90
Anexo 6. <i>Consentimiento informado</i> .....	91
Anexo 7. <i>Definición de términos</i> .....	92
Anexo 8. <i>Abreviaturas</i> .....	103

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes en la DIRIS Lima Sur, 2017.

**Tipo y diseño:** El tipo de investigación fue de nivel observacional y analítico, retrospectivo de caso y control. La población estuvo conformada por un total de 158 pacientes que recibieron tratamiento para TB-MDR entre el año 2016 y 2017. Para la muestra se seleccionaron 24 casos diagnosticados con tuberculosis pulmonar extensamente resistente (TB-XDR) y 48 controles con TB-MDR. La técnica de recolección de datos fue la encuesta y el instrumento aplicado fue un cuestionario para ambos grupos (casos -controles).

**Resultados:** se identificaron 5 factores de riesgo internos y externos asociados a TBXDR. Entre los factores internos asociados en el nivel bivariado fueron: consumo de drogas, haber recibido tratamiento TB/TB-MDR previamente, haber recibido tratamiento TB/TB- MDR menos de un año, haber fracasado al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR ( $p<0.05$ ); y el análisis multivariado confirmó la influencia del factor “haber fracasado al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR”. Entre los factores externos más asociados en el nivel multivariado fueron: haber presentado familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR y tener vecinos o amigos en el barrio que fallecieron por TB ( $p<0.05$ ).

**Conclusión:** Se concluyó que los factores: “fracaso al esquema primario e individualizado para TB-TBMDR” y “tener familiares fallecidos por TB-XDR-TB-MDR” son de riesgo asociados a la presencia de la tuberculosis extensamente resistente, controlando el efecto de los factores de riesgo se previene el desarrollo de la tuberculosis.

**Palabras claves:** Factores de riesgo, Tuberculosis extensamente resistente

## ABSTRACT

**Objective:** to determine the risk factors associated with extensively resistant tuberculosis in multidrug-resistant patients in DIRIS Lima Sur, 2017.

**Type and design:** The type of research was observational and analytical, retrospective of case and control. The population consisted of a total of 158 patients who received treatment for MDR-TB between 2016 and 2017. For the sample, 24 cases diagnosed with extensively resistant pulmonary tuberculosis (XDR-TB) and 48 controls with MDR-TB were selected. The technique of data collection was the survey and the applied instrument was a questionnaire for both groups (cases -controls).

**Results:** 5 internal and external risk factors associated with TBXDR were identified. Among the internal factors associated at the bivariate level were: drug use, having received TB / MDR-TB treatment previously, having received TB / MDR-TB treatment for less than a year, having failed to the primary and individualized TB / TB-TB scheme. MDR ( $p < 0.05$ ); and the multivariate analysis confirmed the influence of the factor "having failed to the primary and individualized scheme for TB / MDR-TB". Among the most associated external factors at the bivariate level were: having family members deceased for XDR-TB / MDR-TB and having neighbors or friends in the neighborhood who died due to TB ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It was determined that the factors: "failure of the primary and individualized TB-TBMDR scheme" and "having family members deceased due to XDR-TB-MDR-TB" are at risk associated with the presence of extensively resistant tuberculosis, by controlling the effect of risk factors, the development of tuberculosis is prevented.

**Keywords:** Risk factors, extensively resistant tuberculosis

## **I. Introducción**

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada por bacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La TB es una enfermedad confinada regularmente a los pulmones y se transmite por gotas microscópicas en aerosoles, generados cuando una persona enferma habla, tose o estornuda. Actualmente se sabe que la micobacteria ha afinado sus mecanismos de supervivencia y generado diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos.

La Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR) ha desarrollado una resistencia a dos o más antibióticos y las terapias a infecciones de tuberculosis extensamente resiste (TB-XDR) se convierten en una problemática de la salud pública. Algunos de los factores más importantes sobre el surgimiento de la forma de tuberculosis XDR se debe a la mala gestión de casos de tuberculosis que se trataron de manera no efectiva y promovieron la aparición de estas cepas, las cuales, en un principio, se pensó no era posible curar. (Llamas Gonzales & Flores Valdez, 2013)

La TB-XDR, es una forma más grave de tuberculosis farmacorresistente causada por bacterias que no responden a los medicamentos antituberculosos de segunda línea más eficaz, lo que deja a muchos pacientes sin otras opciones de tratamiento.

El Perú tiene el 14% de los casos estimados de tuberculosis en la Región de las Américas; Lima Metropolitana y el Callao notifican el 64% de los casos de tuberculosis (TB) del país, el 79% de los casos de TB multidrogorresistente (TB-MDR) y el 70% de los casos de TB extensamente resistente (TB-XDR). Lima

Metropolitana está dividida en cuatro direcciones de redes integradas de salud (DIRIS), que tienen a cargo la atención primaria de la salud; siendo la DIRIS Lima Ciudad la que concentra la mayor carga de tuberculosis, TB-MDR y TB-XDR. (OPS, 2018)

El año 2017 en el Perú, se diagnosticaron 31,518 casos nuevos de TB en todas sus formas, casos nuevos de TB 27,578, casos de TBPF 16,877 casos de TB-MDR. 1335 y casos de TB-XDR 83. Lo que se traduce en una tasa de Morbilidad de 99.0 por 100,000 habitantes, siendo la tasa de incidencia de TB 86.7 por 100,000 habitantes de los cuales, la tasa de incidencia de TB-PF. Fue 53.0 por 100,000 habitantes. (OPS, 2018), (MINSA, 2017)

Ante la creciente incidencia de la Tuberculosis extensamente resistente en la DIRIS Lima Sur, considerado como escenario epidemiológico de alto riesgo de transmisión de la tuberculosis. Por lo cual, se decidió ejecutar este estudio con el propósito de identificar los factores de riesgo asociados a la Tuberculosis Extensamente resistente en los pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente y contar con una información útil que contribuya plantear políticas de salud adecuados para controlar esta enfermedad, y de esta forma reducir la morbimortalidad de la población vulnerable por tuberculosis extensamente resistente en nuestro medio.

Asimismo; a continuación se da a conocer el contenido a desarrollarse a lo largo de esta Tesis.

El Capítulo I, se inicia con la introducción, se realiza el planteamiento del problema, se describen los antecedentes nacionales e internacionales y fundamentos, se formula

los problemas y objetivos, justificación, limitaciones y finalmente se formula la hipótesis.

En el Capítulo II, se definen los conceptos del marco teórico: filosófico, histórico, conceptual y legal; así como las teorías generales y especializadas.

En el Capítulo III, se trata del método empleado en el desarrollo de esta Tesis, se explica el tipo y diseño de investigación, se clasifican variables; además se define la población y muestra del estudio. En la técnica e instrumento de recolección de datos, se indica el procedimiento a seguir para la recopilación de los datos y en el procesamiento para el análisis de los datos, finalmente se incluye algunas consideraciones éticas.

El Capítulo IV, se describe los resultados del estudio, haciendo un análisis descriptivo y se contrastan las pruebas de hipótesis.

El Capítulo V, se presenta la discusión de los resultados obtenidos de la investigación realizada así como el análisis de los mismos.

El Capítulo VI, se realiza las conclusiones finales de la investigación

El Capítulo VII, se realiza las recomendaciones respectivas según lo obtenido.

Para finalizar se presentan en el capítulo VIII y IX referido a las referencias bibliográficas y sus anexos respectivos.

## 1.1. Planteamiento del problema

La aparición progresiva de la tuberculosis extensamente resistente actualmente en el Perú, es un problema de Salud Pública con gran repercusión económica y social para el país. Esta enfermedad preocupa no sólo por su carácter contagioso, sino también porque se ha convertido en una infección resistente, difícil de combatir y potencial mente irreversible, la más afectada es la población vulnerable y económicamente activa, personas con presencia de comorbilidad, historia de tratamientos previos y los antecedentes epidemiológicos, permiten un mecanismo de transmisión a la persona, familiar y comunidad, agravando el deterioro de la salud de la población en todo los grupos etarios. La TB-XDR sigue siendo en el nuevo milenio, la enfermedad infecciosa humana más peligroso que ocasiona mortalidad en el mundo, sin embargo no se ha definido a que magnitud constituiría la producción de cepas resistentes; definitivamente es un problema sanitario de alto riesgo epidemiológico para la comunidad.

### Situación de la Tuberculosis (TB) en el Mundo

En el Mundo la tuberculosis es una de las diez principales causas de mortalidad. En el año 2016, 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,7 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos 0,4 millones de personas con VIH). Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos. Siete países acaparan el 64% de la mortalidad total; encabeza: la India, seguida de Indonesia, China, Filipinas, el Pakistán, Nigeria y Sudáfrica. Se estima que en 2016, enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 250,000 niños murieron

debido a esta causa (incluidos los niños con tuberculosis asociada al VIH). La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) sigue constituyendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según las estimaciones de la OMS, hubo 600,000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), 490 000 de los cuales padecían TB-MDR. (OMS, 2018)

#### Situación de la Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR) en el Mundo.

La OMS menciona que en el año 2016, se estimaron 480,000 (360,000 a 600,000) nuevos pacientes con TB-MDR y 190,000 (120,000 a 260,000) personas habrían fallecido por esta causa. Si se hubiera realizado pruebas de sensibilidad (PSD) a todos los pacientes con TB, se habrían diagnosticado al menos 300,000 casos con TBMDR. Se diagnosticaron solo 123,000 casos, menos del 50% del estimado. 12,240 casos, el 9% de los casos con TB-MDR habrían desarrollado TB-XDR. Casi el 50% de ellos correspondían a la India, la República Popular de China y la Federación de Rusia. Se cree que aproximadamente un 9,7% de los casos de tuberculosis multirresistente presentaban tuberculosis ultrarresistente. (OMS, 2016) (OPS, 2016)

En las Américas el 2.4% de los casos nuevos de TB y el 11% de los casos previamente tratados, tienen, TB-MDR. Se estimaron 7,000 casos nuevos con TB-MDR, entre todos los casos notificados con TB. Se diagnosticaron 3,765 casos con TB-MDR, 54.8% del estimado, persiste una brecha de más de 2000 casos sin diagnosticar.

#### Situación de la Tuberculosis Extensamente resistente (TB-XDR) en el Mundo

La OMS menciona que ocho países notificaron la presencia de un total 117 casos de TB-XDR entre ellos se encuentra Perú, Brazil, México, Haití, Argentina, Ecuador,

Colombia y Bolivia. La TB-XDR se define como la forma de TB en donde las bacterias causantes son resistentes a drogas antituberculosos de primera línea y segunda línea, esta situación es particularmente preocupante en los países más pobres del mundo, agravado por la presencia de la comorbilidad TB-VIH. (OPS, 2016)

## **1.2. Descripción del problema**

### Situación de la Tuberculosis (TB) en el Perú

En el Perú anualmente se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo, somos uno de los países con mayor cantidad de casos de tuberculosis en las Américas. Por otro lado, la emergencia de cepas resistentes han complicado las actividades de prevención y control, en los últimos 2 años. En el país se han reportado más de 1500 casos con TB-MDR por año y alrededor de 100 casos de TB-XDR por año. (MINSa, 2016)

En el Perú, la tasa de morbilidad en el año 2016, fue 98,7 por 100,000 habitantes, la tasas de incidencia de TB en toda sus formas fue de 86,4 por 100,000 habitantes, se demostró una tasa de incidencia de TB Pulmonar Frotis Positivo (TBP FP) de 53.2 por 100,000 habitantes. Además se diagnosticaron 31,079 casos de Tuberculosis (TB) en todas sus formas, 27,217 casos nuevos de Tuberculosis y 16,747 casos nuevos de TB pulmonar frotis positivo, de los cuales 1,299 fueron casos de TB MDR; asimismo, se detectaron 109 casos de TB XDR, habiéndose incrementado la tasa de mortalidad de 3.5 a 4 defunciones por cada 100, 000 habitantes en los últimos 5 años. Asimismo, 213 personas que enfermaron y fallecieron por tuberculosis nunca entraron al sistema de salud y que perpetuaron la transmisión de la enfermedad en la comunidad. (MINSa, 2018)

Al respecto, la OMS basada en proyecciones de estudios poblacionales como medición de la prevalencia de TB, estima que en el Perú se presenta un mayor número de casos de TB, TB MDR y defunciones de lo que se notifican, estimando para el año 2016 un total de 37,000 casos de TB, 3,500 casos de TB MDR y 2,000 defunciones por TB, existiendo una brecha importante entre los casos estimados por la OMS y los casos notificados por Perú. (MINSa, 2018)

#### Situación de la Tuberculosis Extensamente resistente (TB-XDR) en el Perú

Entre los años 1,999 -2017, se diagnosticaron y trataron 944 casos de TB.XDR según los cálculos epidemiológicos y operacionales, se puede afirmar que se han diagnosticado alrededor de 73% de los casos estimados, los casos con acceso a las pruebas de sensibilidad han permitido que los afectados por Tuberculosis reciban el tratamiento acorde a su patrón de sensibilidad acortando los tiempos de demora; sin embargo esto también ha ocasionado tener un incremento de casos de TB- XDR al evidenciar su patrón de sensibilidad, por lo cual esta enfermedad continua siendo un serio problema para la salud pública en el país. (MINSa, 2017) (MINSa, 2018)

#### Situación de la Tuberculosis (TB) en la DIRIS Lima Sur

En el año del 2016, se diagnosticaron 2,202 casos nuevos de TB en todas sus formas, lo que se traduce en una tasa de incidencia de 95.5 por 100,000 habitantes de los cuales se diagnosticaron 1,382 TB-FP una tasa de incidencia de 59.8 por 100,000 habitantes; siendo la tasa de morbilidad de TB en todas sus formas de 110.8 por 100,000 habitantes. Asimismo; en el año 2016 del total de enfermos con TB-PFP se diagnosticaron con prueba de sensibilidad 166 casos que mostraron tuberculosis drogo resistente y TB –MDR, 158 casos tuvieron una prueba de sensibilidad que comprobó resistencia a Rifampicina más Isoniacida. Lo que se traduce en una tasa de incidencia

de 6.8 por 100,000 habitantes, de los cuales 25 casos mostraron a la prueba de sensibilidad resistencia, a tres o más a drogas de segunda línea, categorizados como tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR), y 4 casos fallecidos por TB-XDR, que se define como una cepa que es resistente a los medicamentos de primera línea y a tres o más de los seis tipos de medicamentos de segunda línea, la situación es particularmente preocupante en la dirección de redes integradas de salud Lima Sur. (MINSa, 2016)

En razón de este incremento de casos TBXDR Y TBMDR se formula el siguiente problema de investigación.

### **1.3. Formulación del problema**

#### **- Problema General**

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes en la DIRIS Lima Sur, 2017?

#### **- Problemas específicos**

- ¿Cuáles son los factores de riesgo internos asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes con tuberculosis multidrogoresistentes?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo externos asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes con tuberculosis multidrogoresistentes?

## 1.4. Antecedentes

### 1.4.1. Antecedentes internacionales.

Yogui (2016) realizó la tesis titulada “*Factores de Riesgo para desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional “Dos de Mayo”*”. Junio de 2015 a junio de 2016. En un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo, comparativo de casos y controles, la muestra fue 120 pacientes diagnosticados con TBMDR, de los cuales 40 casos y 80 controles. Encontraron los siguientes resultados: que el contacto con TB-MDR, el antecedente de tratamiento antituberculoso, la presencia de alguna comorbilidad, la co-infección con VIH y la desnutrición son factores de riesgo para el desarrollo de TB-MDR. Por otro lado, no se pudo establecer la edad menor a 40 años, el sexo masculino o el desempleo como factores de riesgo. Concluye que hay una serie de factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente que son manejables, por lo que se podrían establecer nuevos programas o estrategias a fin de evitar, o de no ser posible, asegurar el correcto manejo de estos factores, lo que podría ayudar a frenar el incremento de casos que se ha visto en los últimos años. (Yogui Libón, 2017)

Dávila (2016) expuso la tesis “*Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen*” año 2014. Es un estudio de enfoque cuantitativo, tipo retrospectivo y analítico con diseño epidemiológico la población fue de 297 pacientes con TB-MDR. La muestra fue 168 pacientes, casos 89 y controles 79. Demostraron los siguientes resultados: que la edad, el sexo, la ocupación y el tratamiento previo por TB como factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente. concluye, que la edad: en los rangos [19 -38] años; el sexo masculino, la ocupación (empleados) y antecedente

de tratamiento previo por tuberculosis son factores asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en los pacientes que fueron atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2014. (Davila Asenjo, 2016).

Torres, Franco, Franco y Zapata (2014) publicó el artículo “*Factores de riesgo en la aparición de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar*”. El Hospital Regional de Ica, durante los años 2006 al 2012. Con el objetivo: identificar los factores de riesgo en la aparición de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis, la muestra fue 42 casos y 82 controles: encontraron los siguientes resultado: se halló tuberculosis pulmonar en 92,7% de los casos y 80,5% de los controles; extra pulmonar en 22,4% de los casos y 15,9% de los controles y del tipo mixto en 2,4% en igual porcentaje tanto en los casos como en los controles ( $p>0,05$ ). En 32 casos (78,0%) y 16 controles (19,5%) tenían antecedente de tratamiento antituberculoso ( $\chi^2 = 39,36$ ;  $p=0,000$ ;  $OR=14,24$ ;  $IC95\%=5,809-37,480$ ). En 9 casos (22,2%) y 1 control (1,2%) se registró contacto previo con paciente diagnosticado de TB-MDR. ( $\chi^2 = 13,08$ ;  $p=0,000$ ;  $OR=22,2$ ;  $IC95\%=3,451-508,8$ ). Concluye, la TB-MDR se presenta con mayor probabilidad cuando existe el antecedente de tratamiento antituberculoso y el contacto con un paciente que es portador de TB-MDR. (Torres Chang, Franco Kuroki, Franco Fajardo, & Zapata Ortega, 2014)

Avalos, Iman, Virú y Cabrera (2014) publicaron el artículo “*Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú*”, en centros de salud de Callao, durante los años 2009- 2010. Fue un estudio de casos y controles, donde participaron 29 pacientes con TB.MDR Y 37 con tuberculosis sensible.

Demostraron los siguientes resultados: el haber tenido contacto con pacientes TB MDR o XDR fue un factor de riesgo significativo (OR: 5,56; IC95%: 1,05 a 29,27); lo mismo se demostró en el análisis multivariado (OR: 14,56; IC95%: 1,52 a 139,54). Asimismo; el análisis multivariado, la variable edad  $\geq 40$  años mostró ser un factor protector significativo (OR: 0,94; IC95%: 0,90 a 0,99g, el tener contacto con pacientes TB MDR/XDR fue factor de riesgo y una edad menor a 40 años un factor protector para contraer TB MDR primaria en los pacientes del Callao estudiados. (Avalos, Imán, Virú, & Cabrera, 2014)

Chen et al. (2013), realizaron un estudio sobre "*Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque*". Los resultados encontrados fueron: la irregularidad en el tratamiento es un factor de riesgo con OR = 6,857 (IC: 95%, [2,480 - 18,961]). La presencia de comorbilidad mostró un OR = 3,068 (IC: 95%, [1,439 - 6,541]), mientras que el contacto con TB tuvo un OR = 2,119 (IC: 95%, [1,004 - 4,472]) y el desempleo un OR = 2,143 (IC: 95%, [1,035 - 4,439]). Concluye; la mayor fuerza de asociación para el desarrollo de Multidrogorresistencia corresponde a la irregularidad en el Tratamiento. Además, el desempleo, el contacto con TB y, la Presencia de comorbilidad son también factores de riesgo en paciente con TB para desarrollar TB-MDR. (Chen, 2013)

Rodríguez (2013) publicó un artículo con título: "*Factores de Riesgo para Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente en la Región La Libertad, Perú "estudio considero 73 casos con TB-MDR y 219 controles con tuberculosis sensible. En el cual* Encontraron los siguientes resultados: el promedio de edad para el grupo de casos fue 37 años, el género masculino constituyó el 56.2% y el género femenino el 43.8%. El

promedio de edad para el grupo control fue 38 años, el género masculino constituyó el 66.7% y el género femenino el 33.3%. El antecedente de fracaso a esquema primario, contacto de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, drogadicción, irregularidad o abandono de tratamiento, diabetes mellitus y multitratado de tuberculosis presentaron asociación estadísticamente significativa con tuberculosis multidrogoresistente. Los factores de riesgo para tuberculosis multidrogoresistente encontrados en el presente estudio coinciden con los factores mostrados en trabajos de otros lugares del país y del extranjero, pero con diferencias en las magnitudes de asociación. (Rodríguez, 2013)

Mendoza y Gotuzzo (2008) publicaron un artículo titulado “*Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual*”. En un estudio: reflejó que el desarrollo de la TB XDR revela debilitamiento de los servicios asistenciales en el primer nivel de atención, encontraron los siguientes resultados: 1) Fracaso a un régimen antituberculoso que contiene drogas de segunda línea que incluye un inyectable y una fluoroquinolona y 2) Contacto estrecho con un individuo con TB XDR documentada o que viene fracasando a un esquema con drogas de segunda línea. El enfoque que debe darse a la TB-XDR, desde un punto de vista de salud pública, es el de una emergencia sanitaria, por lo que se debe lograr los recursos financieros necesarios para controlar su diseminación, lo que pasa por diagnósticos precoces, tratamientos oportunos, manejo integral y subvención de los paciente y colaterales; así como aislamiento de los casos índices hasta que dejen de ser contagiantes. (Mendoza Ticona & Gotuzzo Herencia, 2008).

#### 1.4.2. Antecedentes internacionales

Aibana, Bachmaha, Kراسiuk y Rybak (2017) publicaron el estudio “*Factores de riesgo para la resistencia a múltiples fármacos Resultados del tratamiento de la tuberculosis en Kiev Oblast, Ucrania* el año 2012 al 2015. En un estudio de casos y controles. Demostraron los siguientes resultados: entre los 360 pacientes, 65 (18,1%) lograron curación o terminación del tratamiento, mientras que 131 (36,4%) murieron, 115 (31,9%), Incumplido, y 37 (10.3%) fracasaron en el tratamiento. En el análisis multivariado, fue: la infección por el VIH sin iniciar la terapia antirretroviral (OR 10,07; IC del 95%: 1.20-84.45; p=0.03) y Presencia de TB resistente a fármacos extensos (OR 9,19; IC del 95%: 1,17-72,06; p=0,03). Pacientes VIH-positivos iniciados en ART No presentaron un mayor riesgo de malos resultados (OR 1,43; IC del 95%: 0,58 a 3,54; p=0,44). No hubo diferencias estadísticamente significativas Diferencia en el riesgo de malos resultados entre los pacientes que recibieron la línea de base de pruebas moleculares con Gene Xpert En comparación con aquellos que no fueron evaluados (OR 1,31; IC del 95%: 0,63-2,73). Concluye, Cumplimiento riguroso de las directrices nacionales que recomiendan una pronta iniciación del tratamiento antirretrovírico entre el VIH y la tuberculosis Co-infectados y el uso de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a fármacos para construir regímenes de tratamiento puede Impacto en mejorar los resultados del tratamiento de la TB-MR en Ucrania. (Aibana , Bachmaha , Kراسiuk, & Rybak , 2017).

Abdo, Ribeiro, D’Ambrosio y Battista (2015) publicaron el estudio “*El desafío del tratamiento de la tuberculosis Muy resistente en un hospital de referencia en el estado de São Paulo: uno Relato de tres casos*, demostraron los siguientes resultados: el desafío de construir un Tratamiento terapéutico aceptable y eficiente con

drogas más tóxicas, más costosas y que se utilizaron durante períodos más prolongados. También mostramos lo importante Aumento en los costos del tratamiento de estos pacientes, con posibles impactos en el tratamiento Sistema de salud incluso después del alta hospitalaria. Resaltamos que, en casos extremos Como los presentados en este estudio, la hospitalización en centros de referencia, Si el camino más efectivo para ofrecer un tratamiento adecuado con la posibilidad de Curación. Concluye, los profesionales de la salud y del poder público deben dirigirse a evitar casos de tuberculosis multirresistente y extensivamente Resistente. (Abdo Arbex , Ribeiro de Siqueira , D'Ambrosio, & Battista Migliori , 2015).

Gandhi, Brust y Montreuil (2012) en la tesis sobre *“Factores de riesgo para la mortalidad entre los pacientes con MDR y XDR-TB en un entorno de alta prevalencia del VIH en África*. En un estudio de casos y controles. Demostraron los siguientes resultados: Entre los 123 pacientes con TB-MDR, 78 (63%) fallecieron tras el diagnóstico. CD4 cuentan menos Más de 50 (HR 4,64, p = 0,01) y 51-200 células / mm<sup>3</sup> (HR 4,17, p = 0,008) fueron las más fuertes Factores de riesgo independientes para la mortalidad. Entre los 139 pacientes con XDR-TB, 111 (80%) murieron. Recuento de CD4 Menos de 50 células / mm<sup>3</sup> (HR 4,46, p = 0,01) y resistencia a los seis fármacos probados (HR 2,54, p = 0,04) Fueron los principales factores de riesgo. El uso de terapia antirretroviral (ART) fue protector (HR 0,34, P = 0,009). Concluye, los molos realidad en MDR y XDR-TB se asoció con mayor grado de Inmunosupresión y resistencia a fármacos. Los esfuerzos para reducir la mortalidad deben centrarse en Amplificación de la resistencia mediante el fortalecimiento de los programas de tratamiento de la tuberculosis, así como, la reducción de la piscina de

pacientes inmunodeprimidos infectados con el VIH a través de pruebas agresivas de VIH y la iniciación de TAR. (Gandhi, Andrews, & Montreuil, 2012)

González y Flores (2011) publicaron el artículo de revisión titulado “*Tuberculosis extensamente resistente a antibióticos (TB-XDR): terapias utilizadas con éxito en la clínica para curar la enfermedad en México, en un estudio de casos y controles. Encontraron los siguientes resultados:* los factores de riesgo más fuertemente asociados con la TB XDR son: fracaso en la adherencia del régimen antituberculoso, diagnóstico inadecuado, entre otros. Reconocida hace menos de una década, llamó la atención por la complicación mayúscula de una escasa disponibilidad de fármacos capaces de eliminar este tipo de infección, situación que ha cambiado y que motiva a presentar en este trabajo cuáles han sido las alternativas exitosas para curar a pacientes de TB-XDR en diversos países del mundo. Con ello se pretende brindar a la comunidad médica de México información oportuna para atacar el problema en el país antes de que éste adquiera dimensiones que dificulten su control. (Gonzales & Flores, 2011)

## **1.5. Justificación de la investigación**

### 1.5.1. Justificación teórica

Este estudio permitió revisar aspectos teóricos de importancia para sugerir una propuesta estratégica de prevención y control que permitió paliar y prevenir su desarrollo de casos nuevos de TB-XDR; de esta manera se contribuyó con los objetivos del nuevo milenio planteado por la OMS.

### 1.5.2. Justificación práctica

Se justifica esta investigación porque permitió conocer los factores internos, externos y sociodemográficos asociados a la TB-XDR en la Dirección de Salud Lima Sur durante el año 2017. Lo que a su vez permitió fortalecer la Estrategia Sanitaria Nacional de prevención y control de Tuberculosis para disminuir la morbimortalidad de la población vulnerable. Asimismo, los profesionales de salud tuvieron un mejor enfoque significativo en la vigilancia epidemiológica y trabajo en la adherencia del tratamiento supervisado y cuidado integral de salud en las personas afectadas por tuberculosis.

### 1.5.3. Justificación económico – social

Cuando el paciente con TB-XDR no cumple con la adherencia al tratamiento supervisado, ocasiona mayor resistencia a las drogas antituberculosas con alto riesgo para la persona, familia y comunidad; esta situación deteriora al enfermo obligando a una intervención quirúrgica, con alta probabilidad de mortalidad, lo cual demanda más costos-efectividad de tratamiento para el país.

### 1.5.4. Justificación de la investigación

El tipo de estudio cuantitativo de nivel observacional y analítico aplicando método epidemiológico y el diseño retrospectivo de caso y control, permitirá obtener a corto plazo, resultados significativos para sugerir una propuesta estratégica de medida de control de los factores de riesgo asociados a la tuberculosis pulmonar extensamente resistente en el país. Se aplicó un modelo multivariante para analizar los datos, lo cual permitió identificar los factores asociados en forma simultánea, controlando además los posibles factores de confusión.

## **1.6. Limitaciones de la investigación**

Las limitaciones de la investigación estuvieron determinadas por:

- La poca disponibilidad del tiempo del investigador para llevar a cabo la investigación, lo cual se ha superado reajustando el cronograma de actividades.
- El trabajo ha sido autofinanciado, ajustándose al presupuesto del investigador.
- La investigación se limitó principalmente a determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes en la DIRIS Lima Sur.

## **1.7. Objetivos**

### **- Objetivo general.**

Determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes en la DIRIS Lima Sur, 2017.

### **- Objetivos específicos**

- Identificar los factores de riesgo internos asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente.
- Identificar los factores de riesgo externos asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente.

## 1.8. Hipótesis

### - **Hipótesis General.**

Los factores de riesgo están asociados significativamente a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes en la Dirección de Salud Lima Sur, 2017.

### - **Hipótesis Específicas.**

- Los factores de riesgo internos están asociados significativamente a la presencia de la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes.
- Los factores de riesgo externos están asociados significativamente a la presencia de la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes.

## **II. Marco Teórico**

### **2.1. Marco conceptual**

#### 2.1.1. Tuberculosis

El fundamento teórico de la presente investigación está sustentado en el aporte del médico alemán Robert Koch, que en 1882 mediante estudios sobre la etiología de la tuberculosis, había sepultado la teoría espontánea de la vida o abiogénesis, según la cual los seres vivientes aparecían de repente en la materia orgánica. En cambio, había demostrado experimentalmente que la tuberculosis era una enfermedad infecciosa y bacteriana al igual que el ántrax. Después de perfeccionar la técnica bacteriológica en cuanto a los medios de cultivo e inoculación, proclamó, el 24 de marzo de 1882, ante la Sociedad de Fisiología de Berlín, que pudo llegar a esta conclusión gracias a un protocolo experimental que de ahora en adelante se iba a denominar “los postulados de Koch”. (Gröschel, 1982)

Koch se ciñó a los tipos de conocimiento llamados experimental o científico y crítico o reflexivo cuando mejoró los métodos de cultivo y de tinción bacteriana y cuando se apoyó en la microfotografía, amén de la defensa de sus postulados en el documento final de 1890. Como lo expuso (Münch, 2003), su contribución recae sobre dos pilares: uno experimental y otro hermenéutico-analítico. La fase experimental incluyó la recolección de materiales biológicos, el análisis estadístico del evento patológico y su manipulación en condiciones in vitro. La fase hermenéutica abarcó el análisis de la información en su contexto ecológico y social con el fin de extraer deducciones

lógicas por analogía. Antiguamente, el término tisis/consunción (sinónimo de tuberculosis) aparece por primera vez en la literatura griega, alrededor del 460 a. c. Hipócrates (siglo V a. c. - siglo IV a. c.) identifica la tisis como la causa más frecuente de enfermedad de su tiempo. La describió entre la población de 18 a 35 años, siendo casi siempre fatal, llegando incluso a prevenir a los médicos de visitar a pacientes con tisis para salvaguardar su reputación. Observa una relación estadística entre padres e hijos con la enfermedad, por lo que le atribuye un patrón hereditario. Propone una teoría etiológica sobre la base de un exceso de flema en los pulmones procedente del cerebro. Dice Hipócrates de esta enfermedad que un tísico viene de otro tísico y prende más fácilmente en ciertos temperamentos. (Padre de la medicina moderna). Fue Aristóteles quien propuso por primera vez la posibilidad de contagio a través de la respiración (García-Gual & Lara-Nava, 1983).

#### 2.1.2. Aparición de la Tuberculosis Multidrogorresistente

En el año 1989, aparecieron los primeros casos de TBMDR documentados por fuentes oficiales del Instituto Nacional de Salud (INS). Dos años después, el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PCT) empezó a brindar un único tratamiento tanto a casos nuevos como a casos antes tratados, el denominado esquema único. Dado el limitado acceso a las Pruebas de Sensibilidad (PS) a drogas de primera línea, la mayoría de pacientes con TB sensible y TB MDR recibieron dicho esquema único. Inicial fue 18 casos mostraron resistencia por PS a drogas como rifampicina, Isoniacida. El estudio de resistencia de 1996, se detectó el 2.5% de casos de TB MDR; esto se incrementó a 3% en el año 1999, coincidiendo con la indicación del PCT de utilizar el esquema DOTS para los casos que habían fracasado con el esquema único. En 1998, el Perú accedió a un esquema de tratamiento estandarizado para TB

MDR que produjo menos de 50% de curación y, el 30% de fracasos, lo cual debe haber incrementado a su vez el número y proporción de casos de TB MDR adquirida durante dicho tratamiento ineficaz; como consecuencia de transmisión prolongada durante tratamiento con el esquema DOTS .el incrementó de número de casos de TB MDR cada vez más resistente a más número de drogas (MINSA, 2012).

### 2.1.3. Aparición de la Tuberculosis Extensamente resistente

La primera publicación donde se utiliza el término de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR), fue el reporte en el boletín mensual de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) correspondiente al estudio realizado en 25 laboratorios supranacionales de tuberculosis de la OMS en el que evaluaron un total de 17,690 cepas de M. tuberculosis de los cuales el 20% fueron TB MDR y el 2% fueron TB XDR, de acuerdo al criterio anterior de resistencia de por lo menos a tres tipos de diferentes drogas de segunda línea; de los 3520 aislamientos de TB MDR, 347 casos (10%) fueron TB XDR 12 casos. La TB XDR se ha reportado en 49 países según la OMS. Sin embargo, no se ha definido a que magnitud constituiría como un problema de salud pública. Para muchos expertos, un solo caso de TB XDR y el estudio de sus contactos deben ser enfocados como una emergencia sanitaria. Definitivamente la TB XDR es un problema sanitario muy grave en Sudáfrica, por la coinfección con el VIH, en las ex Repúblicas socialistas soviéticas, India, China, Corea del Sur, el sudeste asiático y Perú. (Mendoza Ticona & Gotuzzo Herencia, 2008).

En el Perú, en el año 1996, aparecieron los primeros casos de TB-XDR, fueron notificados 3 casos que mostraron resistencia a 9 drogas, que correspondieron a un 2% de TB- XDR. También se conoce el caso de un lactante de 10 meses que fue

diagnosticado de TB XDR (cepa aislada de contenido gástrico) con el mismo patrón de susceptibilidad que su madre, en la zona de Huaycán (comunicación personal Dr. Hernán Del Castillo, Instituto Nacional de Salud del Niño) que sería a nuestro entender el caso más joven reportado de TB XDR en el mundo. Las zonas más afectadas de TB MDR y TB XDR se da en 18 distritos que tienen como denominador común un alto índice de hacinamiento: Ate, San Juan De Lurigancho, El Agustino, La Victoria y El Cercado de Lima, Santa Anita, San Martín de Porras, San Juan de Miraflores, Villa María del Triunfo, Villa EL Salvador, Comas, Independencia, Los Olivos, El Rímac, y los distritos de Callao (MINSa E. P., 2008) (MINSa, 2012)

#### 2.1.4. Factor de riesgo

Riesgo se define como una medida que refleja la probabilidad de que produzca un hecho o daño a la salud (enfermedad o muerte, etc.). El enfoque de riesgo se basa en la medición de esa probabilidad, la cual se emplea para estimar la necesidad de atención a la salud, o de otros servicios. Factor de riesgo: es una característica circunstancia detectable en personas o en grupos asociados con una probabilidad incrementada de experimentar un daño a la salud. Debe tenerse cuidado al definir en que consiste un factor de riesgo y que es un daño a la salud ya que algunas características pueden aplicarse a ambos casos. Al mismo tiempo los factores de riesgo pueden ser tanto los indicadores de riesgo como causa reales de daños a la salud (OPS, 1999).

Un factor de riesgo es algún hábito personal, o una exposición ambiental tal que se asocia, con un aumento de la probabilidad de que se produzca una enfermedad. Como los factores de riesgo en general pueden modificarse, las intervenciones para modificarlos en una dirección favorable pueden reducir la probabilidad de aparición

de la enfermedad. El impacto de estas intervenciones puede evaluarse mediante mediciones repetidas en las que se usen los mismos métodos y definiciones (Bonita, 2013).

Los factores de riesgo son eventos o fenómenos de cualquier naturaleza a los cuales, se expone el individuo en su ambiente, cuya consecuencia puede ser la producción de una enfermedad o efecto. Se puede considerar el ambiente del individuo como compuesto por dos dimensiones, una externa o social, y la otra interna o biológica y psicológica. Por lo tanto, se puede hablar de dos tipos de factores de riesgo: factores de riesgo del ambiente externo y factores de riesgo del ambiente interno. Los factores de riesgo del ambiente externo pueden ser considerados asociados con la enfermedad. Los factores de riesgo del ambiente interno pueden ser considerados como predictores de una enfermedad (Colimon, 2008).

El riesgo en epidemiología equivale a efecto, probabilidad de ocurrencia de una patología en una población determinada, expresado a través del indicador paradigmático de incidencia. La relación de una medida de la ocurrencia a un determinante, o a una serie de determinantes, es denominada relación o función de la ocurrencia. Tales relaciones son, en general, el objeto de investigación de la epidemiología. Esta propuesta está metodológicamente fundada en los principios de rigor y coherencia interna, propiciando una conexión lógica entre sus principios y aplicaciones inmediatas a las técnicas de análisis epidemiológico más usadas en la actualidad. Es necesario observar la presencia de tres elementos, que siempre conforman la definición epidemiológica del riesgo: ocurrencia de casos de óbito-enfermedad salud (numerador), base de referencia poblacional (denominador); base de referencia temporal (período) (Miettinen, 1985).

Es difícil encontrar la causa que produce un efecto. Con la ayuda de la epidemiología buscamos la etiología de una enfermedad o de modo más general las causas de los fenómenos de salud a través del estudio de sus factores de riesgo o marcadores de riesgo. (De Irala, Martinez Gonzales, & Seguí Gómez, 2008)

Un objetivo fundamental de la epidemiología es identificar los factores de riesgo de la enfermedad como base para intervenir y prevenir su inicio. El momento de la exposición al riesgo es un constructo clave en la epidemiología del desarrollo. (Ezpeleta, 2005)

#### 2.1.4.1. Factores de riesgo de la tuberculosis

Algunas personas presentan enfermedad de tuberculosis poco después de contraer la infección (en las semanas siguientes), antes de que su sistema inmunitario pueda combatir a las bacterias de la tuberculosis. Otras personas se pueden enfermar años después, cuando su sistema inmunitario se debilita por otra razón. En general, aproximadamente del 5 al 10 % de las personas infectadas que no reciben tratamiento para la infección de tuberculosis latente presentará la enfermedad en algún momento de su vida. En las personas cuyo sistema inmunitario es débil, especialmente las que tienen la infección por el VIH, el riesgo de presentar enfermedad de tuberculosis es mucho más alto que para las personas con el sistema inmunitario normal (CDC, 2013)

Las personas con alto riesgo de desarrollar la tuberculosis son personas que han sido infectadas recientemente por las bacterias de la tuberculosis, personas con afecciones que debilitan el sistema inmunitario, personas que han sido infectadas con contactos cercanos de una persona con enfermedad de tuberculosis infecciosa, personas que han inmigrado desde regiones del mundo con altas tasas de tuberculosis, niños menores de 5 años de edad que tienen un resultado positivo en la prueba de la tuberculosis, grupos

con altas tasas de transmisión de tuberculosis, tales como personas que viven en la calle, usuarios de drogas inyectables y personas con infección por el VIH (CDC, 2013)

#### 2.1.5. Tuberculosis pulmonar

A través de la historia la tuberculosis se ha conocido como consunción, tisis, escrófula, mal de Pott, tabes mesentérica, mal del rey o plaga blanca. Las denominaciones que recibe en las diferentes culturas: sosha (india), phythisis (griega), consumptione (latina) o chaky oncay, (inca) hacen en todos los casos referencia a "secar" o "consumir", debido al aspecto debilitado y caquético de los pacientes afectados. Su alta tasa de mortalidad entre adultos de mediana edad y el surgimiento del romanticismo, como movimiento filosófico y cultural que primaba el sentimiento sobre la razón, se aliaron para idealizar a esta enfermedad como "la enfermedad de los artistas" (Rothschild & L, 2001).

La Tuberculosis Pulmonar es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Suele invadir los pulmones, pero también afecta a otros órganos y tejido.

Agente causal: las especies agrupadas en el complejo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. africanum* y *M. bovis*. En nuestro medio, *M. tuberculosis* es el agente etiológico habitual ya que la especie africana es excepcional y la transmisión de *M. bovis* casi ha desaparecido al generalizarse el consumo de productos lácteos pasteurizados. Se trata de un bacilo aerobio estricto que tiene como características ser ácido-alcohol resistente, sensible a la luz solar, al calor, la luz ultravioleta y algunos desinfectantes pero resistente a la desecación.

Reservorio: el reservorio fundamental es el ser humano infectado que puede desarrollar la enfermedad y eliminar bacilos con todas las maniobras respiratorias, especialmente al toser o estornudar, convirtiéndose así en fuente de infección. En áreas donde la TB bovina es común, el ganado vacuno también puede ser reservorio.

Mecanismo de transmisión: la vía habitual de transmisión es la aérea. En lugares donde existe TB bovina, la transmisión por vía digestiva debe ser tomada en cuenta si se consumen leche o productos lácteos sin pasteurizar. La enfermedad también puede transmitirse por contacto directo a través de mucosas y de piel no intacta, pero este mecanismo es extremadamente raro. Las personas que padecen lesiones activas en el parénquima pulmonar o las mucosas respiratorias en comunicación con las vías aéreas pueden eliminar bacilos con todas las maniobras respiratorias especialmente al toser o estornudar, los cuales, si son inhalados por otras personas, pueden alcanzar el alveolo y causar infección. Una vez producida la primo infección, en el 90% de los casos la respuesta inmunitaria que se desencadena es suficiente para evitar el desarrollo de enfermedad clínica; los bacilos permanecen en estado latente en pequeños focos, y la única prueba de que el sujeto está infectado es la presencia de una reacción tuberculina positiva. En el otro 10% de casos la infección progresa a enfermedad y se producen manifestaciones clínicas; la progresión a enfermedad se realiza dentro de los 5 años siguientes a la infección en la mitad de estos casos, mientras que la mitad restante desarrolla enfermedad en un periodo posterior de su vida. Existen una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedad entre los infectados, como son la diabetes, la silicosis, las terapias inmunosupresoras, la insuficiencia renal crónica, las neoplasias (sobre todo de cabeza y cuello) la malnutrición, el alcoholismo, la adicción a drogas por vía parenteral y, sobre todo, la

infección por VIH/SIDA que, actualmente, es el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedad tuberculosa entre los infectados. Generalmente, la inmunidad adquirida tras una primera infección hace que las personas sean menos susceptibles si se producen exposiciones subsecuentes; no obstante, existe la posibilidad de reinfección en personas previamente infectadas particularmente si se trata de personas inmunodeprimidas. (Farga, 2013), (Brunner y Suddarht, 2013), (MINSA, 2013), (Velez, 2007) y (Gayoso, 2011).

2.1.5.1. Resistencia de *Micobacterium Tuberculosis* a fármacos antituberculosa. Es necesario distinguir dos tipos de resistencia: primer lugar resistencia natural, es aquella que presentan las cepas salvajes, como fruto de su multiplicación continua; en segundo lugar la resistencia adquirida o secundaria que es cuando este se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta); en resistencia múltiple que se denomina cuando un enfermo presenta resistencia al menos a Isoniacida y Rifampicina. Por lo tanto, las resistencias en tuberculosis son un fiel reflejo de una mala práctica en el tratamiento de esta enfermedad. La resistencia adquirida es una consecuencia directa de las malas terapéuticas y la resistencia primaria es solo una clara evidencia de la transmisión de las cepas resistentes que existen en la comunidad. (Caminero, 2003)

#### 2.1.5.2. Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR)

La TB-MDR es una forma específica de tuberculosis drogo resistente. Se manifiesta cuando las bacterias causantes de la tuberculosis son resistentes por lo menos a la Isoniacida y a la Rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos más potentes. (OMS, 2015)

La TB-MDR es producida por una bacteria que ha desarrollado su resistencia a las drogas más potentes: Isoniacida y Rifampicina. Por lo general, existe sospecha clínica de diagnóstico de tuberculosis multidrogorresistente, cuando el paciente presenta persistencia o reaparición de frotís o cultivo positivo después de cuatro meses de recibir tratamiento, y/o progresión clínica radiológica de enfermedad tuberculosa durante la terapia con medicamentos antituberculosos.

(Caminero, 2003)

#### 2.1.5.3. Diagnóstico de TB-MDR y TB-XDR

La técnica que emplea la tinción de Ziehl-Neelsen. Al examen directo de la expectoración, los bacilos aparecen como bastoncillos ligeramente curvados de color rojo sobre un fondo azul (BAAR=bacilo ácido - alcohol - resistente). (Caminero, 2003) y (CDC, 2013)

Negativa (-): no se encuentran BAAR en 100 campos observados.

Positiva (+): Menos de un BAAR por campo, en promedio, en 100 campos observados. Positiva (++) : Entre uno a diez BAAR por campo, en promedio, en 50 campos observados. Positiva (+++) : Más de 10 BAAR por campo, en 20 campos observados.

Cultivo: El cultivo es una técnica que tiene mayor sensibilidad. Es método de elección para el diagnóstico de la tuberculosis en los países desarrollados y países en desarrollo.

Prueba de Sensibilidad: es un examen auxiliar, para determinar la sensibilidad o resistencia a los fármacos antituberculosos, en los casos de fracaso a los esquemas de tratamiento antituberculosos.

Radiología: la radiología de tórax, es el método más sensible para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Son anecdóticos los casos en los cuales una lesión bronquial aislada con un infiltrado invisible a los rayos x, puede dar una bacteriología positiva sin que se evidencien sombra radiológica. (MINSA, 2013)

#### 2.1.5.4. Tuberculosis pre-XDR

La OMS clasifica los fármacos anti-TB en 5 grupos: 1) Fármacos de primera línea; 2) Fluoroquinolonas como: ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina; 3) Inyectables (kanamicina, amikacina, capreomicina, estreptomina); 4) Agentes bacteriostáticos orales (cicloserina/terizidona, etionamida/protionamida, PAS), y 5) Fármacos de eficacia en estudio: clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulanato (Amoxi-clav), carbapenems (imipenem-cilastatin y meropenem), H en alta dosis, bedaquilina (Bdq) y delamanid (estos 2 últimos fármacos aprobados para su uso por 6 meses en TB XDR/pre-XDR). Los fármacos de los grupos II al IV (excepto estreptomina) son considerados de segunda línea, mientras que los del grupo V son denominados también, fármacos de tercera línea (WHO, 2014) (González Martín, y otros, 2010).

Los pacientes con TB-XDR y pre-XDR se tratan habitualmente con esquemas terapéuticos que incluyen fármacos del grupo V, ya que suelen presentar resistencias a la mayor parte del resto. Por tanto, las posibilidades de que un tratamiento sea eficaz en estos casos, son menores. En los últimos años se ha demostrado que el meropenem asociado a clavulanato (MPC) puede tener actividad antibacilar y que, entre ambos fármacos, podría existir una actividad sinérgica. (Payen, y otros, 2012)

Preocupación Internacional es el fenómeno Pre- XDR TB, que se define como aislados de cepas resistentes a Isoniazida y Rifampicina (TB MDR) también a una

fluoroquinolona (FQ) o a un inyectable de segunda línea; pero no a ambos. Los pre-TB XDR han sido reportados en California, Filipinas y China (Banerjee R, y otros, 2008). Más recientemente, se ha descrito una nueva forma de tuberculosis denominada totalmente resistente a los medicamentos (TDR); se define como aislados de *M. tuberculosis* resistentes a todos los fármacos de primera línea y segunda línea que constituye una grave amenaza para el control mundial de la tuberculosis (Velayati, y otros, 2009).

#### 2.1.5.5. Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR)

El término TB XDR, es una traducción impropia del inglés: “extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB)”, sin embargo, es la forma más esgrimida en el idioma español para referirse a esta enfermedad. En la primera reunión del Comité Especial de la OMS sobre TB XDR, en octubre de 2006, se optó por definir a la TB XDR como aquel caso producido por una cepa de *M. tuberculosis* con resistencia demostrada a por lo menos: Isoniacida, Rifampicina, una fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino o moxifloxacino) y una droga parenteral de segunda línea (los aminoglucósidos: kanamicina y amikacina, o el polipéptido capreomicina) (WHO, 2006).

La TB-XDR es la resistencia simultánea a Isoniacida, Rifampicina, una fluoroquinolona y a un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales (OMS, 2015).

El manejo quirúrgico de la tuberculosis: la cirugía está indicada en las siguientes situaciones: - Caso documentado con un complejo perfil de resistencia (TB MDR/XDR) y con lesiones extirpables. En pacientes con TB resistente con criterios o

riesgo de fracaso (cirugía de rescate). En pacientes con complicaciones o secuelas de la tuberculosis. (MINSA, 2013) (CDC, 2013)

#### 2.1.6. Hábitos nocivos

Se define hábito nocivo a aquello que nos provoca un daño constante a corto o largo plazo, o que nos sitúa en situaciones de riesgo de contraer una enfermedad grave. Hábitos nocivos hay muchos, así podemos mencionar que los Hábitos tóxicos son los producidos por el consumo de una sustancia nociva que incrementa el riesgo de sufrir un deterioro. Entre tales hábitos se encuentran los relacionados con el consumo de todo tipo de drogas, siendo el tabaco y el alcohol por su gran extensión en la sociedad, los que más preocupan a las autoridades sanitarias. (Marí, 2010).

#### 2.1.7. Tratamiento previo con drogas antituberculosas

Toda persona afectada por tuberculosis debe recibir atención integral en el establecimiento de salud durante todo su tratamiento que incluye: atención médica, atención por enfermería, asistencia social, psicología, salud sexual y reproductiva, evaluación nutricional y exámenes auxiliares basales. Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema tratamiento con buena evolución y en quien no fue posible realizar la baciloscopía de esputo en el último mes de tratamiento. Paciente sin confirmación bacteriológica al inicio de tratamiento que concluye esquema de tratamiento con buena evolución.

La historia de exposición a medicamentos antituberculosos, evaluación detallada de los medicamentos utilizados, dosificaciones recibidas, historial de adherencia, uso de terapia directamente observada en boca. (MINSA, 2013)

#### 2.1.8. Tuberculosis y otras comorbilidad de TB XDR

Toda persona diagnosticada de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, cáncer y cualquier otra condición de inmunosupresión, debe realizarse descarte de tuberculosis. El seguimiento diagnóstico de TB será un proceso continuo por el médico tratante, en coordinación con la estrategia sanitaria nacional de prevención y control de tuberculosis del establecimiento de salud. Todo caso con comorbilidad que recibe Isoniacida debe recibir suplemento de piridoxina (vitamina B6) a dosis de 50 mg/d para prevenir el desarrollo de neuropatía. (MINSA, 2013)

2.1.8.1. Tuberculosis y diabetes mellitus (DM). En toda persona afectada de tuberculosis debe realizarse el tamizaje de diabetes con glicemia en ayunas; los pacientes con comorbilidad tuberculosis TB-DM deben ser evaluados mensualmente por un endocrino o médico consultor. Todo paciente con comorbilidad TB-DM. Deben recibir los esquemas de tratamiento de acuerdo a lo dispuesto en la norma técnica de salud. (MINSA, 2013)

2.8.1.2. Tuberculosis e infección por infección VIH. Consejería, tamizaje y manejo de VIH/SIDA en los pacientes con tuberculosis: En toda persona afectada por TB se debe descartar la infección por VIH a través de una prueba de tamizaje (ELISA o Prueba rápida) previa consejería. La consejería pre test para VIH debe ser realizada por el profesional de enfermería de la ES PCT del EESS previamente capacitado por personal de la ES PC ITS VIH/SIDA de la DISA/DIRESA/GERESA o la que haga sus veces. El paciente con prueba de tamizaje negativa para VIH debe ser referido a la ES ITS VIH/SIDA correspondiente para orientación sobre la prevención de las infecciones de transmisión sexual (ITS) y de VIH/SIDA. El paciente con prueba de

tamizaje positiva para VIH debe ser referido a la ES ITS VIH/SIDA para manejo especializado de acuerdo a norma vigente. Sin enfermedad tuberculosa activa debe recibir terapia preventiva con isoniacida (TPI) durante 12 meses, según lo dispuesto en el numeral 6.3.1.2 de la presente Norma Técnica de Salud. (MINSA, 2013)

2.1.8.3. Tuberculosis y enfermedad renal crónica (ERC). En toda persona afectada de TB debe realizarse un examen basal de Creatinina, si este es mayor a 1,3 mg/dl debe completarse los estudios para descartar ERC. Todo paciente con comorbilidad TB-ERC debe ser referido al nefrólogo o medico consultor. Todo paciente con comorbilidad TB-ERC debe recibir los esquemas de tratamiento de acuerdo a lo dispuesto en el numeral 6.3.3 de la presente Norma Técnica de Salud, considerando el ajuste de dosis de acuerdo al estado de función renal según la Tabla 14 de la presente Norma Técnica de Salud. (MINSA, 2013)

2.1.8.4. Tuberculosis y enfermedad hepática crónica (EHC). Toda persona afectada de TB debe realizarse un examen basal de perfil hepático, si se detecta alteración en los resultados debe completarse los estudios para descartar EHC. Todo paciente con comorbilidad TB-EHC debe ser referido al gastroenterólogo o médico consultor. Todo paciente con comorbilidad TB-EHC debe recibir los esquemas de tratamiento de acuerdo a lo dispuesto en el numeral 6.3.3 de la presente Norma Técnica de Salud, considerando el ajuste de dosis de acuerdo al peso sin ascitis y edemas y la clasificación del grado de EHC modificada de Child-Pugh: Child A: Diseñar esquemas con sólo 2 medicamentos potencialmente hepatotóxicos; de preferencia evitar pirazinamida.

Child B: Diseñar esquemas con sólo 1 medicamento potencialmente hepatotóxicos; de preferencia elegir rifampicina. - Child C: Diseñar esquemas sin medicamentos potencialmente hepatotóxicos. (MINSA, 2013)

2.1.8.5. Tuberculosis y alcoholismo farmacodependencia. Todo caso de TB con consumo nocivo o dependencia de alcohol u otras drogas debe ser derivado a salud mental quienes después de su atención coordinarán con el médico general y, de ser el caso, se realizará la referencia un establecimiento de mayor complejidad. El equipo multidisciplinario de la ESPCT del establecimiento de salud debe coordinar estrechamente con la Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Mental y Cultura de Paz y otras organizaciones locales a fin de garantizar la adherencia al tratamiento antituberculoso. (MINSA, 2013)

2.1.8.6. Tuberculosis en otras poblaciones vulnerables. Son consideradas poblaciones vulnerables para TB, las personas con infección por el VIH y otras inmunodeficiencias; personas sin hogar o que viven en albergues o casas terapéuticas, en campamentos mineros informales, en zonas marginales de las grandes ciudades; niños, adultos mayores, personas con problemas de alcohol y drogadicción. El abordaje de estas poblaciones requiere el desarrollo de estrategias locales para una rápida intervención, previniendo la aparición de brotes y la oportuna recuperación de los afectados. (MINSA, 2013)

2.1.8.7. Tuberculosis como enfermedad ocupacional. La Tuberculosis es una enfermedad ocupacional ligada al trabajo en el sector salud, debiéndose implementar evaluaciones pre-ocupacionales, anuales y al término de la relación laboral, de acuerdo los protocolos o guías médico ocupacionales dispuestos en las normas vigentes. En todo trabajador de salud con diagnóstico de TB pulmonar debe realizarse

prueba de sensibilidad rápida. En los establecimientos de salud públicos, privados o mixtos con riesgo de transmisión de tuberculosis se debe implementar medidas de control de infecciones de tuberculosis según lo dispuesto en la presente Norma Técnica de Salud. Es responsabilidad del Jefe del establecimiento de salud garantizar el cumplimiento de la protección respiratoria de acuerdo a lo establecido en la presente Norma Técnica de Salud. Todo trabajador de salud que padece de enfermedades inmunosupresoras, no deben trabajar en áreas de alto riesgo de transmisión de TB. (MINSa, 2013)

Adherencia al tratamiento consiste en promover el cumplimiento del tratamiento supervisado y prevenir la irregularidad al tratamiento, identificar los factores de riesgo asociados a abandono: antecedente de irregularidad o abandono de tratamiento previo, existencia de conflicto familiar, laboral, alcoholismo y drogadicción, pobreza y conducta anti-social. Establecer con el equipo multidisciplinario del establecimiento de salud, estrategias centradas en el paciente para garantizar la adherencia al tratamiento, interactuando con agentes comunitarios de salud, organizaciones de afectados o de base, gobierno local, instituciones no gubernamentales u otros actores de la comunidad. Monitorear y registrar la condición de "Irregularidad al Tratamiento" (pérdida de 3 dosis programadas en la fase inicial o 5 dosis durante todo el tratamiento para esquemas de TB sensible) en la tarjeta de administración de tratamiento. (MINSa, 2013)

2.1.8.8. El hacinamiento. Se define por el número de habitantes en un mismo espacio (vivienda, edificio, cuarto). Es la carencia de espacios de la vivienda o desde otro punto, la sobreocupación de personas en la vivienda. Cuando existe hacinamiento es necesario ampliar el tamaño de la vivienda para que esta pueda cumplir con sus

funciones principales: protección, habitabilidad y salubridad. Algunos estudios consideran que existe hacinamiento cuando dos o más hogares conviven en una sola vivienda, pero esta perspectiva se enfoca a la necesidad de nuevas viviendas para hogares que no cuentan con una, mientras que el enfoque adoptado en este indicador es sobre la problemática de la vivienda existente y su necesidad de mejoramiento. Existen dos criterios utilizados para determinar la existencia de hacinamiento: el número de personas por cuarto y por dormitorio; y el umbral adoptado que con mayor frecuencia es el de 2.5 personas. Cuando una vivienda presenta hacinamiento, sus ocupantes presentan mayor riesgo de sufrir ciertas problemáticas como la violencia doméstica, desintegración familiar, bajo rendimiento escolar, entre otros. (Melo Moreno, 2006)

2.1.8.9. Hematocrito. Es un examen de sangre que mide la cantidad de sangre de una persona que está compuesta por glóbulos rojos. Esta medición depende del número de glóbulos rojos. Está determinado casi enteramente por el volumen que ocupan los glóbulos rojos (también llamados hematíes o eritrocitos). Los valores medios varían entre el 41 y el 53 % en los hombres, y entre el 36 y el 46 % en las mujeres, debido a la mayor musculatura y por ende mayor necesidad de oxígeno de los primeros. (Medline Plus, 2018)

#### 2.1.9. Medidas para el control de infecciones en los establecimientos de Salud

Las medidas de control de infecciones de tuberculosis que deben ser implantados de acuerdo a la norma técnica de control de tuberculosis.

##### 2.1.9.1. Medidas de control administrativo.

Las medidas de control administrativo deben permitir.

- Búsqueda activa y evaluación inmediata de los SR en todos los servicios del establecimiento, ampliar horarios de atención del laboratorio de tuberculosis, acortar los tiempos de emisión de resultados, optimizar los sistemas de reporte e identificación del caso.
- Atención de pacientes con tuberculosis confirmada, atención en horarios diferenciados en consultorios, laboratorio y salas de procedimientos y radiología. Hospitalización en ambientes con adecuado recambio aire para los casos que lo requieran en las UNETs.
- Priorizar que los resultados de la baciloscopia de muestras que proceden de los servicios de emergencia y hospitalización se entreguen dentro de las dos horas siguientes de recibidas en el laboratorio.
- Inicio inmediato del tratamiento anti-TB en todos los casos diagnosticados.
- Atención del paciente con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar Frotis Positivo TBP FP por otras especialidades en horarios preferentes, bajo medidas de control de infecciones.
- Capacitación permanente al personal de salud, pacientes y familiares sobre transmisión y prevención de la TB.
- Evaluación del riesgo de transmisión en los diferentes servicios del establecimiento y vigilancia activa de los casos de TB en trabajadores de salud. (MINSA, 2013)

#### 2.1.9.2. Medidas de control ambiente internos de riesgo

Las medidas de control ambiental deben maximizar la ventilación natural y/o instalar sistemas de ventilación mecánica. Priorizar la ventilación natural, garantizando que las puertas y ventanas permanezcan abiertas, libres de cortinas u otro mobiliario. Ubicar las áreas de espera de pacientes ambulatorios en espacios abiertos y bien ventilados. En salas de hospitalización para el aislamiento de pacientes con TB MDR/XDR, debe

maximizarse la ventilación natural o implementar la ventilación mecánica para garantizar un mínimo de 12 recambios de aire por hora. (MINSA, 2013)

2.1.9.3. Las medidas de protección respiratoria deben incluir: asegurar la disponibilidad de respiradores N95 para uso de los trabajadores de salud en cantidad y calidad adecuadas en las áreas críticas y de mayor riesgo: sala de internamiento de neumología o medicina, emergencia, UCI, laboratorio, sala de procedimientos invasivos, entre otros. El personal de los laboratorios donde se procesen muestras para el diagnóstico de tuberculosis de los diferentes niveles de atención deberá implementar medidas de contención adecuadas durante la manipulación, conservación y transporte de las muestras biológicas u otro material infeccioso. (MINSA, 2013)

#### 2.1.10. Medidas de prevención

2.1.10.1. Prevención primordial: se dirige a evitar el sufrimiento y la consolidación de patrones de vida sociales, económicos y culturales que se sabe contribuyen a elevar el riesgo de enfermar, este es el nivel de prevención más recientemente reconocido y tiene gran relevancia en el campo de la salud poblacional, las medidas contra los efectos mundiales de la contaminación atmosférica o el establecimiento de una dieta nacional baja en grasa, animal saturado. (OPS, 2011)

2.1.10.2. Prevención primaria: se dirige a limitar la incidencia de la enfermedad mediante el control de sus causas y factores de riesgo. Implica medidas de protección de la salud, en general a través de esfuerzos personales y comunitarios. (OPS, 2011)

2.1.10.3. Prevención secundaria: que se dirige a la curación de las personas enfermas y la reducción de las consecuencias más graves de la enfermedad mediante la detección temprana y tratamiento precoz de los casos, su objetivo no es

reducir la incidencia de la enfermedad si no reducir su gravedad y duración y, en consecuencia, reducir las complicaciones y la letalidad de la enfermedad. (OPS, 2011)

2.1.10.4. Prevención terciaria: se dirige a reducir el proceso y las complicaciones de una enfermedad ya establecida mediante la aplicación de medidas orientadas a reducir secuelas y discapacidades, minimizar el sufrimiento y facilitar la adaptación de los pacientes a su entorno; es un aspecto importante de la terapia y la medicina rehabilitadora. La prevención terciaria implica una atención médica de buena calidad y es difícil de separar el propio tratamiento de la enfermedad. Para que la persona se reinserte a actividades productivas, sin que ello signifique que vuelva a exponerse a los mismos factores de riesgo que lo llevaron a enfermar. (OPS, 2011)

#### 2.1.11. Promoción de la salud

La promoción de la salud puede aplicarse a partir de los diferentes marcos de referencia, como el organizativo desarrollo de políticas y reorientación de los servicios de salud; la contextual creación de entornos que sirvan de soporte a la salud y esfuerzo de las acciones comunitarias, para su mejora y el individual desarrollo de capacidades personales. Así pues las actividades de promoción de la salud pueden compatibilizar la promulgación de leyes sobre protección de la salud o prevención de lesiones como las leyes que hacen obligatorio el uso de casco, o las medidas promoción y fomentar la educación (Gofin, 2012).

2.1.11.1. Estatus socioeconómico: se ha demostrado que el estatus socioeconómico de un individuo afecta a la morbilidad y a la mortalidad. Si bien no existe acuerdo en relación a la unidad de medida del estatus socioeconómicos, la educación, el empleo u

ocupación y los ingresos han sido utilizados por separado o de manera conjunta en diferentes poblaciones y en diferentes países para valorar la situación socioeconómica. En diferentes poblaciones de distintos países. Se ha observado que una condición socioeconómica inferior, valorada en función de la educación de la madre, se asocia a un deficiente estado de salud, a enfermedad y a retraso en el desarrollo del niño. Se ha constatado, asimismo; que el bajo nivel educativo se asocia a un aumento de los índices de morbilidad. El fracaso escolar conduce a índices más altos de consumo de tabaco y de las drogas. La asociación entre estatus socioeconómicos bajo de larga duración y mala salud ha quedado demostrada en diferentes poblaciones. (Gofin, 2012)

2.1.11.2. Los principios y métodos de la epidemiología descriptiva y analítica: son de gran valor para la investigación y el control de tales situaciones de alerta epidemiológica, sean estas brotes de enfermedades infecciosas u otros incidentes de naturaleza aguda. La epidemiología descriptiva clásica, usando la triada de tiempo, espacio y persona, es esencial para detectar y caracterizar la ocurrencia de una situación epidémica. La Epidemiología analítica por su lado, proporciona el enfoque básico para generar hipótesis, inferencias y predicciones sobre el modo de transmisión y las probables exposiciones asociadas a mayor riesgo de adquirir la enfermedad o evento de salud en cuestión y proponer las correspondientes intervenciones dirigidas a controlar el problema de salud en la población. La fuerza de asociación entre los posibles factores de riesgo y la presencia de la enfermedad, particularmente en el caso de brotes de enfermedades transmisibles, puede proporcionar evidencias biológicamente plausibles y suficientes para tomar oportunas y efectivas medidas de control, aun en ausencia de confirmación microbiológica causal específica. Así, el

enfoque epidemiológico analítico representa una contribución cada vez más relevante para la acción en salud pública. (OPS, 2011)

## 2.2. Marco Filosófico

El conocimiento es un conjunto de ideas, conceptos, enunciados, comunicables que pueden ser claros, precisos, ordenados, vagos e inexactos, clasificándolo en conocimiento científico y conocimiento vulgar. El conocimiento científico es racional, analítico, sistemático, verificable a través de la experiencia. El conocimiento vulgar es vago, inexacto limitado por la observación. (Bunge, 1997)

Las ciencias progresan cíclicamente comenzando por un paradigma aceptado por la comunidad científica e investigada durante un período de ciencia normal. La ciencia normal intenta adecuar la teoría a la práctica, pero pueden existir ciertas discrepancias. (Khun, 1996)

La ciencia es un modo de generar enunciados acerca de acontecimientos del mundo de la experiencia humana y de contrastar su verdad. (Wallace, 1976)

Las interrogantes filosóficas básicas, se aplican en los paradigmas positivistas, en la siguiente forma:

- a) Ontológicamente: en la presente investigación, existe un marco real constituido por la muestra de 24 casos de pacientes con TB/XDR y 48 controles con TBMDR, que intervendrán en el estudio.
- b) Epistemológicamente: el investigador es independiente de los pacientes TB-XDR. Está interesado sugerir una propuesta estratégica para disminuir los factores de

riesgo y controlar la aparición de casos de nuevos de TB-XDR en el país y aportar con los objetivos de nuevo milenio planteado por la OMS.

- c) Axiológicamente: los valores y prejuicios se controlan durante el desarrollo de la investigación y se busca en el proceso, la objetividad.
- d) Metodológicamente: los pacientes de la Estrategia Sanitaria de prevención y control de Tuberculosis de la DIRIS Lima Sur, tendrán una mejor educación sanitaria en la adherencia del tratamiento supervisado antituberculoso en forma oportuna y práctica, en base a los procesos deductivos y diseño fijo de los datos cuantitativos y análisis estadístico bivariado y multivariado e inferencial, basado en el paradigma positivista la investigación los resultados demostrados significativamente, puede servir de referencia para otras jurisdicciones Sanitarias de Lima Metropolitana.

### 2.3. Marco legal

- Ley N° 26842, Ley General de Salud
- Ley N° 27657, Ley del Ministerio de Salud
- Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud y que modifica los artículos 15°, 23°, 29° y el segundo párrafo del artículo 37° de la Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica de Salud para la utilización de medicamentos no considerados en el "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales."
- Resolución Ministerial N° 525-2012/MINSA, que reestructura la organización y dependencia funcional de las Estrategias Sanitarias Nacionales.

- Resolución Ministerial N° 545-2012/MINSA que aprueba la Directiva Sanitaria N° 047- MINSA/DGE-V.01, "Notificación de Brotes, Epidemias y otros eventos de importancia para la Salud Pública".
- Resolución Ministerial N° 599-2012/MINSA, que aprueba el "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud".
- Resolución Ministerial N° 179-2013/MINSA que aprueba la Directiva Sanitaria N° 053- MINSA/DGE-V.01 "Directiva Sanitaria para la Notificación de Casos en la Vigilancia Epidemiológica de la Tuberculosis"

### III. Método

#### 3.1. Tipo de investigación

Se desarrolló un estudio cuantitativo de nivel observacional y analítico, aplicando el método epidemiológico porque se identificaron los factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar extensamente resistente. (Bonita, 2013) (Hernandez Sampieri, Fernandez Collado, & Baptista Lucio, 2014)

##### 3.1.1. Nivel de Investigación:

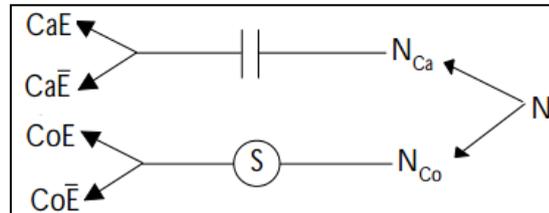
Se llevó a cabo una investigación de nivel Observacional – Descriptivo – Comparativo con el fin de obtener información sobre los factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes en pacientes con enfermedad y sin enfermedad en la DIRIS Lima Sur.

##### 3.1.2. Diseño de la Investigación.

El diseño fue retrospectivo de caso y control.

- a) Es un estudio retrospectivo, porque identificaron un grupo de personas con la enfermedad y otro sin ella. Se midieron las variables predictivas que pudieron explicar por qué los casos tienen la enfermedad y los testigos no.
- b) Es un estudio observacional analítico; observacional porque el investigador no interviene manipulando el fenómeno de estudio y analítico porque se establecen relaciones entre las variables.
- c) Es un estudio de caso y control, porque permitió el análisis comparativo de un grupo de sujetos que han desarrollado una enfermedad de TB-XDR

(denominados “casos”), con un grupo de individuos que no desarrollaron la enfermedad (Denominados “controles”). (Bonita, 2013)



$N$ : población fuente

$N_{Ca}$ : fuente de población de los casos

$N_{Co}$ : fuente de población de los controles

$S$  : muestra de controles :

$//$  : Tamizaje para casos incidentes

$CaE$ : Casos expuestos con la c

$Ca\bar{E}$ : Casos no expuestos

$CoE$ : Controles expuestos  $Co\bar{E}$ : Controles no expuestos

### 3.2. Población y muestra

#### 3.2.1 Población.

La población considerada para el presente estudio estuvo conformada por un total de 158 pacientes que recibieron tratamiento para TB-MDR entre el año 2016 y 2017 y 24 casos que fue diagnosticado como TBXDR en tratamiento. El área de estudios abarco los establecimientos de salud en la Dirección de Redes integradas de Salud Lima Sur (DIRIS), los datos se recolectaron de los servicios de Estrategia Sanitaria de Control de la Tuberculosis. Este total se sub dividió en dos grupos:

- **Caso:** pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar frotis y cultivo positivo, que en la prueba de sensibilidad mostraron resistencia a Isoniacida y

rifampicina mas fluoroquinolona, así como a fármacos de segunda línea (amikacina, capreomicina y kanamicina) y aminoglicosidos ciprofloxacino, que son categorizados como TB-XDR y estén en tratamiento para TB-XDR.

- **Control:** pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar frotis y cultivo positivo, que en la prueba de sensibilidad mostraron resistencia a drogas de primera línea como rifampicina e isoniacida, considerados como TB-MDR curados dado de alta.

### 3.2.2. Muestra

El tamaño de muestra para estudios de casos-controles no pareados se calculó mediante el software Open Epi (Estadísticas epidemiológicas de código abierto para Salud Pública). (Kelsey, Thompson, & Evans, 1986) (Fleiss, 1981)

El factor de riesgo utilizado para este fin fue: ser “paciente de episodios previos”

El resultado según método “Fleiss con CC” aplicando el software OpenEpi fue:

Número de casos = 24

Número de controles = 48

Las especificaciones utilizadas para el cálculo, así como los resultados se pueden observar en el Anexo 5.

Con la finalidad de determinar los posibles factores de riesgo con mayor significación estadística se seleccionaron, para este estudio, 24 casos y 48 controles.

### Muestreo

El tipo de muestreo para escoger el grupo control fue el probabilístico aleatorio simple, porque la muestra constituyó un subgrupo de la población en el que todos los elementos tienen la misma posibilidad de ser elegidos.

#### Criterios de Inclusión para los casos

- Pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar extensamente resistente, frotis y cultivo positivo, resultado de prueba de sensibilidad que mostraron resistencia a las drogas más efectivas de primera y segunda línea como Rifampicina, Isoniacida, fluoroquinolona (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina) y una droga inyectable (amikacina, kanamicina o capreomicina) y que iniciaron un tratamiento para TB-XDR.
- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos
- Pacientes registrados en el registro de seguimiento en el año 2016 al 2017 como TB-XDR y que recibe tratamiento para TB-XDR dentro de la jurisdicción sanitaria DIRIS

#### Criterio de inclusión para los controles

- Pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar frotis y cultivo positivo prueba de sensibilidad que mostraron resistencia a drogas principales como Rifampicina y Isoniacida y que recibieron un tratamiento para TB-MDR en la jurisdicción sanitaria de la DIRIS, dado de alta como curados en el corte 2018
- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos
- Pacientes registrados en el registro de seguimiento del año 2016 dentro de la jurisdicción de la DIRIS.

#### Criterios de exclusión

- Todos los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar frotis negativo y extra pulmonar.
- Pacientes menores 18 años de edad de ambos sexos

- Pacientes con diagnóstico de egreso de abandono esquema primario
- Pacientes con tuberculosis pulmonar cuyo resultado de la prueba de sensibilidad mostraron ser pan sensible.
- Pacientes con tuberculosis pulmonar cuyo resultado de la prueba de sensibilidad mostraron tuberculosis drogo resistentes.

### 3.3. Operacionalización de variables

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	SUB INDICADORES/ PRE REACTIVOS	INDICE/TEMS	ESCALA
V.i. Variables sociodemográficas	Factores internos	Pacientes con TB MDR /XDR por etapa de vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> </ul>	1) 19    2) 20 – 25 3) 26 – 60   4) 61 a mas	Ordinal
		Pacientes con TB MDR /XDR según sexo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Género</li> </ul>	1) Masculino 2) Femenino	Nominal
		Pacientes con TB MDR /XDR según de grado de instrucción.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado de Instrucción</li> </ul>	1) Primaria 2) Secundaria 3) Superior técnica 4) Superior Universitaria	Ordinal
		Ocupación de los enfermos con TB MDR /XDR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condición laboral</li> </ul>	1) No trabaja, ni estudia 2) Trabaja 3) Estudia 4) Otros	Nominal
		Categoría de IMC			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso / Talla</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo peso</li> </ul>	<18.5				Ordinal
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> </ul>	<18.5 – 25>				

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrepeso</li> </ul>	≥25	
		Resultado de Bacilos copia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Número de BAAR en campo observado</li> </ul>	1) Negativo ( ) 2) Positivo ( )	Nominal
		Resultado de cultivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Número de BAAR en campo observado</li> </ul>	1) Negativo ( ) 2) positivo ( )	Nominal
		Condición de ingreso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antes tratado</li> <li>Nunca tratado</li> </ul>	1) Si 2) No	Nominal
		Valor de Hematocrito	Resultado según genero		Ordinal
			Hombres:	Normal: <41% - 53%> Bajo < 41%	
			Mujeres:	Normal: <36% - 46%> Bajo: < 36%	
<b>Variable Independiente (V.I.)</b>  Factores de riesgo de tuberculosis XDR	Factores internos	A .Hábitos nocivos en pacientes con TB /MDR/TB-XDR	Consumió alcohol más de 3 veces a la semana	SI ( ) NO ( )	Nominal
			Consumió drogas en el último año	SI ( ) NO ( )	
			Consumió más de 5 cigarrillos a la semana	SI ( ) NO ( )	
		B. Antecedentes de comorbilidades en pacientes de TB /MDR/TB-XDR	Mostro Serología positiva para VIH	SI ( ) NO ( )	Nominal
			Sufre Diabetes Mellitus	SI ( ) NO ( )	
			Uso previo de cortico terapia	SI ( ) NO ( )	

			Nominal
	C. Historia de Tratamiento de TB-MDR /TB-XDR	Ud. recibió antes tratamiento para tuberculosis (TB-TB-MDR.	SI ( ) NO ( )
		Mostro pobre adherencia al Tto. Para TB- TB-MDR.	SI ( ) NO ( )
		Ud. estuvo menos de un año en Tto. de TB/ TB-MDR	SI ( ) NO ( )
		Fracasó al esquema primario e individualizado para TB-TB-MDR.	SI ( ) NO ( )
		Ud. abandonó antes el tratamiento para TB- TB-MDR	SI ( ) NO ( )
		Tuvo recaída precoz en menos de 6 meses de haber sido declarado de alta curado de TB/.TB-MDR	SI ( ) NO ( )
		Uso previo de Fluoroquinolonas	SI ( ) NO ( )
		Ud. recibió Tto. Auto administrado en casa para TB-TB-MDR.	SI ( ) NO ( )
		Tuvo reacciones adversas al Tto. anti tuberculoso (RAFA)	SI ( ) NO ( )
		Factores externos	D. Antecedentes de contacto intra y extra domiciliario de enfermos con TB-MDR/TB-XDR.
Tuvo familiares fallecidos por TB-XDR/TB- MDR	SI ( ) NO ( )		
Ha tenido vecinos o amigos en el barrio con TB.	SI ( ) NO ( )		
Ha tenido vecinos o amigos que fallecieron por TB	SI ( ) NO ( )		
Historia de prisión en los últimos dos años.	SI ( ) NO ( )		

			Trabajó antes en hospital o fue estudiante de ciencias de salud	SI ( ) NO ( )	Nominal
			Estuvo hospitalizado en los últimos dos años antes de enfermar por TB, por más de 15 días.	SI ( ) NO ( )	
V.D. Presencia de Tuberculosis XDR		Medición de Resistencia a drogas como: 1° y 2° línea en enfermos con TB-XDR	Mostró resistencia a Rifampicina / Isoniasida	SI ( ) NO ( )	Nominal
			Mostró resistencia a Fluoroquinolonas: ciprofloxacino,levofloxacino, kanamicina	SI ( ) NO ( )	Nominal

### **3.4. Instrumentos**

Según los objetivos del estudio, para la recolección de datos se utilizaron la técnica de la encuesta y el instrumento que se aplicó fue un cuestionario para ambos grupos (casos y controles). En algunos casos la información se recolectó de la historia clínica, registros de seguimiento, visitas domiciliarias y tarjetas de tratamiento para corroborar la información.

#### **3.4.1. Validez y confiabilidad**

La validez del instrumento se realizó a través de una ficha de validación, la cual fue proporcionada a los expertos constituidos por médicos con grados académicos de Doctores en Salud Pública; asimismo, se presentó a expertos temáticos, metodólogo, estadístico, quienes dieron validez al instrumento. El instrumento fue validado por norma técnica y en otros estudios de investigaciones realizados en el Perú. (Mendoza Ticona & Gotuzzo Herencia, 2008) (MINSa, 2013).

(Ver Anexos).

Tomando en cuenta todos los ítems el coeficiente calculado es 0.730 y es mayor a 0.600, entonces concluimos que la confiabilidad del instrumento de medición es aceptable para el presente estudio. (Ver Anexos).

### **3.5. Procedimientos**

El estudio se inició seleccionando de los registros de seguimiento de pacientes con TB-MDR y TB-XDR los casos que cumplieron con los criterios de inclusión y que se encontraron dentro de la DIRIS en 35 establecimientos que tienen servicio de

Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESN\_PCT). Para la recolección de datos se realizó mediante visitas domiciliarias, en las cuales se explicaron el objetivo y los fines de estudio a cada persona entrevistada. Previa aceptación del consentimiento informado firmado, se tomaron los datos generales y se procedió con la entrevista. El tiempo para la encuesta fue aproximadamente de 45 minutos por cada caso y control, al término del trabajo campo se procedió el análisis de los datos de casos y controles.

Prueba piloto: Se aplicó una prueba piloto del instrumento para confiabilidad, en el Hospital Hipólito Unanue del distrito El Agustino, previa solicitud, presentado a la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis, donde se entrevistó a los pacientes, en su domicilio a 10 casos con TB-XDR. 11 controles de TB-MDR dados de alta como curado, en el Centro de Salud Primavera del distrito de El Agustino, total de entrevistados fue 21 pacientes con TB-XDR-TB-MDR.

### **3.6. Análisis de datos**

Una vez recolectada la información se procedió al ordenamiento y a la creación de una base de datos a partir de todas las encuestas. Para el procesamiento de los datos se usó del Software estadístico STATA versión 15, con el cual se obtuvo tablas, parámetros o medidas que sirvieron para describir cada una de las variables en estudio. Una vez procesada la información se analizó y se interpretó cada tabla y que se obtenga por cada variable estudiada, realizándose un análisis porcentual para saber qué cantidad de pacientes se adhieren a determinadas categorías de las variables. Para contrastar la hipótesis se utilizó el Odds Ratio (OR) con un intervalo

de confianza (IC) de 95%, tanto en la regresión logística simple, como en la multivariante.

### **3.7. Consideraciones éticas**

Se elaboró un documento de consentimiento informado que fue firmado por cada participante del estudio, previa explicación de los objetivos y resolución de dudas a los participantes. Además se consideraron los siguientes principios:

- Respeto a la dignidad humana: derecho que da al sujeto que da a participar voluntariamente, no se obligó a las personas que no desearon participar o colaborar.
- Beneficencia: se evitó los daños; así como la integridad física.
- Equidad: se tuvo justicia y trato justo.
- Confidencialidad: se respetó el derecho de los sujetos que se le conservó a través del anonimato.

## IV. Resultados

### 4.1. Contrastación de la hipótesis

#### Hipótesis general

H<sub>1</sub>: Los factores de riesgo están asociados significativamente a la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes en la Dirección de Salud Lima Sur, 2017

H<sub>0</sub>: Los factores de riesgo no están asociados significativamente a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes en la Dirección de Salud Lima Sur, 2017

#### Comprobación de hipótesis

La asociación de los factores de riesgo con la presencia de tuberculosis extensamente resistente se contrastó a partir de las sub hipótesis, en las cuales se aplicó la regresión logística simple (bivariado) y el multivariado para cada factor por separado, para así determinar si existe o no asociación significativa. Se utilizó el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) de 95% y se considerara como resultado estadísticamente significativo a un nivel  $\alpha=0.05$

#### Hipótesis específica 1

H<sub>1</sub>: Los factores de riesgo internos están asociados significativamente a la presencia de la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes.

H<sub>0</sub>: Los factores de riesgo internos no están asociados significativamente a la aparición de la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes.

#### Comprobación de hipótesis

La asociación de los factores de riesgo internos con tuberculosis extensamente resistente se contrastó a partir de las sub hipótesis, en las cuales se aplicó la regresión logística simple (bivariado) y el multivariado para cada factor por separado, para así determinar si existe o no asociación significativa. Se utilizó el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) de 95% y se considerara como resultado estadísticamente significativo a un nivel  $\alpha=0.05$

**Tabla 1. Prueba estadística de factores de riesgo internos asociados a TB-XDR en la DIRIS Lima Sur, 2017**

		p valor	Bivariado		Multivariado	
			OR	IC95%	OR	IC95%
<b>Hábitos nocivos</b>	Consumo de alcohol	0,354	1,84	0,49-6,79		
	Consumo de drogas	<b>0,021</b>	4.53	1,17-17,47		
	Consumo de tabaco	0,289	2,2	0,49-9,69		
<b>Antecedentes de comorbilidades</b>	Serología positiva para VIH	0,211	4,27	0,37-49,68		
	Diagnóstico de Diabetes Mellitus	0,131	2,89	0,69-11,98		
	Cortico terapia previa	0,108*	-	-		
<b>Historia de tratamiento</b>	Tratamiento tuberculosis TB/ TB- MDR previamente	<b>0,012</b>	3,71	1,29-10,63		
	Pobre adherencia al tratamiento TB/ TB-MDR	0,130	2,28	0,77-6,72		

Tratamiento TB/ TB- MDR menos de un año	<b>0,002</b>	5,92	1,83-19,15
Fracaso al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR	<b>0,000</b>	11	3,00-40,33 6,81 1,39-33,27
Abandono al tratamiento TB/ TB -MDR.	0,817	1,17	0,31-4,47
Recaída precoz en menos de 6 meses al alta como curado de TB/ TB-MDR.	0,108*	1	0,17-5,89
Tratamiento con Fluoroquinolonas previamente	0,333*	-	-
Tratamiento auto administrado en casa para TB /TB- MDR.	0,108*	-	-
Reacciones adversas al tratamiento antituberculosis	0,559*	2,04	0,12-34,16

Fuente: DIRIS Lima Sur, 2017

**Decisión:** En la tabla N° 1, se apreció que, a nivel bivariado, se observó que los factores asociados a TBXDR en la DIRIS Lima Sur fueron: consumo de drogas, haber recibido tratamiento TB/TB-MDR previamente, haber recibido tratamiento TB/ TB- MDR menos de un año, haber fracasado al esquema de tratamiento para TB/TB-MDR, ya que su **p-valor\*** < **0.05**, por lo cual se rechaza H0 y se concluye que dichos factores son significativos.

El análisis multivariado confirmó la influencia de la variable: haber fracasado al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR. En ese sentido: El odds, de presentar TBXDR en el grupo casos con fracaso al esquema primario e

individualizado para TB/TB-MDR es 6,81 veces el odds de presentar TBXDR. En los controles con fracaso al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR.

#### Hipótesis específica 2

H<sub>1</sub>: Los factores de riesgo externos están asociados significativamente a la presencia de la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogorresistentes.

H<sub>0</sub>: Los factores de riesgo externos no están asociados significativamente a la aparición de la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogorresistentes

#### Comprobación de hipótesis

La asociación de los factores de riesgo externos con tuberculosis extensamente resistente se contrastó a partir de las sub hipótesis, en las cuales se aplicó la regresión logística simple (bivariado) y el multivariado para cada factor por separado, para así determinar si existe o no asociación significativa. Se utilizó el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) de 95% y se considerara como resultado estadísticamente significativo a un nivel  $\alpha=0.05$

**Tabla 2. Prueba estadística de factores de riesgo externos asociados a TB-XDR en la DIRIS Lima Sur, 2017**

	p valor	Bivariado		Multivariado	
		OR	IC95%	OR	IC95%
<b>Antecedentes de contactos</b>					
Familiar en casa con TB-XDR/TB-MDR	0,866	1,09	0,40-2,94		
Tuvo familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR	<b>0,011</b>	4,18	1,34-13,09	9,73	2,00-47,26
Ha tenido vecinos o amigos en el barrio con tuberculosis	0,617	0,78	0,29-2,08		
Ha tenido vecinos o amigos en el barrio que fallecieron por TB	<b>0,024</b>	6,05	1,08-33,96		
Historia de prisión en los últimos dos años.	0,131	2,89	0,69-11,98		
Trabajo antes en hospital o fue estudiante de ciencias de salud	0,546*	-	-		
Hospitalizado en los últimos dos años antes de enfermar por TB, por más de 15 días.	0,559*	2,04	0,12-34,16		

Fuente: DIRIS Lima Sur, 2017

**Decisión:** en la tabla N° 2 se apreció que, a nivel bivariado, se observó que los factores externos asociados a TBXDR en la DIRIS Lima Sur fueron: haber presentado familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR y tener vecinos o amigos en el barrio que fallecieron por TB, ya que su **p-valor\*** < **0.05**, por lo cual se rechaza H0 y se concluye que dichos factores son significativos.

El análisis multivariado confirmó la influencia de la variable: haber tenido familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR. En ese sentido: El odds, de presentar TBXDR en el grupo casos que tuvieron familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR es 9,73 veces el odds de presentar TBXDR en los controles que tuvieron familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR.

## 4.2. Análisis e interpretación

**Tabla 3. Distribución de factores sociodemográficos de pacientes con TB-XDR y TB-MDR en la DIRIS Lima Sur, 2017**

		Casos		Controles		Total	
		n <sub>1</sub>	%	n <sub>2</sub>	%	n	%
<b>Edad</b>	10 – 19	1	4.2	4	8.3	5	6.9
	20 – 25	5	20.8	13	27.1	18	25.0
	26 – 60	17	70.8	25	52.1	42	58.3
	61 a más	1	4.2	6	12.5	7	9.7
<b>Genero</b>	Masculino	14	58.3	23	47.9	37	51.4
	Femenino	10	41.7	25	52.1	35	48.6
<b>Grado de instrucción</b>	Primaria	5	20.8	17	35.4	22	30.6
	Secundaria	15	62.5	18	37.5	33	45.8
	Superior técnica	4	16.7	8	16.7	12	16.7
	Superior Univ.	0	0.0	5	10.4	5	6.9
<b>Ocupación</b>	No trabaja ni estudia	14	58.3	19	39.6	33	45.8
	Trabaja	7	29.2	16	33.3	23	31.9
	Estudia	2	8.3	8	16.7	10	13.9
	Otros	1	4.2	5	10.4	6	8.3

Fuente: DIRIS Lima Sur, 2017

La tabla N° 3 describe los factores sociodemográficos de los pacientes involucrados en el estudio. Se observó que el 70,8% de los casos y el 52,1% de los controles tuvieron de 26 a 60 años, por otro lado, el 58,3% de los casos fueron varones y el 52,1% de los controles mujeres. El grado de instrucción en el 62,5% de los casos y en el 37,5% de los controles fue secundaria.

**Tabla 4. Distribución de factores clínicos de pacientes con TB-XDR y TB-MDR en la DIRIS Lima Sur, 2017**

		Casos		Controles		Total	
		n <sub>1</sub>	%	n <sub>2</sub>	%	n	%
<b>Índice de masa corporal</b>	Normal	17	70,8	32	66,7	49	68,1
	Sobrepeso	7	29,2	12	25,0	19	26,4
	Obesidad	0	0,0	4	8,3	4	5,5
<b>Resultado de baciloscopia (BK)</b>	+	9	37,5	25	52,1	34	47,2
	++	7	29,2	13	27,1	20	27,8
	+++	8	33,3	10	20,8	18	25,0
<b>Resultado de cultivo</b>	+	8	33,3	23	47,9	31	43,1
	++	13	54,2	13	27,1	26	36,1
	+++	3	12,5	12	25,0	15	20,8
<b>Condición de ingreso</b>	Antes tratado	14	58,3	20	41,7	34	47,2
	Nunca tratado	10	41,7	28	58,3	38	52,8
<b>Resultado de hematocrito</b>	Bajo	7	29,2	8	16,7	15	20,8
	Normal	17	70,8	40	83,3	57	79,2

Fuente: DIRIS Lima Sur, 2017

En la tabla N° 4, se observa que el 70,8% de los casos y el 66,7% de los controles presentaron IMC normal. El 58,3% de los casos y el 39,6% de los controles no trabajan ni estudiaban. Para el 37,5% de los casos y el 52,1% de los controles el resultado de baciloscopia fue de (+). En cambio el resultado del cultivo para el 54,2% de los casos fue de (++) y el 47,9% de los controles, (+). El 58,3% (14) de los casos, la condición de ingreso fue antes tratado y el 41,7% (20) de los controles fue nunca tratado. El 70,8% de los casos y el 83,3% de los controles presentaron un hematocrito normal.

**Tabla 5. Distribución de factores de riesgo internos asociados a TBXDR en la DIRIS Lima Sur, 2017**

			Casos		Controles		Total	
			n <sub>1</sub>	%	n <sub>2</sub>	%	n	%
<b>Hábitos nocivos</b>	Consumo de alcohol	Si	5	20.8	6	12.5	11	15.3
		No	19	79.2	42	87.5	61	84.7
	Consumo de drogas	Si	7	29.2	4	8.3	11	15.3
		No	17	70.8	44	91.7	61	84.7
	Consumo de tabaco	Si	4	16.7	4	8.3	8	11.1
		No	20	83.3	44	91.7	64	88.9
<b>Antecedentes de comorbilidades</b>	Serología positiva para VIH	Si	2	8.3	1	2.1	3	4.2
		No	22	91.7	47	97.9	69	95.8
	Diagnóstico de Diabetes Mellitus	Si	5	20.8	4	8.3	9	12.5
		No	19	79.2	44	91.7	63	87.5
	Cortico terapia previa	Si	2	8.3	0	0.0	2	2.8
		No	22	91.7	48	100.0	70	97.2

Fuente: DIRIS Lima Sur, 2017

La tabla N° 5 presenta los factores de riesgo internos a la presencia de TB-XDR. En relación a los hábitos nocivos, de los casos, el 79,2%, el 70,8% y el 83,3%, así como de los controles el 87,5%, el 91,7% y el 91,7% no consumieron alcohol, drogas y tabaco, respectivamente. Sobre los antecedentes de comorbilidad, la mayoría de los casos y controles, no presentaron antecedente de serología positiva de VIH, de diagnóstico de Diabetes y uso de cortico terapia.

**Tabla 6. Distribución de factores de riesgo relacionados con la historia de tratamiento asociados a TBXDR en la DIRIS Lima Sur, 2017**

			Casos		Controles		Total	
			n <sub>1</sub>	%	n <sub>2</sub>	%	n	%
<b>Historia de tratamiento</b>	Tratamiento tuberculosis TB/ TB- MDR previamente	Si	17	70.8	19	39.6	36	50.0
		No	7	29.2	29	60.4	36	50.0
	Pobre adherencia al tratamiento TB/ TB-MDR	Si	9	37.5	10	20.8	19	26.4
		No	15	62.5	38	79.2	53	73.6
	Tratamiento TB/ TB- MDR menos de un año	Si	11	45.8	6	12.5	17	23.6
		No	13	54.2	42	87.5	55	76.4
	Fracaso al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR	Si	12	50.0	4	8.3	16	22.2
		No	12	50.0	44	91.7	56	77.8
	Abandono al tratamiento TB/ TB -MDR.	Si	4	16.7	7	14.6	11	15.3
		No	20	83.3	41	85.4	61	84.7
	Recaída precoz en menos de 6 meses al alta como curado de TB/ TB-MDR.	Si	2	8.3	4	8.3	6	8.3
		No	22	91.7	44	91.7	66	91.7
	Tratamiento con Fluoroquinolonas previamente	Si	1	4.2	0	0.0	1	1.4
		No	23	95.8	48	100.0	71	98.6
	Tratamiento auto administrado en casa para TB /TB- MDR.	Si	2	8.3	0	.0	2	2.8
		No	22	91.7	48	100.0	70	97.2
	Reacciones adversas al tratamiento antituberculosis	Si	1	4.2	1	2.1	2	2.8
		No	23	95.8	47	97.9	70	97.2

Fuente: DIRIS Lima Sur, 2017

El tratamiento para tuberculosis TB/ TB- MDR previamente se observó en el 70,8% de los casos. El 79,2% de los controles no mostró pobre adherencia al tratamiento TB/TB-MDR. El 54,2% de los casos y el 87,5% de los controles no fueron tratados menos de un año. El 83,3% de los casos y el 85,4% de los controles no abandonaron al tratamiento TB/ TB-MDR. En el 91,7% de los casos y de los controles no se presentó recaída precoz en menos de 6 meses al alta como curado. Sobre el tratamiento auto administrado en casa, no se presentó en el 91,7% de los casos y en el total de controles. La mayoría de casos y controles (>95%) no presentaron RAFAs.

**Tabla 7. Distribución de factores de riesgo externos asociados a TBXDR en la DIRIS Lima Sur, 2017**

			Casos		Controles		Total	
			n <sub>1</sub>	%	n <sub>2</sub>	%	n	%
<b>Antecedentes de contactos</b>	Familiar en casa con TB-XDR/TB-MDR	Si	14	58.3	27	56.3	41	56.9
		No	10	41.7	21	43.8	31	43.1
	Tuvo familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR	Si	10	41.7	7	14.6	17	23.6
		No	14	58.3	41	85.4	55	76.4
	Ha tenido vecinos o amigos en el barrio con tuberculosis	Si	11	45.8	25	52.1	36	50.0
		No	13	54.2	23	47.9	36	50.0
	Ha tenido vecinos o amigos en el barrio que fallecieron por TB	Si	5	20.8	2	4.2	7	9.7
		No	19	79.2	46	95.8	65	90.3
	Historia de prisión en los últimos dos años.	Si	5	20.8	4	8.3	9	12.5
		No	19	79.2	44	91.7	63	87.5
	Trabajo antes en hospital o fue estudiante de ciencias de salud	Si	0	0.0	3	6.3	3	4.2
		No	24	100.0	45	93.8	69	95.8
	Hospitalizado en los últimos dos años antes de enfermar por TB, por más de 15 días.	Si	1	4.2	1	2.1	2	2.8
		No	23	95.8	47	97.9	70	97.2

Fuente: DIRIS Lima Sur, 2017

La tabla N° 7 presenta los factores externos asociados a TB-XDR. El tener un familiar en casa con TB –XDR/TB- MDR se presentó en el 58,3% de los casos y el 56,3% de los controles. El 58,3% de los casos y el 85,4% de los controles no tuvieron familiares fallecidos con TB-XDR/MDR. La mayoría de casos y controles no tuvieron vecinos o amigos en el barrio con TB, ni historia de prisión, ni laborar en hospital, ni ser estudiante de ciencias de la salud, ni haber estado hospitalizado en los últimos dos años por TB.

## V. Discusión de resultados

Al analizar nuestros resultados, encontramos que según factores sociodemográficos de los 72 pacientes con TB-XDR y TB-MDR en la DIRIS Lima Sur; teniendo en cuenta la mayoría de casos, 70.8% tenían edades entre 26 a 60 años, de género masculino el 58.3%, con grado de instrucción secundaria el 62.5%, no trabaja ni estudia el 58.3%. Luego observando la mayoría de controles 52.1% tenían edades entre 26 a 60 años, de género femenino el 52.1%, con grado de instrucción secundaria el 45.8% y no trabaja ni estudia el 45.8%. Se han encontrado estudios similares que coinciden en ciertos aspectos a nuestra investigación como lo es de (Yogui Libón, 2017) donde se cruzaron las variables edad, sexo, ocupación. También en el estudio de (Davila Asenjo, 2016) los resultados de la investigación permitieron identificar la edad, el sexo, la ocupación. Se destaca también la investigación de (Avalos, Imán, Virú, & Cabrera, 2014) donde la variable edad fue mayor o igual a 40 años mostró ser un factor protector significativo. Asimismo el estudio de (Rodríguez, 2013) indica que el promedio de edad para el grupo de casos fue 37 años, en género masculino 56.2% y para el grupo control el promedio de edad fue 38 años, con género masculino 66.7%.

Asimismo; se ha demostrado que el estatus socioeconómico de un individuo afecta a la morbilidad y a la mortalidad en diferentes poblaciones de distintos países, se ha observado que una condición socioeconómica inferior en la educación de la madre, se asocia a una deficiente estado de salud y retraso en el desarrollo del niño; se ha constado que el bajo nivel educativo se asocia a un aumento de los índices de morbilidad (Gofin, 2012).

En relación a factores internos, aquellos que están asociados significativamente a la presencia de la tuberculosis extensamente resistente fueron el consumo de drogas, haber recibido tratamiento para TB/TB-MDR previamente, haber recibido tratamiento de TB/ TB- MDR menos de un año y el análisis multivariado confirmó la influencia significativa de la variable haber fracasado al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR. En el estudio de (Mendoza Ticona & Gotuzzo Herencia, 2008) se menciona que el fracaso a un régimen antituberculoso que contiene drogas de segunda línea que incluye un inyectable y una Fluoroquinolonas es una factor fuertemente asociado con la TBXDR. Otro estudio como es de (Davila Asenjo, 2016) concluye que los antecedente de tratamiento previo por tuberculosis son factores asociados al desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en los pacientes. También en la investigación de (Gonzales & Flores, 2011) se afirmó que los factores de riesgo más fuertemente asociados con la TB XDR son fracaso en la adherencia del régimen antituberculoso, diagnóstico inadecuado, entre otros. Asimismo en el estudio de (Gandhi, Andrews, & Montreuil, 2012) se concluyó que la mortalidad en MDR y XDR-TB se asoció con mayor grado de Inmunosupresión y resistencia a fármacos. También (Yogui Libón, 2017) encontró que el antecedente de tratamiento antituberculoso es un factor de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis multidrogorresistes y tuberculosis extensamente resistente.

Al analizar la variable hábitos nocivos, se determinó que los pacientes que consumieron droga, tuvieron mayor riesgo de presentar TB-XDR, estos resultados se relacionan con el estudio de (Rodríguez 2013), donde demostró la drogadicción, irregularidad o abandono de tratamiento son factores de riesgo asociado al desarrollo de la tuberculosis multidrogo resistente , asimismo, justifica (Gofin, 2012) donde el

fracaso escolar conduce a índices más altos de consumo de tabaco y de las drogas; la asociación entre estatus socioeconómico bajo de larga duración y mala salud ha quedado demostrado en diferentes poblaciones.

La adherencia al tratamiento es uno de los aspectos más cruciales en el manejo del paciente con tuberculosis multidrogo resistente. El éxito, tanto para el paciente como para el programa dependerá del grado de adherencia que se logre obtener; para lo cual se debe promover la adherencia al tratamiento supervisado y prevenir la irregularidad al tratamiento; asimismo, el equipo multidisciplinario del establecimiento de salud debe establecer estrategias centradas en el paciente para garantizar la adherencia al tratamiento, interactuando con agentes comunitarios de salud y otros actores de la comunidad. (MINSa, 2013)

Con respecto a factores externos, aquellos que están asociados significativamente a la aparición de la tuberculosis extensamente resistente fueron tener vecinos o amigos en el barrio que fallecieron por Tuberculosis; y el análisis multivariado confirmó la influencia de la variable: haber tenido familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR. En el estudio de (Avalos, Imán, Virú, & Cabrera, 2014) se afirma que el tener contacto con pacientes TB MDR/XDR fue factor de riesgo y una edad menor a 40 años un factor protector para contraer TB MDR primaria en los pacientes del Callao estudiados. Asimismo, según (Mendoza Ticona & Gotuzzo Herencia, 2008) concluye que el contacto estrecho con un individuo con TB XDR documentada o que viene fracasando a un esquema con drogas de segunda línea es un factor fuertemente asociado con la TBXDR. También (Yogui Libón, 2017) encontró que el contacto con TBC-MDR es un factor de riesgo. Por otro lado (Torres Chang, Franco Kuroki, Franco

Fajardo, & Zapata Ortega, 2014) afirman que entre casos y controles se registró contacto previo con paciente diagnosticado de TB-MDR.

El contacto extra domiciliario se refiere a contactos habituales de parejas, familiares, amigos y vecinos que visitan frecuentemente el domicilio. Para reducir el riesgo a enfermar por la tuberculosis extensamente resistente se debe practicar las medidas de control ambiental y asimismo, se debe maximizar la ventilación natural, garantizando que las puertas y ventanas permanezcan abiertas, libres de cortinas, mobiliario con un mínimo de doce recambios de aire por hora. (MINSA, 2013)

La prevención secundaria se debe dirigir a la curación de las personas enfermas y la reducción de las consecuencias más graves de la enfermedad mediante la detección temprana y tratamiento precoz de los casos, su objetivo no es reducir la incidencia de la enfermedad si no reducir su gravedad y duración y, en consecuencia, reducir las complicaciones y la letalidad de la enfermedad. (OPS, 2011)

Asimismo, la prevención terciaria se dirige a reducir el proceso y las complicaciones de una enfermedad ya establecida mediante la aplicación de medidas orientadas a reducir secuelas y discapacidades, minimizar el sufrimiento y facilitar la adaptación de los pacientes a su entorno; es un aspecto importante de la terapia y la medicina rehabilitadora. La prevención terciaria implica una atención médica de buena calidad y es difícil de separar el propio tratamiento de la enfermedad. Para que la persona se reinerte a actividades productivas, sin que ello signifique que vuelva a exponerse a los mismos factores de riesgo que lo llevaron a enfermar. (OPS, 2011)

La base de la resistencia del bacilo de Koch es la selección de bacterias mutantes con resistencia innata a las drogas antituberculosas existentes. Las epidemias de cepas

resistentes pueden deberse a tres mecanismos: resistencia primaria, resistencia adquirida y resistencia ampliada.

Las formas altamente resistentes de tuberculosis desde la TB mono resistente a la nueva TB XDR amenazan cambiar el actual estado de la tuberculosis desde un gran reto de la salud pública a una enfermedad incurable y altamente letal, sobre todo si se asocia al VIH/SIDA.

Nuestros hallazgos evidenciaron que existen factores de riesgo asociados a la presencia y desarrollo de los bacilos extensamente resistentes a drogas antituberculosa de primera línea y segunda línea, lo cual nos permite analizar que a pesar de existir una estrategia sanitaria de prevención y control de tuberculosis con objetivos bien definidos y esquemas de tratamiento estandarizados, aún existen deficiencias en el manejo de los pacientes tuberculosos. Asimismo, la pobreza y la migración son problemas nacionales que condicionan hacinamiento los cuales no permiten el manejo correcto del aislamiento del caso índice, ocasionando la multiplicación del mecanismo de transmisión de nuevos casos de TB y TB MDR/XDR YTB-TDR. Dentro del núcleo familiar y comunidad. Estos enfermos libremente circulan diariamente y se movilizan utilizando el transporte públicos hacinados poniendo en riesgo a quienes comparten el mismo espacio reducido sin ventilación. Los profesionales de salud del primer nivel de atención son responsable de la conducción y manejo de los pacientes con TB TB-MDR Y TB XDR, sin embargo no existe dotación suficientes de recursos humanos para tratar oportunamente esta enfermedad de manejo complejo, Estos pacientes reciben terapias fraccionados, sin embargo los establecimientos de salud, solo atiende turno mañana, esta situación contribuye a gran magnitud el incremento de numero casos de tuberculosis en el país.

Según nuestros resultados encontrados, en el grupo casos que tuvieron familiares fallecidos por TB-XDR tienen 9,73 veces más riesgo de desarrollar TBXDR que el grupo control. Asimismo, los enfermos con historia de tratamiento antituberculoso previo tienen 6,81 veces más riesgo de presentar TBXDR. Estos factores epidemiológicos condicionan la morbimortalidad en la población económicamente activa, pueden ser potencialmente modificables si se declara esta patología como emergencia sanitaria en la salud pública.

## **VI. Conclusiones**

1. Los factores de riesgo internos y externos están asociados significativamente a la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogorresistentes en la Dirección de Salud Lima Sur, se demostró que estos factores fueron determinantes para el desarrollo de la tuberculosis extensamente resistente.
2. El análisis multivariado confirmó la asociación del factor de riesgo interno: haber fracasado al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR; siendo 6,81 veces el riesgo de presentar TB-XDR/TB-MDR en los pacientes en los que fracasó el esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR que en los pacientes donde no hubo tal fracaso.
3. El análisis multivariado confirmó la asociación del factor de riesgo externo: haber presentado familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR; siendo 9,73 el riesgo de presentar TB-XDR/TB-MDR en los pacientes que presentaron familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR que en los que no presentaron tal factor de riesgo.

## **VII. Recomendaciones**

1. Se sugiere implementar los recursos humanos para la atención integral y trabajo en la adherencia al tratamiento en las personas afectados por tuberculosis; así como en la familia para reducir el incremento de número de casos de la tuberculosis en la Dirección de Salud Lima Sur - DIRIS.
2. Implementar el programa de salud familiar y comunitaria, como estrategia clave para reducir el perfil epidemiológico en la Dirección de Salud Lima Sur - DIRIS.
3. Implementar un centro modelo especializado o Instituto para la hospitalización y manejo oportuno eficiente de los enfermos con TB-XDR hasta la rehabilitación total en cada DIRIS. Asimismo, promover investigaciones para desarrollar nuevas prueba de diagnóstico, drogas y dar prioridad a la investigación epidemiológica.

## VIII. Referencias

- Abdo Arbex , M., Ribeiro de Siqueira , H., D'Ambrosio, L., & Battista Migliori , G. (2015). El desafío del tratamiento de la tuberculosis Muy resistente en un hospital De referencia en el estado de São Paulo: uno Relato de tres casos. *J Bras Pneumol*, 6, 554-559.
- Acuña Espinoza, J. L. (2013). *Autoestima y rendimiento académico de los estudiantes del X ciclo 2012 - II de la Escuela Académica Profesional de Educación Primaria y problemas de aprendizaje de la Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión – Huacho*. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Jose Faustino Sanchez Carrión, Lima, Huacho.
- Aibana , O., Bachmaha , M., Kراسiuk, V., & Rybak , N. (2017). Factores de riesgo para la resistencia a múltiples fármacos Resultados del tratamiento de la tuberculosis en KievOblast, Ucrania . *BMC Infectious Diseases*, 17-129.
- Alarcon Guisado, A. (20 de Junio de 2014). *Plan de reducción de la tuberculosis en el Perú*. Recuperado el 28 de Febrero de 2015, de <http://190.223.45.115/newtb/Archivos/RecursoInformacion/20140630174703.pdf>
- Arias. (2011). Tuberculosis Multirresistentes en Argentina.
- Arriola, C. Q. (2011). Factores asociados a la asistencia del paciente al tratamiento Antituberculoso.
- Avalos, A., Imán, F., Virú, M., & Cabrera, J. (2014). Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en. *An Fac med*, 75(233-6).

- Banerjee R, A. J., Westenhouse, J., Oh, P., Elms, W., Desmond, E., Nitta, A., . . . Flood, J. (2008). Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in California 1993 -2006. *Clin Infect Dis*, 47, 450-7.
- Bonita, R. (2013). *Epidemiología Básica*. Washington, D.C: OPS.
- Brunner y Suddarht. (2013). *Enfermería Médico Quirúrgico*. España.
- Bunge, M. (1997). *La ciencia: su método y su filosofía*. Buenos Aires: Sudamericana.
- Caminero, L. (2003). *Guía de Tuberculosis para Médicos Especialistas*. París Francia.
- Campos Ramirez, A. P. (2014). *Relación entre la autoestima, inteligencia emocional y rendimiento académico en estudiantes de dos licenciaturas de la Universidad Autónoma de Querétaro*. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Querétaro, México.
- Castillo, D. (2009). *Epidemia de Tuberculosis Multidrogo Resistente y Extensivamente Resistente a Drogas (Tb Mdr/Xdr) en el Perú: Situación y Propuestas para su Control*.
- CDC. (15 de Enero de 2013). *Factores de riesgo de la tuberculosis*. Obtenido de Centro para el control y la prevención de enfermedades: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/risk.htm>
- CDC. (17 de Enero de 2013). *Tuberculosis Extremadamente Resistente (XDR)*. Recuperado el 12 de Junio de 2014, de <http://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/drtb/xdrtbspanish.pdf>
- Chen. (2013). *Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque*.
- Colimon, K. (2008). *Fundamentos de Epidemiología*. Madrid, España: Diaz de Santos S.A.

- Davila Asenjo, D. (2016). *Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen*. Universidad San Martín de Porres, Lima.
- De Irala, J., Martinez Gonzales, M., & Seguí Gómez, M. (2008). *Epidemiología aplicada*. Barcelona: Ariel.
- Ezpeleta, L. (2005). *Factores de riesgo en psicopatología del desarrollo*. Barcelona: Elsevier .
- Farga, V. (2013). En *Tuberculosis* (págs. 17-20). Santiago de Chile.
- Fleiss, J. (1981). *Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones*. New York: John Wiley y sons.
- Gandhi, N., Andrews, J., & Montreuil, R. (2012). Factores de riesgo para la mortalidad entre los pacientes con MDR y XDR-TB en un entorno de alta revalencia del VIH. *nt J Tuberc Lung Dis, 1*, 90-97.
- García-Gual, C., & Lara-Nava, M. (1983). *Comentarios de los tratados Hipocráticos*. Madrid.
- Gayoso, V. (2011). Lineamientos generales para la prevención y control de la tuberculosis. En C. M. Perú.
- Gofin, J. (2012). *Salud Comunitaria Global, principios y programas en el mundo*. Madrid.
- Gonzales, Y., & Flores, M. (2011). Tuberculosis extensamente resistente a antibióticos (TB-XDR): terapias utilizadas con éxito en la clínica para curar la enfermedad. *Rev. de investigación clínica, 60*(3).
- González Martín, J., Garcia García, J., Anibarro, L., Vidal, R., Esteban, J., & Blanquer, R. (2010). Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la

- tuberculosis. *Arch Bronconeumol*, 46, 255-274. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2010.02.010>
- Gröschel, D. (1982). *The etiology of tuberculosis: A tribute to Robert Koch on the occasion of the centenary of his discovery of the tubercle bacillus*. ASM News.
- Kelsey, J., Thompson, W., & Evans, A. (1986). *Métodos en Epidemiología Observacional*. New York: Oxford University Press.
- Khun, T. (1996). *La estructura de las revoluciones científicas*. Bogotá: Fondo de Cultura Económica.
- Marí, A. S. (6 de Junio de 2010). *Hola.com*. Recuperado el 8 de Noviembre de 2015, de <http://www.hola.com/salud/enciclopedia-salud/2010060645445/endocrinologia/generales/habitos-poco-saludables/>
- Martínez Villafuerte, J. P., & Salazar Poveda, R. N. (2013). *Factores determinantes sobre el rendimiento académico en estudiantes de las facultades de Medicina, Enfermería, Microbiología, Psicología, Arquitectura y Derecho de la Universidad Católica del Ecuador del primer semestre de la carrera universitaria, en el Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito*.
- Medline Plus. (7 de Febrero de 2018). *Enciclopedia médica*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003646.htm>
- Melo Moreno, V. (2006). *Identidades II: sociales*. Bogotá: Norma.
- Mendoza Ticona, A., & Gotuzzo Herencia, E. (2008). Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. *Acta Med Per*, 4, 25.
- Miettinen, O. (1985). *Theoretical Epidemiology*. Nueva York: John Wiley & Sons.
- MINSA. (2012). Impacto socioeconómico de la tuberculosis en el Perú 2010: Documento técnico.

- MINSA. (2013). Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. PERU: MINSA.
- MINSA. (2013). Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima: MINSA.
- MINSA. (2013). Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. En *Resolución Ministerial N°715- 2013/MINSA NTSN°101-IMINSA/DGSP V.01* (pág. 5). Lima.
- MINSA. (2013). Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis (Pg. 17). Lima: MINSA.
- MINSA. (2013). Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis (Pg. 19,47,57). Lima: MINSA.
- MINSA. (2013). Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis (Pg. 35). Lima: MINSA.
- MINSA. (2013). Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis (pg. 69). Lima: MINSA.
- MINSA. (8 de Febrero de 2015). *DIRECCIÓN DE SALUD II LIMA SUR*. Recuperado el 28 de Febrero de 2015, de Boletín Epidemiológico: [http://disalimasur.gob.pe/arch\\_documentos/archivos/1392731100.pdf](http://disalimasur.gob.pe/arch_documentos/archivos/1392731100.pdf)
- MINSA. (8 de Febrero de 2016). *DIRECCIÓN DE SALUD II LIMA SUR*. Recuperado el 28 de Febrero de 2015, de Boletín Epidemiológico: [http://disalimasur.gob.pe/arch\\_documentos/archivos/1392731100.pdf](http://disalimasur.gob.pe/arch_documentos/archivos/1392731100.pdf)
- MINSA. (Febrero de 2016). *Dirección General de Epidemiología*. Recuperado el 2017 de Marzo de 15, de Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/tbc/asistbc.pdf>

- MINSA. (2016). *Vigilancia de Tuberculosis*. Recuperado el 23 de Setiembre de 2016, de [http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=420&Itemid=358](http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=420&Itemid=358)
- MINSA. (2018). *Plan de intervención y control de tuberculosis 2018 - 2020*. Lima. Recuperado el 10 de Mayo de 2018, de <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180328114640.PDF>
- MINSA, E. P. (2008). *Situación de la Tuberculosis en el Perú. Informe de gestión*. Lima.
- Münch, R. (2003). Robert Koch. *Microbes Infect*, 5, 69-74.
- OMS. (02 de Enero de 2015). Recuperado el 8 de Noviembre de 2015, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- OMS. (2015). Recuperado el 20 de Noviembre de 2015, de <http://www.who.int/tb/challenges/xdr/faqs/es/>
- OMS. (2015). *Informe Mundial sobre la Tuberculosis*. Recuperado el 15 de Marzo de 2017, de [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2015\\_execsummary\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_execsummary_es.pdf?ua=1)
- OMS. (2 de Mayo de 2016). *Informe mundial sobre tuberculosis*. Recuperado el 12 de Junio de 2014, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
- OMS. (21 de Febrero de 2016). *Perfil epidemiológico de tuberculosis en Perú*. Obtenido de [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO\\_HQ\\_Reports/G2/P ROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=PE&outtype=html&LAN=ES](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/P ROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=PE&outtype=html&LAN=ES)
- OMS. (2017). Obtenido de TB farmacorresistente: Preguntas frecuentes sobre la TB-XR: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/xdr-tb-faq/es/>
- OMS. (20 de Octubre de 2018). *Tuberculosis*. Obtenido de <https://bit.ly/2QmqTNC>

- OPS. (1999). Enfoque de Riesgo Epidemiológico. Washinton D.C.
- OPS. (2011). *Módulo de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE)* (Segunda ed.). Washington D.C.: OPC.
- OPS. (2 de Marzo de 2016). *La tuberculosis en la Región de las Americas*. Recuperado el 28 de Febrero de 2015, de [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=33821&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33821&lang=es)
- OPS. (21 de Octubre de 2018). *Tuberculosis*. Obtenido de <https://bit.ly/2rf0xIG>
- Payen, M., Wit, S., Martín, C., Sergysels, R., Muylle, I., & Van Laethem, Y. (2012). M.C. Payen,S. de Wit,C. Martín,R. Sergysels,I. Muylle,Y. van Laethem. *Int J Tuberc Lung Dis*, 16, 558-560. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0414>
- Rodriguez. (2013). Factores de Riesgo para Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente en la Región La Libertad, Perú.
- Rothschild, B., & L, M. (2001). Mycobacterium tuberculosis complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present. *Clin Infect Dis*, 33, 305-11.
- Salud, O. M. (2015). *www.who.in*. Recuperado el 15 de Marzo de 2017, de [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/es/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/)
- Sauret Valet. (2001). *Historia del Tratamiento de la Tuberculosis*. Obtenido de Departamento de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: <http://www.aspb.cat/uitb/docs/HISTRACT.HTM>
- Sausa, M. (23 de Marzo de 2014). *Tuberculosis en Perú: Cifra baja, pero seguimos liderando ranking*. Recuperado el 28 de Febrero de 2015, de Peru21: <http://peru21.pe/actualidad/tuberculosis-peru-cifra-baja-seguimos-liderando-ranking-2175444>

- Torres Chang, J., Franco Kuroki, L., Franco Fajardo, H., & Zapata Ortega, R. (31 de Agosto de 2014). Factores de riesgo en la aparición de multidrogo resistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev méd panacea*, 4(2), 31-35.
- Velayati, A., Masjedi, M., Farnia, P., Tabarsi, P., Ghanavi, J., Ziazarif, A., & Hoffner, S. (2009). Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively DrugResistant Tuberculosis or Totally Drug-Resistant Strains in Iran. *Chest*, 47, 420-5.
- Velez, G. (2007). Neumología. Colombia.
- Volcy, C. (2008). Génesis y evolución de los postulados de Koch. *Agronomía Colombiana*, 26(1), 107-115.
- Wallace, N. (1976). *La Lógica de la ciencia en sociología*. Madrid: Alianza.
- WHO. (17 de Octubre de 2006). *WHO Global Task Force outlines measures to combat*.  
Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np29/en/index.html>
- WHO. (2014). *Global Tuberculosis Report* . Obtenido de WHO/HTM/TB/2014.11.
- Yogui Libón, F. (2017). *Factores de Riesgo para desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional “Dos de Mayo*.  
Universidad Ricardo Palma, Lima, Lima.

**IX. Anexos**

### Anexo 1. Matriz de consistencia

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTES EN LA DIRIS LIMA SUR, 2017

PROBLEMA	OBJETIVO	JUSTIFICACIÓN	HIPOTESIS	VARIABLES	METODO
<p>Problema General</p> <p>¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogorresistentes en la DIRIS Lima Sur, 2017?</p> <p>Problemas Específicos</p> <p>Problema específico (1)</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogorresistentes en la DIRIS Lima Sur, 2017.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Objetivo específico (1) Identificar los</p>	<p>Justificación teórica</p> <p>Identificar la existencia de asociación entre los factores de riesgo asociados a la aparición de la tuberculosis extensamente resistente, es importante para poder diseñar una propuesta estratégica de prevención y control que permitirá paliar y evitar su desarrollo de casos nuevos de TB-XDR.</p> <p>Justificación practica</p> <p>Llevar a cabo esta investigación es importante porque se conocerán los factores internos, externos y sociodemográficos asociados a la TB-XDR, lo que permitirá fortalecer la Estrategia Sanitaria Nacional de control de tuberculosis para disminuir la morbilidad de la población vulnerable.</p> <p>Justificación económico - social</p> <p>Cuando el paciente con TB-XDR no cumple con la adherencia al tratamiento supervisado, ocasiona mayor resistencia a las drogas antituberculosas con alto riesgo para la familia y comunidad; esta situación deteriora al enfermo obligando a una intervención quirúrgica, lo cual demanda altos costos de tratamiento para el país.</p> <p>Justificación metodológica</p> <p>El tipo de estudio cuantitativo de nivel observacional y analítico aplicando método epidemiológico y el diseño retrospectivo, observacional analítico de caso y control, permitirán obtener a corto plazo, resultados significativos para el diseño de una propuesta estratégica de medida de control de los factores de riesgo asociados a la tuberculosis pulmonar extremadamente resistente en el país.</p>	<p>Hipótesis General</p> <p>Los factores de riesgo están asociados significativamente a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogorresistentes en la DIRIS Lima Sur, 2017.</p> <p>Hipótesis específicas</p> <p>Hipótesis específica (1)</p> <p>Los factores de riesgo internos están asociados significativamente a la</p>	<p>Variable Independiente (V.I.)</p> <p>Factores de riesgo de tuberculosis XDR</p> <p>Variable Dependiente</p> <p>V.D.</p> <p>Presencia de Tuberculosis XDR</p>	<p>Tipo de Investigación: Es cuantitativo.</p> <p>Nivel de Investigación: Observacional analítico.</p> <p>Diseño de la Investigación: Retrospectivo, observacional analítico de caso y control.</p> <p>Técnicas e instrumentos. Técnica: Encuesta y Documentación histórica (Historias Clínicas).</p> <p>Población: 158 pacientes que recibieron tratamiento para TB-MDR en el año del 2016 en los establecimientos de salud de DIRIS (24 casos y 48 controles)</p>

<p>¿Cuáles son los factores de riesgo internos asociados a TB XDR en pacientes con tuberculosis multidrogoresistentes?</p> <p>Problema específico (2) ¿Cuáles son los factores de riesgo externos asociados a TB XDR en pacientes con tuberculosis multidrogoresistentes?</p>	<p>factores de riesgo internos asociados a TB XDR en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente.</p> <p>Objetivo específico (2) Identificar los factores de riesgo externos asociados a TB XDR en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente.</p>		<p>aparición de la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes.</p> <p>Hipótesis específica (2) Los factores de riesgo externos están asociados significativamente a la aparición de la tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogoresistentes.</p>	<p>Variable interviniente</p> <p>Vi</p> <p>Características sociodemográficas</p>	<p>Muestra: El tamaño de muestra para estudios de casos-controles no pareados se calculó mediante el software OpenEpi. Obteniéndose una muestra de 72 (24 casos y 48 controles)</p> <p>Análisis de Datos</p> <p>Se elaboraran Tablas, figuras y parámetros que servirán para describir cada una de las variables en estudio. Para probar las hipótesis se elaboraran tablas de dos por dos, relacionando los diferentes factores de riesgo con la presencia o ausencia de TB-XDR. En las tablas se calculara el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) de 95%.</p>
---	---	--	--	--	--

## Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

### CUESTIONARIO SOBRE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TBXDR EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTES EN LA DIRIS LIMA SUR, 2017

#### I. Característica sociodemográficas (Variable interviniente)

Casos
-------

Controles
-----------

##### A. Edad (en años)

1) 10 – 19	1
2) 20 – 25	2
3) 26 – 60	3
4) 61 a más	4

##### B. Genero

1) Masculino	1
2) Femenino	2

##### C. Grado de instrucción

1) Primaria	1
2) Secundaria	2

3) Superior técnica	3
4) Superior Univ.	4

##### D. Ocupación

1) No trabaja, ni estudia	1
2) Trabaja	2

3) Estudia	3
4) Otros	4

##### E. Categoría de IMC.

a) Peso \_\_\_\_\_

b) Talla \_\_\_\_\_

c) Resultado IMC \_\_\_\_\_

1) Bajo peso <18.5	1
2) Normal [18.5 – 25)	2
3) Sobrepeso ≥25	3

##### F. Resultado Baciloscopia

a) BK (+)	1	b) BK (++)	2	c) BK (+++)	3
-----------	---	------------	---	-------------	---

##### G. Resultado de cultivo

a) Cultivo (+)	1	b) Cultivo (++)	2	c) Cultivo (+++)	3
----------------	---	-----------------	---	------------------	---

##### H. CONDICIÓN DE INGRESO:

a) ANTES TRATADO

b) NUNCA TRATADO

##### I. Resultado de número drogas con resistencia IN VITRIO (PS)

1) Resistencia (R)	R	H	Km	Am	Cm	Lfx	Mfx	Eto	Cs	PAS	Cfz	Amx/Clv	Cpx
2) Sensible (S) (Marque con X)													

#### J. Resultado de Hematocrito

##### a) Resultado

b) Hombres: Normal: <41% - 53%>

Bajo: < 41%

c) Mujeres: Normal: <36% - 46%>

Bajo: < 36%

	1
	2
	1
	2

#### II. Factor de Riesgo asociado de casos y controles TB- XDR-TB-MDR.

2.1.	Factores internos		
	A. Hábitos nocivos	Si(1)	No (0)
1	Consumió alcohol más de 3 veces a la semana		
2	Consumió drogas en el último año		
3	Consumió más de 5 cigarrillos a la semana		
	B. Antecedentes de comorbilidades		
4	Mostro Serología positiva para VIH		
5	Sufre Diabetes Mellitus		
6	Uso previo de cortico terapia		
	C. Historia de Tratamiento antituberculosis	Si(1)	NO (0)
7	Ud. recibió antes tratamiento para tuberculosis TB/ TB- MDR		
8	Mostro pobre adherencia al Tto. Para TB/ TB-MDR		
9	Ud. estuvo menos de un año en Tto. Para TB/ TB-MDR		
10	Ud. fracasó al esquema primario e individualizado para TB/TB-MDR		
11	Ud. abandonó antes el tratamiento para TB/ TB -MDR.		
12	Tuvo recaída precoz en menos de 6 meses de haber sido declarado de alta como curado de TB/ TB-MDR.		

13	Uso previo de Fluoroquinolonas		
14	Ud. recibió Tto. Auto administrado en casa para TB- /TB- MDR.		
15	Tuvo reacciones adversas al Tto. anti tuberculoso (RAFA)		
2.2.	Factores externos de casos y controles		
	D. Antecedentes de contacto intra y extra domiciliario	Si(1)	No (0)
16	Tuvo algún familiar en casa con TB –XDR/TB- MDR		
17	Tuvo familiares fallecidos por TB-XDR/TB-MDR		
18	Ha tenido vecinos o amigos en el barrio con tuberculosis		
19	Ha tenido vecinos o amigos en el barrio que fallecieron por TB		
20	Historia de prisión en los últimos dos años.		
21	Trabajó antes en hospital o fue estudiante de ciencias de salud		
22	Estuvo hospitalizado en los últimos dos años antes de enfermar por TB, por más de 15 días.		

### III. Aparición de Tuberculosis XDR (V.D.) casos y controles.

3.1.	Factores internos de casos y controles		
	Medición de Resistencia a drogas como: 1° y 2° línea en enfermos con TB-XDR / TB-MDR.	Si (1)	No(0)
23	Mostró resistencia a Rifampicina / Isoniacida		
24	Mostró resistencia a Fluoroquinolonas: ciprofloxacino,levofloxacino, kanamicina		

### Anexo 3. Validación por juicios de expertos

#### I. DATOS GENERALES

Apellidos y nombres del experto: Dr. Glenn Lozano Zanelly

Cargo o institución donde labora: Docente de la UNFV

Nombre del instrumento de evaluación: Factores de riesgo asociados a TB-XDR

Autor del instrumento: Mamani Mendivil Mauricio Gregorio.

INDICADORES	CRITERIOS	DEFICIENTE 0-20 %	REGULAR 21-40%	BUENO 41-60%	MUY BUENO 61-80%	EXCELENTE 81-100%
1. Redacción	Ortografía adecuada					
2. Objetividad	Expresada en términos medibles					
3. Organización	Lógica y secuencia					
4. Suficiencia	Comprende aspectos que son investigables.					
5. Intencionalidad	Adecuado para valorar el objeto de la investigación					
6. Coherencia	Se manifiesta en las preguntas efectuadas.					
7. Metodología	Tiene relación con su matriz de consistencia.					

II. OPINION DE

APLICABILIDAD \_\_\_\_\_

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL EXPERTO

## I. DATOS GENERALES

Apellidos y nombres del experto: Dr. Edward Filomeno Huamani Alhuay

Cargo o institución donde labora: Docente de la UNFV

Nombre del instrumento de evaluación: Factores de riesgo asociados a TB-XDR

Autor del instrumento: Mamani Mendivil Mauricio Gregorio.

INDICADORES	CRITERIOS	DEFICIENTE 0-20 %	REGULAR 21-40%	BUENO 41-60%	MUY BUENO 61-80%	EXCELENTE 81-100%
8. Redacción	Ortografía adecuada					
9. Objetividad	Expresada en términos medibles					
10. Organización	Lógica y secuencia					
11. Suficiencia	Comprende aspectos que son investigables.					
12. Intencionalidad	Adecuado para valorar el objeto de la investigación					
13. Coherencia	Se manifiesta en las preguntas efectuadas.					
14. Metodología	Tiene relación con su matriz de consistencia.					

## II. OPINION DE

APLICABILIDAD \_\_\_\_\_

## III. PROMEDIO DE VALORACIÓN

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

FIRMA DEL EXPERTO

#### Anexo 4. Confiabilidad del instrumento de medición

Coeficiente Kuder Richardson para la confiabilidad del instrumento de medición “Factores de riesgo asociados a tuberculosis extensamente resistente en pacientes multidrogorresistentes *en la DIRIS Lima Sur, 2017*”

n	PREGUNTAS																								Total (xi)
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23	P24	
1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	7
2	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	8
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	6
4	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5
5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	7
6	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	7
7	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	9
8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4
9	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4
10	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	5
11	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	11
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2

13	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	5
14	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	3
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
16	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	3
17	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
20	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Tot	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	11	95
Medi																										
a	0.33	0.29	0.24	0.05	0.05	0.05	0.38	0.14	0.00	0.52	0.05	0.05	0.00	0.00	0.05	0.33	0.14	0.10	0.19	0.00	0.00	0.05	1.00	0.52	4.52	
p=	0.33	0.29	0.24	0.05	0.05	0.05	0.38	0.14	0.00	0.52	0.05	0.05	0.00	0.00	0.05	0.33	0.14	0.10	0.19	0.00	0.00	0.05	1.00	0.52		
q=	0.67	0.71	0.76	0.95	0.95	0.95	0.62	0.86	1.00	0.48	0.95	0.95	1.00	1.00	0.95	0.67	0.86	0.90	0.81	1.00	1.00	0.95	0.00	0.48		
p.q=	0.22	0.20	0.18	0.05	0.05	0.05	0.24	0.12	0.00	0.25	0.05	0.05	0.00	0.00	0.05	0.22	0.12	0.09	0.15	0.00	0.00	0.05	0.00	0.25	2.37	

$$st^2 = 7.87 ; \sum pq = 2.37 ; k = 24, \text{ Reemplazando tenemos que: } KR20 = \frac{k}{k-1} \left( \frac{st^2 - \sum p \cdot q}{st^2} \right) = \frac{24}{23} \left( \frac{7.87 - 2.37}{7.87} \right) = 0.730$$

Tomando en cuenta todos los ítems el coeficiente calculado es 0.730 y es mayor a 0.700, entonces concluimos que la confiabilidad del instrumento de medición es Aceptable para el presente estudio.

Nivel de Confiabilidad

- 0,80 a 1,00 Elevada
- 0,60 a 0,79 Aceptable
- 0,40 a 0,59 Moderada

### Anexo 5. Tamaño de la muestra para estudios de casos-contróles no pareados

Para:	Nivel de confianza de dos lados (1-alpha)	95
	Potencia (% de probabilidad de detección)	80
	Razón de controles por caso	2
	Proporción hipotética de controles con exposición	37
	Proporción hipotética de casos con exposición:	75
	Odds Ratios menos extremas a ser detectadas	5.11

	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Casos	21	20	23
Tamaño de la muestra - Controles	41	39	46
Tamaño total de la muestra	62	59	69

#### Referencias

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15

Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19

CC= corrección de continuidad

Los resultados se redondean por el entero más cercano

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCC

**Anexo 6. Consentimiento informado**

*ESTUDIO:* FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTES EN LA DIRIS LIMA SUR, 2017

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PRESENTE TEMA

Yo, \_\_\_\_\_

Identificado con DNI N° \_\_\_\_\_ y domiciliado en \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_;

Declaro:

Que, voluntariamente acepto mi participación en esta encuesta para dar información acerca de mi enfermedad tuberculosis extremadamente resistente, así mismo declaro ser informado del presente tema de investigación:

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE EN LA DIRIS LIMA SUR, 2017

Cabe indicar de antemano la confidencialidad y el anonimato de la información.

Sin otro particular hago llegar mis deferencias personales a usted.

\_\_\_\_\_  
Firma del Informante

## **Anexo 7. Definición de términos**

Factores de Riesgo:

Característica o circunstancia detectable en individuos o grupos asociada con una probabilidad incrementada de experimentar un daño o efecto adverso a la salud. En general, un factor de riesgo es un atributo o exposición que incrementa la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad u otro daño a la salud. (OPS, 2011)

Definición clínica de caso:

Se considera caso de tuberculosis a todo paciente que cumpla los dos criterios siguientes.

- Presencia de signos o síntomas compatibles con enfermedad tuberculosa, de cualquier localización, cuando no hay evidencia de otra enfermedad que los explique y se ha llevado a cabo una evaluación diagnóstica completa
- Prescripción de tratamiento antituberculoso estándar, habitualmente con tres o más fármacos. (MINSa, 2013)

PRE XDR:

Es decir los TB-MDR que son resistentes a una quinolona pero sensibles a un inyectable o sensibles a quinolona y resistente a un inyectable de segunda línea. (MINSa, 2013)

Tuberculosis extensamente resistente (TB XDR):

Cuando la bacteria que es multidrogo-resistente ha ampliado su resistencia a por lo menos dos de las drogas más efectivas de segunda línea: una fluoroquinolona (ciprofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina) y una droga inyectable (amikacina, kanamicina o capreomicina). Se abrevia como TB XDR. (MINSa, 2013)

Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR):

Es aquella tuberculosis ocasionada por bacilos multidrogorresistentes a drogas como Rifampicina más Isoniacida por pruebas convencionales. (MINSa, 2013)

Adherencia:

La adherencia al tratamiento es uno de los aspectos más cruciales en el manejo del paciente con tuberculosis multidrogo resistente. El éxito, tanto para el paciente como para el programa dependerá del grado de adherencia que se logre obtener. (MINSa, 2013)

Abandono:

Paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa. (MINSa, 2013)

Contactos:

Se denomina contacto a las personas que viven con el enfermo de tuberculosis. (MINSa, 2013)

Contacto extra domiciliario:

Se denomina contactos habituales extra domiciliarios (parejas, familiares, amigos, vecinos que visitan frecuentemente el domicilio). (MINSa, 2013)

Caso:

Usuario diagnosticado con tuberculosis extensamente resistente, frotís o cultivo positivo con resultado de prueba de sensibilidad que presenta resistencia a los fármacos tuberculosis multidrogorresistentes más potentes como fluroquinolonas y aminogluocosidos. (MINSa, 2013)

Control:

Usuario diagnosticado con tuberculosis TB-MDR resistente, frotís o cultivo positivo con resultado de prueba de sensibilidad que presento resistencia a fármacos antituberculosos

como Rifampicina más Isoniacida y recibieron tratamiento de TB-MDR. Considerados como curados. (MINSAs, 2013)

Caso probable de tuberculosis:

Persona que presenta síntomas o signos sugestivos de tuberculosis. Incluye a los sintomáticos respiratorios. (MINSAs, 2013)

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). (MINSAs, 2013)

Conversión:

Se considera cuando se tienen dos cultivos negativos consecutivos con intervalo de 30 días, después de tener un cultivo positivo. (MINSAs, 2013)

Caso nuevo:

Paciente con diagnóstico de tuberculosis que nunca ha recibido tratamiento anti-tuberculosis o que lo ha recibido por menos de 30 días consecutivos ó 25 dosis continuas. (MINSAs, 2013)

Caso antes tratado:

Paciente con diagnóstico de tuberculosis con antecedente de haber recibido tratamiento antituberculoso por 30 días o más. (MINSAs, 2013)

Curado de TB pan sensible:

Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con bacilos copia de esputo negativa en el último mes de tratamiento. (MINSAs, 2013)

Curado de TB MDR y TB XDR:

Paciente que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con 10 cultivos mensuales negativos consecutivos en los últimos 12 meses del tratamiento programado para casos de TB MDR y TB XDR. (MINSa, 2013)

Control de infecciones de Tuberculosis:

Conjunto de medidas destinadas a prevenir la transmisión de la tuberculosis dentro de los establecimientos de salud, la comunidad y la vivienda del afectado por TB. (MINSa, 2013)

Caso índice:

Es la persona que ha sido diagnosticada de TB. (MINSa, 2013)

Contacto:

Persona que tiene o ha tenido exposición con un caso índice diagnosticado de tuberculosis en los tres meses previos al diagnóstico. (MINSa, 2013)

Exposición a ambientes de alto riesgo:

Se denomina a poblaciones cerradas, penales, asilos de ancianos, hospitales, alto riesgo de enfermar por tuberculosis (bolsones de tuberculosis). (MINSa, 2013)

Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT):

Organismo dependiente de la Dirección General de Salud de las Personas del Ministerio de Salud, encargado de prevenir y controlar la tuberculosis en todo el país. (MINSa, 2013)

Éxito de tratamiento:

Resultado de la suma de los pacientes con la condición de egreso "curado" y "tratamiento completo". (MINSa, 2013)

Fracaso:

Paciente que no logra conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento o en quien se produce reversión bacteriológica después del sexto mes. (MINSa, 2013)

Infecciones:

La entrada y desarrollo o multiplicación de un agente Infeccioso en el organismo de una persona. (MINSA, 2013)

No evaluado:

Paciente al que no se le ha asignado la condición de egreso. Incluye los casos transferidos a otro EESS en los que se desconoce su condición de egreso. (MINSA, 2013)

Prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos anti tuberculosis:

Son ensayos in vitro que sirven para detectar la resistencia a medicamentos antituberculosis. (MINSA, 2013)

Prueba de sensibilidad convencionales indirectas en medio sólido:

Método de proporciones en medio Lówenstein - Jensen o en agar en placa. (MINSA, 2013)

Prueba de sensibilidad convencional en medio líquido:

Sistemas automatizados en medio líquido en tubos MGIT (Mycobacteria Growth IndicatorTube). (MINSA, 2013)

Prueba de sensibilidad rápidas fenotípicas directas:

Prueba de sensibilidad a medicamentos mediante observación microscópica, MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility) y la prueba de la nitrato reductasa o prueba de Griess. (MINSA, 2013)

Prueba de sensibilidad rápida moleculares:

Pruebas que analizan el ADN de la Micobacteria para identificar el complejo M. tuberculosis y detectar mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina, isoniacida y medicamentos de segunda línea. (MINSA, 2013)

**Resistencia:**

Se establece que un enfermo tiene drogó resistencia solo mediante la confirmación de la resistencia In Vitro a uno o más medicamentos antituberculosos de primera línea. (MINSa, 2013)

**Resistencia Primaria:**

Se define como la resistencia que se presenta en un paciente nuevo de tuberculosis (nunca tratado), en quien se aísla *Mycobacterium tuberculosis* resistente a uno o más fármacos antituberculosos. (MINSa, 2013)

**Resistencia Adquirida:**

Se define como la resistencia que se presenta en un paciente antes tratado de quien se aísla *Mycobacterium tuberculosis* resistente a uno o más fármacos antituberculosos. (MINSa, 2013)

**Reversión:**

Se considera cuando luego de una conversión bacteriológica inicial, vuelve a presentar dos cultivos positivos consecutivos tomados con un intervalo de 30 días. (MINSa, 2013)

**Según los antecedentes de tratamiento previo:**

Caso nuevo: paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso, o bien que lo ha recibido durante un periodo de tiempo inferior a un mes.

**Caso tratado previamente:**

Paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso (excluyendo quimioprofilaxis) al menos durante un mes. Estos casos incluirían las recidivas, los tratamientos tras abandono, los fallos terapéuticos y otros casos como los crónicos

Seguimiento diagnóstico:

Procedimiento para completar el estudio bacteriológico en casos probables de TB pulmonar que cuentan con 2 baciloscopías de esputo negativas, mediante 2 cultivos y baciloscopías de esputo semanales. (MINSa, 2013)

Sintomático Respiratorio (SR):

Persona que presenta tos y flema por 15 días o más. (MINSa, 2013)

Sintomático respiratorio Identificado (SRI):

Es el SR debidamente registrado en el Libro de Registro de Sintomático respiratorio. (MINSa, 2013)

Sintomático respiratorio Examinado (SREx):

Es el SRI en el que se ha obtenido al menos un resultado de baciloscopía de diagnóstico. (MINSa, 2013)

Sintomático respiratorio Examinado con baciloscopía positiva:

Es el SREx con resultado de baciloscopía positiva. (MINSa, 2013)

Tuberculosis (TB):

Enfermedad producida por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. (MINSa, 2013)

Tuberculosis Sensible:

Forma de tuberculosis cuyo patrón de susceptibilidad no muestra resistencia a drogas antituberculosas. (MINSa, 2013)

Tratamiento supervisado:

Habitualmente se administran las dosis en dos turnos mañana y noche. (MINSa, 2013)

Tuberculosis pulmonar con frotis positivo (TBP FP):

Caso de TB pulmonar con baciloscopia (frotis) de esputo positiva. (MINSa, 2013)

Tuberculosis pulmonar sin frotis de esputo:

Caso de TB pulmonar en el que no ha sido posible lograr una muestra de esputo para el estudio bacteriológico. (MINSA, 2013)

Tuberculosis resistentes pansensible:

Caso en el que se demuestra sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea por pruebas de sensibilidad convencional. (MINSA, 2013)

Tuberculosis drogoresistente:

Caso en el que se demuestra resistencia a medicamentos anti-tuberculosis sin cumplir criterio de Tuberculosis MDR. (MINSA, 2013)

Tuberculosis monorresistente:

Caso en el que se demuestra, a través de una Prueba de Sensibilidad (PS) convencional, resistencia solamente a un medicamento anti-tuberculosis. (MINSA, 2013)

Tuberculosis 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. (MINSA, 2013)

Tratamiento completo:

Paciente que completó el tratamiento programado sin evidencia de fracaso, pero que no implica que cumple el criterio de curado. (MINSA, 2013)

Tuberculosis latente:

Estado en el que se documenta infección por M. tuberculosis a través de la prueba de tuberculina o PPD, sin evidencia de enfermedad activa. (MINSA, 2013)

Usuario:

Es todo paciente que acude al servicio de Control de Tuberculosis y que recibe tratamiento antituberculoso para TB-MDR.-TB-XDR. (MINSA, 2013)

#### Epidemiología:

Es el estudio de la frecuencia y distribución de los eventos de salud y de sus determinantes en las poblaciones humanas, la aplicación de este estudio en la prevención y control de los problemas de salud. (OPS, 2011) (Bonita, 2013)

#### Asociación:

Relación de dependencia entre dos a más eventos, características u otras variables .una asociación está presente si la probabilidad de ocurrencia de un evento depende de la ocurrencia de otro otros. (OPS, 2011)

#### Razón de posibilidad:

Es el cociente entre dos odds.se define de forma diferente según la situación de que se trate. En un estudio caso-control, la razón de posibilidades (OR) es el cociente entre las ventajas (odds) a favor de la exposición en los casos (a/c) y los controles (b/d) (OR de exposición). En un estudio de cohortes o un estudio transversal ,el OR es el cociente entre las ventajas (odds) a favor de la enfermedad en los expuestos (a/b) y los expuestos (c/d) (OR de enfermedad ). En ambos casos el cálculo queda reducido a  $ad/bc$ . (Bonita, 2013)

#### Variable:

Cualquier cantidad que varía. Cualquier atributo, fenómeno o evento que puede asumir valores diferentes. (Bonita, 2013)

#### Condición de egreso del tratamiento antituberculoso:

El médico consultor para los casos de TB resistente y el médico de las Unidades Especializadas de TB (UNET) para los casos con esquema para TB XDR. (MINSa, 2013)

#### Manejo quirúrgico de la tuberculosis:

La cirugía está indicada en las siguientes situaciones: - Caso documentado con un complejo perfil de resistencia (TB MDR/XDR) y con lesiones extirpables. - En pacientes con TB

resistente con criterios o riesgo de fracaso (cirugía de rescate). - En pacientes con complicaciones o secuelas de la tuberculosis. (MINSA, 2013)

Tuberculosis y alcoholismo farmacodependencia:

Todo caso de TB con consumo nocivo o dependencia de alcohol u otras drogas debe ser derivado a salud mental quienes después de su atención coordinarán con el médico general y, de ser el caso, se realizará la referencia un establecimiento de mayor complejidad. (MINSA, 2013)

Tuberculosis en persona privada de libertad (PPL):

Aislamiento respiratorio de toda PPL afectada con TB MDR, TB XDR en instalaciones debidamente acondicionadas hasta que logre la conversión bacteriológica. Orientación a la familia de los PPL diagnosticados con TB para el estudio de contactos en el establecimiento de la red de salud del Ministerio de Salud, EsSalud, Fuerzas Armadas y Policiales, según corresponda. (MINSA, 2013)

Tuberculosis en otras poblaciones vulnerables:

Son consideradas poblaciones vulnerables para TB, las personas con infección por el VIH y otras inmunodeficiencias; personas sin hogar o que viven en albergues o casas terapéuticas, en campamentos mineros informales, en zonas marginales de las grandes ciudades; niños, adultos mayores, personas con problemas de alcohol y drogadicción. (MINSA, 2013)

Familia:

Una familia se define como dos o más personas relacionados entre ellas por vínculo emocionales de matrimonio, sangre o adopción, sin embargo, es un proceso dinámico con definiciones culturales, espirituales y sociales relacionadas con funciones de género, presencia o ausencia de niños biológicos, adoptados o de acogida y relaciones de pareja. (Gofin, 2012)

**Comunidad:**

La comunidad tiene dos características: i) relaciones afectivas entre un grupo de personas, con efecto fortalecedor mutuo y ii) un compromiso de compartir valores, normas y significados, así como una historia y una identidad comunes. (Gofin, 2012)

**Hacinamiento:**

Porcentaje de viviendas con más de 2.5 ocupantes por dormitorio. Importancia: El hacinamiento habla de la carencia de espacios de la vivienda o desde otro punto, la sobreocupación de personas en la vivienda. (OMS, 2016)

**Salud.**

Define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no meramente como la ausencia de enfermedades o dolencias. (Gofin, 2012)

## Anexo 8. Abreviaturas

1. ADN Prueba Molecular de Sonda
2. APP Método de las proporciones en agar el placa
3. BAAR Bacilos acido alcohol resistente
4. BCG Bacilo de Calmette - Guerin
5. CER-DISA Comité de Evaluación de Retratamiento de la
6. DISA CNER Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos
7. CRER Comité Regional de Evaluación de Retratamiento
8. DIGEMID Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
9. DIRIS Dirección de Redes Integradas de Salud
10. DNI Documento Nacional de Identidad
11. DSL Drogas de segunda línea
12. EESS Establecimiento de Salud
13. EHC Enfermedad Hepática crónica
14. ESNPCT Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la TB
15. ES PCT Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la
16. ERC Enfermedad Renal
17. GRIESS Prueba Nitrato Reductosa
18. INPE Instituto Nacional Penitenciario
19. INS Instituto Nacional de Salud
20. LRNM Laboratorio de Referencia Nacional de Micobacterias
21. MINSA Ministerio de Salud
22. MNT Micobacterias no TB
23. MODS Diagnóstico de sensibilidad por observación microscópica
24. NTS Norma Técnica de Salud
25. OMS Organización Mundial de la salud
26. PPL Población Privada de Libertad
27. PR Prueba Rápida
28. PS Pruebas de Sensibilidad
29. PVVS Persona viviendo con VIH/SIDA
30. RAM Reacciones Adversas a Medicamentos
31. RLT Redes de Laboratorios de Tuberculosis
32. SR Sintomático Respiratorio
33. SRE Sintomático Respiratorio Esperado
34. SREx Sintomático Respiratorio Exáminado
35. TBP Tuberculosis pulmonar
36. TBP FP Tuberculosis Pulmonar con frotis positivo
37. TBP FN Tuberculosis Pulmonar con frotis negativo
38. TB DR Tuberculosis drogo-resistente
39. TB MDR Tuberculosis multidrogoresistente
40. TB XDR: Tuberculosis extensamente resistente
41. UNET Unidad Especializada en Tuberculosis
42. URM Unidad Recolectora de Muestra

- 43. TIA: Tasa de incidencia anual
- 44. TMA: Tasa de morbilidad anual
- 45. POB: Población
- 46. PAT: Paciente afectado con tuberculosis