

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



VARIACIÓN NEGATIVA DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL COMO FACTOR ASOCIADO A MULTIDROGORESISTENCIA EN TUBERCULOSIS PULMONAR

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

SISNIEGAS RAZÓN, ALDRIX JOSUÉ

ASESOR:

Dr. VICTOR MANUEL PEREDA GAVIDIA

Trujillo – Perú

2017

DEDICATORIA

*A Dios, por ser aquel amigo que nunca falla
por siempre guiar mi camino,
y siempre brindarme lo que necesito,
permíteme ser una herramienta guiada por tu mano
para ejercer mi profesión con dignidad*

*A mis padres Bashe y José
por su gran amor y sacrificio,
por la bendición que significan en mi vida.
Gracias a su apoyo he logrado dar el primer gran paso.*

*A mi papá Leoncio,
por su apoyo al estudio y el trabajo,
por lo que significa para mi el Netter que me obsequió
porque su memoria seguirá viva en la familia
Dios le tenga en su gloria.*

*A mi mamá violeta,
Por ser el corazón que nos une
Porque en su casa y a su lado es donde
la navidad y los cumpleaños cobran vida y alegría
gracias por todo*

*A mis hermanos Wilmer y Marvin,
Porque crecimos juntos,
Son un ejemplo para mí,
Gracias por estar siempre a mi lado*

*A Claudia
Porque siempre crees en mi y en lo nuestro
Gracias por ser mi apoyo incondicional*

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de tesis, quien no sólo me impartió conocimientos sino también me brindó su apoyo y su tiempo para resolver mis dudas y brindarme consejos.

A los docentes de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, que me brindaron conocimientos, enseñanzas y experiencias; lo cual me permitió crecer a lo largo del pregrado.

Al Hospital Belén de Trujillo y al personal que labora en él, por su apoyo para la realización del presente trabajo, por haberme permitido hacer mi internado en su claustro.

A los miembros de Jurado, que, con sus valiosos aportes, me permitieron mejorar la presente investigación.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar si la variación negativa de índice de masa corporal es factor asociado a multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar en el Hospital Belén de Trujillo.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de cohortes. La población de estudio estuvo constituida por 176 pacientes adultos; la cual fué dividida en 2 grupos: con variación negativa o sin variación negativa del índice de masa corporal; se calculó el riesgo relativo y la prueba Chi cuadrado.

Resultados: No se registraron diferencias significativas respecto a las variables edad, género y procedencia entre los grupos de estudio ($p>0.05$). La frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar y variación negativa de índice de masa corporal fue de 16%. La frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar sin variación negativa de índice de masa corporal fue de 7%. La variación negativa de índice de masa corporal es factor asociado a multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar con un riesgo relativo de 2.33 el cual fue significativo ($p<0.05$).

Conclusiones: La variación negativa de índice de masa corporal es factor asociado a multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar en el Hospital Belén de Trujillo.

Palabras Clave: Índice de masa corporal, multidrogoresistencia, tuberculosis pulmonar.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate if the negative variation in body mass index is a factor associated with multidrug resistance in pulmonary tuberculosis at Hospital Belen de Trujillo.

Material and Methods: An analytical, observational, retrospective, cohort study was conducted. The study population consisted of 176 adult patients; which were divided into 2 groups: with negative variance or without negative variation of body mass index; the relative risk and chi-square test were calculated.

Results: There were no significant differences regarding the variables age, gender and origin between the study groups ($p > 0.05$). The frequency of multidrug resistance in patients with pulmonary tuberculosis and negative variation in BMI was 16%. The frequency of multidrug resistance in patients with pulmonary tuberculosis with no negative variation in BMI was 7%. The negative variation in body mass index is a factor associated with multidrug resistance in patients with pulmonary tuberculosis with a relative risk of 2.33 which was significant ($p < 0.05$).

Conclusions: The negative variation in body mass index is a factor associated with multidrug resistance in pulmonary tuberculosis at Hospital Belen de Trujillo.

Key words: Body mass index, multidrug resistance, pulmonary tuberculosis.

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
I. INTRODUCCIÓN	7
1.1.- Marco teórico	7
1.2.- Antecedentes	10
1.3.- Justificación	12
1.4.- Identificación del problema	12
1.5.- Hipótesis: Nula y Alterna	12
1.6.- Objetivos	13
II. MATERIAL Y MÉTODOS	14
2.1.- Población de Estudio	14
2.2.- Criterios de Selección	14
2.3.- Muestra	15
2.4.- Diseño de Estudio	16
2.5.- Variables y operacionalización de variables	17
2.6.- Procedimiento	18
2.7.- Técnica e instrumentos de recolección de datos	19
2.8.- Procesamiento y análisis estadístico	20
2.9.- Consideraciones éticas	20
III. RESULTADOS	21
IV. DISCUSIÓN	26
V. CONCLUSIONES	29
VI. RECOMENDACIONES	30
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
VIII. ANEXOS	34

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco teórico:

La tuberculosis (TB) es un problema creciente de salud mundial y la resistencia a antibióticos uno de los elementos más preocupantes. Más de 9 millones de casos nuevos son diagnosticados en todo el mundo, de los cuales alrededor del 5% corresponden a TB multirresistente (MDR-TB). La resistencia simultánea a la rifampicina y a la isoniacida, las drogas antituberculosas más potentes, se asocia a un mal pronóstico y ha sido denominada Tuberculosis Multi-Drogo-Resistente (TB-MDR)^{1,2}.

La tasa de incidencia mundial de tuberculosis (TB) en el 2012 fué de 128 casos por 100 000 habitantes. La mayoría de los casos se notificaron en Asia (59%) y África (26%), y solo 3% de los casos nuevos correspondió a la Región de las Américas. La prevalencia mundial estimada para ese año fue de 178 casos por 100 000 habitantes^{3,4}.

En Perú se diagnosticaron 31 000 casos nuevos en 2012, para una tasa de incidencia de 106 casos por 100 000 habitantes. Las mayores tasas de prevalencia e incidencia se observan en la periferia de las ciudades capitales de la costa —donde se asienta 52% de la población peruana— y afectan particularmente a los adolescentes y los adultos, que constituyen la tercera parte del total de los casos notificados^{5,6,7}.

Se han desarrollado estrategias encaminadas al control de la enfermedad y su diseminación, sin embargo, a pesar del éxito de los programas, la incidencia y la mortalidad no han disminuido con suficiente rapidez; para satisfacer las metas de la OMS, incluso, se ha determinado una proporción de resistencia mayor en aquellos pacientes que han recibido previamente tratamiento antituberculoso, lo que refleja el fracaso de los programas diseñados para asegurar la curación completa^{8,9,10}.

Diversos factores juegan un papel importante en la aparición de multirresistencia. Los factores genéticos de huésped probablemente pueden contribuir en cierta medida. El tratamiento incompleto e inadecuado es el factor más importante que lleva al desarrollo de la MDR-TB, ya que predispone a la selección de cepas resistentes lo cual

se asocia con diseminación de las mismas, tasas de curación inferiores y con ellas aparición de múltiples complicaciones^{11,12,13}.

La resistencia es dada por mutaciones cromosómicas espontáneas en cepas salvajes o expuestas a tratamiento antituberculoso. Un rasgo característico de estas mutaciones es que no se encuentran ligadas, así la resistencia a un medicamento normalmente no está asociada con la resistencia a otro fármaco. La base de la terapia es la isoniazida (H) y rifampicina (R), bactericidas potentes que aseguran conversión bacilífera, contribuyendo a la disminución de la transmisión y actividad crucial para prevenir recaídas^{14,15,16}.

El mecanismo principal de resistencia a múltiples fármacos se debe a las perturbaciones en los genes diana de medicamentos individuales. Mientras que la resistencia a una de ellas puede ser manejada con otros fármacos de primera línea, la resistencia a ambas o MDRTB, demanda un tratamiento de segunda línea con actividad limitada, por lo que no son susceptibles de utilizarse en terapia acortada, requiriendo tiempo más prolongado con drogas que son menos efectivas y más tóxicas^{17,18}.

La desnutrición del paciente hospitalizado, es una entidad propia; cuya etiología es multifactorial. Si bien la propia enfermedad es un importante factor condicionante de la desnutrición, es un error considerar a la desnutrición como un factor inherente a la enfermedad y, por tanto no tratable. Así lo demuestran numerosos estudios de intervención nutricional en diversas patologías que logran revertir en parte esta condición y modular sus repercusiones^{19,20,21}.

La prevalencia de la desnutrición hospitalaria es elevada, y esta cifra no se ha modificado sustancialmente en los últimos años a pesar del avance tecnológico, en las mejoras en el tratamiento observado en algunas enfermedades con un importante impacto sobre el estado nutricional y en los conocimientos de las implicaciones asociadas a la desnutrición^{22,23}.

Los efectos de la desnutrición sobre los diferentes órganos y sistemas son múltiples y variados. Es conocido que órganos como el corazón y el hígado pueden perder hasta un 30% de su peso habitual y aunque en menor intensidad los demás órganos como los riñones, páncreas, bazo también reducen su tamaño^{24,25,26}.

La desnutrición es una de las causas más frecuentes de inmunosupresión, siendo la infección la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes severamente desnutridos. La desnutrición puede afectar prácticamente a todos los componentes del sistema inmune, pero de forma más particular al sistema inmune celular. El número de linfocitos en sangre periférica se encuentra disminuido, y se altera el cociente CD4/CD8^{27,28}.

El sistema inmune humoral se afecta en menor medida, pero se ha descrito una disminución en la proporción de linfocitos B y un déficit de producción de anticuerpos en respuesta a la vacunación. La capacidad bactericida y fungicida de los polimorfonucleares se encuentra alterada, así como la capacidad presentadora de antígenos por parte del macrófago. El sistema del complemento se encuentra afectado, con disminución muy marcada de la fracción C3 y de la capacidad hemolítica total^{29,30}.

El tratamiento de TB mejora el estado nutricional, pero no es suficiente en pacientes con inseguridad alimentaria. La mejora se evidencia en un incremento de masa grasa antes que muscular y puede deberse a la mejora del apetito, la ingesta de alimentos, la poca demanda de energía/nutrientes o la mejora de la eficiencia metabólica. La evidencia sugiere que la ingesta nutricional adecuada, durante el tratamiento de la tuberculosis y la recuperación, es necesaria para restaurar completamente el estado nutricional durante y después del tratamiento y la cura microbiológica^{31,32}.

1.2 Antecedentes:

Crispín V, et al (Perú, 2012); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de establecer los factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogoresistente en establecimientos de salud urbano marginales de Lima; por medio de un estudio observacional, descriptivo, analítico de casos y controles, apareado en edad y género. Se encontró que fueron incorporados 126 casos y 126 controles; observando que la frecuencia de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente que presento índice de masa corporal inferior a 18 kg/m² fue de 20% mientras que la frecuencia en el grupo de pacientes con tuberculosis no multidrogoresistente fue de solo 5%; siendo esta diferencia significativa (OR = 4,95; IC 95%: 3,73 – 6,17, p < 0,005)³³.

Tarcela G, et al (Norteamérica, 2013); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de caracterizar la influencia de la variación del índice de masa corporal respecto al riesgo de multidrogoresistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y, por medio de un estudio prospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 439 pacientes; observando que 56% de los pacientes presentaron un índice de masa corporal inferior a 18.5 kg/m²; además que una ganancia inferior al 5% de peso desde el inicio del tratamiento hasta el tercer mes fue un factor de riesgo relacionado con multidrogoresistencia de manera significativa (OR 2.1; IC 95% 1.1 a 4.4)³⁴.

Putri F, et al (Indonesia, 2014); llevaron a cabo una investigación con el objetivo de reconocer la influencia del índice de masa corporal y la aparición de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar por medio de un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron a 212 pacientes; observando que los pacientes con índice de masa corporal inferior a 16 kg/m² presentaron un mayor tiempo, aproximadamente 4 meses, para conseguir que la baciloscopia fuera negativa en comparación con los pacientes con tuberculosis e índice de masa corporal en valores normales (p<0.05)³⁵.

Awal T. et al (Norteamérica, 2014); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de valorar si la variación de índice de masa corporal después de iniciar el tratamiento con fármacos antituberculosos se asocia con la multidrogoresistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, por medio de un estudio retrospectivo seccional

transversal en el que se incluyeron a 124 pacientes; observando que un aumento de peso de solo el 5% o menos durante los 2 primeros meses de tratamiento se asocian con un incremento en el riesgo de multidrogoresistencia; por otro lado se observó que la frecuencia de multidrogoresistencia fue de 20% en el grupo con índice de masa corporal inferior a 18.5 kg/m² y de solo 6% en el grupo con índice mayor de 19 kg/m²³⁶.

Chung K, et al (Perú, 2014); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de identificar la asociación entre la variación del índice de masa corporal y la presencia de multidrogoresistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, por medio de un estudio retrospectivo de cohorte en el que se incluyeron a 1242 pacientes de los cuales 201 presentaron multidrogoresistencia; observando que una variación de 2,18 kg ($p < 0,001$) y 3,58 kg ($P = 0,03$) durante el 3ro y 5to mes respectivamente, se asoció a mortalidad en pacientes TBMDR.

1.3 Justificación

Resulta relevante identificar en nuestra población los factores determinantes de la aparición de tuberculosis multidrogoresistente, al ser esta una variante de creciente prevalencia en nuestro medio, es indispensable en el control de esta amenaza sanitaria una estrategia que posibilite el reconocimiento precoz y oportuno de aquellos pacientes con mayor posibilidad de presentar resistencia a fármacos antituberculosos, con miras a ofrecerles un seguimiento más estrecho y acceso universal a los medios diagnósticos definitivos y ofrecer una pauta terapéutica antibiótica efectiva y específica; con la expectativa de obtener un mejor control de esta enfermedad y el costo familiar y económico que demanda; enfocándonos en este caso en la evolución del estado nutricional del paciente expresado por la variación que este experimenta de su índice de masa corporal desde el inicio del tratamiento, por ser este rasgo determinante de inmunosupresión en el paciente y habiéndose identificado un gran porcentaje de desnutrición en el grupo que padece esta forma de tuberculosis pulmonar; considerando que no hemos identificado estudios similares en nuestro medio es que nos planteamos realizar la presente investigación.

1.4 Formulación del Problema Científico:

¿Es la variación negativa de índice de masa corporal factor asociado a multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar en el Hospital Belén de Trujillo?

1.5 Hipótesis

1.5.1 Hipótesis nula (H₀):

- La variación negativa de índice de masa corporal no es factor asociado a multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar en el Hospital Belén de Trujillo.

1.5.2 Hipótesis alterna (H_a):

- La variación negativa de índice de masa corporal es factor asociado a multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar en el Hospital Belén de Trujillo.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivos generales:

- Demostrar si la variación negativa de índice de masa corporal es factor asociado a multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar en el Hospital Belén de Trujillo.

1.6.2 Objetivos específicos:

- Comparar la distribución según edad, sexo y procedencia entre pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogoresistente y sin ella.
- Determinar la frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar y variación negativa de índice de masa corporal.
- Verificar la frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar sin variación negativa de índice de masa corporal.
- Contrastar la frecuencia de multidrogoresistencia entre pacientes con tuberculosis pulmonar con variación negativa de índice de masa corporal y sin ella.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Población de Estudio

Pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período entre 2008 y 2016 y que cumplieron con los criterios de selección.

2.2 Criterios de selección

2.2.1 Criterios de Inclusión (Cohorte expuesta)

- Pacientes con variación negativa de IMC; de ambos sexos; mayores de 15 años; a quienes se les haya realizado prueba rápida; en cuyas historias clínicas se pueda identificar las variables de interés.

2.2.2 Criterios de Inclusión (Cohorte no expuesta)

- Pacientes sin variación negativa de IMC; de ambos sexos; mayores de 15 años; a quienes se les haya realizado prueba rápida; en cuyas historias clínicas se pueda identificar las variables de interés.

2.2.3 Criterios de Exclusión

- Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia adquirida; en tratamiento con inmunosupresores; con cirrosis hepática; con neutropenia; con diabetes mellitus; con familiares con diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente; con tabaquismo; con drogadicción; con tuberculosis extremadamente resistente, embarazadas; edad menor de 15 años y mayor a 65 años.

2.3 Muestra

2.3.1 Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada paciente con tuberculosis pulmonar atendido en el Hospital Belén de Trujillo durante el período entre 2008 y 2016.

2.3.2 Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente con tuberculosis pulmonar atendido en el Hospital Belén de Trujillo durante el período entre 2008 2016.

2.3.3 Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para cohortes³⁸:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1.q_1 + p_2.q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

p_1 = proporción de la cohorte expuestos con variación negativa de índice de masa corporal.

p_2 = proporción de la cohorte no expuestos sin variación negativa de índice de masa corporal.

n = Número de pacientes por grupo $Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$ $P_1 = 0.20^{33}$

$P_2 = 0.05^{33}$ $R: 1$

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 88$$

Cohorte Expuesta: (Variación negativa) = 88 pacientes.

Cohorte No Expuesta: (No variación negativa) = 88 pacientes.

2.4 Diseño de Estudio:

2.4.1 Tipo de Estudio

- Analítico, observacional, retrospectivo de cohortes:

2.4.2 Diseño específico

		G1	X1
PU	PE		
		G2	X1

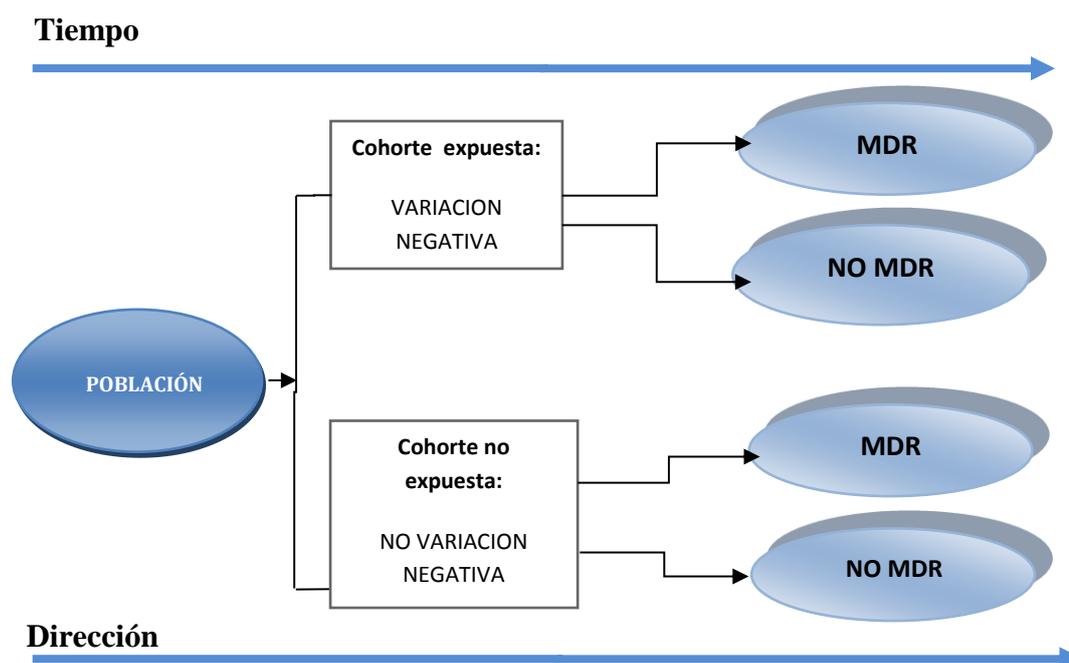
PU: Pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el hospital Belén de Trujillo en el periodo entre 2008 y 2016.

PE: Pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el hospital Belén de Trujillo en el periodo entre 2008 y 2016 que cumplieron con los criterios de selección

G1: Pacientes con variación negativa de índice de masa corporal

G2: Pacientes sin variación negativa de índice de masa corporal

X1: Multidrogoresistencia



2.5 Variables y Operacionalización de variables

2.5.1 Variable Independiente: Variación negativa del índice de masa corporal.

2.5.2 Variable Dependiente: Tuberculosis pulmonar multidrogoresistente.

2.5.3 Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ÍNDICE
DEPENDIENTE				
Tuberculosis pulmonar multidrogoresistente	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Si-No
INDEPENDIENTE				
Variación negativa de índice de masa corporal	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Si - No
INTERVINIENTE				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Hoja de recolección	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Masculino – femenino.
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Urbano – rural.

2.5.4 Índice de masa corporal

Correspondió al peso en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros y se debe emplear como una estimación práctica para clasificar a los adultos con bajo peso, sobrepeso u obesidad³⁴.

2.5.5 Variación negativa de IMC

Correspondió a la disminución que experimenta el paciente de su índice de masa corporal al terminar el primer mes de tratamiento en comparación con el índice de masa corporal al inicio del tratamiento³⁵.

2.5.6 Tuberculosis multidrogoresistente

Infección desarrollada como consecuencia de la resistencia intrínseca o adquirida por parte del *Mycobacterium tuberculosis*; expresado como la identificación de cepas resistentes a isoniazida y rifampicina³⁶.

2.6 Procedimiento

Ingresaron al estudio pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2008 – 2016 y que cumplieron con los criterios de selección; se solicitó la autorización al director del Hospital para luego proceder a:

- Se acudió en primera instancia a la oficina del programa de control de tuberculosis (PCT del hospital desde donde se identificó el número de casos de pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el periodo de estudio correspondiente.
- Se seleccionaron los números de historias clínicas del número de pacientes necesarios para completará el tamaño muestral seleccionado y acto seguido se solicitó al personal de archivo los expediente clínicos en físico para su revisión correspondiente.

- Se revisaron las historias clínicas para definir la presencia del individuo en uno u otro grupo de estudio por muestreo aleatorio simple. Según los valores de índice de masa corporal al inicio del tratamiento y al finalizar el mes de tratamiento.
- Se precisó la presencia de las variables en estudio en la hoja de recolección de datos correspondiente (Anexo 1).
- Se recolectaron los datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
- Se recopiló la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.7 Técnica e Instrumento de recolección de datos

La ficha de recolección de datos (ANEXO 01), fue diseñada para recolectar la información pertinente de cada participante en la investigación, la cual fue extraída de la revisión de las historias clínicas de cada paciente de la población de estudio en lo que respecta a variación del IMC al inicio del tratamiento y al primer mes de haber cumplido el tratamiento. Asimismo se consideró el resultado de la prueba rápida de sensibilidad a Isoniacida y Rifampicina. Además se consideró como datos adicionales la edad, género y procedencia. Posteriormente la base de datos fue elaborada en la hoja de cálculo Excel.

2.8 Procesamiento y Análisis Estadístico

La base de datos fue procesada con el soporte del paquete estadístico SPSS versión 23.0. Se procedió a realizar el análisis de los datos obtenidos, empleando métodos que proporcionan la estadística descriptiva y la estadística Inferencial, tales como: Tablas de distribución de frecuencias simples y porcentuales, (elaboradas según las norma APA), para organizar y presentar los resultados obtenidos referente a las variables en estudio. Se hizo uso de la prueba estadístico Chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas entre las variables en estudio; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$). Se obtuvo el Riesgo Relativo (RR) de la variación negativa de IMC en cuanto a su asociación con la presencia de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente, si este fue mayor de 1 se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95%. Luego se elaboró la discusión de resultados contrastando la información obtenida en los antecedentes y en el marco teórico con los datos que se encuentren en la investigación, para así poder describir, comparar y si es el caso afirmar los datos teóricos con los empíricos. Finalmente, las conclusiones fueron deducidas en función de los objetivos; planteando las recomendaciones en base a los resultados y conclusiones obtenidas en el estudio.

2.9 Consideraciones Éticas

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de cohortes en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II, el cual considera que los principios éticos tienen como propósito proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los participantes (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)³⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)⁴⁰

III. RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2008-2016:

Características sociodemográficas	Variación negativa IMC (n=88)	No variación negativa IMC (n=88)	Significancia
Edad			
- Promedio	38.5	40.7	T student: 1.32 p>0.05
- D. estandar	16.1	18.5	
Género			
- Masculino	54(61%)	58(65%)	Chi cuadrado: 1.88 p>0.05
- Femenino	34(39%)	30(35%)	
Procedencia			
- Urbano	80(91%)	84(95%)	Chi cuadrado: 2.28 p>0.05
- Rural	8(9%)	4 (5%)	

Fuente: Hospital Belén de Trujillo–archivo historias clínicas: 2008 - 2016.

Tabla N° 2: Frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar y variación negativa de índice de masa corporal Hospital Belén de Trujillo durante el periodo entre 2008 y 2016

Variación negativa IMC	Multidrogoresistencia		Total
	Si	No	
Si	14 (16%)	74 (84%)	88 (100%)

Fuente: Hospital Belén de Trujillo–archivo historias clínicas: 2008 - 2016.

- La frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar y variación negativa de índice de masa corporal fue de $14/88= 16\%$.

Gráfico N° 1: Frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar y variación negativa de índice de masa corporal Hospital Belén de Trujillo durante el periodo entre 2008 y 2016

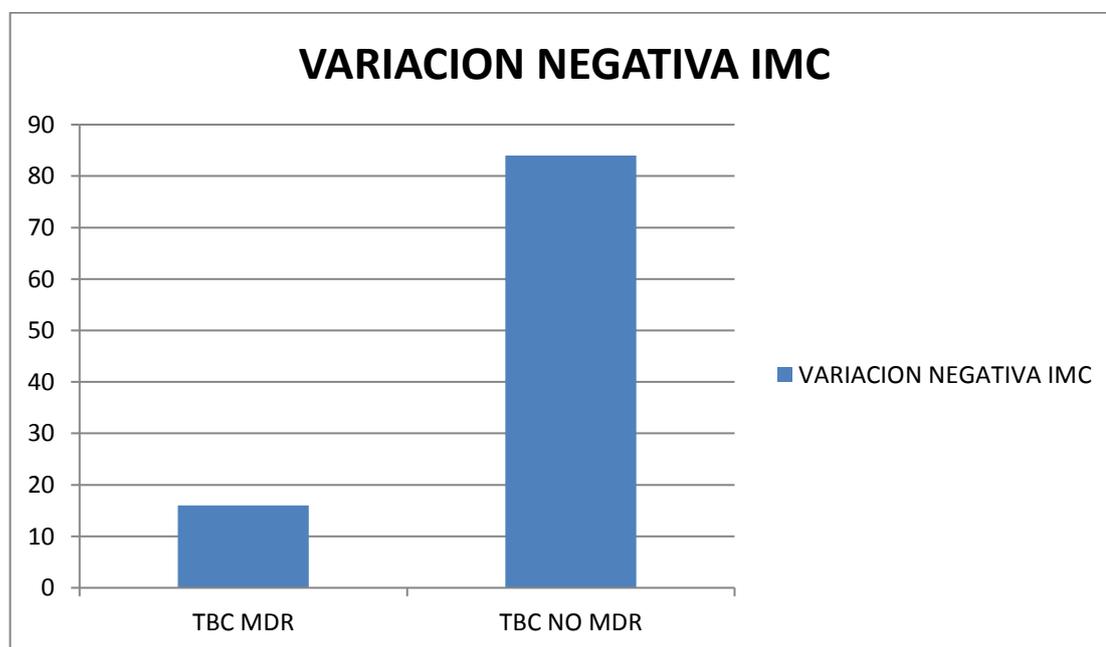


Tabla N° 3: Frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar sin variación negativa de índice de masa corporal Hospital Belén de Trujillo durante el periodo entre 2008 y 2016

Variación negativa IMC	Multidrogoresistencia		Total
	Si	No	
No	6 (7%)	82 (93%)	88 (100%)

Fuente: Hospital Belén de Trujillo—archivo historias clínicas: 2008 - 2016.

- La frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar sin variación negativa de índice de masa corporal fue de $6/88= 7\%$.

Gráfico N° 2: Frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar y variación negativa de índice de masa corporal Hospital Belén de Trujillo durante el periodo entre 2008 y 2016

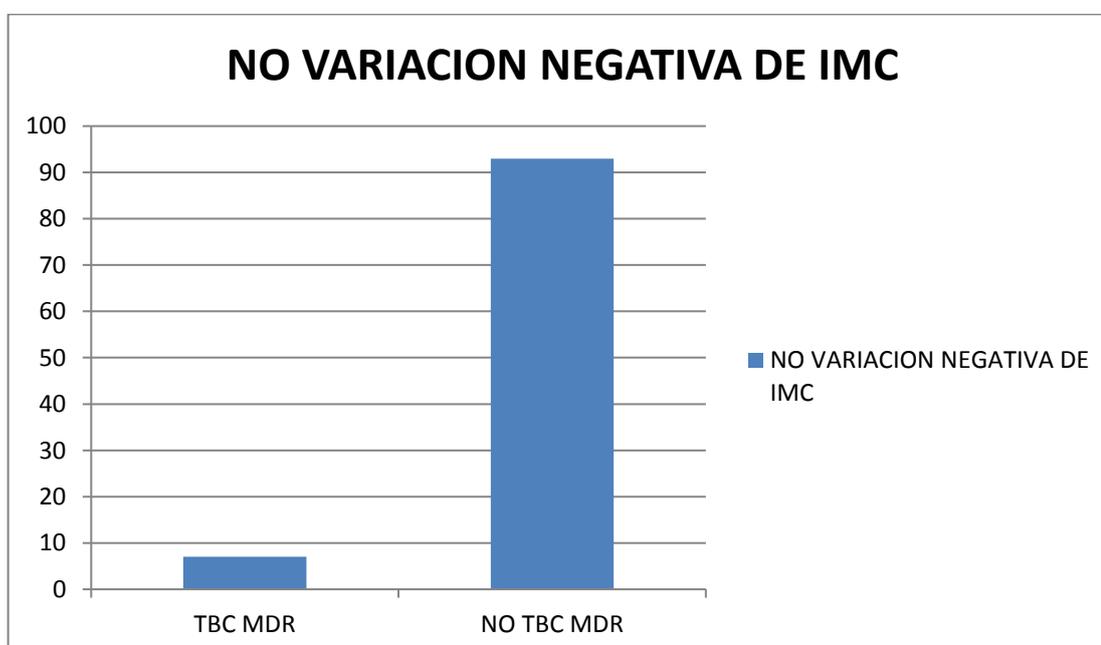


Tabla N° 4: Variación negativa de índice de masa corporal como factor asociado a multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar Hospital Belén de Trujillo durante el periodo entre 2008 y 2016

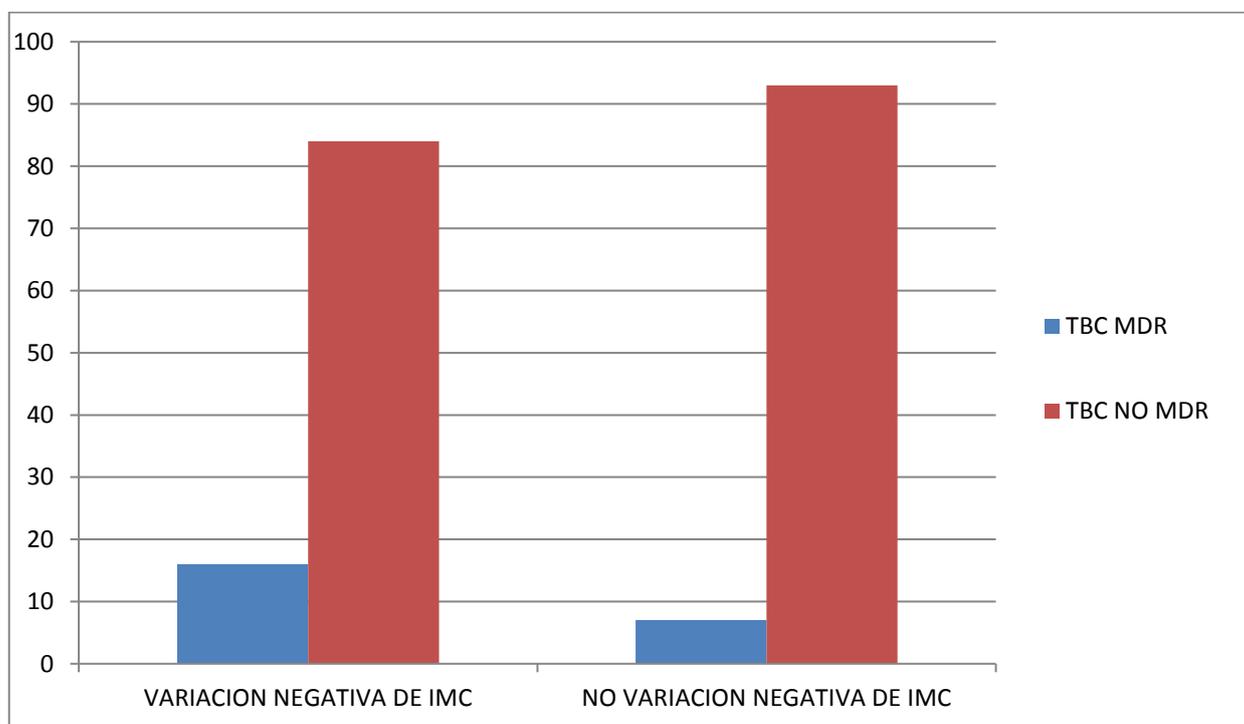
Variación negativa de IMC	MDR		Total
	Si	No	
Si	14 (16%)	74 (84%)	88 (100%)
No	6 (7%)	82 (93%)	88 (100%)
Total	20	156	176

Fuente: Hospital Belén de Trujillo–archivo historias clínicas: 2008 - 2016.

- Chi Cuadrado: 4.3
- $p < 0.05$
- Riesgo relativo: 2.33
- Intervalo de confianza al 95%: (1.49; 4.13)

En el análisis se observa que la variación negativa de índice de masa corporal se asocia a multidrogoresistencia a nivel muestral lo que se traduce en un riesgo relativo >1 ; expresa esta mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es $<0,05$; estas 3 condiciones permiten afirmar que la variación negativa de IMC es factor asociado a multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar.

Gráfico N° 3: Variación negativa de índice de masa corporal como factor asociado a multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar Hospital Belén de Trujillo durante el periodo entre 2008 y 2016



- La frecuencia de variación negativa de IMC en el grupo con multidrogoresistencia fue de 16% mientras que en el grupo sin multidrogoresistencia fue 7%.

IV. DISCUSION

Diversos factores juegan un papel importante en la aparición de multirresistencia^{11,12,13}. La desnutrición es una de las causas más frecuentes de inmunosupresión, siendo la infección la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes severamente desnutridos^{27,28}. El tratamiento de TB mejora el estado nutricional, pero no es suficiente en pacientes con inseguridad alimentaria. La mejora se evidencia en un incremento de masa grasa antes que muscular y puede deberse a la mejora del apetito, la ingesta de alimentos, la poca demanda de energía/nutrientes o la mejora de la eficiencia metabólica. La evidencia sugiere que la ingesta nutricional adecuada, durante el tratamiento de la tuberculosis y la recuperación, es necesaria para restaurar completamente el estado nutricional durante y después del tratamiento y la cura microbiológica^{31,32}.

En la Tabla N° 1 se compara información general de los pacientes, que podrían considerarse como variables intervinientes para la asociación que se pretende verificar; en tal sentido se observan los promedios de edad, también en función del género y de su procedencia; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes con o sin variación negativa del índice de masa corporal; esta tendencia denota uniformidad en la muestra, lo que representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos. Estos hallazgos son coincidentes con los descritos por: Chung K, et al³⁷ en Perú en el 2014; Crispín V, et al³³ en Perú en el 2012, Tarcela G, et al³⁴ en Norteamérica en el 2013; quienes tampoco registran diferencia respecto a edad y género entre los pacientes con o sin variación negativa del índice de masa corporal.

En la Tabla N° 2 realizamos la valoración de las frecuencias de multidrogoresistencia, en primer término en el grupo con variación negativa del índice de masa corporal; encontrando que de los 88 pacientes de este grupo, el 16% presentaron este desenlace adverso. En la Tabla N° 3 por otra parte se verifica la frecuencia de multidrogoresistencia, en el grupo de pacientes sin variación negativa del índice de masa corporal, encontrando en este grupo únicamente una frecuencia de 7%, la cual fue menor que el grupo expuesto.

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar a Awal T. et al en Norteamérica en el 2014 quienes valoraron si la variación de índice de masa corporal después de iniciar el tratamiento con fármacos antituberculosos se asocia con la multidrogoresistencia en un estudio retrospectivo seccional transversal en 124 pacientes; la frecuencia de multidrogoresistencia fue de 20% en el grupo con índice de masa corporal bajo y 6% en el grupo con índice normal³⁶.

Cabe mencionar las tendencias descritas por Chung K, et al en Perú en el 2014 quienes identificaron la asociación entre variación del índice de masa corporal y multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar en un estudio de cohortes en 1242 pacientes observando que una variación de 2,18 kg ($p < 0,001$) y 3,58 kg ($P = 0,03$) durante el 3ro y 5to mes respectivamente, se asoció a mortalidad³⁷.

En la Tabla N° 4 precisamos el grado de asociación de la variación negativa del índice de masa corporal y la presencia de multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar; el cual se expresa como un riesgo relativo de 2.33; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba Chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística ($p < 0.01$); lo cual nos permite concluir que existe asociación entre las variables en estudio.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó Crispín V, et al en Perú en el 2012 quienes establecen los factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogoresistente en un estudio observacional, descriptivo, analítico de casos y controles, observando que la frecuencia de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente que presento índice de masa corporal inferior a 18 kg/m² fue de 20% mientras que en tuberculosis no multidrogoresistente fue de solo 5%; ($OR = 4,95$; $IC\ 95\%: 3,73 - 6,17$, $p < 0,005$)³³.

Por otro lado tenemos el estudio de Tarcela G, et al en Norteamérica en el 2013 quienes caracterizaron la influencia de la variación del índice de masa corporal respecto al riesgo de multidrogoresistencia en un estudio prospectivo de casos y controles en 439 pacientes; observando que una ganancia inferior al 5% de peso fue un factor de riesgo relacionado con multidrogoresistencia ($OR\ 2.1$; $IC\ 95\% 1.1\ a\ 4.4$)³⁴.

Finalmente es de resaltar lo encontrado por Putri F, et al en Indonesia en el 2014 quienes reconocen la influencia del índice de masa corporal y la aparición de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en un estudio de cohorte retrospectivo en 212 pacientes; observando que los pacientes con índice de masa corporal inferior a 16 kg/m² presentaron un mayor tiempo para conseguir que la baciloscopia sea negativa ($p < 0.05$)³⁵.

V. CONCLUSIONES

1. No se registraron diferencias significativas respecto a las variables edad, género y procedencia entre los grupos de estudio ($p > 0.05$).
2. La frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar y variación negativa de índice de masa corporal fue 16%.
3. La frecuencia de multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar sin variación negativa de índice de masa corporal fue 7%.
4. La variación negativa de índice de masa corporal es factor asociado a multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar con un riesgo relativo de 2.33 el cual fue significativo ($p < 0.05$).

VI. RECOMENDACIONES

1. Es pertinente emprender nuevas investigaciones multicéntricas, con mayor muestra poblacional y prospectivas, para determinar un punto de corte en la variación negativa de índice de masa corporal, durante el primer mes de tratamiento antituberculoso, y predecir que pacientes requieren, prueba de sensibilidad por medios moleculares, intervención nutricional intensiva, cambio de esquema de tratamiento.
2. Es necesario realizar un seguimiento exhaustivo a aquellos pacientes que presentan una variación negativa del peso, y por lo tanto del índice de masa corporal, con el objetivo de prevenir falla del tratamiento e inclusive la muerte del paciente. Ensayos clínicos de intervención deberían llevarse a cabo para determinar el impacto que tiene el revertir esta condición desfavorable en la evolución del paciente lo más tempranamente posible.
3. Nuevos estudios dirigidos a determinar que pacientes presentan genéticamente predisposición a la aparición de multidrogoresistencia debieran ser llevados a cabo, para mejorar supervivencia y disminuir la morbimortalidad del paciente con tuberculosis pulmonar.
4. Debería implementarse unidades de nutrición especializada para pacientes que inician terapia antituberculosa, debido al impacto que tiene en la evolución de la enfermedad, la respuesta a fármacos, adherencia al tratamiento y además el impacto socioeconómico y psicológico sobre el paciente.
5. El presente trabajo presentó como algunos inconvenientes la falta de coherencia en el registro de datos en las fichas y cartillas de control de los pacientes, así mismo se sugiere una implementación digitalizada del registro de tratamiento y evolución de cada paciente para que de esta manera pueda llevarse a cabo estudios retrospectivos y prospectivos de una manera más ordenada, sistemática y accesible permitiendo un tratamiento basado en el método científico y la evidencia.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Udwadia Z, Amale R, Ajbani K, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. *Clin Infect Dis* 2012;54: 579-81.
- 2.-Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. *Bull World Health Organ* 2012; 90:111-119.
- 3.-Andrews J, Noubary F, Walensky R, et al. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2012;54:784-91.
- 4.-Hill A, Becerra J, Castro KG. Modelling tuberculosis trends in the USA. *Epidemiol Infect* 2012;140:1862-72.
- 5.-Ha D, Lan N, Kiet V, Wolbers M, Hang H, Day J, et al. Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in HIV-Positive Patients by Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay. *J Clin Microbiol.* 2012; 48(12):4573–9.
- 6.-Zhou F, Zhang L, Gao L. Latent tuberculosis infection and occupational protection among health care workers in two types of public hospitals in China. *PLoS One.* 2014;9(8):4-9.
- 7.-Crispín V, Roque M, Salazar M, Ruiz J. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006-2008. *Ciencia e Investigación* 2012; 15(1): 25-29.
- 8.-Hidalgo L. Factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en la Región La Libertad, Perú. *SCIENDO* 2014; 15(2).
- 9.-Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLOS MED* 2012; 9: 1001300.
- 10.-Gandhi N R, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 2012; 375: 1830–1843.
- 11.-Mota P C, Carvalho A, Valente I, Braga R, Duarte R. Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2012; 18: 72–79.
- 12.-Kurbatova E V, Gammino V M, Bayona J, et al. Predictors of sputum culture conversion among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 1335–1343.

- 13.-Hafkin J, Modongo C, Newcomb C, et al. Impact of the human immunodeficiency virus on early multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 348–353.
- 14.-Mupere E, Malone L, Zalwango S, et al. Lean tissue mass wasting is associated with increased risk of mortality among women with pulmonary tuberculosis in urban Uganda. *AnnEpidemiol* 2012; 22: 466–473.
- 15.-Cegielski J P, Arab L, Cornoni-Huntley J. Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971–1992. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 409–422.
- 16.-Carroll M, Lee M, Cai Y, Hallahan CW, Shaw PA, Min JH, et al. Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:961–6.
- 17.-Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics* 2012;30:63–80.
- 18.-Battaglioli T, Rintiswati N, Martin A, Palupi KR, Bernaerts G, Dwihardiani B, et al. Comparative performance of thin layer agar and Lowenstein–Jensen culture for diagnosis of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(11):502–8.
- 19.-Naveen G, Peerapur BV. Comparison of the Lowenstein–Jensen medium, the Middlebrook 7H10 medium and MB/BacT for the isolation of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) from clinical specimens. *J Clin Diagn Res* 2012;6:1704–9.
- 20.-Johnston D, Onwujekwe O, et al. Measuring socio-economic position for epidemiological studies in low-and middle-income countries: a methods of measurement in epidemiology paper. *Int J Epidemiol* 2012;41:871–86.
- 21.-Bhargava A BA, Oxlade O, Pai , Menzies D. Undernutrition and the incidence of tuberculosis in India: National and subnational estimates of the population attributable fraction related to undernutrition. *National Medical Journal of India*. 2014;4–9(27).
- 22.-Sharma SK, Kumar S, Saha P, George N, Arora S, Gupta D, et al. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis among category II pulmonary tuberculosis patients. *Indian Journal of Medical Research*. 2012;133(3):312-5.
- 23.-Bhargava A, Chatterjee M, Jain Y, Chatterjee B, Kataria A, Bhargava M, et al. Nutritional status of adult patients with pulmonary tuberculosis in rural central India and its association with mortality. *PloS one*. 2013;8(10):e77979.
- 24.-García de Lorenzo A, Álvarez J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2012; 26: 701-10.
- 25.-Álvarez-Hernández J, Planas M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya A, García-Lorda P et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES® Study. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1049-59.

- 26.-Burgos, Sarto B, Elío I, Planas M, Forga M, Cantón A et al. Prevalence of malnutrition and its etiological factors in hospitals. *Nutr Hosp* 2012; 27: 469-76.
- 27.-Vicente A, Gómez Enterría P, Tinahones F. Cartera de Servicios de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr* 2012; 58: 127-42.
- 28.-Álvarez J, Planas M, García de Lorenzo A. Importancia de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la gestión clínica. *Actividad Dietética* 2012; 14: 77-83.
- 29.-Martín-Folguera T, Álvarez Hernández J, Burgos R, Celaya S, Calvo MV, García de Lorenzo A et al. Análisis de la relevancia y factibilidad de indicadores de calidad en las unidades de nutrición. *Nutr Hosp* 2012; 27: 198-204.
- 30.-Hoa N, Lauritsen J, Reider H. Changes in bodyweight and tuberculosis outcome in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 17: 61-66.
- 31.-Bailey K, Ferro A, Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bull World Health Organ* 2012; 73: 673-680.
- 32.-Dhingra V, Rajpal S, Mittal A, Hanif M, 2008. Outcome of multi-drug resistant tuberculosis cases treated by individualized regimens at a tertiary level clinic. *Indian J Tuberc* 55:15-21.
- 33.-Crispín V, Roque M, Salazar M. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006-2008. *Ciencia e Investigación* 2012; 15(1): 25-29
- 34.-Tarcela G, Guilatco R, Caoili J. Weight Gain and Response to Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2013; 89(5); 943-949.
- 35.-Putri F, Burhan E, Nawas P. Body mass index predictive of sputum culture conversion among MDR-TB patients in Indonesia. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2014; 18(5):564-570
- 36.-Awal T. Lack of Weight Gain and Relapse Risk in a Large Tuberculosis Treatment Trial: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;17 (4):344-348,
- 37.-Chung K, Revilla A, Guille'n S. Weight variation over time and its relevance among multidrug-resistant tuberculosis patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2014; 2 (3):20-24.
- 38.-Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
- 39.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 35 Asamblea Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea, Hong Kong, septiembre de 2011.
- 40.-Ley general de salud. N° 26842. D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2012.

VIII. ANEXO

ANEXO 1:

Variación negativa de índice de masa corporal como factor asociado a multidrogoresistencia en tuberculosis pulmonar en el Hospital Belén de Trujillo.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____

1.3 Procedencia: _____

1.4. Sexo: _____

II: VARIABLE DEPENDIENTE:

Resultado de prueba rápida de sensibilidad a Isoniacida y Rifampicina:

Tuberculosis pulmonar multidrogoresistente: Si () No ()

III: VARIABLE INDEPENDIENTE

Variación negativa de IMC: Si () No ()

IMC al inicio del tratamiento: _____

IMC al primer mes del tratamiento: _____