

UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Escuela Profesional de Medicina Humana



Una Institución Adventista

**Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) en contactos
intradomiciliarios de pacientes con TB MDR en el periodo 2010
- 2018 en el hospital de Huaycan**

Por:

Isaac Kenyi Huayta Quispe

Asesor:

Dr. Walter Enrique Prudencio Leon

Lima, Febrero 2019

ANEXO 07 DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA DEL INFORME DE TESIS

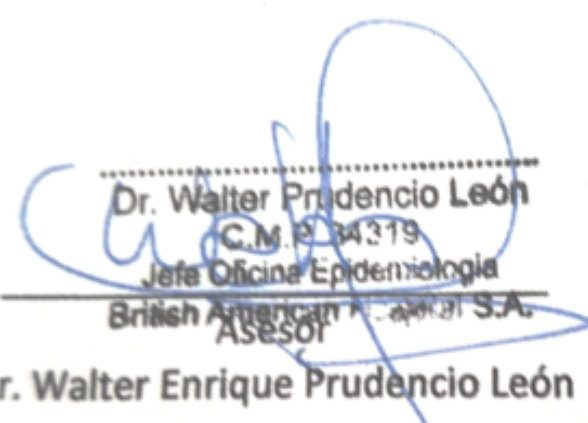
Dr. Walter Enrique Prudencio León de la Facultad Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que el presente informe de investigación titulado: ***"Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) en contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR en el periodo 2010 - 2018 en el hospital de Huaycan"*** constituye la memoria que presenta el Bachiller Huayta Quispe Isaac Kenyi para aspirar al título de Profesional de/Grado académico de Médico Cirujano ha sido realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmo la presente constancia en Lima , a los 22 de febrero del 2019


.....
Dr. Walter Prudencio León
C.M.P. 34319
Jefe Oficina Epidemiología
British American Petroleum S.A.
Asesor
Dr. Walter Enrique Prudencio León

"Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) en contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR en el periodo 2010 - 2018 en el hospital de Huaycan."

TESIS

Presentada para optar por el título profesional de Médico Cirujano

JURADO CALIFICADOR



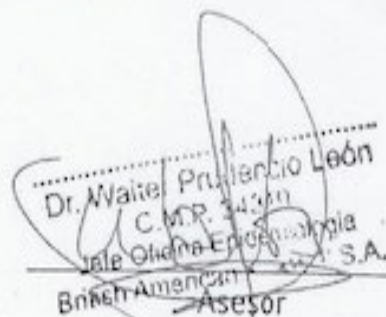
Presidente
Mg. Rafael Calla Mercado



Secretario
Mg. Ronny Chilón Troncos



Vocal
Mg. Angelo Huapaya Flores



Dr. Walter Prudencio León
C.M.R. 34300
Colegio de Médicos Peruanos
British American S.A.
Asesor

Mc. Walter Prudencio León

Lima, 20 de febrero del 2019

Dedicatoria

A mis padres Enrique y Magdalena, por el apoyo constante que me brindaron, en mi carrera profesional.

Agradecimientos

A mis padres, porque fueron el motivo para seguir esforzandome cada dia; por sus consejos que me inspiraban a seguir adelante y sus buenos deseos.

Al Dr. Walter Prudencio León, por la ardua labor que desempeñó como asesor para el desarrollo del presente estudio.

Al Dr. Jorge Chung Ching, Neumólogo del HNAL, quien fué asesor a la vez una persona que me motivó para el desarrollo de éste tema como tambien una influencia positiva para mi carrera profesional.

A la Lic. Janet Chávez, por la guia y orientacion para esta investigación.

A la Lic. Merlinda Valverde por el desempeño que puso para la recolección de la base de datos.

Al Hospital Huaycan por permitir el desarrollo del presente trabajo, facilitandonos el acceso a la base de datos e historias clinicas.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
DEDICATORIA.....	IV
AGRADECIMIENTOS.....	V
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	IX
ÍNDICE DE ANEXOS.....	X
ABREVIATURAS.....	XI
RESUMEN.....	XII
ABSTRACT.....	XIII
CAPÍTULO I.....	1
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	5
3. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
6.2 OBJETIVO GENERAL.....	6
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
4. JUSTIFICACIÓN.....	6
4.1 APOORTE TEÓRICO.....	7
4.2 APOORTE METODOLÓGICO.....	7
4.3 APOORTE PRÁCTICO.....	7
4.4 APOORTE SOCIAL.....	8
5. PRESUPOSICIÓN FILOSÓFICA.....	8
CAPITULO II.....	11
1. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	11
2. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1 DEFINICIÓN.....	17
2.2 ETIOLOGÍA.....	17
2.3 TRANSMISIÓN DE LA TUBERCULOSIS.....	18
2.3.1 <i>Mecanismo de Transmisión</i>	19
2.3.2 <i>Factores que influyen en la transmisión</i>	19
2.4 PATOGÉNIA.....	21
2.5 TUBERCULOSIS RESISTENTE.....	25
2.6 FACTORES DE RIESGO.....	27
2.7 ESTUDIO DE CONTACTOS.....	31
2.8 CLÍNICA.....	34
2.9 DIAGNÓSTICO.....	36

2.9.1	<i>Diagnóstico microbiológico</i>	36
2.9.2	<i>Diagnóstico radiológico</i>	37
2.9.3	<i>Reacción a la tuberculina</i>	38
2.9.4	<i>Patrón de Sensibilidad: Pruebas rápidas</i>	38
2.9.5	<i>Patrón de Sensibilidad: Pruebas convencionales a medicamentos de primera y segunda línea</i>	39
2.10	TRATAMIENTO	40
2.10.1	<i>Esquema estandarizado</i>	44
2.10.2	<i>Esquema empírico</i>	44
2.10.3	<i>Esquema individualizado</i>	45
3.	DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	45
CAPITULO III		47
1.	DISEÑO DE ESTUDIO	47
2.	HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	47
2.1	HIPÓTESIS ALTERNA	47
2.2	HIPÓTESIS NULA	47
3.	LUGAR DE EJECUCIÓN	47
4.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	48
5.	MUESTRA	48
6.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	48
6.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	48
6.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	48
7.	VARIABLES: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	49
8.	PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	52
9.	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	54
10.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	54
CAPITULO IV		55
1.	RESULTADOS	55
2.	DISCUSIÓN	64
CAPITULO V		70
1.	CONCLUSIONES	70
2.	RECOMENDACIONES	71
REFERENCIAS		74

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Informe de baciloscopía, NTS 2013.....	37
Figura 2. Esquema de tratamiento, NTS 2013	41
Figura 3. Indicación de terapia preventiva con isoniacida. NTS 2013	42
Figura 4. Principales factores de riesgo para TB MDR, NTS 2013.....	43
Figura 5. Medicamentos de segunda línea, NTS 2013	44
Figura 6. Esquema del proceso, elaboración propia 2019	53

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Número de bacilos necesarios para una mutante resistente, Caminero 2011	.26
Tabla 2. Clasificación según probabilidad de tener TB MDR, Caminero 201128
Tabla 3. Características sociodemográficos de los casos índice con TB MDR en el hospital de Huaycan55
Tabla 4. Características sociodemográficos de los contactos con TB MDR en el Hospital de Huaycan56
Tabla 5. Características clínicas de los casos índice con TB MDR en el Hospital de Huaycan57
Tabla 6. Características clínicas de los contactos con TB MDR en el Hospital de Huaycan59
Tabla 7. Patrón de sensibilidad de los casos índice con TB MDR en el Hospital de Huaycan61
Tabla 8. Patrón de sensibilidad de los contactos con TB MDR en el Hospital de Huaycan62
Tabla 9. Prueba de Hipótesis63

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Características clínico-epidemiológicas de los casos con TB MDR.....	82
Anexo 2. Características clínico-epidemiológicas de los contactos con TB MDR.....	83
Anexo 3. Seguimiento de los contactos con TB MDR.....	84
Anexo 4. Comparación entre caso índice y contacto mediante el patrón de sensibilidad	85
Anexo 5. Autorización del Hospital de Huaycan.....	86
Anexo 6. Historia clínica	87
Anexo 7. Tarjeta de paciente con TB MDR.....	88
Anexo 8. Matriz de consistencia.....	89

ABREVIATURAS

APP	Proporciones de Agar en Placa
BAAR	Bacilo Acido Alcohol Resistente
DIRIS	Direcciones de Redes Integradas de Salud
DOTS	Directly Observed Therapy – Short Course
H₂O₂	Peroxido de Hidrógeno
IMC	Indice de Masa Corporal
MGIT	Mycobacterium Growth Indicator Tube
MINSA	Ministerio de Salud
MODS	Microscopic Observation Drug Susceptibility
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PPD	Derivado Proteico Purificado
PS	Patrón de Sensibilidad
TB	Tuberculosis
TB MDR	Tuberculosis Multidrogorresistente
TB XDR	Tuberculosis Extremadamente resistente
TNFα	Factor de Necrosis Tumoral alfa
H	Isoniacida
R	Rifampicina
E	Etambutol
Z	Pirazinamida
S	Estreptomina
Lfx	Levofloxacino
Km	Kanamicina
Eto	Etionamida
Cs	Cicloserin

Resumen

Objetivo: Determinar el grado de semejanza entre el caso índice y el contacto intradomiciliario con TB MDR mediante el patrón de sensibilidad en el periodo 2010 - 2018 en el Hospital de Huaycan. **Materiales y métodos:** Enfoque cuantitativo, Diseño no experimental, Corte transversal, Tipo comparativo. La muestra estuvo conformada por 76 casos índice y 27 contactos intradomiciliarios con TB MDR registrados en el hospital de Huaycan.

Resultados: A partir de la prueba estadística U de Mann Whitney, se halló un p-valor $> 0,05$ para los fármacos antituberculoso empleados en el tratamiento de la TB MDR. Por lo tanto, rechazamos la hipótesis alterna y aceptamos la nula, demostrando que no existe diferencia entre el patrón de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario de pacientes con TB-MDR en el Hospital de Huaycán. **Conclusión:** Dentro de este periodo de tiempo hubieron 27 contactos intradomiciliarios con TB MDR, además existe semejanza significativa del patrón de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario con TB MDR en el Hospital de Huaycán con un p-valor $> 0,05$.

Palabras Clave: Caso índice, contacto intradomiciliario, Tuberculosis Multidrogorresistente.

Abstract

Objective: To determine the degree of similarity between the index case and the intradomestic contact with MDR TB using the sensitivity test in the period 2010 to 2018 at the Huaycan Hospital. **Materials and methods:** Quantitative approach, Non-experimental design, Cross section, Comparative type. The sample consisted of 76 index cases and 27 intradomestic contacts with MDR TB registered in the Huaycan hospital.

Results: From the Mann Whitney U statistical test, a $p\text{-value} > 0.05$ was found for the antituberculous drugs used in the treatment of MDR TB. Therefore, we reject the alternative hypothesis and accept the null hypothesis, demonstrating that there is no difference between the sensitivity test in the index case and the intradomestic contact of patients with MDR-TB in the Hospital de Huaycán. **Conclusion:** Within this period of time, there were 27 intradomestic contacts with MDR of TB, there is a significant similarity of sensitivity pattern in the index case and intradomestic contact with MDR of TB in the Hospital de Huaycán with a $p\text{-value} > 0.05$.

Keywords: Case index, household contact, multidrug-resistant tuberculosis.

Capítulo I

El problema

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que más daño ha causado a la especie humana y se encuentra dentro de las 10 primeras causas de muerte, constituyendo un grave problema de salud a nivel mundial. Se dice que por cada tres personas sanas uno presenta la infección de la TB.(1) Actualmente, la situación mundial de tuberculosis es devastadora y sus cambios son pocos, ya que las cifras se han mantenido similares durante muchos años, con una incidencia anual de 8 millones de casos nuevos.(2) Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de incidencia fue de 6.7 millones en el 2017 (3), lo que representa un incremento con respecto a años anteriores y la tasa de mortalidad de 1.3 millones por esta enfermedad en el 2017.(1) Según el Reporte Mundial de tuberculosis del año 2018, la mayoría del número casos ocurrió en la Región de Asia Sudoriental (45%), la Región de África (25%) y la Región del Pacífico Occidental (17%); en proporciones menores ocurrieron en la Región del Mediterráneo Oriental (7%), la Región Europea (3%) y la Región de las Américas (3%).

(3)

La tuberculosis en el Perú se ubica dentro de las principales causas de muerte ocupando el décimo quinto lugar en el año 2014, afectando predominantemente, a los estratos sociales pobres de las ciudades del país. Teniendo un gran impacto como causa de morbilidad especialmente en jóvenes y adultos. Para el 2014 se reportaron 27 350 casos nuevos con una tasa de incidencia de 88.8 casos nuevos por cada 100 mil habitantes. (4,5)

Dentro de las Direcciones de Redes Integradas de Salud (DIRIS) Lima este, el hospital de Huaycan junto con toda su población se encontró dentro de los 3 primeros establecimientos que reportaron mayores casos de TB en el 2016.(6) Se postula que a pesar del hacinamiento, hay poca adherencia al tratamiento y pobre control de los contactos de pacientes con TB.

Dentro de este funesto panorama, han aparecido nuevas epidemias, como la denominada Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) definida como resistente al menos a isoniacida y rifampicina, las drogas más potentes en el tratamiento de la TB y la Tuberculosis Extensamente Drogo Resistente (TB XDR), definida como TB MDR junto con resistencia a las quinolonas y por lo menos a un inyectable de segunda línea.

La TB farmacorresistente sigue siendo una amenaza. De los 6.7 millones de casos con TB, se aplicó la prueba de resistencia a la rifampicina al 30%, presentando resistencia en un 24% de casos nuevos y de 70 % de casos tratados previamente.(3) En el 2017 se registraron 160 684 casos de TB MDR a nivel mundial, cifra que fue mayor con respecto a años anteriores, dicha cifra solo representa el 29% del total estimado de 558 000 casos de TB MDR que podrían haberse detectado si se hubiera proporcionado al patrón de sensibilidad a todos la pacientes notificados con TB en el

2017.(3,7) De los cuales 4084 casos nuevos con TB MDR se encontraban en los países de América.(3)

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), hasta el año 2017 el Perú se encontraba liderando con 1335 casos notificados de TB MDR dentro de los países de América, seguidamente por Brasil con aproximadamente 650 casos notificados y México con 200 casos, esta cifra se sigue manteniendo hasta la fecha, reportando el 30% de los casos de TB MDR y el 50% de los casos de TB XDR notificados en el Perú, siendo Lima el lugar que más reporte de casos presenta con un 83.1%.(5,8)

Las cifras de esta enfermedad son muy elevadas, frente a ello se crea el Directly Observed Therapy – Short Course (DOTS), que se encarga principalmente de la detección temprana de los casos, la adherencia y el éxito del tratamiento; considerándose como una de las intervenciones más rentables que contribuyó con la reducción significativa la morbimortalidad de la TB. Lamentablemente la incidencia de la TB del país se ha correlacionado mucho mejor con las desigualdades sociales que con el programa DOTS.(4) De modo que los países que tienen mayores ingresos económicos y mejores condiciones de vida en su población presentan las más bajas tasas de morbilidad por TB. Así mismo, se ha observado que los países con alto índice de desarrollo humano, presenta una menor mortalidad infantil y un mejor acceso a servicios de salud, por ende la disminución de la incidencia de TB ha sido más rápida que en otros países.(4,5)

Por otro lado, el crecimiento económico desigual, los altos niveles de migración, la rápida urbanización y el crecimiento demográfico son grandes focos de carencias sociales relacionadas con la tuberculosis. Los determinantes sociales como mayores

porcentajes de malas condiciones ambientales y de vivienda, desnutrición, desempleo y barreras económicas son factores de riesgo, para el desarrollo de la tuberculosis en todas sus etapas. Por ejemplo, una alta prevalencia de TB, asociado al hacinamiento y la mala ventilación en los hogares y lugares de trabajo aumenta la probabilidad de que los individuos no afectados puedan estar expuestas a infectarse con TB.(4)

Si bien es cierto el DOTS el es núcleo de la estrategia mundial Alto a la tuberculosis. De los cuales un dato muy importante que no se toma en cuenta es el estudio de los contactos, siendo relevante para la investigación en el campo de la epidemiología y clínica médica. Este estudio se basa en la susceptibilidad del contacto, estudiando la prevalencia de TB MDR en contactos intradomiciliarios de casos con TB MDR.(4)

Siendo Huaycan una población donde hay mucho hacinamiento, pobreza, baja adherencia al tratamiento de TB, bajo control y seguimiento de los contactos de pacientes con TB, se considera relevante a dicha población someterse a un estudio de contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR.(6)

La Norma Técnica de Salud (NTS) del Perú hace mención que a todas las personas recién diagnosticadas de TB con algún antecedente de importancia asociado con TB MDR debería realizarse el estudio del patrón de sensibilidad e iniciar un tratamiento de esquema I, mientras se espera el resultado de la sensibilidad, éste es acatado por el hospital de Huaycan. Teniendo en cuenta la prevalencia de TB MDR en contactos intradomiciliarios y además que presenten un patrón de sensibilidad similar al caso índice, habría casi un mes de retraso entre la espera del resultado de sensibilidad y el

inicio de tratamiento para TB MDR, permitiendo que el contacto siga siendo bacilífero, transmitiendo la infección.(5,6)

Lo primordial para el centro de excelencia de control de tuberculosis después del caso índice debería ser el estudio de contactos cercanos al caso índice con TB MDR, debido a que es una variable que indica mayor riesgo para desarrollar TB MDR que las que no han tenido dicha exposición.(4,5,9)

En esta oportunidad se pretende identificar el numero de contactos intradomiciliarios con TB MDR de casos con TB MDR, comparar la sensibilidad entre los casos índice y sus contactos y describir las características sociodemográficos y clínicos de los contactos intradomiciliarios con TB MDR, para que de esa manera se tenga mas en cuenta el seguimiento de los contactos, y en caso de que presenten la enfermedad sean identificados y tratados con prontitud, detener la transmisión y prevenir otros nuevos casos de tuberculosis activa.

Partiendo de un caso índice de TB MDR, se analizará a sus contactos intradomiciliarios y a aquellos infectados que desarrollaron la enfermedad en el tiempo y fueron sometidos a pruebas de sensibilidad.

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es el grado de semejanza entre el caso índice y el contacto intradomiciliario con TB MDR mediante el patrón de sensibilidad en el periodo 2010 a 2018 en el Hospital de Huaycan?

3. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

6.2 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Determinar el grado de semejanza entre el caso índice y el contacto intradomiciliario con TB MDR mediante el patrón de sensibilidad en el periodo 2010 a 2018 en el Hospital de Huaycan.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Identificar el número de casos de TB MDR en contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR.

3.2.2 Identificar el patrón de sensibilidad de los pacientes con TB MDR y sus contactos con TB MDR.

3.2.3 Describir las características sociodemográficas y clínicas de los casos índice y sus contactos intradomiciliarios con TB MDR.

4. JUSTIFICACIÓN

Dentro de las Direcciones de Redes Integradas de Salud (DIRIS) Lima este, el hospital de Huaycan junto con toda su población se encontró dentro de los 3 primeros establecimientos que reportaron mayores casos de TB en el 2016.(6) Se postula que además del hacinamiento, hay poca adherencia al tratamiento y pobre control de los contactos de pacientes con TB. Por tal motivo se considera relevante a dicha población someter a un estudio de prevalencia de contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR.

4.1 APOORTE TEÓRICO

El trabajo de investigación permitirá seleccionar y sistematizar información actualizada de las variables de estudio, asimismo, revisar y analizar a profundidad los temas sobre el estudio de contactos intradomiciliarios con TB MDR y la relación con el caso índice, que servirá como una fuente de referencia para trabajos de investigación que se realicen posteriormente.

4.2 APOORTE METODOLÓGICO

Se utilizará un instrumento adaptado de la NTS 2013 y de una tesis titulada “Factores de riesgo para desarrollo de TB MDR en el Hospital Nacional Dos de Mayo, de junio de 2015 junio de 2016” que permita medir la variable de estudio. Además la base de datos estadísticos obtenidos mediante el trabajo de investigación será entregada al servicio de Neumología y al centro de excelencia de Tuberculosis para la toma de acciones correspondientes. Verificando el comportamiento de la variable, se optó por trabajar con el patrón de sensibilidad, teniendo en cuenta las investigaciones realizadas con esta prueba. Sin embargo la prueba molecular es la más adecuada.

4.3 APOORTE PRÁCTICO

Proveerá conocimientos para fomentar acciones preventivas que exijan al equipo multidisciplinario del programa de prevención de tuberculosis tener mayor compromiso y responsabilidad profesional en cuanto al seguimiento del caso índice y contacto de pacientes con TB MDR para así detener la transmisión y prevenir nuevos casos de tuberculosis activa en el futuro.

4.4 APOORTE SOCIAL

Los resultados permitirán concientizar y brindar información actualizada al Hospital de Huaycan y al personal de salud sobre la prevalencia de TB MDR en contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR para que de esa manera se tomen medidas en beneficio de la población de Huaycan, para reducir el numero de personas con TB MDR; además la información servirá a los propios familiares para sensibilizarlos a fin de promover y combatir esta enfermedad.

5. PRESUPOSICIÓN FILOSÓFICA

La biblia presenta una promesa del amor de Dios hacia nosotros “Yo he venido para que tengan vida, y para que la tengan en abundancia” (Juan 10:10). El apóstol Juan registra esta promesa del Maestro Jesús. Este pensamiento en el nuevo milenio sigue siendo un eco desafiante haciendo una invitación a un estilo de vida, que permita vivir más, feliz y saludable. Es probable que el Gran Arquitecto del Universo en su infinito amor, quiera que se viva la salud a plenitud.

El deseo de Dios para todo ser humano está expresado en las palabras: “Amado, yo deseo que tú seas prosperado en todas cosas, y que tengas salud, así como tu alma está en prosperidad.” (3 Juan 2). “Él es quien perdona todas tus iniquidades, el que sana todas tus dolencias; el que rescata del hoyo tu vida, el que te corona de favores y misericordias.” Salmos 103:3,4.

En la actualidad, los seres humanos descuidan mucho su salud, ya sea por negligencia en cuanto a las indicaciones médicas o por priorizar otras actividades. Es importante

tener en cuenta el cuidado de la salud, desde la perspectiva bíblica y la filosofía de la Iglesia Adventista del Séptimo Día. Las sagradas escrituras dicen "¿O no sabéis que vuestro cuerpo es santuario del Espíritu Santo, el cual está en vosotros, el cual tenéis de Dios, y que no sois vuestros? Porque habéis sido comprados por precio; glorificad, pues, a Dios en vuestro cuerpo y en vuestro espíritu, los cuales son de Dios" (1 Corintios 6:19,20).

El hombre salió de la mano de su Creador perfecto en su estructura y hermoso en su forma. El hecho de que durante seis mil años haya soportado el peso siempre creciente de la enfermedad y el crimen, es una prueba concluyente del poder de resistencia del cual fue dotado. Si Adán no hubiera poseído originalmente un poder físico mayor al que los hombres tienen ahora, la raza se habría extinguido.(10)

A través de sucesivas generaciones desde el inicio del pecado, la tendencia ha sido siempre decadente. La enfermedad se ha transmitido de padres a hijos, generación tras generación.(10)

El médico y el personal de salud se esfuerzan con fidelidad y diligencia para volverse eficaz en su profesión, si se consagra al servicio de Cristo y dedica tiempo a escudriñar su corazón, comprenderá los misterios de su sagrada vocación. El que quiera cumplir debidamente los deberes de médico ha de llevar día tras día y hora por hora una vida cristiana. La vida del paciente está en manos del médico. Un diagnóstico superficial, una medicación negligente en un caso crítico, un acto quirúrgico erróneo, pueden sacrificar una existencia y precipitar un alma a la eternidad. ¡Cuán solemne resulta pensar en esto! ¡Cuánto importa, pues, que el médico esté siempre bajo la dirección del Médico divino!.(11)

El médico debe enseñar a sus pacientes que han de cooperar con Dios en la obra de restauración. Sabe que las leyes de la naturaleza son tan ciertamente divinas como los preceptos del Decálogo, y que sólo por la obediencia a ellas pueden recuperar o cuidar su salud. Es necesario enseñarles que todo hábito que destruye las energías físicas, mentales o espirituales, es pecado, y que la salud se consigue por la obediencia a las leyes que Dios estableció para bien del género humano.(11)

Capítulo II

Marco teórico

1. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Becerra M, *et al.* 2011, realizaron un estudio retrospectivo de cohortes, de contactos domiciliarios de pacientes con TB MDR y XDR en Lima, Perú, en 1996-2003. El resultado primario fue la tuberculosis activa en los contactos domiciliarios en el momento en que el caso índice comenzó el tratamiento de TB MDR y durante el seguimiento de 4 años. Además examinaron si la aparición de tuberculosis activa en los contactos domiciliarios difería del patrón de resistencia del paciente índice: ya sea TB MDR o XDR. Los resultados muestran que de los 359 contactos con tuberculosis activa, 142 (40%) tenían pruebas de resistencia contra los fármacos de primera línea, de los cuales 129 (90.9%, 95% CI 85.0 - 94.6) tenían TB MDR. En vista del alto riesgo de enfermedad registrado en los contactos domiciliarios de pacientes con TB MDR o XDR, se requiere de mayor investigaciones sistemáticas del contacto domiciliario para todos los pacientes con TB MDR o XDR.(9)

Torres J, *et al.* 2011. Registraron un conglomerado de casos de TB MDR en un colegio ubicado en el distrito de Ica, demostrando que estos casos estuvieron relacionados entre ellos antes de enfermar de TB MDR. Se identificó 15 estudiantes con el diagnóstico de Tuberculosis, procedentes de un mismo centro educativo. Del total de

casos, uno tenía el antecedente de TB en 1992 que fue tratado con el esquema I. Ocho años después hizo otra vez la enfermedad siendo tratado con el esquema II pero no respondió a tratamiento. Al momento que sus compañeros presentaron sintomatología respiratoria, no hicieron pruebas de sensibilidad es por ellos que no hubo éxito en el tratamiento de algunos casos y tuvieron que tomar otros esquemas para su manejo. Del total hubo 2 fallecidos. Los autores recomiendan implementar un sistema de vigilancia epidemiológica en instituciones públicas y cerradas.(12)

Furukawa W, *et al.* 2013, con el objetivo de evaluar la asociación entre el uso del transporte público y la tuberculosis activa mediante un detallado cuestionario de transporte, múltiples grupos de control y un mejor diagnóstico de la TB, hicieron un estudio con una muestra de 343 casos, mostrando que hay una asociación entre el aumento del riesgo de TB con los viajes durante las 15:00 h y las 18:59 h, que refirió estadísticamente significativo para el modelo de un año. También mencionan que el IMC bajo, el contacto previo con una persona con TB y el divorcio o la viudez se asociaron con un mayor riesgo de TB, mientras que el trabajo en ámbitos de la salud, las empresas y la educación, se asoció con un menor riesgo de TB.(13)

Parr J, *et al.* 2014, en su estudio “Concordance of Resistance Profiles in Households of Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis”, Estimaron la proporción de contactos domiciliarios cuyos resultados de prueba de sensibilidad a fármacos coincidían con los del paciente índice de Tuberculosis multidroresistente. Noventa y nueve (88.4%) contactos tenían resistencia a la isoniacida y rifampicina, y 41 (36.6%) contactos tenían aislamientos con resistencia a etambutol, estreptomina y pirazinamida. Entre los contactos domiciliarios que desarrollaron tuberculosis, el 88.4% tenían TB MDR, y los

perfiles de resistencia completa en los pares índice-contacto fueron similares, pero fueron idénticos en los 5 fármacos en <40% de los pares. La discordancia tomó con más frecuencia la forma de susceptibilidad de contacto con medicamentos a los que la cepa índice era resistente, especialmente para el etambutol, la estreptomicina y la pirazinamida.(14)

Shah S, *et al.* 2014 desarrollaron una revisión sistemática y metaanálisis titulada “Yield of Contact Investigations in Households of Patients With Drug-Resistant Tuberculosis”, En esta revisión sistemática y metaanálisis, se reportaron 25 estudios que evaluaron una mediana de 111 contactos domiciliarios de casos índice de tuberculosis resistente a medicamentos. El rendimiento combinado fue 7.8% (IC 95%, 5.6% -10.0%) para tuberculosis activa y 47.2% (IC 95%, 30.0% -61.4%) para tuberculosis latente, aunque hubo heterogeneidad estadística significativa ($P < .0001$) . Más del 50% de los casos secundarios con resultados de pruebas de susceptibilidad a medicamentos concordaron con los del caso original. Entre los estudios que siguieron a los miembros del hogar, la mayoría de los casos secundarios se detectaron dentro de 1 año del diagnóstico del caso fuente.(15)

Grandjean L, *et al.* 2015, realizaron un estudio de cohortes prospectivo titulado “Transmission of Multidrug-Resistant and Drug-Susceptible Tuberculosis within Households” en Lima Sur y Callao, Perú. Midieron la incidencia de la enfermedad tuberculosa entre 1,055 contactos domiciliarios de 213 casos índice con TB MDR y 2,362 contactos domiciliarios de 487 casos índice de TB sensible. Se realizó un seguimiento de 3 años, en la que 35 (3,3%) de los contactos intradomiciliarios de los casos índice con TB MDR y 114 (4,8%) de los contactos domiciliarios del caso índice

de tuberculosis susceptibles a los medicamentos desarrollaron la enfermedad tuberculosa. La razón de riesgo para la enfermedad tuberculosa para los contactos domiciliarios de los casos índice con TB MDR fue la mitad de los contactos domiciliarios de los casos índice de tuberculosis susceptibles a drogas. Es decir, los contactos domiciliarios de los casos índice TB MDR contrajeron la tuberculosis con la mitad de frecuencia que los casos índice de tuberculosis susceptibles a los medicamentos.(16)

Miravet S, *et al.* 2015. Con el objetivo de describir un brote de TB MDR en el medio escolar, diagnosticaron 5 casos de TB MDR con una tasa de ataque de 0.9% y en el estudio de contactos se detectaron 66 con infección latente tuberculosa de 14.4%. A estos casos se les hizo la prueba de sensibilidad y también se hizo un análisis de Polimorfismo de fragmentos de restricción. Dentro de los resultados destacaron la eficacia del tratamiento previo a la disponibilidad de las técnicas de diagnóstico.(17)

Kozińska M, *et al.* 2017. En su estudio titulado “Transmission of Drug- Resistant Tuberculosis between Household Contacts” mencionan que las medidas más importantes en el control de la propagación de la TB MDR son la detección temprana de pacientes con frotis positivo, la implementación del tratamiento apropiado y el rastreo de la cadena de transmisión de la infección. La investigación sobre la transmisión de la TB en el entorno de los pacientes indica que el riesgo de infección entre contactos cercanos, especialmente familiares, es muy alto. El propósito de este estudio fue investigar la transmisión de la TB MDR en 6 hogares familiares identificados durante el período 2006-2016 en Polonia. Se utilizaron dos métodos de genotipado basados en PCR: spoligotyping y micobacterias intercaladas repetitivas de número

unidad-variable de repeticiones en tándem (MIRU-VNTR). Según los resultados de spoligotyping y MIRU-VNTR, en todos los hogares, los pacientes tenían idéntico aislamiento de tuberculosis, lo que implica la transmisión intrafamiliar. Los aislados de 2 familias con Beijing-TB representaron los fenotipos pre-XDR y XDR. Se concluye que dicho estudio demuestra que el entorno familiar es una vía importante en la transmisión TB MDR, recomendando realizar un cribado exhaustivo de rutina de los contactos domiciliarios de pacientes con TB.(18)

Mazahir R, *et al.* 2017. Realizaron un estudio titulado “ Burden of tuberculosis among household children of adult multi drug resistant patients and their response to first line anti tubercular drugs”, que tenía como objetivo determinar la prevalencia e incidencia de la tuberculosis entre los contactos menores domiciliarios de pacientes adultos con TB MDR y evaluar su respuesta a los medicamentos antituberculosos de primera línea. Se inscribieron 80 contactos infantiles de 21 casos índice, y fueron seguidos durante un periodo de un año. La prevalencia de la enfermedad en el cribado inicial fue del 11,3% (n-9) y la incidencia en el seguimiento fue del 1,4% (n-1). La prevalencia de infección latente fue el 23.8% con una incidencia del 15.4% en el seguimiento. Se reportó que dos pacientes tenían esputo positivo, ambos sensibles a los medicamentos de primera línea. La tasa de fracaso del tratamiento inicial fue del 10% (n-1). Este niño inicialmente fue positivo al esputo y sensible a la droga de primera línea, pero luego se evidenció que tenía TB MDR. Este artículo concluye que la enfermedad leve en los contactos con niños de TB MDR todavía puede mostrar una buena respuesta al tratamiento de primera línea, especialmente en áreas con una alta carga de morbilidad.(19)

Geisa Fregona, *et al.* 2017, analizaron los factores asociados a la TB MDR con una muestra de 1669 casos. De los cuales 1491 casos no eran farmacorresistente. Dentro del grupo con resistencia, la Isoniacida era el fármaco que presentaba mayor resistencia. El trabajo concluye mencionando que los factores mas asociados son antecedentes a tratamiento previo de TB, reingresos después del abandono, tabaquismo y cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en el momento de notificar el caso.(20)

Grej J, *et al.* 2018 en su trabajo “Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam” realizaron un estudio controlado aleatorizado por conglomerados en clínicas en 70 distritos, con la finalidad de evaluar la efectividad de la investigación de contacto en el hogar, en comparación con las medidas pasivas estándar. Invitaron a los contactos domiciliarios de pacientes con TB, al estudio de microscopía de frotis de esputo (tuberculosis bacteriana positiva) a la evaluación clínica y la radiografía de tórax al inicio y a los 6, 12 y 24 meses. El resultado primario fue la incidencia acumulada de casos registrados de tuberculosis entre los contactos domiciliarios de pacientes con tuberculosis durante un período de 2 años. En los 36 distritos que se incluyeron en el grupo de intervención, se registraron 180 de 10.069 contactos con tuberculosis (1.788 casos por 100.000 habitantes), en comparación con 110 de 15.638 contactos (703 por 100.000) en el grupo de control (riesgo relativo). Del resultado primario en el grupo de intervención, 2,5; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,0 a 3,2; $p < 0,001$); el riesgo relativo de enfermedad con frotis positivo entre los contactos del hogar en el grupo de intervención fue de 6,4 (IC del 95%, 4,5 a 9,0, $p < 0,001$). Concluyendo que la investigación del contacto intradomiciliario más el hallazgo

pasivo estándar de casos fue más efectiva que solo la búsqueda de casos pasivos estándar para la detección de tuberculosis en un entorno de alta prevalencia a los 2 años.(21)

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Generalmente afecta los pulmones (TB pulmonar) pero también puede afectar a otros órganos (TB extrapulmonar).(7,22) La a nivel mundial mas del 80% de los casos con tuberculosis en Perú son pulmonares.(3)

Se constata que un 5 a 15% de personas infectadas con *M. tuberculosis* pueden desarrollar la enfermedad tuberculosa a lo largo de su vida, esto sucede de la misma manera en casos de TB MDR.(4) Es una lucha entre el organismo humano y el microorganismo invasor en predisponer o no el riesgo de infectarse, enfermar o de morir.(2,7)

2.2 ETIOLOGÍA

El agente causal de la TB es el bacilo *Mycobacterium* perteneciente a la familia *Mycobacteriaceae*.(2) El género *Mycobacterium*, está formado por bacilos aerobios y no esporulados, su pared celular es rica en lípidos, es decir, su superficie es hidrofóbica y confiere a las micobacterias resistencia frente a las tinciones, como las que se usan en la Tinción Gram y no pueden penetrar. Se les conoce como “acidorresistentes” ya que cuando han sido teñidos, los bacilos tampoco se pueden

decolorar.(23) En la actualidad las micobacterias siguen siendo una causa de morbilidad y mortalidad, a pesar de la abundancia de muchas especies, las especies que causan mayor parte de infecciones en el ser humano es *M. Tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti* que son las productoras de la tuberculosis.(24)

La *Mycobacterium tuberculosis* son bacterias de crecimiento lento y causa la mayoría de casos de esta enfermedad en humanos, por ende es la más importante desde el punto de vista sanitario.(2) La *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo delgado, curvo, que presenta la pared celular más compleja entre las bacterias conocidas, posee una membrana más gruesa y fuerte que los bacilos Gram negativo, es muy resistente al frío y la desecación, sin embargo, es muy sensible al calor y la luz ultravioleta. Se caracteriza por ser un parásito con transmisión de persona a persona, aerobio, multiplicación lenta, virulencia variable y puede persistir en estado de latencia.(2,25)

2.3 TRANSMISIÓN DE LA TUBERCULOSIS

La eficacia de la transmisión del *Mycobacterium tuberculosis* radica en la concentración de partículas infectantes, el medio transmisor (aire) y la susceptibilidad del contacto.(1,2)

El 2017, la OMS mencionó que dentro de todos los casos de tuberculosis a nivel mundial, el 15% eran casos con cepas de TB MDR. Debido a la transmisión de esta enfermedad se postula que una persona con tuberculosis sensible sin haber iniciado tratamiento, puede infectar entre 10 a 15 personas en promedio, y de ellas solo el 10% hace la enfermedad. Por otro lado la TB MDR no es ajena a ella, presentando la misma proporción infecciosa, con la diferencia de que el porcentaje de producir la enfermedad es menor. (2,4)

2.3.1 Mecanismo de Transmisión

El principal reservorio del bacilo *Mycobacterium tuberculosis* es el ser humano enfermo. La vía de transmisión que causa casi la totalidad de los contagios es la aerógena, la vía más efectiva pero a la vez más difícil de controlar, ya que no podemos evitar la respiración por ser fisiológica.(1) Al momento de toser, expectorar o hablar, los enfermos con TB pulmonar liberan aerosoles contaminantes cargados 3000 partículas infectantes aproximadamente desde el pulmón, conocidas también como las gotitas de Pfluger, con un tamaño de 5 a 10 μm , que alcanzan las vías aéreas más proximales, sin embargo el bacilo no encuentra las condiciones adecuadas para su multiplicación.(1,2,26) Son las partículas de Wells de 1 a 5 μm que pierden una parte de su contenido acuoso por evaporación, las realmente infecciosas, porque son capaces de alcanzar y depositarse en los alveolos.(2) El esputo o la flema no se considera un vehículo de transmisión, a no ser que esta deseque y sean movilizadas partículas por el aire.(1)

2.3.2 Factores que influyen en la transmisión

El grado de propagación de la enfermedad es considerada un factor potencial, es por ello que los enfermos con baciloscopía positiva son considerados altamente contagiosos, porque tienen mayor capacidad de transmitir la enfermedad.(2) Generalmente la carga bacilar es mayor en los casos con TB MDR. En nuestro medio, el 86% de casos con TB MDR y de tipo pulmonar tuvieron una baciloscopía positiva al

diagnóstico. Esto indica mayor concentración bacilar favoreciendo a la transmisión en cepas resistentes.(4)

La severidad y frecuencia de la tos. La probabilidad de que un paciente con tuberculosis pueda contagiar a otra persona depende del número de microorganismos que están presentes dentro de los pulmones y por su virulencia para difundirse en el aire circundante. Los pacientes más tosedores son más contagiosos porque generan mayor cantidad de microgotas, estas pequeñas gotas se secan rápidamente y transportan los microorganismos, permaneciendo detenidos en el aire de una habitación por varias horas.(1)

Con respecto a la quimioterapia antituberculosa, los pacientes menos infectantes son aquellos que iniciaron un esquema antituberculoso. Estudios epidemiológicos mencionan que un paciente con TB sensible deja de ser bacilífero a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento, sin embargo es necesario un estudio de baciloscopía o cultivo que confirme la negatividad para finalizar el aislamiento aéreo.(2,7) Por otro lado para considerar la finalización del aislamiento de los casos de TB MDR es necesario la presencia de dos cultivos negativos consecutivos con intervalo de un mes.(24) Además se menciona en estudios de TB MDR, que la conversión de un cultivo generalmente alcanza los 3 meses después de haber iniciado tratamiento; Por lo tanto el tiempo del estado bacilífero es mayor en casos con TB MDR.(27,28)

En cuanto a las características de la exposición, destaca la influencia del grado de contacto y de la cercanía con el enfermo, lo que llamamos contacto intradomiciliario o algunos lo catalogan como contacto íntimo. Así mismo, la frecuencia y duración con una fuente de contagio, es decir, una exposición mayor a 6 horas por mas de un día a

la semana es un factor que predispone a desarrollar una infección, debido que a mayor tiempo de exposición mayor riesgo de infección, por la alta concentración de bacilos en la atmosfera.(1,29) Por lo tanto, la exposición a los microorganismos es mayor en personas que viven en hacinamiento, o pasan muchas horas con el enfermo que tiene baciloscopía positiva.(29,30) Con respecto a la cercanía con el caso, se menciona que a partir de media metro de distancia, mayor numero de metros cúbicos de aire, mayor dilución y menor cantidad de partículas infectantes.(1)

Por último la cadena de transmisión depende mucho de que la *M. Tuberculosis* se encuentre con un huésped susceptible a enfermar. Una de cada tres personas a nivel mundial, tienen la infección tuberculosa.(1) Dentro de las personas que se infectan, el 90% no enfermará de Tuberculosis a menos que su sistema inmunitario esté comprometido. En el mejor de los casos puede que se produzca la infección permaneciendo en un estado latente dentro del cuerpo por un periodo de tiempo prolongado y, en el peor de los casos que se origine la enfermedad y se desarrolle durante los meses posteriores a la infección. El desarrollo de la enfermedad en la mitad de dicha población se presentará dentro de los primeros cinco años después de haberse infectado. Se desconoce lo que condiciona que unas personas en las mismas circunstancias de exposición se infecten y otras no.(1,2,22,29)

2.4 PATOGÉNIA

El hecho más importante en la patogenia de la Tuberculosis es el primer encuentro y colonización del bacilo de Koch. Así mismo, se sabe que en algunos casos el microorganismo es destruido por las defensas del sistema inmunológico, que le impiden su multiplicación.(31)

El *M. tuberculosis* llega al pulmón a través de pequeñas partículas (gotas de flugge), que por su menor tamaño son arrastrados por la corriente aérea hasta las zonas periféricas del parénquima, llegando a regiones subpleurales en los tercios medios e inferiores de los pulmones, que son las zonas mejor ventiladas.(2)

Al momento en la que el bacilo de Koch llega a los alveolos de una persona no expuesta previamente, se produce una inflamación, que se manifiesta mediante 3 fases:

1. Fase preexudativa, o también denominada alveolitis edematosa de Virchow, donde se manifiesta por hiperemia, edema e infiltración a predominio de polimorfonucleares, debido a la opsonización de los bacilos mediante moléculas de complemento, inmunoglobulinas y proteínas de unión a manosas, esto facilita a la fagocitosis por parte de los macrófagos sin provocar su destrucción.(2,32,33)
2. Fase exudativa, o también denominada alveolitis epitelial de Virchow, caracterizado por un aumento de polimorfonucleares y depósitos de fibrina alrededor de los macrófagos, que en un trascurso de 48 horas van ser desplazados por monocitos que dependen de los macrófagos residentes del pulmón y células dendríticas. Estos macrófagos entran en un periodo de activación gracias a la acción de los linfocitos T que liberan citocinas (Factor de necrosis Tumoral alfa TNFa y el IFN-g) para su activación, una vez activados liberan oxido nítrico especialmente para el control de dicha infección. Algunos macrófagos activados también llamados células epiteloides entran en un periodo de fusión y dan lugar a las células gigantes o de Langhans, rodeado por

varias células epiteliales anastomizadas, formando una primera capa, seguidamente rodeado por linfocitos, formando en conjunto la lesión tuberculosa principal, denominada granuloma tuberculoso.(2,32,33)

3. Fase de caseificación, producido por la licuefacción de un granuloma tuberculoso, que da la formación de una cavidad que permite la multiplicación bacilar. (32)

En estas fases domina la acción bacteriostática sobre la acción bactericida. En algunos casos suelen aparecer ciertas sustancias como H_2O_2 , y linfoquinas y factor de transferencia por linfocitos T, capaces de disminuir el oxígeno intracelular, provocando la muerte bacilar.(32) En caso contrario, pueden permanecer intracelularmente multiplicándose de una manera más lenta debido al medio ácido para que posteriormente provoquen las recidivas de la enfermedad.(33)

Algunos bacilos intracelulares son transportados por la circulación linfática, macrófagos y células dendríticas a los ganglios hiliares y mediastínicos donde se vacían a la sangre venosa y se propagan por todo el organismo, lo que hoy en día se conoce como bacteriemia silenciosa.(2) Si la virulencia de los bacilos que invadieron los ganglios linfáticos es abundante, o el sistema inmune del ser humano es deficiente, entonces la barrera de defensa ganglionar es vencida, por ende los bacilos llegan al conducto torácico y torrente sanguíneo donde bien son destruidos o simplemente transportados a través del ángulo venoso, subclavia y vena cava superior, hasta cavidades derechas del corazón, y luego a los diversos órganos.(32) La probabilidad de que se manifieste en algún órgano depende de la tensión parcial de oxígeno, por ende el órgano que

posee mayor tensión de oxígeno es el pulmón, produciendo siembras orgánicas posprimarias de tuberculosis.(2,33)

En la mayoría de casos el bacilo queda encapsulado, sin manifestación de la enfermedad, es decir en estado latente (TB latente), manifestado por la respuesta al Derivado Proteico Purificado (PPD).(33) Dentro de ese grupo latente, no todas las personas desarrollan la enfermedad. El riesgo oscila entre 5 a 10% en países desarrollados y 10 a 20% en países en vías de desarrollo.(2,26)

Aun no se conoce de manera exacta el progreso de infección a enfermedad, pero se reconoce tres factores: dependientes del bacilo, del ambiente y relacionados al huésped, dentro de ellas la mas predominantemente es la historia previa de exposición al *M. Tuberculosis* que haya tenido cada individuo y la respuesta inmune que posee.(31)

Es importante diferenciar entre la primoinfección, que generalmente ocurre en la infancia con tendencia a diseminaciones linfohemáticas, de la tuberculosis de tipo adulto, que puede darse en todas las edades y se manifiestan mediante tres fases: tuberculosis posprimarias, reinfección exógena y reactivación endógena. La tuberculosis posprimaria generalmente se presenta en los primeros 2 a 5 años, posterior a la primoinfección. Cabe destacar que el riesgo a enfermar es en los 2 primeros años y va disminuyendo hasta los 5 años. Mientras que las reinfecciones exógenas se manifiestan en personas previamente infectadas. Las reactivaciones endógenas es a partir de estados latentes que tuvieron la primoinfección muchos años antes. La recién mencionada generalmente se presenta en países que ciertamente tienen la enfermedad controlada.(2,32)

2.5 TUBERCULOSIS RESISTENTE

La TB era considerada como una enfermedad curable con la aparición de nuevos fármacos para dicha enfermedad. Desde esa entonces el uso indiscriminado de las drogas antituberculosas, condicionó a la aparición de cepas resistentes a por lo menos a un medicamento antituberculoso (7,34).

Según la OMS el 15% de enfermos tuberculosos nuevos, son portadores de cepas TB MDR. Además se menciona que existen más de 50 millones de personas infectadas con bacilos resistentes. Si todas ellas tuvieran la misma probabilidad de desarrollar la enfermedad igual que un caso sensible, es decir de 10%, entonces nos estaríamos enfrentando a una epidemia de TB MDR.(2,4)

La TB MDR es causada por un cepa resistente a por lo menos Isoniacida y Rifampicina, los fármacos mas eficaces descubiertos hasta la fecha. Una forma aún mas grave es la TB XDR, definida como una TB MDR asociado a la resistencia de fluoroquinolonas y por lo menos a unos de los inyectables de segunda línea (Kanamicina, Capreomicina o Amikacina).(5,7)

Existen tres variedades principales de resistencia:

1. Resistencia natural, se presenta de forma espontanea, sin que haya estado expuesta a un bacilo resistente. Esta se da por mutaciones en el metabolismo de las células propias del bacilo para adaptarse a un medio externo. La posibilidad de aparición de resistencias frente a cada fármaco depende de la cuantía de la población bacilar.(2,35)

Se describe que en un cultivo de bacilos tuberculosos se manifiesta, por resistencia natural, un bacilo resistente a la rifampicina por cada 10^7 a 10^8 microorganismo, siendo la frecuencia de aparición diferente a otros fármacos debido a las diferentes dianas genéticas, de tal manera que la proporción de resistencia de fármacos antituberculosos es alrededor de 1 por cada 10^5 a 10^6 bacilos.(2,35) Tabla 1.

Tabla 1. Número de bacilos necesarios para una mutante resistente, Caminero 2011

Droga	N. de bacilos
Isoniacida	1×10^5 a 10^6
Rifampicina	1×10^7 a 10^8
Estreptomicina	1×10^5 a 10^6
Etambutol	1×10^5 a 10^6
Pirazinamida	1×10^2 a 10^4
Quinolonas	1×10^5 a 10^6
Resto	1×10^3 a 10^6

Sin embargo, es sumamente importante conocer el número probable de bacilos que pueden existir en los diferentes tipos de lesiones de la tuberculosis. Por lo tanto, si tenemos un paciente con una lesión pulmonar con baciloscopía positiva, se deducirá que presenta aproximadamente 10^7 a 10^9 bacilos, casi similar a la de una caverna pulmonar. Ambas son las que presentan mayor número de carga bacilar, sin embargo la posibilidad de que haya mutaciones naturales frente a dos medicamentos en forma simultánea es casi imposible, debido a que se necesita

una carga bacilar que en peso y volumen es muy difícil que pueda colonizarse en el ser humano.(2,35)

2. Resistencia secundaria o adquirida, se presenta en enfermos anteriormente mal tratados, específicamente cuando se prescribe drogas en un paciente que ya es resistente a una de ellas, o cuando se adiciona un medicamento a un esquema que no ha respondido; seleccionando a los bacilos mutantes resistente a la droga activa.(2,35)
3. Resistencia primaria; es aquella que presentan las personas que nunca antes recibieron tratamiento antituberculoso, contagiadas previamente por pacientes con resistencia secundaria, por ende presentan el mismo patrón de sensibilidad. En una persona que esta recibiendo tratamiento, el límite de tiempo para poder catalogar entre resistencia inicial de la secundaria es de 1 mes, debido a que este tiempo es insuficiente para generar resistencia por parte de la población bacilar.(2,35)

2.6 FACTORES DE RIESGO

Se han realizado muchas investigaciones acerca de los determinantes del hospedador, bacteriano, ecológico o del sistema de salud de la tuberculosis resistente, sin embargo determinar las causas principales mediante un estudio de poblaciones humanas es muy desafiante.(31)

Según los informes de la OMS, son 3 factores de riesgo mas importantes para el desarrollo de TB MDR: tratamiento previo a la tuberculosis, exposición a pacientes con TB MDR y emigración reciente de una zona con alta prevalencia de drogoresistencia. Otros estudios han demostrado que el riesgo para padecerla es muy variable, si bien es

cierto dependen de múltiples factores que se diferencian debido a cada magnitud de influencia, siendo de esta manera agrupados en orden de importancia.(2,31)

Tabla 2. Clasificación según probabilidad de tener TB MDR, Caminero 2011

I. Muy alta probabilidad
1. Pacientes que han fracasado con dos esquemas de tratamiento basados en isoniacida y rifampicina.

II. Alta probabilidad
2. Exposición a un caso de TB MDR
3. Fracasos del esquema primario

III. Intermedia a baja probabilidad
4. Fracasos de un tratamiento antituberculoso en el sector privado
5. Recaídas y abandonos recuperados
6. Contagio en instituciones con alta prevalencia de TB MDR
7. Enfermos tratados con malos programas de nacionales de tuberculosis.
8. Infección VIH.

1. Pacientes que han fracasado con dos esquemas de tratamiento basados en isoniacida y rifampicina. Anteriormente estos grupos eran catalogados como enfermos crónicos, ya con las nuevas recomendaciones de la OMS, ahora son denominados como recaídas, abandonos o fracasos, siendo considerado la ultima como aquel paciente que presenta baciloscopía o cultivo positivo al cuarto mes de tratamiento.(2,35)

Todo paciente con dos esquemas fallidos debería ser considerado y tratado como una TB MDR, ya que según la evidencia el 85% lo son. Es por ello que la previa exposición a medicamentos antituberculosos es considerado como un fuerte factor

de riesgo y deberían iniciar tratamiento con esquema de segunda línea, mientras se espera el patrón de sensibilidad.(2,31,35)

2. Exposición a un caso de TB MDR. Es el grupo de pacientes considerados como contactos; la probabilidad de que estos contactos desarrollen TB MDR es de 65% a 85%, sin embargo, estos datos varían de acuerdo al tipo de contacto, ya sea contacto habitual o esporádico. Debido a que presentan un porcentaje elevado deberían ser tratados como tal en espera del patrón de sensibilidad.(2,20,29)
3. Fracasos del esquema primario. En todo paciente que recibe esquema primario, debería tener una baciloscopía o cultivo negativo al cuarto mes, en caso contrario se cataloga como fracaso. Frente a un fracaso de tratamiento, estudios epidemiológicos mencionan que podría deberse a un cuadro de TB MDR, sin embargo dicha afirmación va a depender mucho del lugar. En el Perú, los pacientes que desarrollan fracaso al esquema primario, son TB MDR en un 80%, mientras que en Brasil es menos del 35%. Es muy importante detallar dicho punto, ya que en lugares con alta prevalencia de TB MDR se debería tratar como tal hasta esperar el patrón de sensibilidad.(2,35)
4. Fracasos de un tratamiento antituberculoso en el sector privado. Esto difiere del país, siendo el detalle más importante la supervisión o seguimiento que se le debe dar a cada paciente. El esquema antituberculoso que se utiliza en dicho sector es variable. Si se emplearon isoniacida y rifampicina, existe una alta probabilidad de que el paciente desarrolle TB MDR. Por lo tanto es importante realizar una anamnesis bacteriológica detallada.(2,35)

5. Recaídas y abandonos recuperados. Aquellos pacientes catalogados como abandono recuperado deberían presentar el mismo patrón de sensibilidad, ya que la carga bacilar que inició la enfermedad es la misma. El detalle está en los pacientes que recayeron por bacilos resistentes por lo menos a un fármaco, ya que últimamente se esta viendo muy frecuente la monorresistencia a isoniacida, es mas las recidivas en los primeros seis meses tras el tratamiento pueden tener las mismas tasas de TB MDR a las de los fallos terapéuticos.(2,34,35)
6. Contagio en instituciones con alta prevalencia de TB MDR. Son pacientes que viven en centros de atención, con pena privativa de libertad, trabajadores de salud, pueden tener mayor probabilidad por resistencia primaria.(2,35)

Además existen otros factores como: enfermos tratados con malos programas de nacionales de tuberculosis, enfermos con baciloscopia positiva al segundo mes del tratamiento inicial, vivir en áreas de alta prevalencia de TB MDR, infección VIH que en algunas zonas es un factor de riesgo para hacer resistencias. Últimamente se han estudiado otros factores tales como el sexo femenino, migración urbana, viajes frecuentes, menores de edad, alcoholismo mas tabaco, ausencia de desagüe en el hogar y presencia de cavidades en el pulmón.(20,36) Sin embargo hay factores que facilitan el riesgo de resistencia en la comunidad, y se debe principalmente a la mala implementación del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, que debería cumplir con 5 criterios de la estrategia DOTS: compromiso político del gobierno, diagnostico mediante baciloscopia, tratamiento acortado y supervisado, suministro regular de insumos y medicamentos, sistemas uniformes de registros e información.(2,34)

2.7 ESTUDIO DE CONTACTOS

Los centros de excelencia de tuberculosis tienen como finalidad la detección precoz y por consiguiente un tratamiento oportuno en aquellas personas que desarrollan la enfermedad. En países en vías de desarrollo, ya que presentan una alta incidencia de tuberculosis, tendrían un mejor resultado si se identificaran las áreas del problema. Dentro de este grupo de riesgo se encuentran los contactos de pacientes con tuberculosis, y debería ser la segunda prioridad de estudio.(2,29,37)

Para que se produzca una infección por tuberculosis, debe haber tres mecanismos: numero de partículas infectantes, el medio de transmisión y la característica propia de cada contacto.(1,2) Los mecanismo mencionados son además analizados mediante un estudio convencional de contactos, definida como conjunto de actividades que permitan establecer un seguimiento y confirmación diagnostica de la infección tuberculosa en una persona que tiene o ha tenido exposición con un caso índice diagnosticado de tuberculosis en los tres meses previos al diagnóstico.(29)

Según el tiempo se clasifica a los contactos como habitual o esporádico:

Habitual, cuando el numero de exposición al caso son varias veces a la semana, en este caso es importante identificar el numero de horas, siendo considerados como diarios a los que tienen exposición por varios días a la semana además mayor de 6 horas al día mientras los no diarios a aquellos con un mínimo de una vez por semana por mas de 6 horas.(29)

Esporádicos, aquellas personas que tuvieron contacto por una sola vez o al menos una vez por semana, pero este debe ser inferior a las 6 horas. En este caso, es importante además la identificación familiar, laboral, escolar, institucional.(29,38)

Además se puede catalogar de acuerdo a la contagiosidad del caso índice mediante niveles de prioridad, siendo contactos de alta prioridad aquellas personas con contacto estrecho o mas de 6 horas al día, niños menores de 5 años y personas con sistema inmunológico alterado; contactos de prioridad media, a aquellas con contacto diario pero menos de 6 horas al día; y baja prioridad a contactos esporádicos.(29)

Sin embargo el ministerio nacional cataloga a aquellos contactos que comparten el mismo domicilio como intradomiciliario y aquellos que no comparten el mismo domicilio como extradomiciliario, el ultimo denominado se refiere a aquellos que frecuentan el mismo espacio como vecinos, amigos, parejas, compañeros de estudio, entre otros. Los contactos intradomiciliarios, también catalogados como contactos íntimos.(5,21)

Según la distancia es importante destacar si comparten un espacio cerrado poco ventilado, si duermen en una misma cama, que tipo parentesco tienen con el caso. El riesgo de contagio es mayor cuando la cercanía es menor a medio metro de distancia con el caso de tuberculosis.(1,29)

Por otro lado, la susceptibilidad del contacto a infectarse o a desarrollar la enfermedad es imprescindible. El estado inmunológico juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Un ejemplo claro es el polimorfismo del alelo CC2-2518G, que en personas de Latinoamérica, incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad.(1)

Además otros factores propios asociados al contacto son las enfermedades como la infección por VIH, lesiones fibróticas pulmonares, neoplasias, insuficiencia hepática,

cardiaca, enfermedad renal crónica, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, y el estado nutricional.(1,20,36)

Para aumentar la eficacia del estudio convencional de contactos, se ha considerado tres grupos a estudiar: Contactos intradomiciliarios de casos con baciloscopía positivas, contactos frecuentes de enfermos con baciloscopías positivas (trabajo, escuela, entre otros) y contactos íntimos de casos con baciloscopía negativa, y contactos casuales de pacientes con baciloscopías positivas.(2,38)

Tanto los contactos intradomiciliarios de casos con baciloscopía positiva y además negativa, deberían ser seguidos en el tiempo, ya que el riesgo de infección por tuberculosis es alta, siendo la relación una de cada tres personas.(1) Si nos enfocamos en un caso de TB MDR entonces el seguimiento debería ser cada tres meses hasta que el caso termine con el tratamiento indicado de por lo menos 2 años.(5) Dicho seguimiento es avalado por un estudio sobre latencia e hipoxia de tuberculosis en la que menciona que en la tuberculosis primaria, la presencia de un granuloma hace que el bacilo se mantenga en estado latente debido al medio, esperando hasta que un factor de riesgo predisponga una enfermedad activa.(39) El periodo para que un bacilo sea viable comprende hasta 26 meses, debido a la hipoxia y a la falta de nutrientes. Este estado hace que la bacteria a medida que pasa el tiempo mueran o no sean viables.(39,40) Sin embargo se dice que en el caso que se desarrolle la enfermedad, la mitad lo presentará dentro de los 5 primeros años de haber sido infectado con el bacilo.(1)

Se ha encontrado que en países con alta incidencia de tuberculosis, el porcentaje de contactos con la enfermedad oscila entre 10 a 20% y en algunos países llega hasta

30%. Además estudios recientes han manifestado que los enfermos con cultivos positivos, aunque tengan baciloscopía negativa, también son contagiosos, y pueden ser los causantes de la quinta parte de los contactos nuevos con tuberculosis.(2) Debido a lo ultimo mencionado, es importante evaluar el momento adecuado del levantamiento del aislamiento en caso de TB MDR.(28)

2.8 CLÍNICA

La tuberculosis pulmonar o también denominada tuberculosis del adulto, se diferencia de la primoinfección por su ubicación frecuentemente en las partes altas y dorsales, y tienden a progresar por vía broncogena, manifestando infiltraciones de gran extensión, evidenciándose en la radiografía de tórax, además de expresar una variedad de síntomas sistémicos y respiratorios, que son inespecíficos.(2)

Los síntomas sistémicos, se presentan en forma variable, pero tienden a ser los primeros en aparecer en respuesta a las tuberculoproteínas del bacilo. Los síntomas simulan a un paciente deprimido tal como astenia, fatigabilidad, hiporexia, malestar general, sudoración nocturna, sensación febril. Posteriormente aparecen síntomas más significativos como la fiebre, manifestados como febrícula intermitente, la pérdida de peso y la anorexia que empeoran a medida que la enfermedad avanza. Algunas de estas manifestaciones como la pérdida de peso, malestar general y la fiebre, son mediadas por citocinas, en especial el TNF- α .(7,35)

La clínica manifestada previamente se puede presentar en diversas enfermedades, sin embargo, debido a que más del 80% de la presentación de la TB es a nivel pulmonar, se considera que los síntomas respiratorios es más importante y nos orienta mucho mejor al diagnóstico.(35)

El principal síntoma respiratorio por ende la causa mas importante de transmisión es la tos, que en su forma evolutiva temprana es seca, no productiva, y posteriormente cuando se produce la inflamación y la necrosis tisular se da una expectoración mucoside. La presentación de la tos con expectoración es casi siempre, es por ello que se atribuye como un sintomático respiratorio aquel que los presenta por mas de 15 días.(41)

Cuando la tos se vuelve productiva, la primera secreción es mucosa, posteriormente purulenta, que en algunos casos se muestran con rasgos de sangre que a pesar que puedan encontrarse en otras enfermedades, es un signo de importancia que orienta al diagnostico. Esta presentación se da en 30% de los casos, siendo la preocupación del paciente y el motivo de consulta.(2,33)

La hemoptisis puede ser un síntoma de presentación crónica o de la tuberculosis resistente, su presentación no es necesariamente sinónimo de enfermedad activa. La hemoptisis puede ser consecuencia de una bronquiectasia tuberculosa residual, la ruptura de un vaso sanguíneo dilatado o aneurisma de Rasmussen o una infección bacteriana o micótica.(2,35)

El dolor torácico generalmente es infrecuente, pero cuando existe es debido al compromiso parenquimal y cuando compromete la pleura. En caso de presentar un dolor sordo, en general se le atribuye a la tos ya que es duradera y persistente. Asimismo la disnea se manifiesta en fases avanzadas de la enfermedad, cuando hay destrucción pulmonar o una bronconeumonía tuberculosa.(2,33)

2.9 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la tuberculosis depende de una variedad de pruebas, una mas beneficiosa que la otra por la sensibilidad y especificidad que presenta. El problema con respecto a lo mencionado radica en que las pruebas muy sensibles tienen problemas de especificidad, mientras que las específicas, problemas de sensibilidad.(2)

Los signos y síntomas juntamente con la radiografía de tórax son muy sensibles, mientras que las pruebas microbiológicas son mas específicas, es decir que se plantea la sospecha de tuberculosis por el cuadro clínico, sin embargo la confirmación se basa fundamentalmente en evidenciar la presencia de *M. Tuberculosis* mediante la microbiología.(2)

Según la OMS y el Ministerio de Salud (MINSA) el diagnóstico se realiza mediante la microbiología, radiología, examen histopatológico y la reacción de tuberculina.(5)

2.9.1 Diagnóstico microbiológico

Se realiza por medio de las pruebas convencionales, basadas en cuatro fases: la tinción de la muestra para visión directa mediante el microscopio (baciloscopía), el cultivo, identificación de la especie de las micobacterias, y el patrón de sensibilidad a los fármacos. El método mas fidedigno para el diagnóstico de la tuberculosis es la demostración del bacilo mediante el cultivo, no obstante, en países con alta prevalencia, el estudio por baciloscopía (hallazgo de BAAR mediante examen directo) permite confirmar el diagnóstico con alta especificidad.(2,42)

La baciloscopía es la técnica de elección, aporta la confirmación del diagnóstico, la técnica mas indicada es por el frotis teñidos con Ziehl-Neelsen. Una baciloscopía

positiva es manifestada en cruces (+) de acuerdo a la carga bacilar que presenta cada paciente.(5)

Resultados del examen microscópico	Informe de resultados de baciloscopía
No se observan bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en 100 campos observados	Negativo (-)
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados (paucibacilar)*	Número exacto de bacilos en 100 campos
Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados (10-99 bacilos en 100 campos)	Positivo (+)
De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados	Positivo (++)
Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados.	Positivo (+++)

* Si se observa de 1 a 9 BAAR en 100 campos microscópicos, leer otros 100 campos microscópicos. Si persiste el resultado se anotará el hallazgo en el registro y la muestra se enviará para cultivo.

Figura 1. Informe de baciloscopía, NTS 2013

El problema es la variabilidad de la sensibilidad, siendo la TB de reciente comienzo o extensión mínima mas baja, debido a que la carga bacilar mínima a detectar es de 5000 a 10000 por ml de muestra.(2) Es por ello que se recurre al cultivo, ya que permiten un diagnóstico mas certero y además permite el seguimiento y asegura la curación del paciente.(43)

2.9.2 Diagnóstico radiológico

Es la evaluación radiológica primaria de la tuberculosis pulmonar, ya que es el método más sensible para el diagnóstico. Esto explica que generalmente un resultado bacteriológico positivo muestra en la radiografía del paciente sombras pulmonares patológicas.(42)

No existe una lesión patognomónica, presentando pequeñas opacidades, nódulos o a menudo cavitaciones, en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores que se presenta aproximadamente en la mitad de todos los pacientes. La consolidación irregular y mal definida en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y en el segmento superior del lóbulo inferior también se observa comúnmente. En el seguimiento, el mejor indicador de enfermedad inactiva es la radiografía de tórax y el cultivo de esputo.(2,42)

2.9.3 Reacción a la tuberculina

La prueba de la tuberculina es el método de diagnóstico de tuberculosis latente en personas sin enfermedad activa. Se considera un resultado positivo si la induración es 10 mm o más para la población en general. En aquellos pacientes con inmunodeficiencias (VIH, desnutridos, corticoterapia prolongada, tratamiento antineoplásico, entre otros), este valor es de 5 mm o más.(5)

El diagnóstico de las resistencias a medicamentos antituberculosis se da por medio de pruebas rápidas y convencionales.(5)

2.9.4 Patrón de Sensibilidad: Pruebas rápidas

1. Prueba MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility). La prueba está indicada para la detección de resistencia a isoniacida y rifampicina en pacientes

con TB pulmonar frotis positivo o negativo.(5,35)

2. Prueba Nitrato Reductasa (Griess). Los resultados se obtienen entre 14 a 28 días desde el inicio de la prueba. La prueba está indicada para la detección de resistencia a isoniacida y rifampicina en pacientes con TB pulmonar frotis positivo.(5,35)
3. Sistema automatizado en medio líquido MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube). Es una prueba fenotípica de diagnóstico de tuberculosis y de sensibilidad a medicamentos de primera línea (isoniacida, rifampicina, estreptomycin, etambutol y pirazinamida). El resultado se obtiene entre 4 a 12 días desde que el cultivo es informado como positivo.(5,35)
4. Prueba molecular de sondas de ADN. Es una prueba molecular, tanto de manera directa como indirecta, que detecta mutaciones asociadas a la resistencia a isoniacida y rifampicina, a partir de una muestra de esputo con baciloscopía positiva o cultivos de micobacterias positivos, Los resultados están disponibles en 72 horas desde la recepción de la muestra en el laboratorio.(5,35)

2.9.5 Patrón de Sensibilidad: Pruebas convencionales a medicamentos de primera y segunda línea

1. Método de las proporciones en agar en placa (APP) para medicamentos de primera y segunda línea. Están indicados en paciente con PS rápida o convencional de primera línea que indique resistencia a isoniacida, a rifampicina o a ambos medicamentos, o aquellos con TB resistente en tratamiento con medicamentos de segunda línea y con inadecuada evolución clínica y bacteriológica.(5,35)

2. Método de proporciones indirecto en medio Löwenstein-Jensen para medicamentos de primera línea. Está indicada a partir de cultivos de micobacterias positivas de casos de TB extrapulmonar y en los casos de TB pulmonar frotis negativo cultivo positivo, donde no se disponga de la prueba MODS o la prueba molecular a partir del cultivo por sondas de ADN.(5,35)

2.10 TRATAMIENTO

Según la OMS y el MINSA, toda persona con diagnóstico de tuberculosis debe ser tratada de manera integral. Al disponer de este tipo de casos nos encontramos con dos tipos de pacientes con un pronóstico y manejo que difieren entre sí. Pacientes nuevos, en los que se debe suponer que presentan sensibilidad a los fármacos o pacientes antes tratados, en la que hay una probabilidad que de encontrar cepas resistente, ya sea por recaídas o abandonos, fracasos de tratamiento o resistencia secundaria.(2,5,7)

Existen tres propiedades básicas de los fármacos tuberculosos: la capacidad bactericida, bacteriostática y la de prevenir resistencias. La isoniacida (H) y la rifampicina (R) son potentes fármacos bactericidas, juntamente con pirazinamida (Z) y estreptomycin (S) en menor grado; el etambutol (E) tiene capacidad bacteriostática que se asocia a los otros fármacos para evitar resistencias.(2,44)

El esquema de tratamiento consta de una fase inicial y una fase de continuación. Para indicar un esquema se coloca un número antes de cada fase como señal de la duración en meses, seguidamente de un número suscrito después de cada abreviación de un fármaco en caso que se indique un tratamiento intermitente.(5)

En algunos casos especiales mencionados en la figura 3, se inicia la terapia preventiva con isoniacida indicados por el médico, pero dicha terapia no está indicada en casos de TB MDR, que recibieron tratamiento anteriormente o en casos de reacción adversa a medicamentos.(5)

Menores de 5 años que son contactos de caso índice con TB pulmonar, independientemente del resultado del frotis de esputo del caso índice y del resultado del PPD del menor.
Personas entre 5 y 19 años con PPD igual o mayor a 10 mm y que son contactos de caso índice con TB pulmonar.
Personas con diagnóstico de infección por VIH independiente del resultado del PPD.
Conversión reciente (menos de 2 años) del PPD en trabajadores de salud y en personas que atienden a poblaciones privadas de libertad.

Figura 3. Indicación de terapia preventiva con isoniacida. NTS 2013

Es por ello que frente a este tipo de casos debemos tener en cuenta ciertos factores ya mencionados en la figura 4; En caso que algún contacto tenga uno de esos factores entonces debería iniciar el esquema de tratamiento para TB sensible, mientras se envía el proceso de patrón de sensibilidad rápida. En caso que el patrón de sensibilidad muestre resistencia entonces debe modificarse el esquema dentro de 30 días calendario.(5)

1.	Fracaso a esquema con medicamentos de primera línea.
2.	Contacto de caso confirmado de TB resistente.
3.	Recaída dentro de los siguientes 6 meses de haber sido dado de alta de un esquema con medicamentos de primera línea.
4.	Recaída luego de haber sido dado de alta con medicamentos de segunda línea.
5.	Personas privadas de su libertad (PPL) y residentes de albergues, comunidades terapéuticas, entre otros.
6.	Antecedente de tratamientos múltiples (más de dos episodios previos de TB).
7.	Antecedente de irregularidad al tratamiento, abandono o terapia no supervisada.
8.	Contacto con persona que falleció por TB.
9.	Comorbilidades: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, tratamiento inmunosupresor, otros y coinfección con VIH.
10.	Trabajadores y estudiantes de la salud.

Figura 4. Principales factores de riesgo para TB MDR, NTS 2013

El esquema para las formas resistentes varían por tiempo mas prolongado y la cantidad agregada de fármacos, que son clasificados en 5 grupos.(5)

Debido a las diferencias entre cada paciente con cepas resistente es necesario tener en cuenta factores que influirán en uso de cada esquema: patrón de resistencia, asociar por lo menos cuatro fármacos nunca antes utilizados, tratamiento en dos fases y supervisión del esquema.(7,44)

Grupo	Medicamentos
Grupo 1: Agentes de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z), rifabutina (Rfb), estreptomina (S).
Grupo 2: Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm).
Grupo 3: Fluoroquinolonas	levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx)
Grupo 4: Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-amino salicílico (PAS)
Grupo 5: Agentes con evidencia limitada	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulánico(Amx/Clv), meropenem (Mpm), imipenem/cilastatina (Ipm/Cln), dosis altas de isoniacida, claritromicina (Clr), tioridazina (Tio)

Figura 5. Medicamentos de segunda línea, NTS 2013

Los esquemas de tratamiento para tuberculosis resistente son de tres tipos: estandarizado, empírico e individualizado:

2.10.1 Esquema estandarizado

En el paciente con factores de riesgo para TB MDR y en quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una PS rápida o convencional para iniciar tratamiento.(5,35)

2.10.2 Esquema empírico

En el paciente con diagnóstico de TB resistente según PS rápida; paciente con diagnóstico de TB resistente según prueba convencional sólo a medicamentos de primera línea; paciente que es contacto domiciliario de un caso de TB resistente y en quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una prueba

rápida o convencional para iniciar tratamiento. En este caso en el esquema se basa en el tratamiento del caso índice.(5,35)

2.10.3 Esquema individualizado

En el paciente con diagnóstico de TB resistente con resultados de una prueba convencional para medicamentos de primera y segunda línea.(5,35)

3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Sintomático respiratorio: Toda persona que presenta tos y expectoración por 15 días o más.(7)

Tuberculosis latente: Es el estado en la que permanece una persona infectada por M. tuberculosis, y el único signo de infección que muestra es una reacción positiva una vez realizada la prueba de tuberculina o PPD, sin presentar evidencia de enfermedad de tuberculosis activa.(5)

Caso de tuberculosis pulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica.(5)

Caso de TB pansensible: Caso en el que por pruebas de sensibilidad convencional se demuestra sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea.(5)

Caso de TB multidrogorresistente: Caso que muestra resistencia por lo menos a isoniazida y Rifampicina por pruebas convencionales.(7)

Caso antes tratado: Son pacientes diagnosticados de tuberculosis y tienen antecedentes de haber recibido tratamiento. Sin embargo presentaron una recaída después de ser dados de alta; en el caso de ser abandono recuperado, el paciente no acudió a recibir tratamiento pero, fue captado nuevamente. Así mismo, los pacientes

que fracasaron con el esquema de medicamentos de primera o segunda línea e ingresaron a un nuevo tratamiento.(5)

Caso índice: Es la primera persona que tiene el diagnóstico de tuberculosis en un domicilio.(5)

Contacto: Persona que tiene o ha tenido una exposición compartiendo un espacio en común con un caso índice en su etapa infecciosa.(29,45)

Contacto intradomiciliario: Personas que comparten el mismo domicilio o espacio con el caso índice con tuberculosis.(5)

Contacto censado: Contacto que está registrado en la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos del caso índice con tuberculosis.(5)

Contacto examinado: Contacto que ha sido registrado en la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos y, además se realizó procedimientos para descartar tuberculosis como, examen físico, rayos x, PPD, y en el caso de sintomáticos respiratorios se realizaron baciloscopia y cultivos de esputo.(5)

Contacto controlado: Contacto que ha cumplido con todos los controles programados; para los casos de TB sensible se consideran 3, en los casos de TB resistente 6.(5)

Patrón de sensibilidad: Prueba para detectar cepas resistentes en casos de tuberculosis.(5)

Capítulo III

Materiales y Métodos

1. DISEÑO DE ESTUDIO

Enfoque cuantitativo, Diseño no experimental, Corte transversal, Tipo comparativo.

2. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 HIPÓTESIS ALTERNA

Existe diferencia en el patrón de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario.

2.2 HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia en el patrón de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario.

3. LUGAR DE EJECUCIÓN

El presente estudio se desarrolló en el Hospital de Huaycan, que se encuentra ubicado en Av. J.C. Mariátegui S/N Zona "B" Huaycan – Ate. Huaycan presenta una población cautiva. Dentro de la priorización de establecimientos de salud en Lima Este, Huaycan se encuentra dentro de los 3 primeros establecimientos con mayores casos de Tuberculosis según DIRIS.

4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población estuvo conformada por 169 pacientes con diagnóstico de TB MDR atendidos en el hospital de Huaycan de Enero 2010 a Junio 2018.

5. MUESTRA

La muestra total fue 103 pacientes, de los cuales se dividieron en 76 casos índice y 27 contactos intradomiciliarios.

6. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 6.1.1 Personas diagnosticadas de TB MDR (Microscopia directa o cultivo y prueba de sensibilidad), registrados en el Centro de Excelencia de Tuberculosis en el hospital de Huaycan.
- 6.1.2 Contacto intradomiciliario con diagnóstico de TB MDR del caso índice.
- 6.1.3 Caso índice y contacto intradomiciliario que cuenten con el patrón de sensibilidad a drogas de primera línea de tuberculosis.

6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 6.2.1 Personas con TB MDR diagnosticadas solo con prueba rápida de G-Type.
- 6.2.2 Personas con diagnóstico de TB MDR extrapulmonar.
- 6.2.3 Contactos con diagnóstico de TB MDR con datos incompletos para el estudio.

7. VARIABLES: Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala
Patrón de sensibilidad	Prueba para detectar cepas resistentes	Prueba para detectar cepas resistentes de los casos índice y sus contactos intradomiciliarios	Resistencia Sensibilidad	Isoniacida Rifampicina Estreptomycina Etambutol Pirazinamida Kanamicina Levofloxacino Etionamida Cicloserina Capreomicina PAS	0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo 0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo 0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo 0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo 0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo 0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo 0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo 0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo 0 Sensible 1 Resistente 2 No se le hizo

			<p>Contactos</p> <p>Parentesco</p> <p>Tiempo de exposición</p> <p>Nivel de prioridad</p> <p>Pruebas rápidas</p> <p>Factores sociodemográficos</p>	<p>Contactos Multidrogoresistente</p> <p>Padres, hermanos, pareja Abuelos, tíos, primos</p> <p>Diario, >6h 1 vez semana, >6h</p> <p>Estrecha, Niños < 5 años ó >6h/día Contacto diario <6 h/día Contactos esporádicos</p> <p>AGAR G-Type Ambos</p> <p>Edad</p>	<p>2 No se le hizo</p> <p>0= Contacto censado 1= Contacto controlado 2= Contacto examinado</p> <p>Directo Indirecto</p> <p>Habitual Esporádico</p> <p>Alta Media Baja</p> <p>AGAR= 1 G-Type= 2 Ambos= 3</p> <p>Niño= 0-11 años Adolescente = 12-17 años Joven= 18-29 años Adulto= 30-59 años Adulto mayor= >60 años</p>
--	--	--	---	---	--

				Sexo	Masculino= 0 Femenino= 1	
			Factores clínicos	Neoplasia maligna	0 No 1 Si	
				Insuficiencia hepática	0 No 1 Si	
				Insuficiencia cardiaca	0 No 1 Si	
				Enfermedad cerebrovascular	0 No 1 Si	
				Enfermedad renal crónica	0 No 1 Si	
				Terapia de reemplazo renal	0 No 1 Si	
				Diabetes mellitus	0 No 1 Si	
				Asma/EPOC	0 No 1 Si	
				EPID/FPI	0 No 1 Si	
				Infección por VIH	0 No 1 Si	
				Tabaquismo	Consumo de tabaco	Si= 1 No= 0
				Alcoholismo	consumo de alcohol	Si= 1 No= 0
				IMC	Desnutrición 18.5 Normal 18.5 – 24.9 Sobrepeso 25–29.9 Obesidad >= 30	Desnutrición = 18.5 Normal = 18.5 – 24.9 Sobrepeso = 25–29.9 Obesidad = >= 30

8. PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos se envió una solicitud al director y a la Unidad de Apoyo a la docencia e Investigación del hospital Huaycan; solicitud que fue facilitada por la escuela de Medicina Humana de la Universidad Peruana Unión. Teniendo como finalidad acceder a las historias clínicas ubicados en archivos y en el centro de excelencia de tuberculosis de dicho hospital. Posteriormente se realizó una presentación oficial frente a la directiva del comité de investigación del hospital quienes aprobaron la realización del proyecto de tesis.

Posteriormente, se extrajo una relación de todos los pacientes con diagnóstico de TB MDR registrados en el Centro de Excelencia de tuberculosis del hospital de Huaycan desde Enero 2010 a Junio 2018; registrando sus nombres y apellidos juntamente con el número de historias clínicas, para seguidamente buscarlos en archivos.

Para el análisis retrospectivo de los datos obtenidos durante este período, se definió al caso índice como el primer caso en comenzar un tratamiento individualizado de TB MDR dentro de un domicilio en Enero del 2010 a Junio de 2018. Se realizó un muestreo no probabilístico para la selección de los contactos intradomiciliarios que viven con el caso índice en la fecha en que se inició el tratamiento individualizado de TB MDR.

Con la relación ya mencionada se revisaron las historias clínicas en archivos del hospital, así mismo se registró la información mediante un ID que corresponde al nombre y apellido de cada persona. Se registraron los datos sociodemográficos, datos clínicos, fecha de inicio de tratamiento y baciloscopía en la ficha de casos y contactos. Además se registró el seguimiento a todos los casos índices y sus

contactos intradomiciliarios en la ficha 11.3; el patrón de sensibilidad del caso y contacto con TB MDR se registró en el anexo 11.4.

Con los datos recolectados se identificó el número de contactos intradomiciliarios con TB MDR de los casos índice. Asimismo se identificó el patrón de sensibilidad del caso índice y de sus contactos con TB MDR. Como un dato importante para estudios futuros se realizó una comparación entre el caso índice y el contacto con diagnóstico de TB MDR, para evidenciar si el caso índice es el que contagió al contacto y éste no se contagió por otro medio.

El estudio por cada paciente fue 4 años después de que éste haya comenzado el tratamiento para TB MDR.

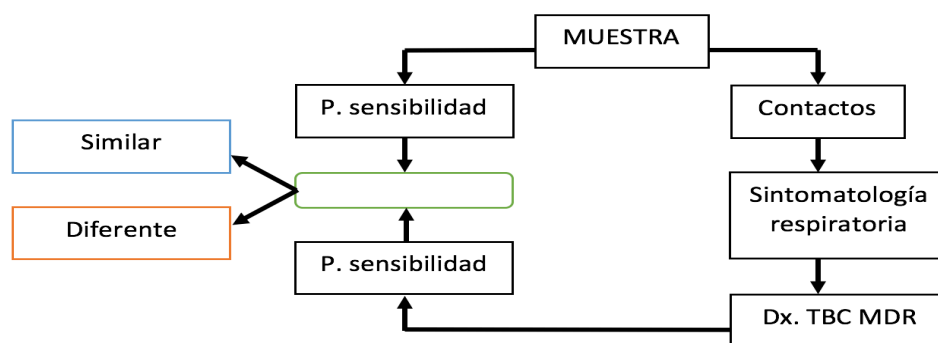


Figura 6. Esquema del proceso, elaboración propia 2019

El protocolo de estudio fue aprobado por la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del hospital de Huaycan, siendo los principios fundamentales justicia, beneficencia, respeto a la dignidad e intimidad del paciente manteniendo el carácter confidencial de los datos. Como dato confidencial se borrará toda la base de información obtenida de las historias clínicas, dos años después de la presentación de la tesis.

9. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Luego de revisar las historias clínicas, se seleccionaron los datos generales que se encontraban en la tarjeta verde (caso con TB MDR), el patrón de sensibilidad, hoja de información de la asistencia social. Dicha información se recolectó en una ficha adaptada por el investigador de una tesis y la Norma Técnica de Salud 2013.

La información fue analizada y procesada por el programa estadístico SPSS, y se realizó un análisis estadístico descriptivo comparativo y la aplicación de la prueba estadística U de Mann Whitney en contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR, que permitió determinar el grado de semejanza del patrón de sensibilidad.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Beneficencia: El beneficio ético de este trabajo de investigación fue buscar el bien de los contactos de pacientes con diagnóstico TB MDR, y reducir al mínimo el riesgo de hacer la enfermedad en un futuro.

Principio de respeto a la persona: El respeto por la persona, abarca la totalidad de su ser, es decir no se causó daño, y se respetó la integridad de la persona. Así mismo, la intimidad de la persona, ya que los datos obtenidos no serán revelados ni mostrados.

Justicia: Todas las unidades de estudio, que cumplieron con los criterios de inclusión fueron parte de la muestra en el trabajo de investigación.

Veracidad: La información acerca del estudio está descrita en los resultados, se incluyó objetivos, recolección de datos e instrumentos que se utilizó, con los sujetos del trabajo de investigación.

Capítulo IV

Resultados y discusión

Análisis descriptivo

1. RESULTADOS

Tabla 3. Características sociodemográficos de los casos índice con TB MDR en el hospital de Huaycan

Factores sociodemográficos	Escala	n=76	%
Ocupación	Desocupado	23	30,3
	Estudiante	18	23,7
	Ama de casa	9	11,8
	Chofer	4	5,3
	Otros	22	28,9
Grado de instrucción	Primaria	3	3,9
	Secundaria	46	60,5
	Técnico	5	6,6
	Universitario	21	27,6
	Ninguno	1	1,3
Estado civil	Soltero	34	44,7
	Casado	10	13,2
	Conviviente	28	36,8
	Divorciado o separado	1	1,3
	Viudo	3	3,9
Edad	0-11 años	1	1,3
	12-17 años	2	2,6
	18-29 años	41	53,9

	30-59 años	27	35,5
	Mayor a 60 años	5	6,6
Genero	Masculino	49	64,5
	Femenino	27	35,5

En la tabla 3 se observa que el 64,5% de los pacientes con TB MDR fueron de sexo masculino, el 53,8% tuvieron una edad entre 18 y 29 años, el 44,7% fueron solteros, el 60,5% indicaron un grado de instrucción de secundaria, y el 30,3% no presentaban un trabajo.

Tabla 4. Características sociodemográficos de los contactos con TB MDR en el Hospital de Huaycan

Factores sociodemográficos	Escala	n=27	%
Ocupación	Desocupado	5	18,5
	Estudiante	12	44,4
	Ama de casa	6	22,2
	Chofer	0	0
	Otros	4	14,8
Grado de instrucción	Primaria	2	7,4
	Secundaria	14	51,9
	Técnico	5	18,5
	Universitario	6	22,2
	Ninguno	0	0
Estado civil	Soltero	20	74,1
	Casado	2	7,4
	Conviviente	4	14,8
	Divorciado o separado	0	0
	Viudo	1	3,7
Edad	0-11 años	0	0
	12-17 años	3	11,1
	18-29 años	20	74,1
	30-59 años	3	11,1
	Mayor a 60 años	1	3,7

Genero	Masculino	12	44,4
	Femenino	15	55,6

En la tabla 4 se observa que el 55,6% de los contactos con TB MDR fueron de sexo femenino, el 74,1% tuvieron una edad entre 18 y 29 años, el 74,1% fueron solteros, el 51,9% indicaron un grado de instrucción de secundaria, y el 44,4% manifestaron ser estudiantes.

Tabla 5. Características clínicas de los casos índice con TB MDR en el Hospital de Huaycan

Factores clínicos	Escala	n	%
Tiempo de enfermedad	Md ± DS	17,1 ± 7,1	
Antecedente de tuberculosis	Si	8	10,5
	No	68	89,5
Abandono de tratamiento	Si	20	26,3
	No	56	73,7
Contacto TBC-MDR	Si	23	30,3
	No	53	69,7
Baciloscopía	Negativo	9	11,8
	+	33	43,4
	++	25	32,9
	+++	9	11,8
Hacinamiento	Si	10	13,2
	No	66	86,8
Neoplasia	Si	0	0
	No	76	100
Insuficiencia hepática	Si	0	0
	No	76	100
Insuficiencia cardiaca	Si	1	1,3
	No	75	98,7
Enfermedad cerebrovascular	Si	0	0
	No	76	100
Enfermedad Renal Crónica	Si	0	0
	No	76	100
Diabetes Mellitus	Si	3	3,9
	No	73	96,1
Asma/EPOC	Si	0	0
	No	76	100
EPID	Si	0	0
	No	76	100
VIH	Si	1	1,3

	No	75	98,7
Tabaquismo	Si	5	6,6
	No	71	93,4
Alcoholismo	Si	7	9,2
	No	69	90,8
IMC	Desnutrición	6	7,9
	Normal	58	76,3
	Sobrepeso	9	11,8
	Obesidad	3	3,9

En la tabla 5 se observa que el tiempo de enfermedad de los pacientes con TB MDR osciló entre los 10 y 24 meses, el 89,5% no tuvieron antecedentes de tuberculosis y el 73,7% no abandonaron el tratamiento. De igual manera, el 69,7% aseguraron no haber tenido contacto con TB MDR, el 43,4% indicaron haber tenido una + en la prueba de baciloscopia y el 86,8% refirieron no vivir en hacinamiento.

En torno, a los antecedentes patológicos, la mayoría señaló no padecer enfermedades como neoplasias, insuficiencia hepática y cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, diabetes, ASMA/EPOC, EPID, VIH, tabaquismo y alcoholismo. Asimismo, el 76,3% presentaron un IMC normal, el 11,8% en sobrepeso, el 7,9% en desnutrición y solo el 3,9% en obesidad.

Tabla 6. Características clínicas de los contactos con TB MDR en el Hospital de Huaycan

Factores clínicos	Escala	n	%
Prueba rápida	AGAR	13	48,1
	Genotype	0	0
	Ambos	14	51,9
Tiempo de exposición	Diario 6 h	23	85,2
	1 día/semana de 6 h	4	14,8
Nivel de prioridad del contacto	Alta	26	96,3
	Media	1	3,7
	Baja	0	0
Parentesco de contacto	Directo	24	88,9
	Indirecto	3	11,1
Baciloscopía	Negativo	7	25,9
	+	10	37,0
	++	4	14,8
	+++	6	22,2
Hacinamiento	Si	23	85,2
	No	4	14,8
Neoplasia	Si	0	0
	No	76	100
Insuficiencia hepática	Si	0	0
	No	76	100
Insuficiencia cardiaca	Si	0	0
	No	76	100
Enfermedad cerebrovascular	Si	0	0
	No	76	100
Enfermedad Renal Crónica	Si	0	0
	No	76	100
Diabetes Mellitus	Si	0	0
	No	76	100
Asma/EPOC	Si	0	0
	No	76	100
EPID	Si	0	0
	No	76	100
VIH	Si	1	3,7
	No	26	96,3
Tabaquismo	Si	3	11,1
	No	24	88,9

Alcoholismo	Si	2	7,4
	No	25	92,6
IMC	Desnutrición	6	22,2
	Normal	15	55,6
	Sobrepeso	6	22,2
	Obesidad	0	0
Seguimiento	Censado	8	29,6
	Examinado	19	70,4
	Controlado	0	0

En la tabla 6 se observa que el 51,9% de los contactos con TB MDR emplearon las pruebas Genotype y AGAR como pruebas para la detección de la enfermedad, el 85,2% tuvieron una exposición diaria de alrededor de 6 h, el 96,3% presentaron un alto nivel de prioridad del contacto y el 88,9% indicaron un parentesco directo. De igual manera, el 37% manifestaron haber tenido una + en la prueba de baciloscopia y el 85,2% refirieron vivir en hacinamiento.

En torno, a los antecedentes patológicos, la mayoría señaló no padecer enfermedades como neoplasias, insuficiencia hepática y cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, diabetes, asma/EPOC, EPID, VIH, tabaquismo y alcoholismo. Asimismo, el 55,6% presentaron un IMC normal, el 22,2% en sobrepeso y el 22,2% en desnutrición.

Por último, se determinó que el 70,4% tuvieron un seguimiento de “examinado”, que, de acuerdo a la guía técnica del MINSA, significa que es un contacto estudiado mediante alguno de los siguientes procedimientos para descartar tuberculosis: examen clínico, rayos X, prueba de tuberculina (PPD), y si es sintomático respiratorio: baciloscopías y cultivos de esputo. De igual forma, el 29,6% fueron solo “censados”, en decir, es solo un contacto registrado en la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos.

Tabla 7. Patrón de sensibilidad de los casos índice con TB MDR en el Hospital de Huaycan

	Resistente		Sensible		Otros	
	n	%	n	%	n	%
Rifampicina (R)	76	100	0	0	0	0
Isoniacida (H)	76	100	0	0	0	0
Estreptomicina (S)	28	36,8	44	57,9	4	5,3
Etambutol (E)	24	31,6	46	60,5	6	7,9
Pirazinamida (Z)	7	9,2	7	9,2	62	81,6
Kanamicina (Km)	13	17,1	49	64,5	14	18,4
Levofloxacino (Lfx)	36	47,4	2	2,6	38	50,0
Etionamida (Eth)	25	32,9	36	47,4	15	19,7
Cicloserina (Cs)	2	2,6	58	76,3	16	21,1
Capreomicina (Cm)	13	17,1	47	61,8	16	21,1
Ácido p-aminosalicílico (PAS)	0	0	60	78,9	16	21,1

En la tabla 7 se observa el patrón de sensibilidad de los pacientes diagnosticados con TB MDR, en cual se evidencia que más de la mitad de los indicados presentaron sensibilidad a la Estreptomicina (57,9%), Etambutol (60,5%), Kanamicina (64,5%), Etionamida (47,4%), Capreomicina (61,8%) y PAS (78,9%). Por otro lado, el 100% demostró ser resistente a la Isoniacida y la Rifampicina.

Tabla 8. Patrón de sensibilidad de los contactos con TB MDR en el Hospital de Huaycan

	Resistente		Sensible		Otros	
	n	%	n	%	n	%
Rifampicina (R)	27	100,0	0	0	0	0
Isoniacida (H)	27	100,0	0	0	0	0
Estreptomicina (S)	6	22,2	21	77,8	0	0
Etambutol (E)	9	33,3	18	66,7	0	0
Pirazinamida (Z)	2	7,4	2	7,4	23	85,2
Kanamicina (Km)	3	11,1	19	70,4	5	18,5
Levofloxacino (Lfx)	0	0	13	48,1	14	51,9
Etionamida (Eth)	10	37,0	13	48,1	4	14,8
Cicloserina (Cs)	0	0	25	92,6	2	7,4
Capreomicina (Cm)	4	14,8	19	70,4	4	14,8
Ácido p-aminosalicílico (PAS)	1	3,7	22	81,5	4	14,8

En la tabla 8 se observa el patrón de sensibilidad de los contactos diagnosticados con TB MDR, en cual se evidencia que más de la mitad de los indicados presentaron sensibilidad a la Estreptomicina (77,8%), Etambutol (66,7%), Kanamicina (70,4%), Etionamida (48,1%), Cicloserina (92,6%), Capreomicina (70,4%) y PAS (81,5%). Por otro lado, el 100% demostró ser resistente a la Isoniacida y la Rifampicina.

Análisis inferencial

Hipótesis general

Ho: No existe diferencia en la prueba de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario.

Ha: Existe diferencia en la prueba de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario.

Reglas de decisión

Si Valor $p > 0.05$, se acepta la Hipótesis nula (Ho)

Si valor $p < 0.05$, se rechaza la Hipótesis nula (Ho), y se acepta la Ha.

Tabla 9. Prueba de Hipótesis

	R	H	S	E	Z	Km	Lfx	Eth	Cs	Cm	PAS
U	1026,000	1026,000	810,000	936,000	989,000	977,000	1020,000	993,000	861,000	932,500	992,000
Z	,000	,000	1,919	-,791	-,420	-,438	-,051	-,269	1,802	-,823	-,365
Sig.	1,000	1,000	,055	,429	,675	,661	,959	,788	,072	,410	,715

En la tabla 7 se observa que, a partir de la prueba estadística U de Mann Whitney, se halló un p-valor $> 0,05$ para los fármacos antituberculoso empleados en el tratamiento de la TB MDR. Por lo tanto, rechazamos la hipótesis alterna y aceptamos la nula, demostrando que no existe diferencia entre la prueba de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario de pacientes con TB MDR en el Hospital de Huaycán. Lo que indica que el caso índice y el contacto se

asemejan entre si, por lo que puede deducirse que el contacto con TB MDR se infectó por el caso índice.

2. DISCUSIÓN

Los resultados en cuanto al grado de semejanza entre el caso índice y el contacto intradomiciliario con TB MDR mediante el patrón de sensibilidad en el periodo 2010 a 2018 en el Hospital de Huaycan, se encontró que no existe diferencia significativa del patrón de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario de pacientes con TB MDR en el Hospital de Huaycán con un p-valor $> 0,05$ (ver Tabla 7). Resultados similares encontró Parr (14) en el que casi el 90% de los contactos tenían aislamientos resistentes tanto a la Isoniacida como a la rifampicina, además el patrón de sensibilidad entre el caso índice y el contacto era similares en su totalidad, sin embargo el 41.4 % presentaban alta semejanza del patrón de sensibilidad entre el caso índice y su contacto. Por otro lado Grandjean (16) realizó una investigación con 213 casos índice con TB MDR, siendo 1055 los contactos de dichos casos índice, de los cuales solo 35 [3.3%, IC 95% (2.3% –4.6%)] contactos presentaban TB MDR, lo que equivale a una incidencia de 2,456 por cada 100.000 personas / año de contacto seguido. Además de ello Becerra (9), en un estudio de cohortes menciona que de los 129 contactos intradomiciliarios con TB MDR, 77 [(59.7%, IC (51.1% – 67.8%)] tuvieron resultados de pruebas de susceptibilidad farmacológica coincidentes (con etambutol y estreptomina) con sus respectivos casos índice. Un metaanálisis (15) menciona que se realizó el patrón de sensibilidad en los casos con TB MDR en 17 estudios, de los cuales 1 de estos estudios, solo se informaron contactos con patrones de resistencia a los fármacos y genotipos concordantes con sus casos de origen. De los 16 estudios restantes, 15 informaron que más del 50% de los casos secundarios con resultados del patrón de

sensibilidad eran tuberculosis resistente a los medicamentos, y 14 informaron que más del 50% de los casos secundarios con resultados del patrón de sensibilidad tenían categorías de resistencia a los medicamentos que concordaban con el caso índice. En 7 de los 8 estudios que informaron resultados de genotipado para casos secundarios, al menos el 75% de los casos secundarios analizados tenían cepas cuyos genotipos concordaban con los del caso fuente. Sin embargo Cohen (45) muestra en sus resultados que el 4% de los pacientes con TB MDR fueron reinfectados por una segunda cepa de TB MDR. Estos hallazgos sugieren que la exposición de la comunidad a la tuberculosis MDR en Lima ocurre con frecuencia.

Sin duda la investigación proporciona evidencia científica sólida para respaldar la práctica de tratar un contacto intradomiciliario de pacientes con TB MDR sin resultados del patrón de sensibilidad mediante el uso de un régimen de tratamiento para un supuesto caso de TB MDR. Partiendo de esa problemática, debemos entender que existen tres tipos de resistencia básica que juegan un rol importante en la transmisión de la enfermedad. La resistencia natural es propia de bacilo y tiene que ver con el número de bacilo (ver tabla 1), se presenta sin que la cepa bacteriana haya estado expuesta a ella, y lo hace mediante cambios genéticos bruscos para adaptarse al medio ambiente cambiante, esto puede explicar que el contacto sea resistente a una droga más que su caso índice.(2) Por otro lado se menciona la resistencia secundaria, debida a la incorrecta administración de la quimioterapia antituberculosis, caso en el que se asocian drogas en un paciente que ya presenta resistencia a una de ellas, lo que provocaran una multiplicación del bacilo resistente y formaran una población nueva resistente.(2) Este tipo de resistencia es la que presentaron los contactos que en un inicio fueron catalogados y tratados como sensibles, y por la mala adherencia al tratamiento no fueron catalogados como

curados; y luego de ver los resultados del patrón de sensibilidad después de un mes, evidenciaron que era un paciente con TB MDR; en algunos casos el patrón de sensibilidad entre el caso índice y el contacto no fue tan semejante por diferencia de dos drogas, lo que explicaría el tratamiento previo que recibió.

Se necesitan realizar pruebas rápidas de sensibilidad a los contactos de pacientes con TB MDR para identificar regímenes de tratamiento óptimos (45). Sin embargo, los resultados orientan a que no existe diferencia del patrón de sensibilidad entre el caso índice y su contacto, partiendo de ese punto es probable que un régimen de presunción que se adapte al resultado del patrón de sensibilidad del caso índice proporcione una buena cobertura para el patrón de resistencia del contacto. Si este régimen contiene al menos 5 posibles fármacos eficaces, incluido una Fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea, el trabajo previo sugiere que reducirá la mortalidad y la recurrencia en pacientes con TB MDR(14). Por otro lado, los pacientes aquejados de TB farmacorresistente son contagiosos durante períodos más prolongados debido a los retrasos en el comienzo de un tratamiento eficaz. En la actualidad, se reconoce que la propagación persona a persona constituye el elemento fundamental en la epidemia de TB MDR.

En el análisis de la identificación del patrón de sensibilidad de los pacientes con TB MDR y sus contactos con TB MDR se encontró que más de la mitad de los casos índice presentaron sensibilidad a la Estreptomina (57,9%), Etambutol (60,5%), Kanamicina (64,5%), Etionamida (47,4%), Capreomicina (61,8%) y PAS (78,9%). Del mismo modo, el 100% demostró ser resistente a la Isoniacida y la Rifampicina (ver Tabla 5). Resultados similares encontró García (46) en México, donde la totalidad de pacientes con TB MDR presentó resistencia a H, R, Z, S y E. Así

también, en Loreto (47), se halló que el 20,8% de los casos de TB MDR fueron pansensibles y el 79,2% resistente a por lo menos dos drogas. De manera similar, se obtuvo una multidrogorresistencia en el 75% de los pacientes, siendo la Isoniacida (79%), Rifampicina (75%), Estreptomina (45,8%), Etambutol (8,3%) y Pirazinamida (4%) las de mayor resistencia. Con respecto a la resistencia en el contacto con TB MDR del paciente, se halló que más de la mitad presentó sensibilidad a la Estreptomina (77,8%), Etambutol (66,7%), Kanamicina (70,4%), Etionamida (48,1%), Cicloserina (92,6%), Capreomicina (70,4%) y PAS (81,5%). Por otro lado, el 100% demostró ser resistente a la Isoniacida y la Rifampicina (ver Tabla 6). Seguidamente, un estudio realizado en el Callao-Perú (48), encontró que 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) para contraer TB MDR primaria. Por otro lado, en Ica-Perú (49) se encontró que la TB MDR se presenta con mayor probabilidad cuando existe el antecedente de tratamiento antituberculoso ($\chi^2=39,36$; $p=0,000$; OR=14,24; IC95%=5,809- 37,480) y el contacto con un paciente que es portador de TB MDR ($\chi^2=13,08$; $p=0,000$; OR=22,2; IC95%=3,451-508,8).

Según el MINSA y la OMS, en el Perú de todos los casos de TB, el 10% contrae la TB MDR. Esta situación es preocupante puesto que la cifra de infectados por el bacilo tuberculoso resistente a drogas, pero que aún no han desarrollado la enfermedad activa, es elevada, si consideramos que cada persona que enferma de TB sin tratamiento efectivo, contagia el bacilo tuberculoso entre 10 a 15 personas cada año y que las cepas resistentes y extremadamente resistentes se transmiten de la misma manera que las cepas sensibles (50).

Dentro de la descripción de las características sociodemográficas, tanto el caso índice como el contacto estuvieron en una edad entre 18 y 29 años con un 53.9% y 74.1% respectivamente y dentro del género fueron las mujeres las más afectadas como contactos intradomiciliarios con TB MDR con un 55.6%. Resultados similares encontró García (46) en la que el rango de edad era igual o menor a 24 años [OR=6,83 (1,5-31,5), p=0,01]. De la misma manera Parr(14), presentó una población de contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR en un promedio de edades entre 20 – 40 años [OR = 1.11 (0.93–1.33), p = 0.26]. Asimismo Alarcón(51) describe acerca de los avances epidemiológicos de TB MDR en la que refiere que el grupo de edad que más caso presentan son personas entre 15 y 24 años (29%), predominando en el sexo masculino. Un dato muy interesante es la mayor presentación del género masculino en los casos índice, pero dicho resultado no sucede en los contactos. De la misma manera Grej(21) en 2018, presentó la misma situación teniendo 25.2% de casos índice de género femenino y 65.7% contactos de género femenino. Dicho resultado orienta a pensar que el género masculino es el más expuesto a personas con TB MDR y llevan la enfermedad al hogar, posteriormente son los hijos y esposas quienes están más expuestos a dicha infección.

En las características clínicas de los contactos con TB MDR, se encontró que el 85.2% tuvieron un tiempo de exposición mayor de 6 h, además de ello el nivel de prioridad de los contactos fue alta con un 96.3% y el 85.2% refirieron vivir en hacinamiento; en torno a los antecedentes patológicos la mayoría señaló no padecer enfermedades mostradas en la tabla 6. Asimismo, el 55.6% presentaron un IMC normal. El seguimiento que realizó el programa ayudó a catalogar a los contactos

con TB MDR en censado, examinado o controlado; de los cuales el 70.4% fueron catalogados como examinados. Eso quiere decir que se le hizo alguno de los siguientes procedimientos: examen clínico, rayos x, PPD, o si es sintomático respiratorio: Bk. Estudios refieren que contactos habituales, es decir aquellos que estan en contacto con el caso índice mayor de 6 horas, tienen mayor probabilidad de desarrollar la infección(29). Por otro lado se cataloga como contactos de alta prioridad a aquellas personas con contacto estrecho o mas de 6 horas al día, niños menores de 5 años y personas con sistema inmunológico alterado; siendo esta población mas predispuesta al desarrollo de la infección(29).

Por otro lado la NTS recomienda hacer un seguimiento a todos los contactos de los casos índice cada 3 meses, sin embargo en este tipo de contactos no se realizo dicho seguimiento. Por otro lado Becerra (9) sugiere que las personas que han estado expuestas a la TB MDR deben ser monitoreadas durante al menos 2 años para detectar una enfermedad activa. Se necesita más trabajo para establecer durante cuánto tiempo se debe monitorear un contacto y la frecuencia y los métodos óptimos con los cuales monitorear. Por lo tanto la estrategia de TB debería incluir 3 visitas domiciliarias regulares y durante este tiempo continuar examinando a los miembros del hogar después de la investigación de caso índice.

Capítulo V

Conclusiones y recomendaciones

1. CONCLUSIONES

- Existe semejanza significativa del patrón de sensibilidad entre el caso índice y el contacto intradomiciliario con TB MDR en el Hospital de Huaycán con un $p\text{-valor} > 0,05$. Sin embargo se deberían hacer mas estudios con pruebas moleculares para determinar una asociación mas fidedigna entre caso índice y contacto.
- El patrón de sensibilidad de los casos indice, demostró que más de la mitad presentaron sensibilidad a la Estreptomicina (57,9%), Etambutol (60,5%), Kanamicina (64,5%), Etionamida (47,4%), Capreomicina (61,8%) y PAS (78,9%). Por otro lado, el 100% demostró ser resistente a la Isoniacida y la Rifampicina. El patrón de sensibilidad de los contactos diagnosticados con TB MDR, demostró que más de la mitad de los indicados presentaron sensibilidad a la Estreptomicina (77,8%), Etambutol (66,7%), Kanamicina (70,4%), Etionamida (48,1%), Cicloserina (92,6%), Capreomicina (70,4%) y PAS (81,5%). Por otro lado, el 100% demostró ser resistente a la Isoniacida y la Rifampicina.
- El 64,5% de los casos índice fueron de sexo masculino, el 53,8% tuvieron una edad entre 18 y 29 años, el 44,7% fueron solteros, el 60,5% indicaron un grado de instrucción de secundaria, y el 30,3% no presentaban un trabajo. El

55,6% de los contactos con TB MDR fueron de sexo femenino, el 74,1% tuvieron una edad entre 18 y 29 años, el 74,1% fueron sorteros, el 51,9% indicaron un grado de instrucción de secundaria, y el 44,4% manifestaron ser estudiantes.

- En torno, a los factores clínicos de los casos índice, el tiempo de enfermedad osciló entre los 10 y 24 meses, el 89,5% no tuvieron antecedentes de tuberculosis y el 73,7% no abandonaron el tratamiento. De igual manera, el 69,7% aseguraron no haber tenido contacto con personas TB MDR, el 43,4% indicaron haber tenido una + en la prueba de baciloscopia y el 86,8% refirieron no vivir en hacinamiento. Asimismo, la mayoría señaló no padecer enfermedades secundarias y el 76,3% presentaron un IMC normal. En torno, a los factores clínicos de los contactos con TB MDR, el 51,9% emplearon las pruebas Gentyope y AGAR para la detección de la enfermedad, el 85,2% tuvieron una exposición diaria de alrededor de 6 h, el 96,3% presentaron un alto nivel de prioridad del contacto y el 88,9% indicaron un parentesco directo. De igual manera, el 37% manifestaron haber tenido una + en la prueba de baciloscopia y el 85,2% refirieron si vivir en hacinamiento. Seguidamente, la mayoría señaló no padecer enfermedades secundarias y el 55,6% presentaron un IMC normal. Por último, se determinó que el 70,4% tuvieron un seguimiento de “examinado”, y el 29,6% fueron solo “censados”.

2. RECOMENDACIONES

1. El hospital de Huaycan debería de establecer acciones preventivas para evitar el contagio por TB MDR proporcionando educación con información

oportuna, directa y clara sobre dicha enfermedad a todo el personal de salud, ya que muchos de ellos no utilizan las medidas de bioseguridad necesarias, como las mascarillas N° 95, considerando que el principal riesgo de infección es el contacto cercano al caso infeccioso antes del diagnóstico. Así mismo, el hospital debe de coordinar con el personal de salud para disminuir la estancia hospitalaria en pacientes con comorbilidades u otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad y de esta manera evitar que alguno desarrolle la infección de tuberculosis.

2. Tomando en cuenta los resultados de esta investigación, es importante mencionar que el centro de excelencia de tuberculosis del hospital de Huaycan trabaja con la norma técnica, sin embargo, no se cumple con todo lo que se debe de realizar. Uno de ellos es el seguimiento que se debe de realizar a los contactos, que según la norma debe de realizarse trimestralmente y se categoriza como contacto censado, examinado y controlado, sin embargo en esta investigación se pudo observar que no hubo ningún contacto controlado, es decir no se le hizo el control como dice la norma; esta intervención es muy importante para la detección temprana de casos y empezar el tratamiento con prontitud, además para reducir el riesgo de transmisión intradomiciliario.

Por lo tanto es importante que el centro de excelencia de tuberculosis del hospital de Huaycan realice el seguimiento a los contactos intradomiciliarios y que anote los controles en su hoja de tratamiento.

3. Así mismo el personal multidisciplinario del centro de excelencia debe de realizar una sesión informativa para el paciente al momento en la que es admitido al programa y durante su tratamiento, en dichas sesiones se

deberán de orientar al paciente en cuanto a la enfermedad y la importancia de usar mascarilla en casa, el estilo de vida que han de seguir, los efectos adversos que tienen los medicamentos, ya que de esa forma estarán conscientes de los cambios que tendrán en su estado de ánimo y físico; y por ultimo las consecuencias de abandonar el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Mendoza A. Tuberculosis como enfermedad ocupacional. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2014;29(2):232–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4114320/pdf/nihms550226.pdf>
2. Victorino F, José C. Tuberculosis. 3ra edició. Farga V, Caminero J, editors. Editorial Mediterráneo, Santiago y Buenos Aires; 2011. 483 p.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. 2018. Available from: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1
4. Soto M, Chavez A. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú. [Internet]. 2015. Available from: bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf
5. Alarcón V, Aylas R, Cabrera J, Chavarri D, Figueroa C, Mendoza C, et al. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis [Internet]. Perú; 2013. Available from: www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf
6. Salud M de. Plan de intervención de prevención y control de tuberculosis en Lima Metropolitana y regiones priorizadas de Callao, Ica, La Libertad y Loreto, 2018-2020 [Internet]. 2018. Available from: www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180328114640.PDF
7. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 14]. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
8. Organization PAH, World Health Organization. Tuberculosis

- multidrogorresistente en Las Américas [Internet]. 2014. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12129:tuberculosis-multidrogorresistente-tb-mdr-en-las-americas&Itemid=40721&lang=en
9. Becerra M, Appleton S, Franke M, Chalco K, Arteaga F, Bayona J, et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9760):147–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61972-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61972-1)
 10. White EG. Consejos sobre el régimen alimenticio [Internet]. White E, editor. 1975. 1-486 p. Available from: <http://docplayer.es/8427880-Consejos-sobre-el-regimen-alimenticio.html>
 11. White E. El Ministerio de Curación [Internet]. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 1959. 1-368 p. Available from: [ellenwhiteaudio.org/ebooks/sp/ellenwhite/El Ministerio de Curación.pdf](http://ellenwhiteaudio.org/ebooks/sp/ellenwhite/El%20Ministerio%20de%20Curaci3n.pdf)
 12. Torres J, Sardon V, Soto M, Rolando A, Arroyo H, Munayco C. Multidrogorresistente en un colegio cluster of multidrug-resistant tuberculosis cases in a school of the district of Ica , Peru. *Rev Peru Med Exp y Salud Publica*. 2011;28(3):497–502.
 13. Furukawa N, Mendoza A, Alarcón J, Montejo H, Micek M, Zunt J. The association between public transport and active tuberculosis in Lima, Peru. *Eur Respir J* [Eur Respir J] [Internet]. 2014;43(4):1192–5. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/43/4/1192.long>
 14. Parr J, Mitnick C, Atwood S, Chalco K, Bayona J, Becerra M. Concordance of resistance profiles in households of patients with multidrug-resistant

- tuberculosis. Clin Infect Dis [Internet]. 2014;58(3):392–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890336/>
15. Shah S, Yuen C, Heo M, Tolman A, Becerra M. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis : systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2014;58:381–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890332/>
 16. Grandjean L, Gilman R, Martin L, Soto E, Castro B, Lopez S, et al. Transmission of multidrug-resistant and drug-susceptible tuberculosis within households : A prospective cohort study. PLOS Med [Internet]. 2015;362:1–22. Available from: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/.../1/journal.pmed.1001843.pdf>
 17. Miravet L, Arnedo A, Bellido J, Romeu M, Gil M, García P, et al. Brote de tuberculosis multirresistente en dos colegios de educación secundaria. Arch Bronconeumol [Internet]. 2016;52(2):70–5. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289615001131>
 18. Kozińska M, Napiórkowska A, Brzezińska S, Zabost A, Borkowska D, Zwolska Z. Transmission of drug - resistant tuberculosis between household contacts. JSM Bioavailab Bioequivalence [Internet]. 2017;1:1–5. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/.../bioavailability-1-1004.pdf%0A%0A>
 19. Mazahir R, Beig F, Ahmed Z, Alam S. Burden of tuberculosis among household children of adult multi drug resistant patients and their response to first line anti tubercular drugs. Egypt Pediatr Assoc Gaz [Internet]. 2017;65(4):122–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1110663817300241>
 20. Fregona G, Belique L, Marques C, Bussular J, Dettonil V do V, Pretti M, et al.

- Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2017;51(41):1–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100230&lng=en&tlng=en
21. Fox G, Nhung N, Sy D, Hoa N, Anh L, Anh N, et al. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378:221–9. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700209?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
 22. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección General de Atención Primaria de Salud. Manejo de la tuberculosis en atención primaria de la salud [Internet]. 2013. Available from: <https://www.paho.org/.../index.php?...manejo...tuberculosis-en-atencion-primaria-de-l...%0A%0A>
 23. Murray P, Rosenthal K, Pfaüer M. *Microbiología Médica* [Internet]. 5 ta edici. 1998. 1-927 p. Available from: https://parabolasdocotidiano.files.wordpress.com/2011/10/microbiologia_murray.pdf
 24. Fernández F, Coello P, Altet M, Cotura M, Gálvez M, Garcí P, et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis [Internet]. 2010. Available from: <http://www.guiasalud.es/egpc/tuberculosis/completa/apartado04/diagnostico.html>
 25. Harvey R, Champe P, Fisher B. *Microbiología* [Internet]. 2da edició. Harvey R, Champe P, editors. 2008. 1-669 p. Available from:

- <https://booksmedicos.org/microbiologia-harvey-2a-edicion/>
26. Argentina M de salud. Enfermedades infecciosas: tuberculosis [Internet]. 2014. Available from: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia_de_diagnostico_tratamiento_y_prevision_de_la_tuberculosis_2015.pdf
 27. de la Paz M, Garcia E, Solano M, Milanés M. Response to therapy in multiple drug resistant tuberculosis patients. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2012;64(2):153–62. Available from: scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602012000200005
 28. Goble M, Michael I, Madsen L, Waite D, Ackerson L, Horsburgh R. Treatment of 171 patient with pulmonary tuberculosis resistant to Isoniazid and Rifampin. N Engl J Med [Internet]. 1993;328:527–32. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199302253280802?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
 29. García J. Estudio de contactos de tuberculosis. Med Respir [Internet]. 2012;5(3):37–47. Available from: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R5/R53-5.pdf>
 30. Romero L, Gondres K, Paez Y, Bacardí P, Jones O. Factores de riesgo asociados a la tuberculosis en Santiago de Cuba durante el quinquenio 2007-2011. MEDISAN [Internet]. 2016;20(12):2456–63. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016001200002&lng=en&tlng=en
 31. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology , pathogenesis , transmission , diagnosis , and management of multidrug-resistant , extensively drug-resistant , and incurable tuberculosis.

- Lancet Respir Med Comm [Internet]. 2017;5(April):291–360. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(17\)30079-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(17)30079-6/fulltext)
32. Bentabol G. Primoinfeccion tuberculosa. Patogenia y clinica. In: Bentabol G, editor. Archivos de Bronconeumologia [Internet]. 1983. p. 238–47. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289615322766>
 33. Tierney D, Nardell E. Tuberculosis [Internet]. Manual MSD. [cited 2018 Oct 14]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/micobacterias/tuberculosis-tbc>
 34. Caminero JA. Tuberculosis multidrogorresistente : epidemiología , factores de riesgo y detección de casos. INT J TUBERC LUNG DIS [Internet]. 2010;14(4):382–90. Available from: <https://www.theunion.org/what-we-do/journals/.../caminero2010april382-390.pdf>
 35. Mundial LAM. Curso sobre tuberculosis multidrogorresistente TB-MDR [Internet]. Francia; 2011. Available from: https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/MDR_TB_course_Spanish_2011_final.pdf
 36. Workicho A, Kassahun W, Fessahaye A. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients : a case-control study. Infect Drug Resist [Internet]. 2017;10:91–6. Available from: <https://doaj.org/article/6f2f02adabc14a358d29daf508d22c5d>
 37. Augustynowic E, Jagielski T, Kozinska M, Kremer K, Bielecki J, Zwolska Z. Transmission of tuberculosis within family- households. J Infect [Internet]. 2012;64:596–608. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(12\)00014-X/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(12)00014-X/fulltext)
 38. World Health Organization. WHO Policy on tb Infection Control in Health-care

- facilities, congregate settings and households [Internet]. Francia; 2009. Available from: whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598323_eng.pdf?ua=1
39. Rustad TR, Sherrid AM, Minch KJ, Sherman DR. Hypoxia: A window into Mycobacterium tuberculosis latency. Cell Microbiol [Internet]. 2009;11(8):1151–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1462-5822.2009.01325.x>
40. Velayatia A, Abeelb T, Sheab T, Konstantinovich G, Birrenb B, Casselle G, et al. Populations of latent Mycobacterium tuberculosis lack a cell wall: Isolation, visualization, and whole-genome characterization. Int J Mycobacteriol [Internet]. 2017;5(1):1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5443679/>
41. Proaño A, Bravard MA, Tracey BH, López JW, Comina G, Zimic M, et al. Protocol for studying cough frequency in people with pulmonary tuberculosis. BMJ Open [Internet]. 2016;6(4):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4853990/pdf/bmjopen-2015-010365.pdf>
42. Ryu Y. Diagnosis of pulmonary tuberculosis : Recent advances and diagnostic algorithms. Tuberc Respir Dis (Seoul) [Internet]. 2015;78:64–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388902/pdf/trd-78-64.pdf>
43. Dunn J, Starke J, Revell P. Laboratory diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and disease in children. Am Soc Microbiol [Internet]. 2016;54(6):1434–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4879301/pdf/zjm1434.pdf>
44. Lisboa M, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis

- for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;49:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00803-2016>
45. Ted C, Megan M, Abubakar I. Multiples introductions of Multidrug-Resistant Tuberculosis into household Lima, Peru. *CDC* [Internet]. 2011;17(6). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358204/pdf/10-1471_finalR.pdf
 46. García A. Prevalencia de tuberculosis en contactos de pacientes con TB-MDR. Universidad Veracruzana; 2009.
 47. Rojas J. Características Clínico Epidemiológicas de los Pacientes con Tuberculosis Multidrogosresistente en la Región Loreto. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2013.
 48. Avalos A, Imán F, Virú A, Cabrera J, Zárate A, Meza M, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogosresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *An Fac med*. 2014;75(3):233–6.
 49. Nihon Suisan Kabushiki Gaisha. J, 日本水産株式会社 ML, Franco-Fajardo1 H, Zapata-Ortega R. Los factores de riesgo en la aparición de multidrogosresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Médica Panacea*. 2013 Jan;4(2).
 50. Torres J, Franco L, Franco H, Zapata R. Factores de riesgo en la aparición de multidrogo resistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev méd panacea*. 2014;4(2):31–5.
 51. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis in Peru: Epidemiological situation, progress and challenges for its control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2017;34(2):299–310. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726.

ANEXOS

Anexo 1. Características clínico-epidemiológicas de los casos con TB MDR

Identificación _____ Ocupación: _____ Grado de
 Instrucción: _____ Estado Civil: _____ Distrito o Región de
 Procedencia: _____ Tipo de tuberculosis: _____

FILIACION, ANTECEDENTES, DIAGNÓSTICO Y ADHERENCIA TRATAMIENTO				Observación
1	Edad			
2	Sexo	0 Masc	1 Fem	
3	Tiempo de enfermedad			
4	Antecedente de TBC	0 No	1 Si	
5	Abandono de tratamiento	0 No	1 Si	
6	Contacto TBC-MDR	0 No	1 Si	
7	Pruebas rápidas	0 AGAR	1 MODS	
		2 G-Xpe	3 G-Typ	
8	Tipo de tuberculosis			

COMORBILIDADES				Observación
9	Neoplasia maligna	0 No	1 Si	
10	Insuficiencia hepática crónica	0 No	1 Si	
11	Insuficiencia cardiaca	0 No	1 Si	
12	Enfermedad cerebrovascular	0 No	1 Si	
13	Enfermedad renal crónica	0 No	1 Si	
14	Terapia de reemplazo renal	0 No	1 Si	
15	Diabetes mellitus	0 No	1 Si	
16	Asma/EPOC	0 No	1 Si	
17	EPID/FPI	0 No	1 Si	
18	Infección por VIH	0 No	1 Si	
19	Tabaquismo	0 No	1 Si	
20	Alcoholismo	0 No	1 Si	
21	IMC			

Anexo 2. Características clínico-epidemiológicas de los contactos con TB MDR

Identificación: _____ Ocupación: _____ Grado de
 Instrucción: _____ Estado Civil: _____ Distrito o Región de
 Procedencia: _____ Tipo de tuberculosis: _____

FILIACION, ANTECEDENTES, DIAGNÓSTICO Y ADHERENCIA TRATAMIENTO				Observación
1	Edad			
2	Sexo	0 Masc	1 Fem	
3	Pruebas rápidas	0 AGAR	1 MODS	
		2 G-Xpe	3 G-Typ	
4	Tipo de tuberculosis			
5	Tiempo de exposición	0 Diario >6 h	1 dia/Sem > de 6 h	
6	Nivel de prioridad del contacto	0 Alta	1 Media	
			2 Baja	
7	Parentesco de contactos	0 Directo	1 Indirecto	

COMORBILIDADES				Observación
5	Neoplasia maligna	0 No	1 Si	
6	Insuficiencia hepática crónica	0 No	1 Si	
7	Insuficiencia cardiaca	0 No	1 Si	
8	Enfermedad cerebrovascular	0 No	1 Si	
9	Enfermedad renal crónica	0 No	1 Si	
10	Terapia de reemplazo renal	0 No	1 Si	
11	Diabetes mellitus	0 No	1 Si	
12	Asma/EPOC	0 No	1 Si	
13	EPID/FPI	0 No	1 Si	
14	Infección por VIH	0 No	1 Si	
15	Tabaquismo	0 No	1 Si	
16	Alcoholismo	0 No	1 Si	
17	IMC			

Anexo 3. Seguimiento de los contactos con TB MDR

Identificación CI: _____ Ocupación: _____ Grado de Instrucción: _____ Estado Civil: _____ Distrito o Región de Procedencia: _____ Jurisdicción: _____ Responsable: _____ F. Ingreso: _____ F. Alta: _____


Lista de chequeo adaptado de la NT MINSA 2013										
1										
2										
3										
4										
5										
Marque con un Check (✓), si corresponde al cada paciente										
Estudio de contactos en pacientes con TBC MDR		1	2	3	4	5	Resistencia			
Inicio de tratamiento										
I Trimestre										
II Trimestre										
III Trimestre							Esquema			
IV Trimestre										
V Trimestre										
VI Trimestre										
VII Trimestre										
VIII Trimestre										
Tipo de contacto						1	2	3	4	5
Contacto Censado										
Contacto Examinado										
Contacto Controlado										

Contacto censado: Es el contacto registrado en la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos.

Contacto examinado: Es el contacto censado que ha sido estudiado mediante alguno de los siguientes procedimientos para descartar tuberculosis: examen clínico, rayos X, prueba de tuberculina (PPD), y si es sintomático respiratorio: baciloscopías y cultivos de esputo.

Contacto controlado: Es el contacto que ha cumplido con todos los controles programados; para los casos de contacto de TBC sensible se consideran 3 controles y en los casos de TBC resistente se consideran 6 controles

Anexo 5. Autorización del Hospital de Huaycan

 PERÚ Ministerio de Salud Hospital de Huaycán "AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN Y LA IMPUNIDAD"

PROVEIDO DE INVESTIGACION N° 002-2019

LOS QUE SUSCRIBEN:


*Dr. Juan Carlos Yafac Villanueva.
Director del Hospital de Huaycán.
Lic. Raúl Felipe Chuquiyaury Justo
Jefe de la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación.*


Dejan Constancia que:

La Sr. Huayta Quispe, Isaac Kenyi, ha presentado el trabajo de investigación titulado:

Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) en contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR en el periodo 2010 - 2018 en el hospital de Huaycan

El cual ha sido aprobado para su ejecución en nuestra institución, no teniendo valor alguno en acciones en contra del estado.





MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL DE HUAYCÁN
Dr. Juan Carlos Yafac Villanueva
C.M.F. 624050
DIRECTOR(*)

Lima, 22 de enero del 2019.

HOSPITAL HUAYCÁN
Av. J.C. Mariátegui 5/3 Zona "B" Huaycán - Are.
Tel. 371-6040 / 371-6797 / 371-5979 / 371-5538
E-mail: huaycas@hotmail.com

Anexo 6. Historia clínica



PERU
Ministerio de Salud
HOSPITAL DE HUANCA

TIPO DOC:

N° DOCUMENTO:

N° RUA :

C.C.F.:

Nombre del Establecimiento de Salud

HISTORIA

CLÍNICA

ÚNICA

Apellido Paterno _____

Apellido Materno _____

Nombres _____

Fecha de Ingreso

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026		2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036		2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046
--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Marque con X el año en que viene el paciente y actualice cada año

Anexo 8. Matriz de consistencia

Título de la investigación: **Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) en contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR en el periodo 2010 - 2018 en el hospital de Huaycan**

Problema	Objetivos	Justificación	Marco teórico
<p>Problema general ¿Cuál es el grado de semejanza entre el caso índice y el contacto intradomiciliario con TB MDR mediante el patrón de sensibilidad en el periodo 2010 - 2018 en el Hospital de Huaycan?</p>	<p>Objetivo General Determinar el grado de semejanza entre el caso índice y el contacto intradomiciliario con TB MDR mediante el patrón de sensibilidad en el periodo 2010 a 2018 en el Hospital de Huaycan.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar el número de casos de TB MDR en contactos intradomiciliarios de pacientes con TB MDR. • Identificar el patrón de sensibilidad de los pacientes con TB MDR y sus contactos con TB MDR. • Describir las características sociodemográficas y clínicas de los casos índice y sus contactos intradomiciliarios con TB MDR. 	<p>Justificación teórica El presente trabajo de investigación permitirá revisar y analizar a profundidad los temas sobre el estudio de contactos intradomiciliarios con tuberculosis drogorresistente y la relación con el caso índice, construyendo un marco teórico sólido que servirá para fortalecer el conocimiento en esta área.</p> <p>Justificación práctica El trabajo de investigación permitirá identificar el número de contactos intradomiciliarios con TB MDR. Asimismo comparar el patrón de sensibilidad entre el caso y el contacto. Además se aplicara un Check list, con la extracción de datos de la Norma Técnica de Tuberculosis actual que tendrá como objetivo el seguimiento de los contactos, de tal manera que se pueda identificar y tratar con prontitud a los contactos con Tuberculosis Multidrogoresistente, detener la transmisión y prevenir nuevos casos de tuberculosis activa en el futuro.</p> <p>Justificación legal El 2013 se aprobó la NTS N 104 – MINSA/DGSP-V.01 “Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por</p>	<p>Definición de Tuberculosis. Etiología. Transmisión de la tuberculosis. Patogenia. Tuberculosis resistente. Estudio de Contactos. Clínica. Diagnóstico. Tratamiento.</p>

		<p>Tuberculosis”, que forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.</p> <p>Además refiere en el artículo 3, que las Direcciones de Salud, Direcciones regionales de Salud, Gerencias regionales de Salud o las que hagan sus veces son responsables de la difusión, capacitación, supervisión, asistencia técnica y evaluación del cumplimiento del presente documento normativo.</p> <p><i>Aporte metodológico</i></p> <p>Tiene aporte metodológico porque se aplicará instrumentos para medir la variable de estudio. Para el estudio del caso índice y su contacto con TB MDR se usará el instrumento 01 y 02 respectivamente para la recolección de datos generales, antecedentes de enfermedad y comorbilidades. Por otro lado, para el estudio del contacto intradomiciliario se usara el instrumento 03. El instrumento 04 hace referencia a la comparación entre caso índice y contacto intradomiciliario, teniendo como patrón de referencia la Norma Técnica de Salud, con la excepción de los instrumentos 01 y 02 que son extraídos de la tesis “Factores de riesgo para desarrollo de TB MDR en el Hospital Nacional Dos de Mayo, de junio de 2015 junio de 2016”. Los cuales podrán ser usados para realizar investigaciones futuras que consideren las variables del estudio.</p>	
--	--	---	--

Variables	Tipo/nivel de estudio	Área geográfica	Población/ muestra	Técnicas e instrumentos de recolección de datos
Patrón de sensibilidad	El presente trabajo de investigación tiene un enfoque cuantitativo, Diseño no experimental, Corte transversal, Tipo comparativo.	El presente estudio se desarrolló en el Centro de Excelencia de Tuberculosis del hospital de Huaycan, que se encuentra ubicado en Av. J.C. Mariátegui S/N Zona "B" Huaycan – Ate.	<p>La población de estudio estuvo constituida por los pacientes con diagnóstico TB MDR, y sus contactos intradomiciliarios que desarrollaron la enfermedad en el hospital de Huaycan</p> <p>Se seleccionó la muestra mediante un muestreo no probabilístico, seleccionados según criterios de elegibilidad:</p> <p><i>Criterios de inclusión.</i></p> <p>Personas diagnosticadas de TB MDR (Microscopia directa o cultivo y prueba de sensibilidad), registrados en el Centro de Excelencia de Tuberculosis en el hospital de Huaycan.</p> <p>Contacto intradomiciliario con diagnóstico de TB MDR del caso índice.</p> <p>Caso índice y contacto intradomiciliario que cuenten con el patrón de sensibilidad a drogas de primera línea de tuberculosis.</p> <p><i>Criterios de exclusión.</i></p>	<p>Para la recolección de datos se utilizó 4 instrumentos:</p> <p>Para el estudio del caso índice y contactos con diagnóstico de TB MDR, se utilizó el instrumento denominado “características clínico-epidemiológicas” el cual fue elaborado por: Yogui Libón Fernando, en su tesis “Factores de riesgo para desarrollo de Tuberculosis Multidrogaresistente en el Hospital Nacional Dos de Mayo, de junio de 2015 junio de 2016” y adaptada para este estudio según las características que se tomaron en cuenta para esta investigación.</p> <p>Para el seguimiento del contacto con diagnóstico de Tuberculosis Multidrogaresistente del caso índice, se utilizó un instrumento adaptado de la Norma Técnica del MINSA 2013.</p> <p>Para la comparación en cuanto al patrón de sensibilidad de casos y contactos intradomiciliarios con la enfermedad, se utilizó un instrumento adaptado de la Norma Técnica del MINSA 2013.</p>

			<p>Personas con TB MDR diagnosticadas solo con prueba rápida de G-Type.</p> <p>Personas con diagnóstico de TB MDR extrapulmonar.</p> <p>Contactos con diagnóstico de TB MDR con datos incompletos para el estudio.</p>	
--	--	--	--	--