



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**"Factores de riesgo asociados a la secuela pulmonar  
post-infección tuberculosa en pacientes del Hospital  
Nacional "Daniel Alcides Carrión", Callao"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Neumología

**AUTOR**

Edwin Hernando HERRERA FLORES

Lima, Perú

2009



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Herrera E. Factores de riesgo asociados a la secuela pulmonar post-infección tuberculosa en pacientes del Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión", Callao [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2009.

---

## **DEDICATORIA**

*A mi madre, soporte de lo que soy.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Al HNDAC por su apoyo silencioso en  
la realización de nuestro proyecto.*

## ÍNDICE

	<i>Pags</i>
Dedicatoria	01
Agradecimientos	02
Índice	03
Resumen	04
Abstract	05
Capítulo I: Introducción	06
Capítulo II: Marco Teórico	08
Capítulo III: Objetivos	14
Capítulo IV: Material y Métodos	15
Capítulo V: Resultados	21
Capítulo VI: Discusión	29
Capítulo VII: Conclusiones	36
Capítulo VIII: Recomendaciones	37
Bibliografía	38
Anexos	41

## RESUMEN

La Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa es la principal causa de patología pulmonar crónica en Perú. Los Factores de Riesgo asociados a la presencia o desarrollo esta aún no están bien determinados.

*Objetivo:* Determinar los Factores de Riesgo asociados a la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.

*Material y Métodos:* Se incluyó a todos los pacientes mayores de 20 años hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Neumología del HNDAC con historia de tratamiento para Tuberculosis Pulmonar. Se evaluó la asociación de las características clínicas con la presencia Secuela Pulmonar Radiológica categorizada de 0 a 5 según el número de segmentos pulmonares comprometidos.

*Resultados:* De 88 casos estudiados, 70 (79.5%) presentó alguna secuela radiológica (categoría  $\geq 1$ ); se encontró asociación del Tiempo desde el 1º episodio de Tuberculosis mayor a 5 años (33.3% vs 68.6%;  $p=0.013$ ), Número de Episodios Previos ( $1\pm 0.11$  vs  $1.34\pm 0.67$ ;  $p<0.001$ ), el Tiempo de Tratamiento ( $7.33\pm 2.57$  vs  $11.62\pm 9.21$ ;  $p=0.001$ ), el Número de Tratamientos recibidos ( $1.11\pm 0.32$  vs  $1.43\pm 0.73$ ;  $p=0.008$ ) y la categoría de Extensión radiológica de Lesión Inicial ( $1.44\pm 0.51$  vs  $2.02\pm 0.74$ ;  $p<0.001$ ), con la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa. El riesgo de presentar Secuela Pulmonar post infección Tuberculosa es mayor según la Extensión de la Lesión Inicial (OR: 14.89), el Número de Tratamientos recibidos (OR: 11.87) y el Tiempo de Enfermedad (OR: 2.66).

*Conclusión:* La Secuela es altamente frecuente en la población estudiada. La Extensión de la Lesión Inicial, el Número de Tratamientos recibidos y el Tiempo de Enfermedad desde el diagnóstico de tuberculosis al momento de la evaluación incrementan el riesgo de presentar Secuela Pulmonar Post Infección Tuberculosa.

**Palabras Clave:** Secuela Pulmonar, Tuberculosis, Factores de Riesgo.

## ABSTRACT

The pulmonary tuberculosis sequelae are the most important cause of chronic lung disease in Peru. The risk factors associated to these pulmonary sequelae are not known.

*Objective:* to determine the independent factors associated to pulmonary tuberculosis sequelae.

*Methods:* we studied all the patients older than 20 years who were hospitalized on Medicine Department of HNDAC with history of treatment for Pulmonary Tuberculosis. We related the clinical characteristics with the presence of radiologic pulmonary sequelae (categorized from 0 to 5 by the number of pulmonary segments affected).

*Results:* of 88 patients, 70 (79.5%) had some kind of radiologic sequelae (category  $\geq 1$ ) and was associated with the disease duration (33.3% vs 68.6%;  $p=0.013$ ), the number of tuberculosis episodes ( $1\pm 0.11$  vs  $1.34\pm 0.67$ ;  $p<0.001$ ), treatment duration ( $1\pm 0.11$  vs  $1.34\pm 0.67$ ;  $p<0.001$ ), the number of antituberculous treatments ( $1.11\pm 0.32$  vs  $1.43\pm 0.73$ ;  $p=0.008$ ) and with the size of initial damage on the CXT ( $1.44\pm 0.51$  vs  $2.02\pm 0.74$ ;  $p<0.001$ ). The size of initial damage on the CXT (OR: 14.89), the number of antituberculous treatments (OR: 11.87) and the disease duration (OR: 2.66) were independent factors associated to pulmonary tuberculosis sequelae.

*Conclusions:* The size of initial damage on the CXT, the number of antituberculous treatments and the disease duration increase the odds of pulmonary tuberculosis sequelae.

**Key words:** Pulmonary sequelae, Tuberculosis, Risk factors.

## CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis Pulmonar en el Perú continúa siendo una de las patologías que causa mayor morbi-mortalidad en población, especialmente la más joven (de 15 a 55 años), sin embargo, en los últimos 15 años han ocurrido cambios importantes para el control eficiente de la Tuberculosis, las tasas de morbilidad e incidencia anual tienden a disminuir, así, la tasa de morbilidad para el año 2004 fue de 124.4 x 100,000 hab; la tasa de incidencia de todas las formas 107.7 x 100,000 hab y la tasa de incidencia de Tuberculosis Pulmonar frotis positivo 66.4 x 100,000 habitantes, tasas menores respecto de las de 1999 <sup>(1)</sup>. Bajo este panorama, la población con historia de Tuberculosis Pulmonar es grande en nuestro país y, según la opinión de expertos, esta es la principal causa de patología pulmonar crónica en nuestro país.

La Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa es la manifestación clínica tardía o secuelar del daño pulmonar producida por la infección tuberculosa, se estima que se presenta hasta en 59% de pacientes que recibieron tratamiento específico <sup>(2,5)</sup>, sus manifestaciones, manejo y pronóstico dependen del tipo y la severidad de la secuela.

La mayoría de los pacientes con Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa en nuestro medio son diagnosticados tardíamente, usualmente luego de la descompensación de su enfermedad por algún proceso infeccioso intercurrente y/o hemoptisis, y en la mayoría de casos en estadios finales de la enfermedad.

El diagnóstico precoz o la sospecha de desarrollo de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa pasan necesariamente por la detección de ciertas características personales, ambientales o de la enfermedad tuberculosa que aumenten el riesgo de su presencia, lo cual permitiría establecer un tratamiento adecuado y prevenir el deterioro rápido del paciente con Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.

Los Factores de Riesgo asociados a la presencia o desarrollo de la Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa no están bien determinados, algunos estudios han encontrado una mayor frecuencia de esta en mujeres, ancianos, pacientes multitratados, con diagnóstico

tardío de la tuberculosis, pobre cumplimiento del tratamiento, tuberculosis crónica ó multidrogorresistente, entre otros <sup>(3-6)</sup>, pero ningún estudio ha determinado la fuerza de la asociación y menos aún la relación de causalidad de estas características o factores.

El desarrollo de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa ha sido encontrado en poblaciones seleccionadas hasta en el 59% de pacientes tratados <sup>(2,5,8)</sup>. Un estudio de Jiménez P. y col. diseñado para describir las características funcionales de los pacientes con secuela encuentra una mayor frecuencia de esta en mujeres y paciente mayores de 40 años, con un patrón Obstrutivo y Mixto en la espirometría <sup>(8)</sup>. Por su parte Al-Hajjaj y col. encontraron que las mujeres, los adultos mayores, el retado en el diagnóstico de la tuberculosis, el pobre cumplimiento del tratamiento están asociados a mayor lesión secular en la radiografía de tórax <sup>(3)</sup>. Sin embargo, los Factores de Riesgo asociados a la Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa aun no de han definido.

Hasta la actualidad no se ha encontrado en la literatura revisada algún trabajo en nuestro medio que determine los Factores de Riesgo asociados a la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa. El conocimiento de los Factores de Riesgo asociados a la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa será útil para predecir el desarrollo de esta y por lo tanto establecer su tratamiento oportuno para evitar la progresión de la enfermedad y mejorar, así, el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes a largo plazo.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **TUBERCULOSIS PULMONAR:**

La Tuberculosis Pulmonar es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica, causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo aerobio ácido-alcohol resistente. Es una enfermedad de transmisión directa cuyo contagio se realiza al inhalar el bacilo hacia las vías aéreas. Por ello, el pulmón suele ser la vía de acceso más habitual para el bacilo, pudiendo diseminarse a través de las vías linfática y hemática. La mayoría de las partículas con bacilos tuberculosos quedan atrapadas en el árbol respiratorio y sólo las de menor tamaño alcanzan el alvéolo, donde tiene lugar una fagocitosis inespecífica por macrófagos no activados; si en este primer encuentro el macrófago no destruye el bacilo se producirá la infección tuberculosa. <sup>(1,9-11)</sup>

Los sujetos infectados pueden permanecer en estado latente el resto de su vida o evolucionar a formas primarias de enfermedad o a cuadros de Tuberculosis post-primaria (reactivación endógena). También es posible desarrollar enfermedad tuberculosa por mecanismos de reinfección, una opción mejor conocida actualmente con la aplicación de modernas técnicas de biología molecular <sup>(9,11)</sup>.

### **DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA:**

La clínica de la Tuberculosis Pulmonar puede ser insidiosa, inespecífica o inexistente. Entre los signos y síntomas más habituales se encuentran pérdida de peso, astenia, fiebre o febrícula, sudoración, tos persistente, hemoptisis, etc. <sup>(1,9,11)</sup>

La radiografía de tórax con imágenes sugestivas es enormemente útil para sospechar Tuberculosis Pulmonar; es una técnica muy sensible, pero poco específica y puede ser normal en algunas formas primarias o en pacientes con inmunodeficiencia. Los hallazgos patológicos más frecuentes incluyen afectación parenquimatosa (de predominio en lóbulos superiores), cavitaciones, lesiones fibrocatriciales, derrame pleural, formas nodulares y patrón miliar <sup>(10)</sup>.

El estudio microbiológico confirma con certeza el diagnóstico, al identificar al microorganismo en el esputo o en otras muestras orgánicas. La microscopía directa del esputo mediante técnica de Ziehl-Neelsen o tinción de fluorocromos-auramina es de obligada realización ante cuadros clínicos y radiológicos compatibles. El cultivo de esputo aporta mayor sensibilidad y es imprescindible para tipificar las bacterias y realizar pruebas de sensibilidad a fármacos. Los cultivos en medios convencionales (Löwestein-Jensen) son lentos y pueden ser complementados por cultivos radiométricos (BACTEC), amplificación enzimática de DNA (mediante PCR) o sondas génicas de hibridación <sup>(9,11)</sup>.

### **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA:**

El tratamiento se basa en diversos regímenes de terapia combinada, de corta duración, formulados en los decenios de 1970 y 1980, y que se han ido perfeccionando en el transcurso de los años, teniendo en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos antituberculosos (1,11):

1. Capacidad bactericida,
2. Capacidad esterilizante y
3. Capacidad de prevenir la resistencia.

Bajo los principios expuestos, los 2 principales objetivos del tratamiento antituberculoso son <sup>(9)</sup>:

1. Interrumpir la transmisión de la enfermedad.
2. Prevenir la morbi-mortalidad de los pacientes infectados.

Las drogas utilizadas para el tratamiento se han clasificado en agentes de primera y segunda línea.

- Los agentes de 1º línea Esenciales, son los componentes más efectivos y necesarios de cualquier régimen de tratamiento corto, e incluyen a Isoniacida, Rifampicina y

Pirazinamida. Los agentes de 1º línea Suplementarios, son altamente efectivos y con poca toxicidad, se incluye a Etambutol y Estreptomina <sup>(1,9,11)</sup>.

- Los agentes de 2º línea son menos efectivos que los de 1º línea y poseen mayor probabilidad de efectos adversos, su uso esta restringido a la Resistencia y/o RAFA a varios medicamentos de 1º línea. Incluye agentes antiguos: Ácido Para-aminosalicilico (PAS), Ethionamida, Cicloserina, Amikacina y Capreomicina; y agentes nuevos: Rifapentina y Fluoroquinolonas (Moxifloxacino) <sup>(1,9,11)</sup>.

El tratamiento farmacológico considera dos fases <sup>(1)</sup>:

- Primera Fase de inducción o bactericida: de administración diaria, sirve para reducir rápidamente la población bacilar de crecimiento y multiplicación rápida y para prevenir la resistencia y con ello el fracaso.
- Segunda fase de mantenimiento o esterilizante: de administración intermitente. Incluye menor número de medicamentos, suficientes para conseguir la eliminación de los bacilos persistentes y evitar así las recaídas.

Los esquemas terapéuticos a utilizarse dependen de la situación epidemiológica del país y de factores individuales de cada paciente. Actualmente se reconocen los siguientes esquemas en la norma nacional para el manejo de la tuberculosis en nuestro país <sup>(1)</sup>:

Esquema UNO: 2RHEZ/4R2H2

Esquema DOS: 2RHEZS - 1RHEZ / 5R2H2E2

Esquemas de Retratamiento:

Estandarizado: EZKmCxEthCsPas/ ZECxEthCsPas, según norma, es un esquema transitorio.

Empírico: diseñado en base a los antecedentes y factores de riesgo del paciente, es un esquema transitorio.

Individualizado: diseñado en base a una Prueba de Sensibilidad vigente

Para conseguir el mayor número de curaciones posibles, minimizando los efectos secundarios y el hipotético abandono del tratamiento, es aconsejable el control y seguimiento de los pacientes en consultas de TB, donde se detectarán precozmente posibles complicaciones y se potenciará la relación médico-paciente en aquellos enfermos sospechosos de mala adherencia al tratamiento <sup>(11)</sup>.

La tasa de curación con agentes de 1º línea en pacientes con infección sensible a Isoniacida llega al 97% en seguimientos de 5 años con buena tolerancia y coste aceptable. En tanto que la tasa de curación al retratamiento con fármacos de 2º línea llega al 75-80% con esquemas individualizados <sup>(1,11)</sup>.

### **LA SECUELA PULMONAR POST-INFECCIÓN TUBERCULOSA:**

Es la manifestación clínica tardía del daño secuelar pulmonar producida por la infección tuberculosa, se ha estimado que se presenta hasta en 59% de pacientes que recibieron tratamiento específico <sup>(2,5,8)</sup>, sus manifestaciones, manejo y pronóstico dependen del tipo y la severidad de la secuela. <sup>(2,12,13)</sup>.

La fisiopatología del desarrollo de la Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa incluye alteraciones en el proceso de resolución del granuloma tuberculoso y procesos de remodelación del parénquima pulmonar <sup>(15)</sup>.

La remodelación se refiere a los cambios estructurales y anatómicos que no son fácilmente reversibles, e incluye cavitaciones residuales, fibrosis, cicatrización, distorsión de la arquitectura pulmonar, produciendo pérdida de volumen pulmonar, y bronquiectasias, todo lo cual es producto de una inadecuada respuesta a la injuria pulmonar <sup>(15,16)</sup>.

Una respuesta apropiada ocurre con la formación ordenada del granuloma, seguida por su desintegración, disolución de la Matriz extracelular (MEC) y reparación de la arquitectura del tejido pulmonar <sup>(15)</sup>.

La “fibrosis” implica una alteración estructural con depósito de colágeno en la MEC por los fibroblastos y otras células; en este proceso se encuentran alteraciones en el equilibrio Th1/Th2 con presencia de ambos patrones activos simultáneamente, la presencia

de  $TNF\alpha$ ,  $TGF\beta$ , desregulación en la actividad de proteasas, estímulo de la apoptosis en las células inflamatorias y del parénquima pulmonar. Todo esto no permite una formación adecuada del granuloma y favorece la necrosis licuefactiva y la cicatrización patológica del parénquima pulmonar <sup>(15)</sup>.

La remodelación pulmonar es una de las principales causas de discapacidad, sobrepasando a todas las otras enfermedades intersticiales difusas juntas. La fibrosis puede ser intersticial, ocurrir alrededor de cavitaciones, en banda o una combinación de todas <sup>(15,16)</sup>.

La variedad de secuelas Pulmonares pueden ser categorizadas en <sup>(2)</sup>:

- a) Lesiones Parenquimales: tuberculoma, bulas, cicatrices y destrucción pulmonar, aspergilloma y carcinoma broncogénico.
- b) Lesiones de la Vía Aérea: bronquiectasias, estenosis traqueo-bronquial y broncolitiasis.
- c) Lesiones Vasculares: arteritis y trombosis bronquial y pulmonar, dilatación de las arterias bronquiales y el Aneurisma de Rasmussen.
- d) Lesiones Pleurales: empiema crónico, fibrotórax, fístula broncopleural y neumotórax.
- e) Alteraciones Funcionales: patrón obstructivo crónico, hiperreactividad bronquial, patrón restrictivo y mixto.

La mayoría de los pacientes con Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa en nuestro medio, son diagnosticados tardíamente, usualmente luego de descompensación de su enfermedad por algún proceso infeccioso intercurrente y/o hemoptisis y en la mayoría de casos en estadios finales de la enfermedad.

La Severidad de la Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa esta clínicamente en relación con la extensión de la lesión, el compromiso uni o bilateral, la cepa del agente infeccioso, la infección por *M. tuberculosis* drogo ó multidrogorresistente, etc. Su

evaluación no ha sido estandarizada y su manejo está basado en la extrapolación del manejo de otras entidades nosológicas con manifestaciones similares, especialmente la EPOC, a pesar de tener fisiopatologías diferentes <sup>(2-8)</sup>.

La presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa ha sido encontrada en poblaciones seleccionadas hasta en el 59% de pacientes tratados <sup>(2,5,8)</sup>. Un estudio de Jiménez P. y col. publicado en 2002 y realizado en Chile, diseñado para describir las características funcionales de los pacientes con secuela encuentra una mayor frecuencia de esta en mujeres y pacientes mayores de 40 años, con un patrón Obstructivo y Mixto en la espirometría <sup>(8)</sup>. Por su parte Al-Hajjaaj y col. en el año 2000 al estudiar los factores asociados a secuela pulmonar radiológica, encontraron mayor lesión secuelar en la radiografía de tórax en las mujeres, los adultos mayores, en pacientes con retardo en el diagnóstico de la tuberculosis, con pobre cumplimiento del tratamiento; las que incluían fibrosis, bronquiectasias, lesiones nodulares y cavitación o bulas en las zonas afectadas anteriormente por la enfermedad <sup>(3)</sup>.

Existen varios estudios realizados para evaluar la secuela en las pruebas de función pulmonar y determinar pronóstico en base a ellas, los resultados han demostrado un predominio de los patrones restrictivo y mixto, los que se manifiestan y son significativos ya desde el final del tratamiento curativo de la enfermedad, postulándose la necesidad del inicio temprano del tratamiento en pacientes con infección activa e inclusive de dar tratamiento a pacientes con infección latente, con el fin de prevenir el deterioro en la calidad de vida en los paciente que reactivan la enfermedad <sup>(4-7,12)</sup>.

Sin embargo, ningún estudio ha podido determinar cuales son las características de los pacientes que desarrollan secuelas clínicamente importantes, con manifestaciones de enfermedad pulmonar crónica. Así, hasta la fecha no se han encontrado estudios extranjeros o nacionales que determinen los Factores de Riesgo asociados a la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa, factores que nos permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar secuelas importantes tanto funcional como clínicamente.

## CAPÍTULO III: OBJETIVOS

### **Objetivo General:**

“Determinar los Factores de Riesgo asociados a la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa en pacientes del Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión” - Callao.”

### **Objetivos Específicos:**

- a) Determinar la frecuencia de la Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.
- b) Determinar la frecuencia de los tipos de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.
- c) Determinar las frecuencias de las características estudiadas en los pacientes con Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.
- d) Determinar la fuerza de asociación de las características estudiadas a la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.
- e) Determinar los Odds Ratio de los Factores asociados a la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.

# CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODOS

1. **Tipo de estudio:** Descriptivo.

a) **Diseño de investigación:** Longitudinal, Retrospectivo.

b) **Población:** Todos los pacientes varones y mujeres mayores de edad con antecedente de haber recibido tratamiento para Tuberculosis Pulmonar en los últimos 10 años hospitalizados en el Servicio de Neumología y Medicina Interna del HNDAC-Callao, de septiembre 2008 a marzo 2009.

## **Tamaño de Muestra:**

Se calculó según la siguiente fórmula para comparar proporciones:

$$n = \left[ \frac{z\alpha\sqrt{2(\bar{p}\times\bar{q})} + z\beta\sqrt{(p_1\times q_1) + (p_2\times q_2)}}{p_1 - p_2} \right]^2$$

Donde:

$n$  = tamaño de muestra.

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

$p_1$  = proporción del grupo de Estudio.

$p_2$  = proporción del grupo Control.

## **Criterios de selección:**

### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 20 años con antecedente de haber recibido tratamiento para Tuberculosis Pulmonar documentada en los últimos 10 años.

### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar en el último año.
- Pacientes sin datos completos en la Historia Clínica para el estudio.

- Pacientes con antecedente de Asma Bronquial previo al diagnóstico de Tuberculosis.
- Pacientes con antecedente de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa previa al diagnóstico de Tuberculosis.
- Pacientes con historia de procedimientos quirúrgicos en tórax.
- Pacientes con deformidades del Tórax.

**c) Variables de estudio:**

- a. Independientes:** Edad, Sexo, Comorbilidades, infección por HIV, Tiempo transcurrido desde el episodio de Tuberculosis, Condición bacteriológica de ingreso al Tratamiento, Esquema de Tratamiento, Número de tratamientos recibidos, Tiempo de tratamiento, Tipo de Esquema recibido, historia de RAFA, Extensión radiográfica de lesión inicial.
- b. Dependiente:** Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.
- c. Interviniente:** Tabaquismo.

**d) Operacionalización de las variables: (Ver tabla A)**

<b>Tabla A: Operacionalización de las variables.</b>						
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>CRITERIO DE MEDICION</b>	<b>INDICADOR DE CALIFICACION</b>	<b>INSTRUMENTO DE MEDICION</b>
<b>Edad</b>	Años cumplidos a la fecha de primer diagnóstico de tuberculosis.	Cuantitativa	De razón	Numero de años cumplidos	Numero de años.	Ficha de recolección.
<b>Sexo</b>	Genero del paciente.	Cualitativa	Nominal	Sexo femenino o masculino	Femenino. Masculino.	Ficha de recolección.
<b>Comorbilidad</b>	Enfermedad(es) concurrente(s) actual(es)	Cualitativa	Nominal	Según datos de la historia clínica	Según datos de la historia clínica	Ficha de recolección.
<b>HIV</b>	Infección concurrente por virus del HIV	Cualitativa	Nominal	Reactividad a prueba de ELISA para HIV	HIV (+) HIV (-)	Ficha de recolección.
<b>Tabaquismo</b>	Consumo regular de tabaco, número de paquetes-año.	Cuantitativa	De razón	Según datos de la historia clínica	Número de paquetes-año.	Ficha de recolección.
<b>Condición Bacteriológica de ingreso al Tratamiento</b>	Carga Bacilar en esputo registrada al momento de primer diagnóstico de tuberculosis.	Cualitativa	Nominal	Según datos de la historia clínica	BK (-) / (+) BK (++) / (+++)	Ficha de recolección.
<b>Tiempo desde el 1º Episodio TB</b>	Tiempo transcurrido al momento del estudio desde el primer diagnóstico de tuberculosis.	Cualitativa	Nominal	Según datos de la historia clínica	Menor de 5 años. Mayor de 5 años.	Ficha de recolección.
<b>Esquema de Tratamiento</b>	Último esquema de tratamiento recibido para el tratamiento de tuberculosis.	Cualitativa	Nominal	Según datos de la historia clínica	Esquema de 1º Línea. Esq Retratamiento.	Ficha de recolección.
<b>Número de tratamientos recibidos</b>	Número de esquemas que recibió el paciente previo al estudio.	Cuantitativa	De razón	Según datos de la historia clínica	Número de tratamientos.	Ficha de recolección.
<b>Tiempo de tratamiento</b>	Duración total del o los tratamientos antituberculosos recibidos	Cuantitativa	De razón	Según datos de la historia clínica	Tiempo expresado en meses.	Ficha de recolección.
<b>Número de Episodios TB</b>	Numero de episodios clínicos de Tuberculosis pulmonar	Cuantitativa	De razón	Según datos de la historia clínica	Según datos de la historia clínica	Ficha de recolección.
<b>Extensión Radiográfica de lesión inicial</b>	Porcentaje de infiltrado en ambos campos pulmonar al momento de primer diagnóstico de tuberculosis.	Cuantitativa	De intervalo	Número de áreas comprometidas del campo pulmonar.	Número de áreas comprometidas del campo pulmonar	Ficha de recolección.
<b>Historia de RAFA</b>	Antecedente de haber presentado algún tipo de RAFA durante tratamiento antituberculoso.	Cualitativa	Nominal	Según datos de la historia clínica	RAFA No RAFA	Ficha de recolección.
<b>Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa</b>	Lesión pulmonar posterior a la resolución de la infección tuberculosa al momento de recolección de datos, atribuible a esta.	Cualitativa	Nominal	Categoría de Lesión estructural en Rx y/o TAC de tórax	Secuela (Categoría 0) No secuela (Categoría > 0)	Ficha de recolección.

**e) Técnica y método de trabajo:**

Se procedió a identificar los pacientes hospitalizados en las salas de Medicina Interna y Neumología del HNDAC, durante el periodo de enero a junio 2009, con antecedente de haber recibido tratamiento para tuberculosis pulmonar en los últimos 10 años, y se realizó la revisión de la historia clínica para el llenado de la ficha de recolección de datos.

Posteriormente se revisó las Radiografías y Tomografías de tórax, estas últimas en caso de que existan, del paciente para identificar la presencia o no de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa, las que se identificaran según los siguientes criterios <sup>(17)</sup>:

Las lesiones pequeñas (micronódulos, cavitación, fibrosis y/o bronquiectasias), se clasificaron en 4 categorías tanto en la radiografía de tórax como en la tomografía:

- 0) Ausencia de lesiones.
- 1) Pequeño número de lesiones sin compromiso vascular.
- 2) Gran número de lesiones con o sin compromiso vascular.
- 3) Confluencia de lesiones < 10 mm, típicamente acompañada de marcado borramiento vascular.

Las opacidades mayores se clasificaron en dos tipos:

- Tipo A: una o más lesiones mayores de 10 mm, cuya suma total de diámetros es  $\leq$  de 50 mm.
- Tipo B: una o más lesiones mayores de 10 mm, cuya suma total de diámetros es  $>$  de 50 mm.

La extensión de la lesión pulmonar se valoró tomando en cuenta el número de áreas pulmonares con lesiones en la radiografía de tórax (apical, hiliar, parahiliar, paracardiaca y basal) haciendo un total de 10 áreas radiológicas. La extensión se categorizó de la siguiente forma <sup>(17)</sup>:

- 0) No alteraciones.
- 1) Compromiso pulmonar de un área.
- 2) Compromiso pulmonar de 2 a 3 áreas.
- 3) Compromiso pulmonar de 4 a 5 áreas.
- 4) Compromiso pulmonar de 6 a 7 áreas.
- 5) Compromiso pulmonar 8 ó más áreas.

En la tomografía se usó el método descrito por Best y col. de tal forma que la evaluación se realizó a nivel de 5 cortes tomográficos los cuales poseen un coeficiente de proporción que se utiliza para el cálculo del porcentaje de compromiso del parénquima para cada campo pulmonar:

- Origen de los grandes vasos (0.129).
- Arco aórtico (0.190).
- Carina Bronquial (0.222).
- Confluencia de venas pulmonares (0.228).
- A 1 cm sobre el hemidiafragma derecho (0.230).

Haciendo un total de 10 niveles, en base a los que se realizó el cálculo de compromiso pulmonar. Este se categorizó de la siguiente forma considerando el cálculo final del área lesionada: nódulos, masas, fibrosis, cavitación, bronquiectasias y otras alteraciones parenquimales.

- 0) No alteraciones.
- 1) Compromiso pulmonar  $\leq 5$  % del área total.
- 2) Compromiso pulmonar  $> 5$  y  $\leq 25$  % del área total.
- 3) Compromiso pulmonar  $> 25$  y  $\leq 50$  % del área total.
- 4) Compromiso pulmonar  $> 50$  y  $\leq 75$  % del área total.
- 5) Compromiso pulmonar  $> 75$  % del área total.

Dentro de la revisión radiográfica se evaluó también la Radiografía de tórax con la que inició el primer esquema de tratamiento para tuberculosis, esta se valoró con los mismos criterios ya descritos, considerando lesión la presencia de cavitaciones y opacidades alveolar, nodular o reticular heterogéneas.

**f) Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros:**

Este proyecto fue evaluado y autorizado por la Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada del HNDAC y fue evaluado también por el comité de ética y el comité de investigación del hospital para su ejecución.

***Procedimientos para garantizar los aspectos éticos de la investigación:*** Toda la información recogida en las fichas de evaluación fue estrictamente confidencial y de exclusivo uso y manejo por parte del investigador para el presente estudio. Estas fichas fueron codificadas con números correlativos y se registró además el número de historia clínica y los números de radiografías y/o tomografías evaluadas. Los resultados son expresados de manera estratificada o global sin identificación de personas individuales.

**g) Procesamiento y Análisis de datos:**

Luego de realizar el control de calidad de cada ficha de recolección de datos se procesaron los mismos de la siguiente manera: Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se utilizó tablas de frecuencia con sus respectivas medias y desviaciones estándar. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba de *t de student* y para las variables cualitativas la prueba de *chi* cuadrado. Posteriormente se evaluó la correlación entre las variables independientes para determinar las variables que ingresaron al análisis multivariado, para el que se aplicó el análisis de Regresión Logística Múltiple.

Todos estos datos fueron analizados usando los paquetes estadísticos SPSS versión 15.0 para Windows. Considerando en cada caso el respectivo criterio de significancia (valor de  $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativo.

## **CAPÍTULO V: RESULTADOS**

TABLA 1  
 CARACTERISTICAS GENERALES DEL GRUPO DE ESTUDIO (n=88)

	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Sexo Masculino	50	56.8%
Procedente de Callao	70	79.5%
Con Comorbilidades	36	40.9%
• Diabetes	18	20.5%
• Hipertensión Arterial.	12	13.6%
HIV	12	13.6%
Tabaco	22	25.0%

TABLA 2  
FACTORES ASOCIADOS A SECUELA PULMONAR POST-INFECCION  
TUBERCULOSA

	No Secuela		Secuela		p*
	n = 18 (%)		n = 70 (%)		
Sexo Masculino	12	(66.7 %)	38	(54.3 %)	0.429
Edad (años: x ± SD)	45.00	± 17.61	52.14	± 18.71	0.148
Comorbilidades	14	(77.8 %)	22	(31.4 %)	0.001
HIV	04	(22.2 %)	08	(11.4 %)	0.256
Tabaco	08	(44.4 %)	14	(20.0 %)	0.063
Tiempo desde el 1º episodio TB (>5 años)	06	(33.3 %)	48	(68.6 %)	0.013
BK inicial (2-3+)	10	(55.5 %)	42	(60.0 %)	0.508
Nº Episodios (x ± SD)	1.00	± 0,11	1.34	± 0.67	<0.001
(≥2)	0	(0%)	18	(25.7%)	0.010
Tiempo de Tratamiento (Meses: x ± SD)	7.33	± 2.57	11.62	± 9.21	0.001
Nº de Tratamientos (x ± SD)	1.11	± 0.32	1.43	± 0.73	0.008
(≥2)	2	(11.1%)	22	(31.4%)	0.071
Esquema con drogas de 1º línea	16	(88.9 %)	62	(88.6 %)	0.970
RAFA	02	(11.1 %)	04	(5.7 %)	0.598
Extensión Radiológica de Lesión Inicial (categoría x ± SD)	1.44	± 0.51	2.02	± 0.74	<0.001

\*Se considera Estadísticamente Significativa un valor p<0.05.

Se considera No Secuela los casos con categoría 0 en la evaluación radiológica.

Se considera Secuela los casos con categoría ≥ 2 en la evaluación radiológica.

Para el análisis de variables categóricas se utilizó Chi<sup>2</sup> y la Prueba exacta de Fisher.

Para el análisis de variables continuas se utilizó T de student.

TABLA 3  
REGRESION LOGISTICA DE LOS FACTORES ASOCIADOS A SECUELA POST-  
INFECCION TUBERCULOSA

	<b>p</b>	<b>OR</b>
Sexo Masculino	0.0786	0.1657
Edad (años)	0.1725	1.0285
Tiempo desde el 1º episodio TB (>5 años)	0.2075	2.6568
Tiempo de Tratamiento (meses)	0,7063	1.0279
Nº de Tratamientos ( $\geq 2$ )	0.0816	11.8757
Categoría Extensión Radiológica de Lesión Inicial	0.0028	14.8996

Se incluyeron en el análisis las variables con  $p < 0.05$  en el análisis bivariado.  
Se excluyó Nº de episodios por tener alta correlación con Nº de tratamientos recibidos ( $p < 0.001$ ).

TABLA 4  
 CARACTERISTICAS DE LA SECUELA POST-INFECCION TUBERCULOSA

	Número de casos	Porcentaje (%)
Secuela	70 / 88	79.5%
Extensión de Secuela (x ± SD)	3.05	± 1.57
• Categoría ≥2	42 / 70	60.0%
Tipo (n=70)		
• Fibrosis	60	85.7%
• Bronquiectasias	22	31.4%
• Bulas – Cavitación	14	20.0%
• Otros	04	5.85%

Se considera Secuela los casos con categoría ≥ 2 en la evaluación radiológica.

TABLA 5  
FACTORES ASOCIADOS A EXTENSION DE SECUELA POST-INFECCION  
TUBERCULOSA

	<b>Extensión &lt; 2</b>		<b>Extensión ≥2</b>		<b>p*</b>
	<b>n=18 (%)</b>		<b>n=42 (%)</b>		
Sexo Masculino	16	(57.1 %)	22	(52.4 %)	0.808
Edad (años: x ± SD)	57.17	± 16.00	48.78	± 19.78	0.055
Comorbilidades	16	(57.1 %)	06	(14.3 %)	<0.001
HIV	06	(21.4 %)	02	(04.8 %)	0.052
Tabaco	08	(28.6 %)	06	(14.3 %)	0.222
Tiempo desde el 1º episodio TB (>5 años)	12	(42.9 %)	36	(86.7 %)	<0.001
BK inicial (2-3+)	20	(71.4 %)	22	(52.4 %)	0.156
Nº Episodios (x ± SD)	1.07	± 0.26	2.24	± 0.76	0.001
Tiempo de Tratamiento (Meses: x ± SD)	7.71	± 3.06	14.23	± 10.92	0.001
Nº de Tratamientos (x ± SD)	1.14	± 0.35	1.61	± 0.85	0.002
Esquema con drogas de 1º línea	26	(92.9 %)	36	(85.7 %)	0.462
RAFA	04	(14.3 %)	0	(0.0 %)	0.022
Extensión Radiológica de Lesión Inicial (categoría x ± SD)	1.71	± 0.59	2.23	± 0.75	0.002

\*Se considera Estadísticamente Significativa un valor  $p < 0.05$ .

En este análisis solo se incluyeron los casos con secuela radiológica (categoría  $\geq 1$ ).

Para el análisis de variables categóricas se utilizó Chi <sup>2</sup> y la Prueba exacta de Fisher.

Para el análisis de variables continuas se utilizó T de student.

TABLA 6  
 REGRESION LOGISTICA DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA EXTENSION DE  
 SECUELA POST-INFECCION TUBERCULOSA CON CATEGORIA  $\geq 2$  vs  
 CATEGORIA  $<2$

	<b>p</b>	<b>OR</b>
Sexo Masculino	0.1129	0.2631
Edad (años)	0.0174	0.9518
Tiempo desde el 1° episodio TB (>5 años)	0.1741	3.0125
Tiempo de Tratamiento (meses)	0.4108	1,0901
N° de Tratamientos ( $\geq 2$ )	0.1886	4.4067
Categoría Extensión Radiológica de Lesión Inicial	0.0210	5.2751

Se incluyeron en el análisis las variables con  $p < 0.05$  en el análisis bivariado.

Se excluyó N° de episodios por tener alta correlación con N° de tratamientos recibidos ( $p < 0.001$ ).

Se compara los casos con lesión radiológica con categoría  $\geq 2$  vs aquellos con categoría  $<2$  (no se incluye casos sin secuela –categoría 0)

TABLA 7  
 REGRESION LOGISTICA DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA EXTENSION DE  
 SECUELA POST-INFECCION TUBERCULOSA CON CATEGORIA  $\geq 2$  vs  
 CATEGORIA  $<2$

	<b>p</b>	<b>OR</b>
Sexo Masculino	0.0132	0.1223
Edad (años)	0.0262	0.9531
Tiempo desde el 1° episodio TB (>5 años)	0.0575	4.5268
Tiempo de Tratamiento (meses)	0.4198	1.0578
N° de Tratamientos ( $\geq 2$ )	0.0591	6.9833
Categoría Extensión Radiológica de Lesión Inicial	0.0034	9.0720

Se incluyeron en el análisis las variables con  $p < 0.05$  en el análisis bivariado.

Se excluyó N° de episodios por tener alta correlación con N° de tratamientos recibidos ( $p < 0.001$ ).

Se compara los casos con lesión radiológica con categoría  $\geq 2$  vs aquellos con categoría  $<2$  y sin secuela (categoría 0)

## CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó en un grupo de pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina y Neumología del HNDAC durante los meses noviembre del 2008 a Junio 2009, en el que se encontraron 96 casos con registro de haber tenido Tuberculosis Pulmonar en la Historia Clínica de hospitalización, de ellos se excluyeron 6 por no contar con datos completos sobre episodios previos y 2 por no contar con estudio radiológico de tórax al momento de la evaluación, así, 88 casos entraron al estudio.

De los casos evaluados, según se observa en la Tabla 1 de resultados, el 56.8% fue de sexo masculino, el 79.5% procedía del Callao, lo cual se explica por ser el HNDAC hospital de referencia de esta provincia, aunque hubo un reducido número de casos provenientes de Lima y sus distritos. Es importante observar la alta proporción de pacientes con alguna Comorbilidad durante la evaluación (40.9%), sin embargo, el valor de esta en el análisis no debe ser sobre-estimado ya que no se conoce si esta concurrió con el diagnóstico de Tuberculosis o si fue posterior a ella.

La presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa se determinó con la evaluación de radiografía o tomografía de tórax actuales en el momento de la evaluación del caso, de considero secuela los casos con algún tipo de lesión con categoría  $\geq 1$  (ver Anexo 2). Se encontraron 70 casos con criterio de secuela, que representa el 79.5% del total de casos evaluados, esto representa una alta prevalencia de secuela Pulmonar post-infección Tuberculosa en el grupo estudiado. Estudios previos han encontrado algún tipo de secuela funcional o radiológica en pacientes con post-infección Tuberculosa hasta en 59 a 83% de casos que estudiaron <sup>(2,5,8,25)</sup>

La asociación entre las variables estudiadas y la presencia de Secuela Post-Infección Tuberculosa se presenta en la Tabla 2 de resultados, en ella se aprecia una asociación estadísticamente significativa del Tiempo transcurrido desde el 1º episodio Tuberculosis ( $p=0.013$ ), Número de Episodios Previos ( $p<0.001$ ), el Tiempo o duración del Tratamiento específico ( $p=0.001$ ), el Número de Tratamientos recibidos ( $p=0.008$ ) y la Extensión

radiológica de Lesión Inicial ( $p < 0.001$ ), con la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.

Por otro lado, se observa una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de Comorbilidad ( $p = 0.001$ ) con la ausencia de Secuela; esta observación no puede ser fácilmente explicada, es probable que los mecanismos de injuria reparación se encuentren alterados en este grupo de pacientes, considerando que el 50% de ellos eran portadores de Diabetes Mellitus y 33% adicional de HTA. Los estudio de Mc Cormick y colaboradores <sup>(22)</sup> han encontrado una mayor probabilidad de lesiones cavitadas en pacientes diabéticos con tuberculosis así como una mayor tasa de fracasos, y por lo tanto de Secuela, lo que no se correlaciona con nuestro hallazgo de menor presencia de Secuela, es probable que nuestra población haya desarrollado Diabetes en forma posterior al episodio primario de Tuberculosis y que el estado de inmunosupresión asociado a Diabetes explique lo encontrado en este estudio; a este respecto no existen estudios disponibles en la actualidad que permitan apoyar esta hipótesis.

La frecuencia de infección por HIV en este de grupo de pacientes fue de 13.6%, esto se explica por la mayor probabilidad que posee este grupo poblacional de ser hospitalizado por complicaciones de la enfermedad de fondo <sup>(23)</sup>; sin embargo, esta variable no tiene asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de secuela Pulmonar post-infección Tuberculosa.

Se ha descrito previamente la asociación entre consumo de tabaco y tuberculosis, así como la mayor probabilidad de presentar secuelas funcionales y estructurales en los consumidores de tabaco <sup>(24)</sup>, sin embargo, no se confirmó en nuestro análisis.

Otras variables incluidas en el estudio fueron la carga bacilar inicial -expresada como positividad de la Baciloscopia (BK) directa, el tipo de esquema de tratamiento recibido y la presencia de RAFA, pero no demostraron asociación significativa con la presencia de secuela Pulmonar post-infección Tuberculosa; en virtud de ello se puede deducir que el tipo de esquema de tratamiento recibido no está asociado a la presencia de la secuela, así como tampoco la aparición de RAFA, aunque en este caso la afirmación es más bien arriesgada, considerando el poco número de casos de RAFA presente en los casos

estudiados (6.8%). En cuanto a la carga bacilar, se ha postulado que esta reflejaría en cierta medida la severidad de la lesión inicial en el parénquima pulmonar <sup>(12,26)</sup>, pero no se encontró asociación con la presencia de secuela.

Para evaluar el riesgo conferido en forma independiente de cada una de las variables estudiadas, se procedió a realizar el análisis multivariado mediante Regresión Logística Múltiple (Tabla 3), en la que se incluyeron, según método convencional, aquellas variables con asociación significativa a la presencia de secuela Pulmonar post-infección Tuberculosa, no se incluyó el Número de Episodios de Tuberculosis por tener alta correlación con el Número de Tratamientos recibidos ( $p < 0.001$ ), se eligió esta última por reflejar en forma indirecta la efectividad de los esquemas recibidos, la duración de los tratamientos recibidos y la severidad de la enfermedad inicial. Se incluyó además la edad y el sexo para ajustar el análisis a estas variables. Así, se encontró que la probabilidad de presentar secuela se incrementa 2.6 veces por cada año transcurrido luego del diagnóstico inicial de la enfermedad (OR: 2.66); la historia de haber recibido 2 o más esquemas de tratamiento, sin importar si estos fueron continuos en un mismo episodio o en diferentes episodios de Infección Tuberculosa, incrementa 11.8 veces más la probabilidad de presentar Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa que aquellos que sólo recibieron un esquema de tratamiento. (OR: 11.88); además se encontró que la probabilidad de presentar Secuela se incrementa 14.8 veces por cada la categoría en la que se incrementa la calificación de la Lesión Radiológica Inicial (OR: 14.89).

La Tabla 4 muestra la frecuencia del tipo de lesiones secuelares encontradas, la más frecuente fue el hallazgo de áreas de fibrosis de tamaño variable (85.7%), seguida de signos de bronquiectasias (31.4%) y posteriormente las imágenes de cavitación (20%), lo que concuerda con las descripciones previas sobre secuela radiológica post-infección Tuberculosa <sup>(3)</sup>, debe considerarse junto a esto que se ha descrito una alta frecuencia de alteraciones funcionales en los pacientes que recibieron tratamiento para tuberculosis, hasta en 83% <sup>(25)</sup>, aunque en forma discreta, lo que permite mantener la hipótesis de que todo paciente curado de Tuberculosis Pulmonar posee algún grado de secuela pulmonar con o sin manifestación clínica, la cual según lo observado suele ser mas bien tardía y usualmente no asociada al episodio de Tuberculosis inicial que precede en varios años a la aparición de

la sintomatología; sin embargo, esto no ha sido estudiado aún. Adicionalmente se encontró que la Secuela con extensión de categoría mayor o igual a 2 representa el 60% de casos (con categoría promedio de 3), lo que representa secuela clínicamente importante y, por tanto, se consideró necesario hacer un análisis de los factores asociados a la extensión de la secuela Pulmonar.

Para determinar si las variables estudiadas se encuentran asociadas a la extensión de la Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa, se repitió el análisis bivariado entre los grupos con secuela radiológica calificada con categoría mayor o igual a 2 versus el grupo con categoría 1, a la que se consideramos secuela leve -usualmente asintomática- (Tabla 5). Se encontró nuevamente asociación significativa entre el Tiempo de Enfermedad ( $p < 0.001$ ), el Número de Episodios Previos ( $p = 0.001$ ), el Tiempo o duración del Tratamiento ( $p = 0.001$ ), el Número de Tratamientos recibidos ( $p = 0.002$ ) y la Extensión radiológica de Lesión Inicial ( $p < 0.002$ ), con mayor extensión de la Secuela Pulmonar. Resultados similares a los obtenidos en el análisis para evaluar la sola presencia de Secuela Pulmonar.

Al realizar el análisis multivariado para evaluar el riesgo de mayor extensión de Secuela Pulmonar (Tabla 6) ajustado a edad y sexo, se encontró que la probabilidad de presentar Secuela con extensión de categoría mayor o igual a 2 se incrementa 3 veces por cada año transcurrido luego del diagnóstico inicial de la enfermedad (OR: 3.01); la historia de haber recibido 2 o más esquemas de tratamiento incrementa 4.4 veces más la probabilidad de presentar Secuela con extensión de categoría mayor o igual a 2 que aquellos con categoría 1 (OR: 4.41); y se encontró que la probabilidad de presentar secuela con extensión de categoría mayor o igual a 2 se incrementa 5.3 veces por cada la categoría en la que se incrementa la calificación de la lesión radiológica inicial (OR: 5.27). Resultados similares a los obtenidos en el análisis para evaluar la sola presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.

Al realizar el análisis de estos resultados se consideró que la diferencia entre los tamaños de muestra de los grupos analizados podrían explicar los OR altos en el análisis multivariado, por lo que para corroborar esto se realizó un nuevo análisis multivariado incluyendo el grupo calificado como No Secuela (categoría 0 en la evaluación radiológica).

Se comparo el grupo con Secuela con extensión de categoría mayor o igual a 2 (n=42) versus la suma de los casos con categoría 0 y 1 (n=46), encontrándose resultados similares a los anteriores: la probabilidad de presentar Secuela con extensión de categoría mayor o igual a 2 se incrementa 4.5 veces por cada año transcurrido luego del diagnóstico inicial de la enfermedad (OR: 4.53); la historia de haber recibido 2 o más esquemas de tratamiento incrementa 7 veces más la probabilidad de presentar secuela con extensión de categoría mayor o igual a 2 que aquellos que con categoría 1 (OR: 6.98); y se encontró que la probabilidad de presentar secuela con extensión de categoría mayor o igual a 2 se incrementa 9 veces por cada la categoría en la que se incrementa la calificación de la lesión radiológica inicial (OR: 9.07). Esto confirma que el riesgo independiente de cada variable relevante en los análisis previos se mantiene, confirmando su relevancia en la evaluación de los casos con Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.

Nuestro estudio revela que la probabilidad de presentar Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa es mayor en pacientes con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad luego del diagnóstico primario de Tuberculosis, es decir del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta el momento de la evaluación y que dicho riesgo se incrementa a medida que aumenta el número de años transcurridos. Esto no ha sido reportado por ningún estudio anteriormente. Este hallazgo puede atribuirse a que el proceso de remodelación del parénquima pulmonar es muy lento, y quizá se mantenga por muchos años, provocando de esta forma la aparición de secuelas importantes y hasta clínicamente significativas con el paso del tiempo. De confirmarse esto, el enfoque en el seguimiento de pacientes curados de Tuberculosis Pulmonar debe cambiar para el desarrollo de estrategias de detección precoz de lesiones importantes, para su manejo oportuno y prevención de las complicaciones asociadas a estas, y, en último término, para desarrollar medidas que limiten o prevengan el desarrollo de la Secuela en estos pacientes.

Otro hallazgo importante es que el número de tratamientos antituberculosos recibidos previamente confiere una mayor probabilidad de encontrar Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa. Este factor es importante como indicador de la efectividad del tratamiento inicial, del número de episodios de Tuberculosis Pulmonar sufridos por el paciente, de la presencia de cepas resistente o particularmente virulentas, de la adherencia

del paciente al esquema de tratamiento inicial. No existen estudios previos que hayan asociado esta variable a la presencia de Secuela.

Un factor importante y reiterativo a lo largo de los análisis para la presencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa es la extensión de la Lesión Inicial, ya que a medida que se incrementa la categoría de la lesión inicial el riesgo de encontrar Secuela Pulmonar es mayor. Al parecer es obvio que la presencia de una Lesión Inicial extensa se asocia a una Secuela Pulmonar importante y en correlación con la inicial; sin embargo, no todos los pacientes desarrollan Secuela radiológicamente detectable, lo que se explicaría por la diferencia en la efectividad de los procesos de reparación y remodelación en cada individuo, fenómenos que aún se encuentran en estudio en diferentes centros <sup>(15)</sup>.

Debemos hacer notar que la Secuela Pulmonar en nuestro estudio se refiere a la lesión estructural evidente mediante evaluación radiológica, por la naturaleza de nuestro diseño y las características del seguimiento de un paciente con Tuberculosis en nuestro medio -el cual no se encuentra protocolizado ni estandarizado- y por ser nuestro estudio de carácter retrospectivo, no se pudo tener en cuenta otras variables relevantes para la evaluación de la secuela como la realización de pruebas de función pulmonar, la funcionalidad y calidad de vida del paciente, las características inflamatoria iniciales, o perfil genético de los casos evaluados ni la tipificación de la cepa de *M. tuberculosis* -en nuestro medio hasta la actualidad no se realiza tipificación de cepas de *M. tuberculosis*, factor que algunos expertos consideran relevante al evaluar la severidad de la enfermedad inicial y por lo tanto, según nuestros hallazgos, de Secuela estructural importante.

Otro punto relevante es determinar el efecto sobre el desarrollo de Secuela Pulmonar en pacientes que presentan Comorbilidades durante la infección tuberculosa o que desarrollan Comorbilidades a lo largo de su evolución post-infección, considerando que el riesgo para presentar secuela aumenta con el tiempo luego del episodio primario de tuberculosis y que nuestro estudio encontró asociación estadísticamente significativa de la presencia de Comorbilidades con la ausencia de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa.

Nuestros hallazgos sirven como paso inicial para el estudio del desarrollo de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa en nuestra población, considerando la alta prevalencia y endemicidad de la enfermedad en nuestro medio, de tal forma que el número de pacientes con algún grado de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa se mantendrá o acaso se incrementara en los próximos años, pues aún no se ha dado la relevancia correspondiente a la alta prevalencia de Tuberculosis MDR en nuestro medio, menos aún se tiene en cuenta las pérdidas ocasionadas por la atención de estas secuelas, tanto en el ámbito laboral, económico y de calidad de vida, ni el impacto que ocasionan en los servicios de atención en salud. La comprensión de sus mecanismos y el desarrollo de métodos o sistemas de prevención y detección precoz finalmente tendrían impacto relevante en la salud de la población que fue afectada por la Tuberculosis mejorando su expectativa y calidad de vida <sup>(7)</sup>, y en último término la mejora en los servicios de atención de estos pacientes.

## CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES

1. Del total de casos estudiados el 79.5% presenta Secuela Pulmonar Post-infección Tuberculosa. Los tipos de lesiones secuelares más frecuentes son: áreas de fibrosis (85.7%), bronquiectasias (31.4%) y cavitación (20%).
2. Los principales factores asociados a la presencia de Secuela Pulmonar Post-infección Tuberculosa son: Tiempo transcurrido desde el 1º episodio de Tuberculosis (68.6% vs 33.3% con más de 5 años); Número de tratamientos específicos recibidos (31.4% vs 11.1% con más de 2 tratamientos); y la Categoría de la Extensión Radiológica de la Lesión Inicial (media de 2.02 vs 1.44. es decir más de 2 segmentos pulmonares comprometidos en episodio inicial).
3. El Riesgo de presentar Secuela Pulmonar Post-infección Tuberculosa se incrementa 2.6 veces por cada año transcurrido luego del 1º episodio de Tuberculosis; 11.8 veces en quienes reciben 2 o más esquemas de tratamiento específico que los sólo reciben un esquema; 14.8 veces por cada la categoría en la que se incrementa la calificación de la Lesión Radiológica Inicial.

## **CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES**

1. Diseñar estudios prospectivos para conocer el impacto clínico de todos los tipos de Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa, tanto funcional como morfológico.
2. Realizar la búsqueda de Secuela Pulmonar Pos-infección Tuberculosa en pacientes con historia haber tenido una lesión inicial que afecto más de 2 segmentos pulmonares, que recibieron más de 2 esquemas de tratamiento específico o cuyo primer episodio de Tuberculosis fue hace mas de 5 años.
3. Realizar seguimiento clínico y radiológico periódicos en pacientes que al diagnostico de Tuberculosis tengan una lesión inicial extensa, que culminen mas de 2 esquemas de tratamiento específico, sobretodo luego del 5º año posterior al 1º episodio de Tuberculosis, para la detección precoz e intervención temprana en caso de Secuela Pulmonar Post-infección Tuberculosa, para evitar discapacidad y deterioro en calidad la de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MINSA. Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis. Ed Ministerio de Salud; Lima, 2006.
2. Kim HY, Song KS, Goo JM. Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. *RadioGraphics*. 2001; 21:839–860.
3. Al-Hajjaj MS, Joharjy IA. Predictors of radiological sequelae of pulmonary tuberculosis. *Acta Radiol*. 2000; 41:533-7.
4. de Vallière S, Barker RD. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8:767-71.
5. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med*. 2003; 97:1237-42.
6. Fishman JE, Sais GJ, Schwartz DS, Otten J. Radiographic findings and patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Imaging*. 1998; 13:65-71
7. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007; 131:1817-24.
8. Jimenez P, Torres V, Lehmann P et al. Limitación crónica al flujo aéreo en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar. Caracterización y comparación con EPOC. *Rev Chil Enf Respir*. 2006; 22: 98-104.
9. Beana EM, Perez E, Jareño J. Patología Respiratoria: Manual de Actuación. Ed NEUMOMADRID, Madrid, 2004.
10. Curvo-Semedo L et al. Tuberculosis of the chest. *European Journal of Radiology*. 2005, 55: 158–172.
11. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007: From basic science to patient

- care. Ed TuberculosisTextbook.com, First Edition, Mexico 2007.
12. Park JH, Na JO, Kim EK et al. The prognosis of respiratory failure in patients with tuberculous destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:963-7.
  13. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000; 55; 32-38.
  14. Bobrowitz ID. The destroyed tuberculous lung. *Scand J Respir Dis* 1974; 55:82–8.
  15. Dheda K, Booth H, Huggett JF et al. Lung Remodeling in Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases* 2005; 192:1201–10.
  16. Rom WN, Garay SM, eds. Tuberculosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
  17. Best AC, Lynch AM, Bozic CM, et al. Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: relationship with physiologic impairment. *Radiology.* 2003; 228:407-14.
  18. Curtis JK. The significance of bronchiectasis associated with pulmonary tuberculosis. *Am J Med.* 1957; 22:894–903.
  19. Skoogh BE. Lung mechanics in pulmonary tuberculosis. I. Static lung volumes. *Scand J Respir Dis.* 1973; 54:148–56.
  20. Norman GR, Streiner DL. Bioestadística. Madrid: Mosby/ Doyma Libros. 1996.
  21. Riegelman RK, Hirsch RP. Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: Lectura crítica de la literatura médica. Washington DC: OPS. 1992.
  22. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, Whitney E, et al. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol Infect.* 2007; 135: 483-91
  23. Buchecz K, Baker R, Moorman AC, et al. Rates of hospitalizations and associated

diagnoses in a large multistate cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS* 2008;22(11):1345-54.

24. Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 475-80.
25. Nefedov VB, Popoya LA, Shergina EA. Pulmonary function in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2007; (8):44-46.
26. Banu Rekha VV, Balasubramanian R, Swaminathan S, Ramachandran R, et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: An analysis of risk factors. *Indian J Med Res.* 2007; 126:452-8.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

<b>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>	
<b>Proyecto:</b> <i>“Factores de Riesgo asociados a la Secuela Pulmonar Post-Infección Tuberculosa en pacientes del Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión” – Callao”.</i>	
<b>I. IDENTIFICACIÓN</b> <span style="float: right;"><b>Ficha N°:</b> _____</span>	
• <b>Fecha de evaluación</b>	: ____ / ____ / ____
• <b>Fecha de Nacimiento</b>	: ____ / ____ / ____   N° de HC: _____
<b>II. VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS DE TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS</b>	
• <b>Sexo:</b>	(1) Masculino                      (2) Femenino
• <b>Edad</b>	: _____ años
• <b>Tabaco</b>	: _____ paquetes/año.
• <b>Comorbilidades</b>	: _____ HIV.
• <b>Lugar de procedencia</b>	: _____ (departamento)
• <b>N° de episodios</b>	: _____
• <b>Fecha de Diagnóstico</b>	: _____
• <b>Fecha de Inicio de Tto.</b>	: _____
• <b>Tiempo desde 1º episodio TB</b>	: _____ años / _____ meses
• <b>Esquema de Tratamiento recibido</b>	Esquema I, Esquema II, Esquema de Retratamiento MDR u otro.
• <b>RAFA</b>	: _____ a _____
• <b>N° Ttos Recibidos.</b>	_____
<b>III. VARIABLES CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS.</b>	
• <b>Bacteriología inicial</b>	BK (-)    BK (+)    BK (++)    BK (+++)
• <b>Extensión radiográfica de lesión inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0. No alteraciones.</li> <li>• 1. Compromiso pulmonar de un área.</li> <li>• 2. Compromiso pulmonar de 2 a 3 áreas.</li> <li>• 3. Compromiso pulmonar de 4 a 5 áreas.</li> <li>• 4. Compromiso pulmonar de 6 a 7 áreas.</li> <li>• 5. Compromiso pulmonar 8 ó más áreas.</li> </ul>
<b>IV. SECUELA PULMONAR POS INFECCIÓN TUBERCULOSA.</b>	
• <b>Presencia de lesión.</b>	NO            SI
	TIPO
	EXTENSIÓN
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0. No alteraciones.</li> <li>• 1. Compromiso pulmonar de un área.</li> <li>• 2. Compromiso pulmonar de 2 a 3 áreas.</li> <li>• 3. Compromiso pulmonar de 4 a 5 áreas.</li> <li>• 4. Compromiso pulmonar de 6 a 7 áreas.</li> <li>• 5. Compromiso pulmonar 8 ó más áreas.</li> </ul>

## ANEXO 2

### **CALCULO DE LA EXTENSION DE LA LESION INICIAL Y DE LA SECUELA.**

La extensión de la lesión pulmonar se valorará tomando en cuenta el número de áreas de los campos pulmonares comprometidas en la radiografía de tórax (apical, hilar, parahiliar, paracardiaca y basal) haciendo un total de 10 áreas radiológicas. La extensión se categorizará de la siguiente forma <sup>(17)</sup>:

- 0) No alteraciones.
- 1) Compromiso pulmonar de un área.
- 2) Compromiso pulmonar de 2 a 3 áreas.
- 3) Compromiso pulmonar de 4 a 5 áreas.
- 4) Compromiso pulmonar de 6 a 7 áreas.
- 5) Compromiso pulmonar 8 ó más áreas.

En la tomografía se usara el método descrito por Best y col. de tal forma la evaluación se realiza a nivel de 5 cortes tomográficos los cuales poseen un coeficiente de proporción que se utilizara para el cálculo del porcentaje de compromiso del parénquima para cada campo pulmonar <sup>(17)</sup>:

- Origen de los grandes vasos (0.129).
- Arco aórtico (0.190).
- Carina Bronquial (0.222).
- Confluencia de venas pulmonares (0.228).
- A 1 cm sobre el hemidiafragma derecho (0.230).

Haciendo un total de 10 niveles, en base a los que se realizará el cálculo de compromiso pulmonar. Este se categorizará de la siguiente forma considerando el cálculo final del área lesionada: nódulos, masas, fibrosis, cavitación, bronquiectasias y otras alteraciones parenquimales.

- 0) No alteraciones.
- 1) Compromiso pulmonar  $\leq 5$  % del área total.
- 2) Compromiso pulmonar  $> 5$  y  $\leq 25$  % del área total.
- 3) Compromiso pulmonar  $> 25$  y  $\leq 50$  % del área total.
- 4) Compromiso pulmonar  $> 50$  y  $\leq 75$  % del área total.
- 5) Compromiso pulmonar  $> 75$  % del área total.

Por ejemplo en la siguiente imagen se de tomografía de un varón de 80 años con lesión bilateral, a nivel de la confluencia de las vena pulmonares (fig 1a) se observa panalización de 2º grado (en menos del 25% del área) en ambos pulmones, haciendo un total de 4. A nivel de 1 cm sobre el hemidiafragma derecho (fig 1b) se observa compromiso de grado 3 en HTD y grado 2 en HTI, haciendo un total de 5. A estos resultados se aplica la corrección según el nivel de corte en el que se encontró la lesión, así, multiplicaremos  $4 \times 0.228 = 0.91$  para el corte a nivel de las venas pulmonares, y  $5 \times 0.23 = 1.15$  para el otro corte. De tal forma sumando los resultados se obtienen un store de 2.06 para la panalización en este caso.

