

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

**Tuberculosis pulmonar activa en pacientes admitidos
en emergencia**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

AUTOR

Eduardo Romulo TICONA CHAVEZ

ASESOR

Luis Miguel SÁNCHEZ HURTADO

Lima – Perú

2015

**TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA EN PACIENTES
ADMITIDOS EN EMERGENCIA**

A mis padres quienes me forjaron y
cimentaron una familia, ambiente de
desarrollo en mi entorno.

A mi compañera de estudios y de la vida,
Mi esposa.

A las nuevas generaciones en mi familia,
mi universidad y mi país “Las buenas
consecuencias son precedidas de
esfuerzo”

INDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	01
ABSTRACT	02
LISTA DE CUADROS	03
LISTA DE FIGURAS	05
CAPITULO I: DATOS GENERALES	
1.1 TITULO	06
1.2 AREA DE INVESTIGACIÓN	06
1.3 AUTOR	06
1.4 ASESOR	06
1.5 AREA DE TRABAJO	06
1.6 INSTITUCION	
1.7 ENTIDADES O PERSONAS CON LAS QUE SE COORDINO LA TESIS	06
1.8 DURACION	06
CAPITULO II: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
2.1 DESCRIPCION DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA	07
2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
2.3 JUSTIFICACION TEORICA	10
2.4 JUSTIFICACION PRACTICA	11
2.5 OBJETIVOS	13
2.5.1 Objetivo General	13
2.5.2 Objetivos Específicos	13
2.6 HIPÓTESIS	15
2.6.1 Hipótesis General	15
2.6.2 Hipótesis Específicas	15
2.7 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	16

CAPITULO III: MARCO TEÓRICO

3.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION	17
3.1.1 Relacionados al retraso en el diagnóstico tuberculosis	18
3.1.2 Relacionados a la Transmisión Nosocomial de TB	24
3.2 BASES TEORICAS	29
3.2.1 <i>M. tuberculosis</i> y su transmisión.	29
3.2.2 La resistencia a drogas antituberculosas (TB MDR, TB XDR)	31
3.2.3 Transmisión nosocomial de TB	34
3.2.4 Control de Infecciones en TB	35
3.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS	36

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	39
4.2 POBLACIÓN	39
4.3 MUESTRA	39
4.4. VARIABLES DE ESTUDIO	40
4.4.1 Paciente con TB Pulmonar activa	40
4.4.2 Paciente con TB Pulmonar MDR	41
4.4.3 Paciente con infección TB/VIH	41
4.4.4 Otras variables intervinientes	41
4.5 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	42
4.5.1. Técnica de Recolección empleada	42
4.5.2. Instrumentos empleados	43
4.6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	43
4.7. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE DATOS	44
4.7.1 Análisis Estadístico	44

4.7.2. Nivel de Significación	46
4.8. ASPECTOS ETICOS	46
CAPITULO V: RESULTADOS	
5.1. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS GENERAL DE RESULTADOS	47
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	49
5.2.1 Características demográficas de los pacientes	49
5.2.2 Antecedentes de Riesgo de tuberculosis	49
5.2.3 Características clínicas de los pacientes	51
5.3 DESPISTAJE DE TB EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA	52
5.3.1 Despistaje de TB Pulmonar realizado en la admisión	52
5.3.2 Captación del Sintomático Respiratorio en Emergencia	54
5.3.2.1 La contribución de la tos y su duración	54
5.3.2.2 La contribución del cultivo	56
5.4 EVALUACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD DE LAS CEPAS AISLADAS	57
5.4.1 Evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de <i>M. tuberculosis</i>	57
5.5 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TB MDR	58
5.5.1 Características demográficas y sociales de los pacientes TB MDR	58
5.5.2 Características clínicas de los pacientes TB MDR	59
5.5.3 Evaluando los antecedentes de Riesgo de TB MDR	59
5.5.4 Evaluando la infecciosidad y mortalidad en TB MDR	61
5.6. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH	62
5.7 EVALUACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD DE LAS CEPAS <i>M. tuberculosis</i> DE PACIENTES CON INFECCIÓN VIH.	64
5.8 ANÁLISIS MULTIVARIADOS PARA DETERMINAR FACTORES ASOCIADOS A TB PULMONAR Y TB PULMONAR MDR	66
5.9 EVALUACIÓN DE RIESGO DE TRANSMISIÓN DE TB EN EL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA	68

5.10 PROPUESTAS DE MEJORA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE TB EN EL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA	69
5.10.1 Rendimiento de la sospecha clínica de TBP en la emergencia	69
5.10.2 Rendimiento de las estrategias de despistaje de TBP empleadas	70
5.10.3 Generación de Modelos de Scores clínicos	71
5.10.4 Propuesta de algoritmos incorporando Prueba Xpert® MTB / RIF, evaluando costo eficacia	74

CAPITULO VI: DISCUSION

6.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS	76
6.2 POBLACIÓN TB MDR	77
6.3 POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH	78
6.4 RIESGO DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL DE TB Y CONTROL DE INFECCIONES	79
6.5 MEJORAMIENTO DE ESTRATEGIAS DE CAPTACIÓN DE PACIENTES CON TB	81
6.6 EVALUACIÓN DE MODELOS DE SCORES CLÍNICOS PARA MEJORAMIENTO DEL DIAGNÓSTICO	85
6.7 COSTO EFECTIVIDAD DE DIFERENTES ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO	86
6.8 LIMITACIONES ADICIONALES DEL ESTUDIO	88

CAPITULO VII: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. CONCLUSIONES	89
7.2. RECOMENDACIONES	90

CAPITULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

91

ANEXOS

- ANEXO 1: Ficha de Recolección de datos
- ANEXO 2: Formato de Consentimiento Informado

RESUMEN

LUGAR: Departamento de Emergencia (DE) de un Hospital Nacional ubicado en un área de alta prevalencia TB y VIH en Lima, Perú.

OBJETIVOS: Determinar la prevalencia de tuberculosis pulmonar (TBP) en pacientes adultos con ≥ 2 horas de admisión al DE. Evaluar la definición de tamizaje de casos “capacidad de entregar una muestra de esputo sin importar la duración de tos”, y el rendimiento diagnóstico (RD) del “cultivo a todas las muestras”. Determinar criterios para la generación de algoritmos diagnósticos y de aislamiento en este escenario.

METODOLOGIA: Estudio transversal de 14 meses. Se obtuvieron muestras de esputo para baciloscopía y cultivo. Se realizaron análisis bivariados y multivariados (AMV) a fin de determinar factores de riesgo para TBP y TB multidrogoresistente (TB MDR). Se elaboraron Modelos de Score Clínicos (MSC) con los criterios que resultaron significativos en los AMV. Se generaron algoritmos diagnósticos utilizando el criterio de sospecha clínica, los resultados de los MSC, baciloscopía, Xpert® MTB/RIF y costos de aislamiento.

RESULTADOS: Se enroló 1 001 pacientes de los cuales 21.3% tuvieron TBP. De estos, 21.4% tuvieron TB MDR, 19.15% con coinfección VIH/TB MDR y 27.27% tuvieron VIH y no TB-MDR. El criterio de inclusión propuesto permitió un incremento del rendimiento diagnóstico de 63.4% y 47.5%, en relación a la duración de tos y el cultivo respectivamente, en comparación con el estándar OMS. Los parámetros para la elaboración de algoritmos obtenidos fueron: 1) los MSC como pasos iniciales generan mayor “costo epidemiológico”, 2) el uso de la baciloscopía como primer paso, disminuye el “costo epidemiológico”. 3) La prueba Xpert® MTB/RIF, disminuye las necesidades y costos de aislamiento, y 4) El aislamiento genera más “costo financiero” que las pruebas de diagnóstico.

CONCLUSIÓN: Existe una elevada carga y riesgo de transmisión de TBP en el DE evaluado, por lo que el tamizaje rutinario y aislamiento deben incorporarse en los algoritmos de diagnóstico de TBP.

Palabras clave: tuberculosis, diagnóstico, algoritmos, toma de decisiones, transmisión nosocomial.

ABSTRACT

SETTING: A National Hospital's Emergency Department (ED), located in a high prevalence area for TB and HIV in Lima, Peru.

OBJECTIVES: To determine the prevalence of pulmonary tuberculosis (PTB) in adult patients admitted ≥ 2 hours to the ED. To evaluate the case-screening definition: "Ability to provide a sputum sample regardless of length of cough," and the diagnostic yield (DY) of "culture for all samples". To determine criteria for the generation of diagnostic and isolation algorithms in this scenario.

METHODS: 14-month cross-sectional study. Sputum sample were obtained for smear and culture. Bivariate and multivariate analysis (MVA) were conducted to determine risk factors for PTB and MDR-TB. Clinical score models (CSM) with significant criteria at MVA were developed. Diagnostic algorithms were generated using clinical criteria, CSM, sputum smear, Xpert MTB/RIF results and isolation costs.

RESULTS: 1 001 patients were enrolled of whom 21.3% patients had TB. Among these patients 21.4% had MDR-TB. 19.15% were HIV / MDR co-infected and, 27.27% had HIV but not MDR-TB. The proposed inclusion criteria allowed an increase in diagnosis performance of 63.4% and 47.5%, in relation to duration of cough and culture respectively, when compared with WHO standard. The obtained parameters for development of algorithms were: 1) CSM as an initial step generate more "Epidemiological Cost", 2) Smear as a first step, decreases "Epidemiological Cost". 3) Xpert® MTB/RIF, reduces the need and costs of isolation, and 4) Isolation generates more "financial cost" than diagnostic tests.

CONCLUSION: There is a high burden and transmission risk of TBP in the evaluated ED. Therefore, routine screening and isolation should be incorporated in current diagnostic algorithms.

Keywords: tuberculosis, diagnosis, Algorithms, Decision Making, nosocomial transmission.

LISTA DE CUADROS

TABLA Nro.	Título	Página
TABLA N°1:	Características demográficas y sociales de pacientes con tuberculosis pulmonar	49
TABLA N°2	Antecedentes de riesgo de tuberculosis, en pacientes con tuberculosis pulmonar	50
TABLA N° 3.	Características clínicas, de pacientes con tuberculosis pulmonar	51
TABLA N° 4.	Casos con TB pulmonar en el estudio	53
TABLA N° 5.	Tuberculosis pulmonar según duración de tos	55
TABLA N° 6.	Baciloscopía y cultivo según duración de tos	56
TABLA N° 7.	Resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea	57
TABLA N° 8.	Características demográficas y sociales, en pacientes con tuberculosis pulmonar MDR	58
TABLA N°9	Características clínicas, en pacientes con tuberculosis pulmonar MDR	59
TABLA N° 10.	Antecedentes de riesgo de TB MDR	60
TABLA N° 11.	Discriminación de la Baciloscopía de acuerdo a su condición TB MDR	61
TABLA N° 12.	Mortalidad durante la hospitalización según condición TB MDR	61
TABLA N°13.	Antecedentes de VIH en la admisión	62
TABLA N° 14	Casos con infección VIH y TB pulmonar	63
TABLA N° 15.	Discriminación de la Baciloscopía de acuerdo a su condición VIH	63
TABLA N° 16.	Resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea en pacientes con infección VIH	64

TABLA N° 17.	Comparación de susceptibilidad a medicamentos antituberculosos según condición de infección VIH	65
TABLA N° 18.	Factores asociados a TB pulmonar	66
TABLA N° 19.	Factores asociados a TB pulmonar incluyendo toda la población: VIH como antecedente y/o test positivo	66
TABLA N° 20.	Factores asociados con TB MDR incluye todos los casos TB, pero solo VIH como antecedente	67
TABLA N° 21.	Factores asociados con TB MDR incluye todos los casos TB, VIH con antecedente y/o test positivo	67
TABLA N° 22.	Horas de permanencia en pacientes con TB pulmonar de acuerdo a condición TB MDR	68
TABLA N° 23	Horas de permanencia de pacientes con TB pulmonar de acuerdo a cuantificación baciloscópica	68
TABLA N°24	Validación de la sospecha clínica de tuberculosis pulmonar en el departamento de emergencia	69
TABLA N°25.	Rendimiento de estrategias de despistaje microbiológico y duración de tos utilizadas para el diagnóstico de TB pulmonar	70
TABLA N° 26.	Modelos Scores clínicos propuestos	71
TABLA N°27.	Rendimiento de modelo score clínico A*	72
TABLA N° 28	Rendimiento de Modelo Score Clínico B*	72
TABLA N° 29	Comparación Modelos de Score Clínicos vs Sospecha Clínica de TB del Médico de Emergencia	73
TABLA N° 30	Propuestas de algoritmos diagnosticados para una población semejante a la del estudio	75

LISTA DE FIGURAS

FIGURA Nro.	Título	pagina
FIGURA N°1.	Casos diagnosticados a través de fluxograma diagnostico	48
FIGURA N° 2.	Despistaje de tuberculosis pulmonar con Baciloscopía	52
FIGURA N° 3	Despistaje de tuberculosis pulmonar con cultivos	53
FIGURA N° 4.	Comparación de scores clínicos propuestos	73

CAPITULO I

DATOS GENERALES

- 1.1 Título:** Tuberculosis pulmonar activa en pacientes admitidos en Emergencia.
- 1.2 Área de Investigación:** Control de infecciones intrahospitalarias
- 1.3 Autor:** Eduardo Rómulo TICONA CHÁVEZ, Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Magister en Ciencias Tropicales Biomédicas
- 1.4 Asesor:** Dr. Luis Miguel SÁNCHEZ HURTADO, Jefe del Servicio de Medicina 2II del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- 1.5 Área de trabajo:** Departamento de Emergencia
- 1.6 Institución:** Hospital Nacional Dos de Mayo
- 1.7 Entidades o Personas con las que se coordinó la tesis:**
- Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo
 - Comité de Ética en Investigación Biomédica del Hospital Nacional Dos de Mayo
 - Unidad de Investigación Clínica del Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- 1.8 Duración:** 14 meses

CAPITULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Descripción de la realidad problemática

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, que es endémica en el Perú y representa un problema de salud pública nacional y mundial (Dye, Scheele, Dolin, Pathania, & Raviglione, 1999). Ocasionando una enorme carga de morbimortalidad (World Health Organization., 2010a)

En el año 2013 el Perú registra en 27,504 casos nuevos de TB, con lo que ocupa el segundo lugar en carga después de Brasil, en segundo lugar en incidencia después de Haití, así como en el primer lugar en casos de TB MDR en la región de las Américas (World Health Organization., 2014). Con un 3% de la población de las Américas, el Perú, posee el 12% de los pacientes con tuberculosis, y el 32% de los pacientes con TB MDR en la región (Barletta, Zamudio, Rigouts, & Seas, 2014; World Health Organization., 2010b). Lima y Callao registran el 59% de casos de TB, 72% de TB-MDR y 87% TB-XDR de los registros nacionales (MINSa, 2015).

Las tasas de incidencia de TB desde el ingreso del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (DOTS, por sus siglas en inglés) en el país en 1990, comenzaron a descender progresivamente y en contraposición desde 1997 la incidencia de TB MDR creció progresivamente hasta el 2004 donde se estabiliza aunque en un nivel elevado (Suarez et al., 2001). La incidencia de cepas multidrogoresistente se incrementa a nivel mundial; situación que es

difícil de manejar por los programas de tuberculosis en el mundo (Dheda et al., 2014)

Estudios realizados en el Perú muestran la alta prevalencia de casos de tuberculosis que son atendidos y tratados por otros diagnósticos desde el momento de su admisión al servicio de emergencia, y finalmente tienen tuberculosis pulmonar activa, siendo algunos de ellos multidrogoresistentes (Willingham et al., 2001). Así también otro estudio evaluó el alto riesgo de contagio en el que se encuentra nuestro personal de salud en los hospitales siendo este muy alarmante, contribuyendo a esto el continuo contacto del personal sin protección respiratoria, con pacientes con TB identificados o no. Es necesario generar estrategias para agilizar la identificación rápida de estos pacientes, disponer de una prueba de sensibilidad, generar estrategias de aislamiento, e inicio inmediato del tratamiento de los casos identificados (Bonifacio et al., 2002).

El Hospital Nacional Dos de Mayo se encuentra dentro de la región de Salud Lima-Ciudad, la que registra el mayor número de notificaciones de infección VIH/SIDA del país (MINSA, 2005). La tasa de fracasos a los esquemas primarios de tratamiento tuberculoso es de 3.9 % (MINSA, 2004), lo que nos estaría indicando una elevada incidencia de TB MDR en la DISA. Estudios realizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo y otros 9 hospitales (Ticona, 1999) revelaron una incidencia de TB-MDR en las personas con Coinfección VIH-TB que supera el 40% (Campos et al., 2003).

La transmisión intrahospitalaria de TB es un problema antiguo, que se ha incrementado a propósito de la pandemia del VIH/SIDA, expresándose en brotes epidémicos en los hospitales. Así tenemos que en algunos países se

han realizado estudios constatándose el dramático incremento de la incidencia de pacientes VIH con tuberculosis(Sonnenberg et al., 2004). En nuestro país la transmisión VIH se ha demostrado a través de estudios inmunológicos, la presencia de casos en personal de salud, brotes de TB-MDR en pacientes con infección VIH(Bonifacio et al., 2002; Campos et al., 2003; Kawai et al., 2006; Ticona, 1999).

Los ambientes de Emergencia de nuestro hospital fueron construidos sin considerar medidas de control de infección para TB, apreciándose un gran hacinamiento (número de camillas), son ambientes poco ventilados, y con escasa luz natural. A estos ambientes llegan pacientes con TB baciloscópica que permanecen varias horas o algunos días, sin haber considerado el diagnóstico de TB, estando el paciente en condiciones de alta infecciosidad en estos ambientes inadecuados, generando riesgo a los trabajadores de salud. (Jiamjarasrangsi, Hirunsuthikul, & Kamolratanakul, 2005)

Debido a la incidencia elevada de infección y enfermedad tuberculosa en el área vecina a nuestro hospital y en especial el tipo de pacientes que por su condición de indigencia son trasladados a nuestra emergencia, estimamos que exista una elevada prevalencia de casos de TB pulmonar activa en personas que acuden a nuestro departamento de emergencia por cualquier motivo clínico, siendo muchos de ellos TB-MDR, lo que estaría contribuyendo a la transmisión de la TB y TB-MDR en los ambientes de reposo de nuestra emergencia, tanto a otros pacientes que se atienden conjuntamente como al personal de salud que los atiende.

Por otro lado es necesario conocer las características epidemiológicas y clínicas que poseen los pacientes con tuberculosis que son atendidos en

Emergencia, para sospechar oportunamente de tuberculosis y así establecer flujogramas de diagnóstico y manejo adecuados. Asimismo esto dará un panorama cuantificado de la prevalencia de esta enfermedad al Departamento de Emergencia y al Comité de Control de Infecciones del Hospital encaminándose mejor las estrategias para el control de las infecciones en sus tres niveles: medidas de control administrativas (reduciendo la exposición tanto del trabajador sanitario como de los pacientes); ambientales (disminuyendo la concentración de núcleos de gotitas infecciosos) y de protección respiratoria al personal (que protege al personal de salud en áreas donde la concentración de núcleos de gotitas no puede ser reducida adecuadamente por medidas de control administrativas y ambientales)(Granich et al., 2002)

2.2 Formulación del problema.-

¿La prevalencia de pacientes con TB Pulmonar en pacientes admitidos por cualquier causa médica que permanecen dos o más horas en el Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo es elevada, desconociéndose las características clínicas de estos pacientes, por lo que se retarda el diagnóstico y se incrementa el riesgo de transmisión nosocomial?

2.3 Justificación Teórica

La tuberculosis es un problema de salud pública mundial, y en especial en los países en vías de desarrollo como el nuestro. Es responsable de una alta morbilidad y mortalidad en el Perú. Está muy ligada a la pobreza tanto por generarse en este medio, como por la consecuencia de pobreza que genera en

las familias que las afecta. Y además el surgimiento de cepas TB MDR y TB XDR, ha encarecido peor aún la estrategia biomédica para su control y erradicación.

Sin embargo, a pesar de la implementación de la Estrategia DOTS en el Mundo y en especial su adecuado cumplimiento en el Perú (Suarez et al., 2001), aún persiste una alta incidencia de casos de tuberculosis, que coloca a nuestro país en el segundo lugar en carga de tuberculosis en las Américas. Así mismo, la emergencia de resistencia y multidrogoresistencia a fármacos antituberculosos posiciona al Perú en el primer lugar de este problema en las Américas (World Health Organization., 2010b). Esto nos indica que el control de la TB en nuestro país, será de largo plazo. Lo que obliga a cuestionarnos y buscar los factores que estarían llevando a este hecho.

En Perú, a pesar de logros excepcionales en el control de TB, sus tasas continúan elevadas, en particular la incidencia de TB MDR. La estrategia de control en el país, descansa en la identificación y pronto tratamiento de casos de TB en los servicios de salud. Lo que se realiza fundamentalmente en los centros del primer nivel de atención. Sin embargo, esta estrategia es más débil en los hospitales, y peor aún en los departamentos de Emergencia.

2.4 Justificación Práctica

Los ambientes de los departamentos de emergencia en los hospitales de Lima, son muy hacinados y con poca ventilación, lo que podría estar favoreciendo la transmisión hospitalaria de TB, ante la presencia de casos no identificados (Escombe et al., 2010; Jiamjarangsi et al., 2005). Así mismo la identificación

de los casos no resulta sencilla, por lo que puede no considerarse en el diagnóstico diferencial en el momento de la admisión de los pacientes, retrasándose el diagnóstico aún en las salas de hospitalización varios días después de la admisión.

Nuestro país necesita animar el desarrollo e implementación de intervenciones innovadoras. Intervenciones en los departamentos de Emergencia de los hospitales, como centros de captación de pacientes (no desperdiciando oportunidades), así como el diagnóstico precoz facilitarían un tratamiento adecuado y oportuno que incidiría en la disminución de la transmisión en el ambiente hospitalario y como consecuencia de ello disminuir la incidencia en la comunidad.

Por estas razones, se justifica esta investigación, a fin de cuantificar la magnitud del problema, reconocer las características de los pacientes en su ingreso a la emergencia, cuantificar los tiempos y riesgo de transmisión al personal de salud y a otros pacientes, y de esta manera sensibilizar a las autoridades hospitalarias a fortalecer las medidas de prevención y control de TB en las emergencia de Lima.

Por otro lado la definición de caso para la captación de los pacientes de acuerdo a la OMS es la identificación de sintomáticos respiratorios, que considera el tener tos 2 semanas o más. (World Health Organization., 2002). Sin embargo, estudios han mostrado un aumento de la captación de casos de tuberculosis en servicios de salud que atiende a pacientes de áreas de elevada prevalencia cuando la duración de la tos se disminuye a una semana o menos

(Bastos et al., 2007), así como en centros de elevada prevalencia de coinfección con VIH (Hanifa et al., 2012). Por lo tanto es este estudio, además, se pretende captar a pacientes valiéndonos de solo la capacidad que tiene el paciente de entregar una muestra de esputo, sin importar el tiempo.

Este estudio se realizará en el Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, un hospital público, ubicado en una zona de elevado riesgo de transmisión de TB en Lima, debido a su elevada incidencia de TB, TB MDR, TB XDR, e infección por VIH, lo que generaría importantes datos para los gestores de salud pública nacional.

2.5 Objetivos de la Investigación

2.5.1.- Objetivo General

1. Determinar la prevalencia de tuberculosis pulmonar activa en los pacientes admitidos por cualquier causa médica, que permanecen dos o más horas en el Departamento de Emergencia, del Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima - Perú, y determinar el rendimiento de los criterios clínico - epidemiológicos de sospecha diagnóstica utilizados.

2.5.2.- Objetivos Específicos

1. Determinar la prevalencia de tuberculosis frotis positivo y/o cultivo positivo en pacientes admitidos por cualquier causa médica que permanecen 2 o más horas en las unidades de Observación del Departamento de Emergencia.

2. Valorar la definición de caso para la captación de pacientes con TBP: “capacidad de proveer esputo, sin importar el tiempo de duración de la tos”.
3. Determinar el Perfil de Sensibilidad de las Cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (TB MDR y otros perfiles de resistencia) de los aislamientos realizados en pacientes con TBP admitidos por cualquier causa médica que permanecen 2 o más horas en las unidades de Observación del Departamento de Emergencia.
4. Determinar las características epidemiológicas, clínicas y criterios de riesgo de TBP y TB MDR entre los pacientes admitidos por cualquier causa médica que permanecen 2 o más horas en las unidades de Observación del Departamento de Emergencia
5. Determinar la media de permanencia en emergencia, de los pacientes con TB y TB MDR entre los pacientes admitidos por cualquier causa médica que permanecen 2 o más horas en las unidades de Observación del Departamento de Emergencia
6. Identificar una aproximación diagnóstica que permita un mejor diagnóstico de TBP en las unidades de Observación del Departamento de Emergencia.

2.6 Hipótesis

2.6.1 Hipótesis General

La prevalencia de tuberculosis pulmonar activa en los pacientes admitidos por cualquier causa médica, que permanecen dos o más horas en el Departamento de Emergencia, del Hospital Nacional Dos de Mayo es elevada y los criterios clínico epidemiológicos de sospecha diagnóstica son poco sensibles y específicos.

2.6.2 Hipótesis Específicas

- La prevalencia de tuberculosis pulmonar activa en los pacientes admitidos por cualquier causa médica que permanecen 2 o más horas en el Departamento de Emergencia, del Hospital Nacional Dos de Mayo es elevada
- La prevalencia de cepas resistentes a las drogas antituberculosas es elevada en los pacientes admitidos por cualquier causa médica que permanecen 2 o más horas en el Departamento de Emergencia, del Hospital Nacional Dos de Mayo es elevada
- La definición de caso para la captación de pacientes con TBP: “capacidad de proveer esputo, sin importar el tiempo de duración de la tos”, incrementaría el rendimiento diagnóstico, en relación a la definición estándar.

- Los pacientes con TBP permanecen sin aislamiento respiratorio varias horas en el Departamento de emergencia, generando riesgo de transmisión intrahospitalaria.
- Los criterios epidemiológico - clínicos usados en la aproximación diagnóstica en el Departamento de Emergencia poseen bajo rendimiento diagnóstico.

2.7 Limitaciones de la Investigación

La no inclusión de pacientes inconscientes, o que rechazan participar en el estudio, podría subestimar la prevalencia de TB entre los pacientes en el Departamento de Emergencia.

El cubrir 12 de las 24 horas (8:00hs – 20:00hs), y 6 de 7 días a la semana (lunes a sábado) para la captación de pacientes, podría subestimar la prevalencia de TB entre los pacientes en el Departamento de emergencia.

En ambos casos, la pérdida de casos sería escasa, ya que los casos son captados a penas se recupere la consciencia o en las horas siguientes, cuando el personal de estudio está disponible.

Los pacientes TBP baciloscópicos negativos, recibieron su diagnóstico con retraso, debido a la lentitud del crecimiento del *M. tuberculosis* en el cultivo.

El emplear solo una muestra de esputo, disminuye la sensibilidad en la captación que si hubiéramos empleado dos muestras, sin embargo esto estuvo compensado por la realización del cultivo.

CAPITULO III

MARCO TEÒRICO

3.1 Antecedentes de la Investigación

La transmisión nosocomial de la Tuberculosis es conocida de largo tiempo. Sin embargo estrategias para su control en la era moderna no fueron implementadas con cuidado, sino hasta la aparición de brotes nosocomiales de TB en los países desarrollados como consecuencia de: 1) un resurgimiento de la tuberculosis a mediados de la década de 1980 y principios de 1990, 2) la documentación de varios "brotes nosocomiales" relacionados con un aumento en la incidencia de la coinfección VIH/TB 3) fallas en las prácticas de control de infecciones, 4) retrasos en el diagnóstico y tratamiento de personas con TB infecciosa y 5) aparición y transmisión de cepas TB MDR.

Es así que en 1994, el CDC publicó las Guías para la prevención de la transmisión del *Mycobacterium tuberculosis* en instalaciones sanitarias que considera a las medidas de control administrativa, ambiental y de protección respiratoria personal.

La implementación de estas medidas logró una disminución en el número de brotes de tuberculosis en los entornos de atención de salud reportados al CDC y la reducción de la transmisión asociada a la atención sanitaria de *Mycobacterium tuberculosis* a los pacientes y a los profesionales sanitarios (PS) registrándose finalmente una disminución de las tasas de incidencia de TB en los siguientes 10 años (Jensen, Lambert, Iademarco, Ridzon, & Cdc, 2005).

3.1.1 Antecedentes relacionados al retraso en el diagnóstico tuberculosis

- “Retraso en la sospecha, tratamiento y aislamiento de pacientes con tuberculosis en salas de neumología / enfermedades infecciosas y otras”. (Hsieh et al., 2009). Evalúa a pacientes con TBP frotis positivo en personas > 16 años que se retrasaron en el diagnóstico y aislamiento. El aislamiento se retrasó en 191 (73,7%) de 259 pacientes con tuberculosis con baciloscopía positiva hospitalizados. La mediana para la sospecha, retraso en el tratamiento y aislamiento eran 0, 3 y 4 días en salas de Infectología y neumología y 1, 5 y 7 días en otros pabellones. Para los pacientes ingresados en otras salas, radiografías de tórax anormales, síntomas sin disnea o no ser admitidos en el departamento de emergencia (DE) fueron factores de riesgo para el retraso en el aislamiento > 7 días. Lo que significa que el ingreso por emergencia hace pensar más en TB que los que ingresan por consulta en ese escenario.
- “Demora de servicios de salud entre los pacientes con TBP que se presentan en un Hospital de Referencia Nacional, Kampala, Uganda: un estudio transversal” (Kansiime, Kiwuwa, Levi, Asiimwe, & Katamba, 2013). Enrola 266 pacientes con TBP recién diagnosticados, encontrando que 65,4% experimentaron retraso en el diagnóstico. La mediana de demora fue 9 días, siendo los factores asociados paciente hospitalizado, bajo nivel educativo del paciente, presencia de fiebre. Diversas enfermedades febriles endémicas pueden hacer confundir el diagnóstico.
- “Identificación de NET emergencia; Red centinela de infecciones emergentes basada en el departamento de emergencia. El ID NET Grupo de Estudio de emergencia” (Talan et al., 1998). Refiere que a los servicios

de urgencia acuden pacientes de riesgo tales como no asegurados, personas sin hogar e inmigrantes recientes, para diversas enfermedades de objeto de vigilancia, la cual incluye a tuberculosis. Lo que indica la importancia del diagnóstico de TB en estos departamentos. Esta red esta implementada en USA en 11 hospitales.

- “La estancia hospitalaria prolongada se asocia con mayores tasas de morbilidad y mortalidad relacionada con TB dentro de los 12 meses después del alta en un hospital de referencia en el África subsahariana” (Zetola et al., 2014). Se enrola 1.094 pacientes que ingresaron en las salas de medicina, 690 (63,1%) tenían infección VIH. 215/1094 (19,7%) fueron diagnosticados con TBP y 178 (16,3%) murieron durante su hospitalización. 916 (83,7%) pacientes fueron dados de alta y seguidos durante un año. De ellos, 51 (5,6%) fueron diagnosticados con TBP durante el año de seguimiento (tasa de TB anual de 3.712 casos por 100.000 personas por año). Se concluye que a un año, la exposición nosocomial de TB está fuertemente asociado con la incidencia y mortalidad con TB.
- “Altas tasas de tuberculosis potencialmente infecciosa y TB-MDR entre los pacientes hospitalizados en KwaZulu Natal, Sudáfrica” (Bantubani et al., 2014). De 2.964 pacientes hospitalizados en 19 hospitales donde se realizó el muestreo, 1.585 (53%) pacientes tenían tos en ese momento y suficiente datos microbiológicos y clínicos para su inclusión. *M. tuberculosis* se aisló de 543 pacientes, 84 (15%) de los pacientes hospitalizados con TB tenían TB-MDR y 16 (3%) TB-XDR. La TB MDR / TB XDR, se asoció con el sexo masculino, mayor tiempo de estancia entre el ingreso hospitalario y la fecha de toma de muestras, y el tratamiento de tuberculosis actual o anterior. Uno

de cada cinco pacientes tenía TB potencialmente infecciosa. Esta es una subestimación ya que los pacientes sin tos no fueron evaluados. La alta carga de tuberculosis potencialmente infecciosa y MDR-TB confirmada, muchos de ellos sin diagnosticar, indica un grave riesgo para la transmisión nosocomial.

- “Estado de la prevención de la transmisión de la tuberculosis nosocomial en los hospitales en Tailandia” (Unahalekhaka, Lueang-a-papong, & Chitreecheur, 2014). Luego de apoyo de expertos internacionales, en el 2009 se realizó una encuesta en hospitales tailandeses, donde se encuentra que 97% de ellos establecieron políticas de aislamiento de tuberculosis, 96,3%, tenían directrices para el cuidado de los pacientes con tuberculosis, 95% y 91,8% tenían prevención de la transmisión de TB y la guía de manejo ambiental, y el 92,6% establecieron sistemas de despistaje para TB en consulta externa. Sin embargo, la mitad de los hospitales tenía problemas con las habitaciones de aislamiento y dificultades en la detección de casos de tuberculosis en consulta externa.
- “Transmisión nosocomial de TB XDR en un país de baja incidencia”. (Jonsson, Kan, Berggren, & Bruchfeld, 2013). 7 contactos incluyendo 3 trabajadores de salud desarrollaron tuberculosis dentro de los 10 meses después de la muerte de un paciente VIH con TBP. 6/7 aislamientos de *M. tuberculosis* fueron confirmados por RFLP de pertenecer al mismo clúster del caso índice. Para los trabajadores de salud había una correlación entre el número de horas de trabajo y el riesgo de adquirir la infección y la enfermedad tuberculosa. Se evidencia la falta de adherencia a las guías de control de infecciones en TB por parte del personal de salud.

- “Retraso en el diagnóstico conduce a la transmisión nosocomial de tuberculosis en un centro de atención de salud de la ciudad de Nueva York” (Harris, Sullivan Meissner, & Proops, 2013). En una institución de atención ancianos de larga estancia. Se observó 7 (23%) conversiones de PPD en pacientes y 5 (8%) en el personal. Debido a la evidencia de la transmisión, a la preocupación por la anergia al PPD, y el alto número de pacientes con cáncer y diabetes, que aumentan el riesgo de TB, se recomendó tratamiento con isoniazida (H) a todos los pacientes expuestos, independientemente de los resultados del PPD una vez que la TB activa fue descartada. Después que la investigación concluyó, un ex paciente con prueba PPD-negativa que no recibió H desarrolló tuberculosis activa. Se recomienda, que los médicos deben "pensar en TB", en personas de edad avanzada independientemente de un PPD negativo.
- “Análisis y predicción de los retrasos en la sospecha y el tratamiento de los pacientes hospitalizados con tuberculosis pulmonar” (Mostaza et al., 2007). De manera retrospectiva entre 1995 y 2002, entre 149 casos nuevos de TBP activa, el diagnóstico no fue sospechado inicialmente en 102 (68%) pacientes, de los cuales 66 (65%) fueron frotis positivos. El tratamiento se inició después de una semana o más en 62 (42%) de todos los pacientes, de los cuales 34 (55%) eran frotis positivos. Edad \geq 60 años, enfermedad pulmonar crónica, frotis de esputo negativo, y la ausencia de hemoptisis o melanoptisis, se asociaron de forma independiente con los retrasos. La mejora de la perspicacia clínica, desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido, y la institución de la terapia empírica inicial son objetivos deseables para mejorar el control de la tuberculosis.

- “Evaluación del riesgo de tuberculosis nosocomial y recomendaciones de manejo para un servicio de urgencias en un hospital universitario” (Jiamjarasrangsi, Urith, & Srisintorn, 2006). 20 Pacientes con TB visitaron la unidad de trauma del servicio de urgencia del hospital con tuberculosis durante el período 2004-2005 y 4 de cada 57 trabajadores de salud de dicha sala desarrolló tuberculosis, lo que muestra una tasa de incidencia de TB entre estos trabajadores de salud fue de 3.509 por 100.000 personas-año. Se apreció que la ventilación de dicha sala tenía 1,43 cambios de aire por hora, y existía patrón de turbulencia del flujo de aire, lo que promovería la difusión de la tuberculosis en el aire.
- “Algoritmo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa en entornos con recursos limitados de alta incidencia” (Soto et al., 2013). Se evaluó un algoritmo diagnóstico que combina herramientas de laboratorio asequibles y una regla de predicción clínica (RPC). Fueron enrolados 670 sospechosos de TBP frotis negativo (FN). Se encontró finalmente una prevalencia de TBP FN de 27%. La concentración del esputo, una RPC, cultivo de esputo en Middlebrook 7H9 y muestras de broncoscopia definieron el diagnóstico de acuerdo al algoritmo en 57 (37%), 25 (16%), 63 (41%) y 8 (5%) de los pacientes, respectivamente. 65% de los pacientes fueron diagnosticados dentro de 3 semanas.
- “Evaluación de una regla de predicción clínica para el aislamiento respiratorio de pacientes hospitalizados con sospecha de tuberculosis pulmonar” (Solari, Acuna-Villaorduna, Soto, & van der Stuyft, 2011). Se evaluaron 13 reglas de predicción clínica (RPC) en datos de 345 pacientes. La mayoría de las RPC lograron alta sensibilidad pero muy baja

especificidad y valor predictivo positivo. La RPC score de Mylotte, que incluye resultados de frotis de esputo como un hallazgo predictivo, tuvo los mejores resultados: sensibilidad del 88,9% y especificidad del 63,9%. Sin embargo, con una prevalencia TBP de 30%, se hubiese sospechado de TBP en 498 de 1.000 individuos; 267 de ellos serían verdaderos TBP, y 33 casos se habrían perdido. Dos muestras de esputo consecutivos tuvieron una sensibilidad del 75,6% y una especificidad del 99,7%. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de validación local de CPRs antes de su aplicación.

- “Desarrollo de un sistema de score clínico para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa” (Soto et al., 2008). Datos 262 pacientes ingresados en la sala de urgencias con síntomas respiratorios y frotis negativos fueron analizados por medio de regresión logística para desarrollar el score. 20 pacientes fueron TBP FN. Las variables consideradas fueron hemoptisis, pérdida de peso, edad > 45 años, tos productiva, infiltrado del lóbulo superior, e infiltrado miliar. Los valores de puntuación oscilaban entre -2 a 6. Una puntuación de ≤ 0 se asoció con una sensibilidad del 93% y una puntuación de más de 4 puntos se asoció con una especificidad del 92%. 52.9% de los pacientes tuvieron puntuaciones < 1 o > 4, lo que proporcionan una fuerte evidencia en contra y a favor, respectivamente, para el diagnóstico. El score desarrollado es una herramienta clínica barata y útil para el diagnóstico de TBP FN y se puede utilizar para ayudar a tomar decisiones terapéuticas en esos pacientes.
- “Una regla de predicción clínica para la tuberculosis pulmonar en los servicios de urgencias” (Solari et al., 2008). Se enrolaron 345 pacientes con

síntomas respiratorios que acudieron a un servicio de urgencias de un hospital general. 109 (31%) tuvieron cultivo positivo. En el análisis de regresión logística, se encontró a la edad, historia previa de TBP, pérdida de peso, presencia de cavidades, infiltrado del lóbulo superior y patrón miliar en la radiografía de tórax como predictores independientes de TBP. Se diseñó un sistema de puntuación con estas variables, teniendo en cuenta su peso estadístico. La puntuación alcanzó una sensibilidad 93% y especificidad 42%. Se sugiere que debe complementar la microscopía de esputo al decidir sobre el aislamiento, y no impedirá la microbiología para hacer un diagnóstico definitivo.

3.1.2 Relacionados a Transmisión Nosocomial de TB

- “Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family in St. Petersburg, Russia”. (Narvskaya et al., 2002). Un estudio epidemiológico molecular de 35 aislamientos de *M. tuberculosis* se realizó a 19 pacientes para definir un brote nosocomial de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. 3 pacientes y 1 enfermera expuesta a tuberculosis activa probaron estar involucrados en el brote. La cepa poseía un patrón característico de la familia W-Beijing, así como las mutaciones distintivas en katG315, rpoB531, embB306 y rpsL43. La diseminación de cepas multirresistentes de genotipo W-Beijing en la población general y en el ámbito hospitalario representa una seria amenaza para la salud pública en Rusia.
- “Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers” (Pearson et al.,

1992). En un hospital de Nueva York, Se desarrolló un estudio caso control. 23 pacientes con TB con cepas TB MDR fueron comparados con pacientes con tuberculosis sensible. Se realizó pruebas de PPD a los trabajadores de salud: Se encontró que los Casos eran más jóvenes, más probabilidades de ser seropositivos para VIH, y más probabilidades de haber tenido un ingreso hospitalario anterior (7 meses previos). Las conversiones al PPD fueron en 12 de 23 trabajadores de salud asignados a pacientes casos, y 11 de 32 en trabajadores de la salud asignados a otros pabellones. Pocos (6 de 23) pacientes casos fueron sometidos a aislamiento y no había habitaciones con presión negativa. De las 16 cepas TB MDR disponibles, 14 tenían patrones idénticos RFLP y en los TB sensibles sus patrones fueron distintos unos de otros.

- “Previniendo la transmisión nosocomial de la tuberculosis” (Blumberg et al., 1995). Se buscó medir la eficacia de la ampliación de medidas de control de la infección tuberculosa, en especial las medidas de control administrativos. Después de la intervención, el número de episodios de exposición a la tuberculosis se redujo de 4.4 por mes (35 episodios entre 103 admisiones de pacientes de tuberculosis potencialmente infecciosos más de 8 meses) a 0,6 por mes (18 episodios entre 358 admisiones de pacientes para pulmonar con baciloscopia positiva tuberculosis más de 28 meses) (odds ratio, 9,72 [P <0,001]). El número acumulado de días por mes que los pacientes potencialmente infecciosos con tuberculosis no estuvieron aislados disminuyó 35,4 a 3,3 (P <0,001). Las tasas de conversión de la prueba cutánea de la tuberculina en el personal de salud a los 6 meses disminuyeron pasando de 3,3% 1,7%, 1,4%, 0,6%, y 0,4%.

- “Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa” (Gandhi et al., 2006). De enero de 2005 a marzo de 2006, se obtuvo el esputo de 1.539 pacientes. Se detectó TB MDR en 221 pacientes, de los cuales 53 fueron TB XDR. Por cultivo confirmado fueron 185 pacientes TB MDR y 30 TB XDR. El 55% TB XDR nunca habían sido tratados; 67% tuvo un reciente ingreso en el hospital. Todos los XDR tuvieron VIH. Fallecieron el 99% de ellos. Por genotipificación las cepas fueron similares. Altas tasas de mortalidad en pacientes coinfectados han mejorado con la terapia antirretroviral, pero la tuberculosis resistente a los medicamentos se ha convertido en una de las principales causas de muerte.
- “Hospital control and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in female patients, Lima, Peru” (Willingham et al., 2001). En una sala de medicina general de mujeres en Perú, se evaluó 250 pacientes, 40 (16%) fueron positivos por cultivo de esputo y 27 (11%) por frotis, y 8 (3%) tenían TB MDR. Trece (33%) de 40 pacientes con cultivo positivo no había sido sospechosas de tener tuberculosis en la admisión. Seis (46%) de 13 pacientes en los que la tuberculosis era insospechada al ingreso tenía TB MDR, en comparación con 2 (7%) de los 27 casos sospechosos ($p = 0,009$). Cinco (63%) de los 8 pacientes TB MDR fueron frotis positivo y por lo tanto altamente infecciosos
- “Occupational transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to health care workers in a university hospital in Lima, Peru” (Alonso-Echanove et al., 2001). De noviembre de 1996 a marzo de 1997, se detectó TB pulmonar activa presuntiva (TB) en 44 trabajadores de la salud (PS) en un hospital

universitario en Lima, Perú. Por ello, se identifica 36 trabajadores sanitarios en los cuales la TP pulmonar activa se diagnostica entre enero de 1994 - enero de 1998. La tasa de TB fue significativamente mayor entre los 171 PS del laboratorio que entre PS en todas las demás áreas. En el análisis multivariante, el único factor de riesgo independiente fue el uso de las zonas comunes de personal. Debido a las muy altas tasas de TB pulmonar activa encontrada en el laboratorio la adquisición ocupacional en el laboratorio se asoció con la transmisión PS-a-PS.

- “Poverty and infection in the developing world: healthcare-related infections and infection control in the tropics” (Shears, 2007). En muchos hospitales que atienden a las comunidades más pobres de África y otras partes del mundo en desarrollo, las actividades de control de infecciones se ven limitadas por la infraestructura deficiente, hacinamiento, falta de higiene y el abastecimiento de agua, mal funcionamiento de los servicios de laboratorio y la escasez de personal capacitado. Transmisión Hospitalaria de enfermedades transmisibles, una alta prevalencia del VIH y la TB resistente a múltiples fármacos, la falta de recursos para el aislamiento y desinfección, y la resistencia a los antimicrobianos generalizada crea grandes riesgos para las infecciones relacionadas con los cuidados de la salud. Existen pocos datos sobre la prevalencia o incidencia de estas infecciones en este tipo de entornos.
- “Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review” (Joshi, Reingold, Menzies, & Pai, 2006). La mayoría de los centros de salud en estos países de bajos y medianos ingresos carecen de los recursos para prevenir la transmisión nosocomial de la TB.

Se realizó una revisión sistemática Se identificaron 42 artículos, que consta de 51 estudios. La prevalencia de la infección latente TB entre el PS fue promedio 54% (rango 33% a 79%). Estimaciones del riesgo anual de infección latente oscilaron entre 0,5% y 14,3%, y la incidencia anual de la enfermedad TB en el PS vario de 69 a 5.780 por 100.000. El riesgo atribuible para la enfermedad TB en el personal de salud, en comparación con el de la población general, varió de 25 a 5.361 por 100.000 por año. Un mayor riesgo de adquirir enfermedad TB se asoció con instalaciones TB de hospitalización, laboratorio, medicina interna, e instalaciones de emergencia y así como categorías profesionales (técnicos de radiología, asistentes de pacientes, enfermeras, asistentes de sala, paramédicos y auxiliares clínicos).

- “Multidrug-resistant tuberculosis in a low-incidence region shows a high rate of transmission”(Vazquez-Gallardo et al., 2007). Todos los casos diagnosticados (9895 pacientes) de y TB MDR (58 = 0,59%). en Galicia, España, entre 1998 y 2004 se incluyeron en el estudio. Sólo dos casos fueron coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y siete eran inmigrantes. Veinticinco (43%) habían recibido tratamiento previo TB. Análisis de genotipificación se realizó en 57 pacientes, mostrando evidencia de cuatro grupos (30 pacientes, 52,6%), cada uno con patrones genéticos idénticos. Los pacientes incluidos en los grupos de patrones genotípicos semejantes eran más jóvenes, y la mayoría tenía formas primarias o habían tenido contacto con otro caso de TB MDR, especialmente en el hospital. Es un área de baja prevalencia que muestra aun en este entorno, un alto índice de transmisibilidad, incluida la

transmisión nosocomial, a pesar de no estar asociada con el VIH o con cepas reportadas Beijín.

3.2 Bases Teóricas

3.2.1 *M. tuberculosis* y su transmisión

Enfermedad infecciosa crónica causada por micobacterias del "complejo tuberculosis" (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*), siendo la más importante *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis puede afectar a cualquier órgano de cualquier aparato o sistema, siendo el pulmón el órgano más frecuentemente afectado.

El reservorio fundamental es el hombre, bien el infectado o el enfermo. El hombre infectado no es una fuente activa de infección, no tienen síntomas, sin embargo a lo largo de años o décadas si alguna situación de inmunodeficiencia lo afecta pueden enfermar, convirtiéndose así en fuente de infección.

La infección suele transmitirse de una persona a otra por la inhalación de gotitas infecciosas que se producen por los aerosoles de secreciones respiratorias. El origen del material infeccioso es por lo regular, un adulto con tuberculosis pulmonar cavitaria. Los factores más importantes que determinan el contagio son las concentraciones de microbios en esputo, la cercanía y duración del contacto con el caso de inicio.

Otros factores importantes son: la frecuencia de tos, la eficacia con que se producen los aerosoles por actividad (canto, hablar en voz alta y reír), la circulación del aire y la ventilación del ambiente a compartir. Una situación

favorable a la adquisición de la enfermedad sería por ejemplo: una casa llena de personas y mal ventilada donde habitan varios niños de corta edad y un adulto con esputo muy positivo (BAAR 2+ o 3+).

Así, el mecanismo de transmisión más importante y que causa la casi totalidad de los contagios es la vía aerógena. El hombre enfermo al hablar, cantar, reír, estornudar y, sobre todo, al toser, elimina una serie de pequeñas microgotas (aerosoles) cargadas de micobacterias. Las microgotas más grandes ($> 10 \mu\text{m}$), aunque son las que llevan mayor número de micobacterias, debido a su gran peso sedimentan o impactan en la vía aérea superior y, por lo tanto, son muy poco infecciosas. Las microgotas aerosolizadas de $5\text{-}10 \mu\text{m}$, alcanzan las vías aéreas más proximales, sin que aquí encuentre el bacilo las condiciones idóneas para su multiplicación. Sin embargo, las microgotas de $1\text{-}5 \mu\text{m}$, formadas por condensación de las anteriores (al perder parte de su contenido en agua), contienen aproximadamente uno y cinco bacilos/microgota, son las realmente infecciosas, al poder llegar y depositarse en la región alveolar. Se considera que deben llegar un mínimo de 10 a 200 microgotas para que tenga lugar la infección. La zona de llegada preferente es, lógicamente, la zona mejor ventilada del pulmón, o sea, la región subpleural del lóbulo inferior. Es en esta parte distal del pulmón donde *M. tuberculosis* encuentra las condiciones ideales para multiplicarse (elevada tensión de oxígeno). Los macrófagos en primera instancia, y los linfocitos después, acudirán a la zona y en la gran mayoría de los casos lograrán detener la multiplicación, pero en otros se verán superados y se producirá una TB que denominaremos primaria.

Otras vías de transmisión son mucho menos frecuentes: 1) vía digestiva, 2) vía urogenital, 3) vía cutáneo-mucosa, 4) por inoculación, y 5) vía transplacentaria.

Siendo la transmisión fundamentalmente por vía aérea, los ambientes pequeños hacinados son ambientes ideales para la transmisión si es que son compartidos con una persona bacilífera. Así, en la comunidad los lugares más importantes son las casas donde residen los pacientes, así mismo centros de trabajo, transporte, iglesias, etc. Y si el paciente acude a un establecimiento de salud, las salas de hospitalización, o salas de espera se convierten en ambientes de transmisión, si no se toman las medidas adecuadas.

3.2.2 La resistencia a drogas antituberculosas (TB MDR, TB XDR)

La resistencia a las drogas antituberculosas fue evidenciada desde la aparición de la Estreptomina en 1944, luego siguió apreciándose con el ácido para-amino-salicílico, y la Isoniazida cuando eran administradas como monoterapia, luego la administración conjunta de 2 a tres medicamentos lograron los tratamientos exitosos, constituyéndose así la más importante base del tratamiento de la TB, la “asociación de fármacos para evitar la aparición de resistencias”.

La resistencia demostró ser cromosómica, definitiva e irreversible. Hecho que a partir de un determinado número de microorganismos procedentes de una colonia original, surgen sus sucesivas divisiones mutantes naturales espontáneas que se comportan como resistentes al fármaco utilizado. Esta mutación es un azar accidental que está en relación al número de población bacilar, el tipo de medicamento administrado y la concentración de este. Así en un cultivo de bacilo tuberculoso salvaje, aparece por mutación espontánea natural, un microorganismo resistente a Isoniazida (H) por cada $10^5 - 10^6$

bacilos, esta mutación para cada medicamento se da en diferentes dianas genéticas. Por ello, la posibilidad de que aparezca una resistencia a dos fármacos es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación, siendo la probabilidad de aparición de resistencias frente a un esquema con 3 o 4 medicamentos prácticamente nula, ya que se necesitaría una población bacilar que por su peso y volumen, sería imposible de alojarse en el cuerpo humano. Se debe de sospechar que existe resistencia cuando se evidencia la aparición de actividad bacteriológica en un paciente durante el curso del tratamiento, tras una negativización inicial de los cultivos o cuando no se logran negativizar los cultivos a lo largo del tratamiento (fracaso farmacológico), o cuando hay aparición de actividad bacteriológica dentro de los primeros 12 meses en un paciente que ha cumplido y terminado el tratamiento en la condición de curado (recaída bacteriológica). Por otro lado los enfermos crónicos, quienes han recibido múltiples tratamientos y en los que se sospecha multirresistencia a fármacos.

En los 90s se apreció un incremento creciente de cepas TB MDR en el mundo, en relacionados a brotes en pacientes con VIH. De cualquier manera en la actualidad se encuentra TB MDR en todos los países donde se las ha buscado. Así de acuerdo a la evaluación de 138 encuestas en 116 países, entre 1994-2007 (World Health Organization., 2008), el estimado Global de TB MDR es de 490,000 casos nuevos en el 2006, correspondiendo al 4,8% de los casos notificados.

En el Perú, la tendencia de la TB MDR primaria evoluciona de manera progresiva 2.4%, 3%, 5.3% en las encuestas de Vigilancia Nacional de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosos realizadas en 1996, 1999 y en el

2005 respectivamente, y la TB MDR en los antes tratados de 15.7%, 12.3%, 23.2% en los mismos años. Sin embargo, la TB MDR continua siendo más frecuente en casos antes tratados que en casos nuevos a nivel mundial (World Health Organization., 2008).

La TB MDR, genera nuevos problemas para su control. Es necesario de disponer mayores capacidades para realizar cultivos y pruebas de sensibilidad, se necesita de recursos humanos altamente capacitados en el laboratorio, en el manejo de los casos, en especial en el seguimiento del tratamiento supervisado por 18 meses. Problema a parte es la adquisición de los medicamentos los cuales son muy costosos, las drogas poseen una eficacia más limitada y mayores eventos adversos.

Los reportes iniciales TB XDR, fueron presentados en octubre 2005 (Shah, 2005), inmediatamente después se desarrolla un estudio encontrándose de 17,690 aislamientos provenientes de 49 países (Centers for Disease & Prevention, 2006), 20% TB MDR y 2% TB XDR, demostrándose que la TB XDR se encontraba en todas las regiones del mundo, a semejanza de la TB MDR. Los reportes del tratamiento muestran una menor tasa de éxito en los TB XDR que en los TB MDR, cura 28% vs 63% y fracaso 55% vs 13% respectivamente. Sin embargo estudios realizados en Perú muestran mejores resultados, pero igualmente pobres.(Bonilla et al., 2008; C. D. Mitnick et al., 2008)

La TB XDR, en África ha afectado preferentemente a población con infección VIH, y es la responsable de elevada mortalidad. El porcentaje de casos TB XDR aumenta a medida que aumenta el % de casos TB MDR manejados bajo condiciones subóptimas (Blower & Supervie, 2007).

El éxito de los programas de control basados en tratamiento, no han sido muy efectivos bajo un contexto de sobrepoblación, migración, urbanismo desordenado, inequidad, y pobreza aun dominante en las sociedades actuales, por lo que, el implementar medidas de control de infecciones en TB en la comunidad y en los servicios de salud son una urgencia.

3.2.3 Transmisión nosocomial de TB

Transmisión de tuberculosis en el ambiente hospitalario, ocurre hacia el personal de salud, a otros pacientes y en general a cualquier persona que visite o labore en el hospital, como consecuencia de ello se puede generar infección y/o enfermedad tuberculosa.

El Potencial de infectividad de un enfermo, depende de los siguientes factores:

- Grado de extensión de la enfermedad, considerándose altamente contagiosos los enfermos con baciloscopía positiva y con lesión cavitaria.
- Severidad y frecuencia de la tos, siendo más contagioso el enfermo cuanto más tose, pues genera microgotas más pequeñas.
- Carácter y volumen de las secreciones. A menudo un esputo poco viscoso puede ser el vehículo ideal como aerosol y por lo tanto resultar más patógeno.
- Quimioterapia antituberculosa, siendo 50 veces menos infectantes los pacientes que la reciben. A efectos prácticos se admite que el enfermo deja de contagiar cuando lleva 2 semanas de tratamiento, aunque no se puede confirmar con seguridad hasta que las baciloscopías sean negativas.

Características de la exposición, condicionadas por los siguientes factores:

- concentración de bacilos en los ambientes, siendo el máximo exponente las habitaciones pequeñas y cerradas donde pasa muchas horas un paciente con TB con baciloscopía positiva,
- ventilación de la habitación, de tal forma que a mayor ventilación menor probabilidad de que existan micobacterias viables en el ambiente, y
- grado de contacto y cercanía del contacto al enfermo con TB, existiendo mayor riesgo en contactos íntimos y prolongados.

3.2.4. Control de infecciones en TB

Conjunto de medidas concretas y prácticas de trabajo orientadas a reducir la probabilidad de transmisión nosocomial de TB, las que incluyen: Medidas de Control administrativas: Medidas de Control ambientales: Protección respiratoria personal. La jerarquía de importancia de las mismas son consideradas en este mismo orden

- **Medidas de Control administrativas**, son las medidas de gestión o administrativas (por ejemplo diagnóstico temprano, aislamiento inmediato de pacientes potencialmente tuberculosos, instauración inmediata de tratamiento anti tuberculoso adecuado) dirigidas a reducir significativamente el riesgo de transmisión de la tuberculosis al prevenir la generación de gotitas en suspensión.
- **Medidas de Control ambientales**, son las que pueden aplicarse en las áreas de alto riesgo para reducir la concentración de los núcleos de gotitas en el aire (por ejemplo, aumentar al máximo la ventilación natural y controlar la dirección del flujo de aire). La ventilación puede ser natural o mecánica (usualmente a presión negativa).

- **Protección respiratoria personal**, dispositivo respiratorio protector (Respirador N95) que se usa en establecimientos de atención de salud; se ajusta encima de la boca y la nariz y tiene como finalidad proteger contra la transmisión de *M. tuberculosis* al reducir el riesgo de inhalar los núcleos de gotitas infecciosas.
- **Aislamiento Respiratorio para TB**, separación de los pacientes con diagnóstico de TB en ambientes individuales, bien ventilados (natural o mecánica) donde es mínima o nula la posibilidad de contacto con otros pacientes que no tiene tuberculosis. El paciente no debe de salir de la habitación, salvo para procedimientos necesarios, para los cual debe usar mascarillas quirúrgicas. El personal de salud y familiares al ingresar a las habitaciones deben usar mascarillas N95.

3.3 Definición de conceptos

- Tuberculosis (TB):
Enfermedad clínicamente activa y sintomática causada por bacterias pertenecientes al complejo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanun*)
- *Mycobacterium tuberculosis*:
Bacteria responsable de la mayor cantidad de casos de tuberculosis.
- Tuberculosis pulmonar (TBP):
Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o prueba molecular).

- Tuberculosis pulmonar con frotis positivo (TBP FP):
Caso de TB pulmonar con baciloscopía (frotis) de esputo positiva.
- Tuberculosis pulmonar con frotis negativo (TBP FN):
Paciente con TB pulmonar con dos o más baciloscopías de esputo negativas y cuyo cultivo o prueba de biología molecular finalmente demuestra la presencia de *M. tuberculosis*.
- Tuberculosis Multidrogoresistente (TB MDR), cuando existe resistencia a las dos drogas más importantes de primera línea: Isoniazida y Rifampicina.
- Tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR), aquellas que además de tener resistencia a isoniazida y rifampicina (TB MDR), tienen resistencia adicional a alguna droga de cada uno de los grupos de medicamentos de segunda línea más importantes tales como, a alguna quinolona mas algún inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina, capreomicina).
- Sintomático Respiratorio (SR):
Paciente que presenta tos y expectoración (flema) por 15 días o más.
- Paciente de Infección VIH:
Persona portadora del Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) detectada a través de prueba rápida y/o ELISA, y con prueba confirmatoria para infección VIH (IFI o WB)
- Personal de salud (PS):
Personas que incluye, enfermeras, médicos, estudiantes de enfermería y medicina, técnicos de laboratorio y otros que trabajan en los establecimientos de salud. También se conocen como trabajadores de salud.

- Departamento de Emergencia

Unidad de atención médica de un hospital, a la cual llegan pacientes con síntomas o signos de gravedad, como consecuencia de una enfermedad aguda o crónica descompensada.

- Baciloscopía

Examen directo del esputo en lámina, luego de una coloración de Ziehl Nielsen, permite detectar bacilos ácido alcohol resistente (BAAR). Prueba económica, y útil para el diagnóstico de tuberculosis.

- Xpert® MTB / RIF

Prueba de biología molecular, detecta al *M. tuberculosis*, y al gen RpoB que está asociado a resistencia a rifampicina en el 95% de los casos, es muy sensible y su procesamiento demora menos de 2 horas.

CAPITULO IV

METODOLOGIA

4.1 Tipo y Diseño de la Investigación

Tipo de estudio: Descriptivo, analítico, prospectivo y transversal.

Los grupos de análisis: pacientes con TBP y pacientes sin TBP

4.2 Población

Pacientes admitidos por cualquier causa médica que permanecieron 2 o más horas en el Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, que fueron capaces de producir una muestra de esputo, entre Julio 2005 y Agosto 2006 (14 meses).

4.3 Muestra

Todos los pacientes admitidos por cualquier causa médica que permanecieron 2 o más horas en el Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo de 8:00hs a 20:00hs, entre los días lunes a sábado y que sean capaces de producir una muestra de esputo, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Paciente mayor de 18 años
- Paciente que sea capaz de proveer una muestra de esputo para el estudio.

- Paciente que acepte y firme el Consentimiento informado para su participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes cuyo estado clínico no le permitan eliminar una muestra de esputo adecuada.
- Pacientes que no puedan contestar el instrumento de evaluación.
- Paciente que no acepte participar en el estudio.

Basados en los resultados de la baciloscopía y cultivo de esputo, se categorizó la población en dos grupos:

- **Tuberculosis (TB):** Paciente con diagnóstico de TB pulmonar basado en baciloscopía positiva y/o cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.
- **No Tuberculosis (No TB):** Paciente sin diagnóstico de TB pulmonar basado en baciloscopía negativa y cultivo negativo para *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Variables de estudio

4.4.1 Paciente con tuberculosis pulmonar activa

Paciente con frotis positivo en la observación de una lámina con coloración de Ziehl - Neelsen, o a pesar de ser negativo en el frotis dicha muestra evidencia el aislamiento de *M. tuberculosis* en el cultivo.

Por lo que se subdividen en baciloscópico positivo / negativo

4.4.2 Paciente con TB Pulmonar MDR

Paciente con aislamiento de cepa de *M. tuberculosis* cuyo perfil de sensibilidad realizado en el INS revela resistencia por lo menos a Isoniazida y Rifampicina. Si la prueba no revela dicho patrón de resistencia se denomina TB Sensible.

4.4.3 Paciente con Infección VIH.

Paciente con serología y prueba confirmatoria para el Virus de Inmunodeficiencia humana.

4.4.4 Variables intervinientes

- Edad
- Sexo
- Procedencia
Distritos de Lima y Callao o departamentos del Perú
- Contacto Familiar
Familiar con diagnóstico de tuberculosis que vive en la misma casa.
- Condición clínica que motiva la atención por Emergencia
Síntomas que motivan la consulta.
- Sintomático Respiratorio
Paciente con tos más expectoración por 15 días o más.
- Antecedente de TB
Paciente antes tratado que haya o no completado un tratamiento.
- TB en tratamiento:
Paciente que se encuentre en cualquier esquema de tratamiento antituberculoso en el momento de la atención.
- Antecedentes patológicos Diabetes

Paciente con Diagnóstico de Diabetes, en tratamiento o no para dicha condición.

- Tratamiento con Corticoides Sistémicos

Paciente que por cualquier razón este bajo tratamiento con corticoides por vía oral o inyectable más de un mes.

4.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

4.5.1 Técnica de recolección empleada

Los individuos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión en el estudio, fueron enrolados.

Después que el paciente firmó el formato de consentimiento informado se procedió a aplicar un cuestionario que reunía información acerca de las condiciones epidemiológicas y clínicas relacionadas a tuberculosis.

Estos datos fueron colectados por el personal del estudio.

- **Obtención de muestras de esputo**, seguidamente se procedió a la obtención de la muestra de esputo en un frasco, para lo cual se trasladara al paciente a un área externa al ambiente de reposo (ventilada) para la colección del esputo. De confirmarse el diagnóstico se coordinó su ingreso al Programa de Control de Tuberculosis para recibir su tratamiento correspondiente.
- **Obtención de muestras sanguíneas**, a los pacientes con diagnóstico de TB, de acuerdo a las normas del Programa de Control de TB se les ofreció la Prueba de Elisa para VIH previa consejería, a través del equipo del estudio o del PROCETSS del hospital. El estudio cubrió los gastos de este examen, los que se procesaron en el Laboratorio de Inmunología del

Hospital Nacional Dos de Mayo, para ello se tomó una muestra de sangre de 3 ml. en un tubo sin anticoagulante. La entrega de los resultados fue a través del sistema de Consejería del Hospital. Para la confirmación los sueros fueron enviados al Instituto Nacional de Salud, para la realización del Western Blot o Inmunofluorescencia Indirecta.

4.5.2 Instrumentos Empleados

- **Validez y Precisión de Instrumentos**

Los instrumentos que se usaron en la investigación, son reconocidos y de divulgación internacional y nacional, caracterizados por su precisión, sensibilidad, especificidad y veracidad de los resultados.

- **Ficha de recolección de datos. –**

Después que el paciente firmo el consentimiento se procedió a aplicar el cuestionario propuesto (ANEXO 1) que reúne información acerca de las condiciones epidemiológicas y clínicas relacionadas a tuberculosis.

Estos datos fueron colectados por el personal de enfermería del equipo de investigación del SEIT.

4.6 Procedimiento de Recolección de datos

- Codificación

Los datos generados se codificaron alfa numéricamente y con palabras claves según las características de la investigación.

- Recolección y Manejo de Datos

Se ingresaron los datos de estudio en una base de datos simple, utilizando para este fin el software Microsoft Excel versión 365, el mismo que se utilizó para elaborar la propuesta de algoritmos diagnósticos incorporando prueba Xpert® MTB / RIF evaluando costo eficacia. El software estadístico STATA versión 12.0. En el proceso de digitación, los datos fueron codificados aplicando una matriz de codificación. Asimismo para el control de calidad de los datos se realizó mediante una doble digitación y se crearon copias de seguridad de la base de datos. Los datos fueron organizados de forma tabular mediante la utilización de las tablas de frecuencias simples y cruzadas.

4.7 Técnicas de Análisis de datos

4.7.1 Análisis estadístico

Se utilizó medidas de tendencia central para describir las variables del estudio. Para variables cuantitativas se utilizó la mediana con rango intercuartiles. Para variables categóricas se utilizó frecuencias expresadas en porcentaje del total. Respecto al análisis bivariado, se utilizó la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para evaluar la relación entre variables categóricas, según corresponda. Se utilizó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para evaluar la relación entre una variable numérica y una variable categórica dicotómica. Para variables categóricas con más de 2 categorías se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para explorar su relación con variables numéricas. Se utilizaron pruebas no paramétricas para el análisis de datos numéricos debido a la alta posibilidad de que la distribución de los datos no sea normal.

Para el análisis multivariado de factores asociados a tuberculosis pulmonar y tuberculosis MDR se utilizaron modelos de regresión logística múltiple. Los modelos finales incluyeron factores que estuvieron asociados a la variable de interés en otros estudios, o que se consideraron clínicamente relevantes para ser incluidas en el modelo, o que tuvieron un $P < 0.2$ en el análisis bivariado. Los resultados de los modelos de regresión logística múltiple se reportan como odds Ratio (OR) ajustados acompañados de su intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Para la creación de Modelos de escores clínicos, se otorgó el peso correspondiente al valor de la fuerza de asociación estimada por el OR para cada factor que estuvo asociado en forma significativa a la variable de interés. Se estimó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y área debajo de la curva para cada valor de corte posible del escore clínico. Se tomó como punto de corte aquél valor que produjo la mejor combinación de sensibilidad y especificidad tomando como referencia a la performance del criterio del clínico de emergencia, y teniendo en cuenta que se buscó dar prioridad a la sensibilidad en relación a especificidad por la naturaleza del estudio. La sensibilidad de los escores clínicos fue comparada con la sensibilidad del criterio clínico del médico de emergencia utilizando la prueba de McNemar.

Para la generación de propuesta de algoritmos diagnósticos, se utilizaron la sensibilidad y especificidad, de los modelos de score clínicos calculados, de la sospecha clínica de los médicos en el departamento de emergencia, de la baciloscopía y prueba Xpert® MTB / RIF. Así mismo, se calcularon los costos de aislamiento, utilizando como referencia un estudio previo (Ticona et al.,

Submitted for publication). El costo de la baciloscopía evaluado en el Perú es de US\$ 1.88 (Lu et al., 2013), para fines prácticos hemos considerado US\$ 2 y el costo del Xpert® MTB/RIF es un estimado, de acuerdo a lo que ofrece la OMS para los países en desarrollo, aun no hay referencias de su costo en el Perú. Finalmente, se evalúa el “costo epidemiológico” y “costo financiero” de cada uno de ellos.

4.7.2 Nivel de Significación

Para todas las pruebas estadísticas empleadas se consideró un nivel de asociación estadística de $p < 0.05$.

4.8 Aspectos Éticos

- Previo a cualquier procedimiento del estudio, se ofreció el Formato de Consentimiento Informado del Estudio, a través de un personal del estudio, quien le explicó el objetivo del estudio, su papel en el estudio tantas veces como sea necesario para su completa comprensión y se le brindó las aclaraciones de todas las dudas respecto al estudio, finalmente acepto participar, firmando el Formulario de Consentimiento Informado. (ANEXO 2), y luego fue incluido en el estudio.
- La entrevista se realizó en forma personal, cuidándose durante todo momento la confidencialidad de la información.
- Adicional a los pacientes con diagnóstico de TB, se les ofreció la Prueba de Elisa para VIH, para lo cual se realizó consejería pre y post test.

CAPITULO V

RESULTADOS

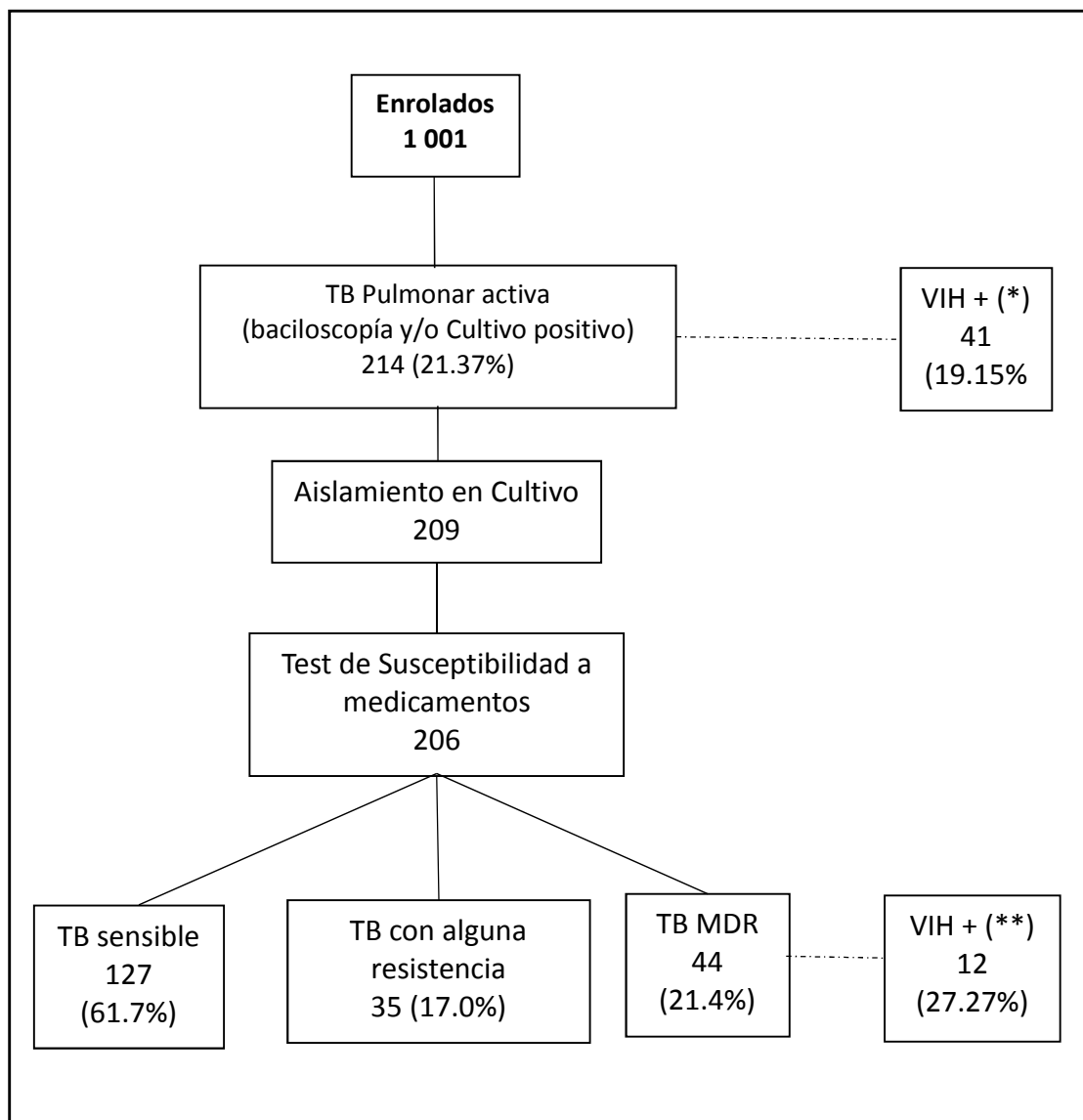
5.1 Presentación y análisis de Resultados

Durante el período de estudio, 40 427 pacientes fueron admitidos en el Departamento de Emergencia, en el Hospital Nacional Dos de Mayo, de los cuales, 10 372 recibieron atención en medicina adultos, y 1001 cumplieron los criterios de selección y fueron enrolados al estudio.

De los 1 001 pacientes enrolados, en 214 (21.37%) se diagnosticó TB pulmonar activa (baciloscopía y/o cultivo para *M. tuberculosis* positivo), y de los se determinó infección VIH en 41 (19.15%) (Por antecedente previo o por examen serológico durante el estudio).

A través del cultivo, se aisló 209 cepas de *M. tuberculosis*, realizándoles prueba de susceptibilidad a drogas antituberculosas de primera y segunda línea, en 206. Dentro de ellos, se demostró TB MDR en 44 (21.4%), de los cuales 12 (27.27%) tuvieron infección VIH/SIDA asociada. (Figura N°1).

**FIGURA N°1. CASOS DE TB PULMONAR DIAGNOSTICADOS
A TRAVES DE FLUXOGRAMA DIAGNOSTICO**



(*) En 39 casos de TB Pulmonar activa no se descartó infección VIH. La prevalencia podría incrementar a 23.42%.

(**) En 4 casos de TB MDR no se conoce condición VIH. La prevalencia podría incrementarse a 12/40 = 30%.

5.2 Características de la población estudiada

5.2.1 Características demográficas de los pacientes

Revelaron que la TB pulmonar se asociaba significativamente ($p < 0.05$) a una edad más joven, a tener carencia de luz eléctrica en su domicilio, y a carecer de servicios de conexión de agua y desagüe en su domicilio. Objetivándose una tendencia de asociación positiva (valor de p : 0.059) cuando la persona refería no tener un trabajo remunerado (Tabla N° 1)

TABLA N° 1: CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y SOCIALES DE 214 PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR

VARIABLE	TODOS	TB PULMONAR	NO TB	Valor P
Edad	43 (28 – 61)	30.5 (22-44)	48 (31–63)	<0.001
Sexo				
Masculino	658 (65.73)	150 (70.09)	508 (64.55)	0.130
Femenino	343 (34.27)	64 (29.91)	279 (35.45)	
Ocupación				
Casa/desempleado	500 (49.95)	96 (44.86)	407 (51.52)	0.059
Empleado	501 (50.05)	118 (55.14)	383 (48.48)	
Vivienda				
Luz	894 (89.31)	178 (83.18)	716 (90.98)	0.001
Agua/desagüe	848 (84.72)	168 (78.50)	680 (86.40)	0.004
Índice # persona / #dormitorio	2 (1.2-3)	2 (1.2 – 3)	2 (1.2 -2.7)	0.261
Educación				
Leer/escribir	848 (84.72)	179 (83.64)	669 (85.01)	0.624

5.2.2 Antecedentes de Riesgo de tuberculosis

En el momento de la admisión, se registraron antecedentes de Riesgo de tuberculosis, encontrándose que la TB pulmonar se asoció significativamente

(valor de $p < 0.05$) a antecedente de TB previa, haber tenido contacto con TB, a encontrarse en tratamiento TB en ese momento. Y extrañamente se encuentra que las personas que se encontraban en tratamiento con corticoides tenían una asociación de protección frente a la TB pulmonar ($p < 0.001$) (Tabla N° 2)

TABLA N° 2. ANTECEDENTES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS DE 214 PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR

VARIABLE	TODOS	TB PULMONAR	NO TB	Valor P
Antecedente de TB Previa	275 (27.47)	77 (38.98)	198 (25.16)	0.002
Contacto TB				
Sí	87 (8.7)	38 (17.76)	49 (6.23)	<0.001
No	914 (91.3)	176 (82.84)	738 (93.77)	
En tratamiento TB	70 (6.99)	39 (18.22)	31 (3.94)	<0.001
Diagnóstico de Infección VIH				
Sí	108 (10.79)	29 (13.55)	79 (10.04)	0.194
No	346 (34.57)	78 (36.45)	268 (34.05)	
No sabe	547 (54.65)	107 (50)	440 (55.91)	
Diagnóstico de Diabetes				
Sí	65 (6.49)	9 (4.48)	56 (7.83)	0.102
No	851 (85.01)	192 (95.52)	659 (92.17)	
No sabe / en blanco	85 (8.49)	13	72	
En tratamiento con corticoide				
Sí	106 (10.59)	4 (1.87)	102 (12.96)	<0.001
No	895 (89.41)	210 (98.13)	685 (87.04)	
Hospitalización	205 (20.48)	38 (17.76)	167 (21.22)	0.266
Previa estadía en penal				
Sí	57 (5.69)	17 (7.94)	40 (5.08)	0.110
No	944 (94.31)	197 (92.06)	747 (94.92)	
Familiar fallecido en casa en el último año	33 (3.3)	7 (3.3)	26 (3.3)	0.873
BCG	861 (86.01)	180 (84.11)	681 (86.53)	0.727

5.2.3 Características clínicas de los pacientes

Revelaron que la TB pulmonar se asociaba significativamente ($p < 0.05$) a una mayor duración de tos (con flema), fiebre (media de 4 días o más), disminución de peso (media de 45 días), hemoptisis, disnea (media de 7 días), y anorexia. (Tabla N° 3)

**TABLA N°3 CARACTERISTICAS CLINICAS
PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR**
(Medianas y rangos intercuartiles)

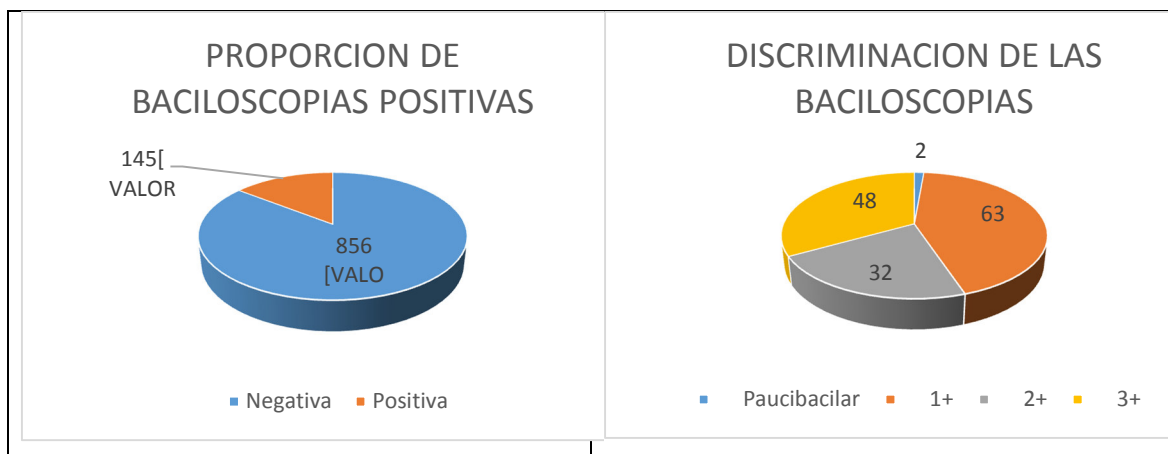
VARIABLE	TODOS	TB PULMONAR	NO TB	Valor P
Tos	798 (79.72)	164 (76.64)	634 (80.56)	0.206
Duración tos	8 (2 – 60)	21 (2.5 – 60)	7 (2 – 60)	0.038
Tos con flema	839 (83.82)	171 (79.91)	668 (84.88)	0.080
Duración tos con flema	7 (2 – 30)	15 (3-45)	7 (2 – 30)	0.001
Fiebre	436 (43.56)	115 (53.74)	321 (40.71)	<0.001
Duración fiebre en días (en los que reportaron fiebre)	3 (2 – 7)	4 (2 – 7)	3 (2 – 6)	0.001
Disminución de peso	577 (57.64)	157 (73.36)	420 (53.37)	<0.001
Duración de disminución de peso (en grupo de los que bajaron)	30 (15-90)	45 (30 – 90)	30 (15-90)	<0.001
Hemoptisis	263 (26.27)	97 (45.33)	166 (21.09)	<0.001
Duración hemoptisis (en los que reportaron hemoptisis)	2 (1 – 4)	2 (1 – 3)	1.5 (1 – 4)	0.727
Disnea	561 (56.04)	110 (51.40)	451 (57.31)	0.123
Duración disnea (en los que reportaron disnea)	5 (2 – 15)	7 (2 – 15)	4 (2 – 8)	0.017
Anorexia	571 (57.04)	150 (70.09)	421 (53.49)	<0.001
Astenia	536 (53.55)	112 (52.34)	424 (53.88)	0.689

5.3 Despistaje de TB en la población estudiada

5.3.1 Despistaje de TB Pulmonar realizado en la admisión

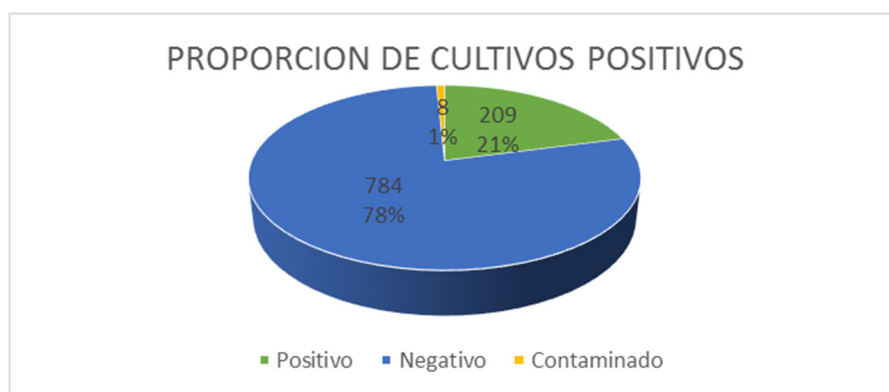
La baciloscopía fue positiva en 145 (14.49%) del total de los pacientes evaluados en la emergencia (Figura N°2). Dos muestras fueron paucibacilares (1.38%) las que también fueron consideradas como positivas, el resto fluctuó entre 1+ a 3+ sin apreciarse algún grupo significativamente prevalente 43.45%, 22.07% y 33.1% respectivamente.

FIGURA N° 2. DESPISTAJE DE TUBERCULOSIS PULMONAR CON BACILOSCOPIÁS EN 1 001 PACIENTES ENROLADOS



El cultivo fue positivo en 209 (20.88%) del total de las muestras procesadas. Ocho (0.8%) cultivos resultaron contaminados. (Figura N°3)

FIGURA N° 3. DESPISTAJE DE TUBERCULOSIS PULMONAR CON CULTIVOS EN 1 001 PACIENTES ENROLADOS



El despistaje asociado de baciloscopia y cultivo permitió diagnosticar en total 214 pacientes con TB Pulmonar.

140 (65.4%) pacientes fueron baciloscopia y cultivo positivos. La baciloscopia fue positiva en 5 (2.3%) pacientes cuyo cultivo fue negativo o contaminado. El cultivo fue positivo en 69 (32.2%) pacientes que tuvieron una baciloscopia negativa.

TABLA N° 4. CASOS CON TB PULMONAR EN EL ESTUDIO DE 1 001 PACIENTES ENROLADOS (Baciloscopia y/o cultivo positivo)

		Cultivo			TOTAL
		Positivo	Negativo	Contaminado	
Baciloscopia	Positiva	140	3	2	145
	Negativa	69	781	6	856
TOTAL		209	784	8	1 001

Admitidos en el estudio: $140 (65.42\%) + 69 (32.2\%) + 3 + 2 = \underline{214 (100\%)}$

5.3.2 Captación del Sintomático Respiratorio en Emergencia

5.3.2.1 La contribución de la tos y su duración

La baciloscopía asociada al cultivo en los pacientes que referían tos con una duración ≥ 15 días permitieron captar a 131 (61.21%) de pacientes con TB Pulmonar (definición recomendada por la OMS para el despistaje de TB), y si la tos tuvo una duración $<$ de 15 días, permitió captar a 83 (38.79%) de pacientes (Tabla N°5). Quiere decir que esta definición de caso (cualquiera que pueda proveer esputo) permitió la captación de un 63.4% más de personas con TB (resulta de dividir $214 / 131 = 1.634$).

Se apreció que 50 (23.36%) de los casos de TB pulmonar no refirieron tos en el momento de su captación, sin embargo sí pudieron proveer una muestra de esputo (Tabla N°5).

TABLA N° 5. TUBERCULOSIS PULMONAR SEGÚN DURACION DE TOS EN 1001 PACIENTES ENROLADOS
(Evaluando la definición de sintomático respiratorio)

DURACION DE TOS	Población enrolada	TUBERCULOSIS PULMONAR		PREVALENCIA ACUMULADA
		N	%	%
0 = "No tos"	204	50	23.36	23.36
1-3 días	128	10	4.67	28.04
4-7 días	163	20	9.35	37.38
8-14 días	27	3	1.40	38.79
Total < 15 días	522	83	38,79	
15-21 días	107	31	14.49	53.27
22 a 28 días	3	2	0.93	54.21
29 a 90 días	224	68	31.78	85.98
91 a 180 días	44	15	7.01	92.99
181 a 365 días	46	4	1.87	94.86
>365 días	55	11	5.14	100.00
Total ≥ 15 días	479	131	61.21	
TOTAL	1001	214	100.00	

5.3.2.2 La contribución del cultivo

Que se evidencia en los pacientes con baciloscopia negativa, ayudo a diagnosticar 69 pacientes, es decir fue responsable del 32.4% de los diagnósticos de TB Pulmonar en este estudio. Quiere decir que el uso de cultivo en el despistaje, permitió la captación de un 47.5% más de personas con TB (resulta de dividir 214 /145 = 1.475).

Su contribución fue igualmente importante en los pacientes con tos ≥ 15 días (27.48% de los SR), como en los que tenían tos < 15 (39.76% no SR). Tabla N°6.

TABLA N° 6. BACILOSCOPIA Y CULTIVO SEGÚN DURACIÓN DE TOS EN 1001 PACIENTES ENROLADOS (Evaluando definición de sintomático respiratorio)

	Tos ≥ 15		Tos < 15		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
BAAR (-) Cultivo(+)	36	27.48	33	39.76	69	32.24
paucibacilar	2	1.53	0	0	2	0.93
BAAR 1+	32	24.43	31	37.35	63	29.44
BAAR 2+	23	17.56	9	10.84	32	14.95
BAAR 3+	38	29.01	10	12.05	48	22.43
TOTAL	131	100	83	100	214	100

* Es más frecuente tener BAAR negativo si la tos es menos de 15 días entre los pacientes con TBP (P=0.061 – casi significativo)

5.4 Evaluación de la susceptibilidad de las cepas aisladas

5.4.1 Evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *M. tuberculosis*

De las 206 cepas de *M. tuberculosis*, en las se realizó pruebas de **susceptibilidad a drogas antituberculosas de primera línea**, se pudo identificar 44 (21.3%) como Tuberculosis multidrogoresistentes (TB MDR), encontrándose una elevada resistencia individual a cada una de las drogas anti tuberculosas, como se aprecia en la **Tabla N° 7**. Solo 61.7% de las cepas eran totalmente susceptibles.

No se identificaron cepas extremadamente resistentes (TB XDR).

TABLA N° 7. RESISTENCIA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA DE 206 CEPAS AISLADAS

CARACTERISTICAS	Número de cepas	
	n = 206	
	N	%*
Totalmente susceptible a HRZES	127	61.7
Resistencia al menos a Isoniazida & Rifampicina (MDR)	44	21.3
Resistencia a H & R & P & E	15	7.3
Resistencia a H & R & P & E & S	11	5.3
Resistencias por medicamento		
Isoniazida	57	27.7
Rifampicina	53	25.7
Pirazinamida	27	13.1
Ethambutol	26	12.6
Estreptomicina	51	24.8
H= isoniazida, R= rifampicina, P= pirazinamida, E= ethambutol, S= estreptomicina		
* % del total de casos de cepas aisladas (n = 206)		

5.5 Características de la población TB MDR

5.5.1 Características demográficas y sociales de los pacientes TB MDR

Las características demográficas y sociales de la TB pulmonar MDR (TB MDR) y la TB pulmonar No MDR (No TB MDR) en la población estudiada, son las mismas, no encontrándose alguna asociación específica con ninguna de las características evaluadas. (Tabla N°8)

TABLA N° 8. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y SOCIALES DE 44 PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR MDR

VARIABLE	TB MDR	No TBMDR	P valor
Edad	29.5 (23-40)	29.5 (22-45)	0.8708
Sexo			
Masculino	31 (70.45)	116 (71.6)	0.881
Femenino	13 (29.56)	46 (28.4)	
Ocupación			
Casa/desempleado	18 (42.86)	67 (42.14)	0.933
Empleado	24 (57.14)	92 (57.86)	
Vivienda			
Luz	38 (86.36)	135 (84.91)	0.809
Agua/desagüe	36 (81.82)	126 (78.75)	0.656
Índice #persona / #dormitorio	1.58 (1-3.75)	2 (1.25-3)	0.5845
Instrucción			
Leer/escribir	39 (88.64)	135 (85.44)	0.588

5.5.2 Características clínicas de los pacientes TB MDR

Los síntomas disnea ($p: 0.021$) y astenia ($p < 0.001$), se encuentran asociados significativamente a TB pulmonar MDR (TB MDR) el resto de características evaluadas no revelan asociación específica a las condiciones TB MDR o No TB MDR. (Tabla N° 9).

**TABLA N°9 CARACTERISTICAS CLINICAS DE 44 PACIENTES
CON TUBERCULOSIS PULMONAR MDR**
(Medianas y rangos intercuartiles)

CARACTERISTICAS CLINICAS	TB MDR	TB no MDR	P valor
Tos	38 (86.36)	122 (75.31)	0.118
Tos >15 días	32 (72.73)	96 (59.26)	0.102
Fiebre	21 (47.73)	91 (56.17)	0.319
Baja de peso	31 (73.81)	109 (70.32)	0.658
Hemoptisis	16 (36.36)	79 (48.77)	0.143
Disnea	29 (65.91)	74 (46.30)	0.021
Anorexia	21 (70.45)	111 (68.52)	0.806
Astenia	33 (75)	72 (44.72)	<0.001

5.5.3 Evaluando los antecedentes de Riesgo de TB MDR

Evaluándose los antecedentes de Riesgo de TB MDR, en los casos diagnosticados de TB, se encuentra que la TB pulmonar MDR se asoció significativamente ($p < 0.05$) a antecedente de TB previa, a encontrarse en tratamiento TB en ese momento, y a tener diagnóstico de diabetes. Encontrándose una tendencia de asociación a la condición de Infección VIH. Con el resto de variables no se apreció ninguna asociación. (Tabla N° 10)

TABLA N° 10. ANTECEDENTES DE RIESGO DE 44 PACIENTES CON TB PULMONAR MDR

ANTECEDENTE DE RIESGO	TB MDR	TB no MDR	P valor
TB Previa	33 (75)	43 (26.54)	<0.001
Contacto TB	7 (16.67)	29 (18.59)	0.774
En tratamiento TB	17 (38.64)	18 (11.11)	<0.001
Hospitalización previa	9 (36)	17 (22.08)	0.165
Reclusión penitenciaria previa	6 (13.64)	11 (6.79)	0.143
Diagnóstico de Infección VIH			
Sí	10 (22.73)	16 (9.88)	0.073
No	15 (34.09)	61 (37.65)	
No sabe	19 (43.18)	85 (52.47)	
Diagnóstico de Diabetes			
Sí	3 (6.82)	6 (3.73)	0.027
No	35 (79.55)	149 (92.55)	
No sabe	6 (13.64)	6 (3.73)	
En tratamiento con corticoide			
Si	2 (4.55)	2 (1.23)	0.325
No	42 (95.45)	160 (98.77)	
VIH (incluye reporte por el paciente y HIV ELISA hecho en el estudio)			
Sí	12 (27.27)	26 (16.05)	0.224
No	28 (63.64)	116 (71.60)	
No sabe	4 (9.09)	20 (12.35)	

5.5.4 Evaluando la infecciosidad y mortalidad en TB MDR

Los pacientes TB MDR no demostraron ser más baciloscópicos ($p: 0.23$) TABLA N° 11. Sin embargo, hay una tendencia de asociación a mayor mortalidad durante la hospitalización que motivo su ingreso hospitalario por emergencia (no significativa, $p: 0.06$). TABLA N°12.

TABLA N° 11. DISCRIMINACIÓN DE LA BACILOSCOPIA DE ACUERDO A SU CONDICION TB MDR

Condición baciloscópica	TB MDR		No TB MDR		Total	
	N	%	N	%	N	%
BAAR negativo	11	25	56	34.57	67	32.52
BAAR +	33	75	106	65.43	139	67.48
TOTAL	44	100	162	100	206	100

P: 0.23

TABLA N° 12. MORTALIDAD DURANTE LA HOSPITALIZACION SEGÚN CONDICIÓN TB MDR

Fallecidos	TB MDR		No TB MDR		Total	
	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%
Si	10	22.73	19	11.73	29	14.08
No	34	77.27	143	88.27	177	85.92
Total	44	100	162	100	206	100

P=0.06

5.6. Características de la población con infección VIH

En el momento de la admisión 108 (10.79%) pacientes manifestaron tener infección VIH, 29 de ellos (26.85%) tuvieron TBP. Este antecedente no estuvo asociado a TB pulmonar ($p: 0.194$). Tabla N° 13.

TABLA N° 13. ANTECEDENTES DE VIH EN LA ADMISION

	TODOS	TB PULM	NO TB	Valor P
Antecedente VIH	108 (10.79)	29 (13.55)	79 (10.04)	0.194
Niega Infección VIH	346 (34.57)	78 (36.45)	268 (34.05)	
No sabe	547 (54.65)	107 (50)	440 (55.91)	
TOTAL	1001 (100%)	214 (100%)	787 (100%)	

Al no ofrecerse las pruebas para la determinación de infección VIH a las personas que no tuvieron TB, solo se dispuso este resultado en un número muy escaso de los pacientes 2.92% (23/787). No permitiendo evaluar las características demográficas, sociales y clínicas de la población de pacientes con infección VIH en relación a la población no VIH.

De los 214 pacientes diagnosticados de TB Pulmonar, la prueba de VIH fue positiva en 38 pacientes. No se realizó la prueba en 42 pacientes, sin embargo 3 de ellos refirieron tener infección VIH en su historia clínica de admisión, por lo que se consideran a 41 pacientes con infección VIH en el estudio. Tabla N°12. En 39 pacientes (13 + 26) no se determinó su condición de VIH, puesto no se realizó la prueba y no fue referida su infección como antecedente. Si descontamos a estos pacientes, la prevalencia se incrementaría de 19.15% a 23.41%. Tabla N° 14

**TABLA N° 14. DIAGNOSTICO DE 41 CASOS
CON INFECCION VIH Y TB PULMONAR**
(Antecedente de Infección VIH + Prueba de VIH)

		Antecedente de Infección VIH			TOTAL
		Positivo	Negativo	No sabe	
Prueba de VIH	Positiva	26	6	6	38
	Negativa	0	59	75	134
	No se realizó	3	13	26	42
TOTAL		29	78	107	214

VIH en total: 26 + 3 + 6 + 6 = 41 (19.15%)

Evaluando la condición de infección VIH vs la discriminación bacilosκόpica, no se encontró diferencia significativa entre ellas. Tabla N°15.

**TABLA N°15. DISCRIMINACIÓN DE LA BACILOSCOPIA
DE ACUERDO A SU CONDICION VIH EN 41 CASOS DE COINFECCION**

	HIV (+)		HIV(-)		HIV desconocido		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
BAAR negativo	14	34.15	42	28.57	13	50	69	32.24
Paucibaclar	0	0	2	1.36	0	0	2	0.94
BAAR 1+	11	26.83	44	29.93	8	30.77	63	29.44
BAAR 2+	5	12.2	26	17.69	1	3.85	32	14.95
BAAR 3+	11	26.82	33	22.45	4	15.38	48	22.43
TOTAL	41	100	147	100	26	100	214	100

Valor P de la tabla es 0.409.

5.7 Evaluación de la susceptibilidad de las cepas *M. tuberculosis* aisladas de pacientes con Infección VIH.

De los 41 pacientes con infección VIH identificados en el estudio, se realizó pruebas de susceptibilidad a drogas antituberculosas de primera línea en 38 cepas, identificándose 12 (31.58%) cepas TB MDR, y una muy elevada resistencia individual a cada una de las drogas anti tuberculosas, como se aprecia en la **Tabla N° 16**. Solo 55.26% de las cepas eran totalmente susceptibles.

TABLA N° 16. RESISTENCIA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA EN 38 CEPAS DE PACIENTES CON INFECCION VIH

CARACTERISTICAS	Número de cepas	
	n = 38	
	N	%*
Totalmente susceptible a HRZES	21	55.26
Resistencia al menos a Isoniazida & Rifampicina (MDR)	12	31.58
Resistencia a H & R & P & E	4	10.53
Resistencia a H & R & P & E & S	3	7.89
Resistencias por medicamento		
Isoniazida	14	36.84
Rifampicina	14	36.84
Pirazinamida	4	10.53
Ethambutol	10	26.32
Estreptomina	12	31.58
H= isoniazida, R= rifampicina, P= pirazinamida, E= ethambutol, S= estreptomina		
* % del total de cepas (n =38)		

No se encontró diferencia ($p > 0.05$) para la condición de TB MDR, evaluando la susceptibilidad a cepas *M. tuberculosis* entre los pacientes con infección VIH (VIH +), vs los (VIH -), y los que desconocen esta condición. Solo ethambutol evidenció asociación ($p:0.01$). **Tabla N° 17.**

TABLA N° 17. COMPARACIÓN DE SUSCEPTIBILIDAD A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS SEGÚN CONDICION DE INFECCION VIH

CARACTERISTICAS	Número de cepas n = 206			P valor
	VIH+ N=38	VIH- N=144	No se sabe N=24	
Totalmente susceptible a HRZES	21 (55.26)	95 (65.97)	11 (45.83)	0.115
Resistencia al menos a Isoniazida & Rifampicina (MDR)	12 (31.58)	28 (19.44)	4 (16.67)	0.224
Resistencia a H & R & P & E	4 (10.53)	9 (6.25)	2 (8.33)	0.651
Resistencia a H & R & P & E & S	3 (7.89)	7 (4.86)	1 (4.17)	0.733
Resistencias por medicamento				
Isoniazida	14 (36.84)	37 (25.69)	6 (25)	0.375
Rifampicina	14 (36.84)	33 (22.92)	6 (25)	0.217
Pirazinamida	4 (10.53)	20 (13.89)	3 (12.50)	0.858
Ethambutol	10 (26.32)	12 (8.33)	4 (16.67)	0.010
Estreptomina	12 (31.58)	30 (20.83)	9 (37.50)	0.121
H= isoniazida, R= rifampicina, P= pirazinamida, E= ethambutol, S= estreptomina				
* % del total de casos de cepas aisladas (n = 206)				

5.8 Análisis multivariados para determinar factores asociados a TB pulmonar y TB pulmonar MDR

Se evalúan los factores significativos asociados a TB pulmonar, incluyendo la condición de Infección VIH. En la Tabla N°18 se considera el antecedente de Historia de Infección VIH, y en la Tabla N°19 y los casos finalmente demostrados de infección VIH durante el estudio (antecedentes y/o prueba positiva).

TABLA N° 18. FACTORES ASOCIADOS A TB PULMONAR
(Número de observaciones: 916)

FACTOR	OR ajustado	(95% CI)
Edad < 40 años	3.13	(2.09 – 4.67)
Baja de peso	2.05	(1.34 – 3.13)
Hemoptisis	3.45	(2.33 – 5.10)
Anorexia	1.64	(1.09-2.48)
Tos > 15 días	1.61	(1.10 -2.34)
Contacto con TB	2.32	(1.33-4.05)
En tratamiento TB	6.53	(3.50-12.18)
Historia VIH*	0.97	(0.79 – 1.19)

* No se considera a los diagnosticados posteriormente con la Prueba de VIH.

TABLA N° 19. FACTORES ASOCIADOS A TB PULMONAR
Incluyendo toda la población: VIH como antecedente y/o test positivo
(Número de observaciones: 916)

FACTOR	OR ajustado	(95% CI)
Edad < 40 años	2.99	(1.99 – 4.49)
Baja de peso	2.01	(1.31 – 3.08)
Hemoptisis	3.63	(2.43 – 5.43)
Anorexia	1.64	(1.09 - 2.47)
Tos > 15 días	1.59	(1.10 - 2.32)
Contacto con TB	2.36	(1.35 - 4.11)
En tratamiento TB	6.18	(3.29 - 11.61)
VIH (Historia y/o prueba positiva)	1.40	(0.82 – 2.39)

Evaluando los factores significativos asociados a TB MDR, incluyendo la condición de Infección VIH. En la Tabla N°20 se considera el antecedente de Historia de Infección VIH, y en la Tabla N°21 y los casos finalmente demostrados de infección VIH durante el estudio (antecedentes y/o prueba positiva).

TABLA N° 20. FACTORES ASOCIADOS CON TB MDR
Incluye todos los casos TB, pero solo VIH como antecedente
(número de observaciones: 205)

FACTOR	OR ajustado	(95% CI)
Disnea	1.80	(0.80 – 4.05)
Astenia	2.16	(0.92 – 5.03)
Historia de TB	6.91	(3.12 - 15.3)
Antecedente VIH	2.1	(0.71 – 6.51)

TABLA N° 21. FACTORES ASOCIADOS CON TBMDR
Incluye todos los casos TB, VIH con antecedente y/o test positivo
(número de observaciones: 205)

FACTOR	OR ajustado	(95% CI)
Disnea	1.78	0.80 – 3.96
Astenia	2.26	0.98 – 5.20
Historia de TB	7.29	3.28 – 16.19
VIH (Historia y/o prueba positiva)	2.14	(0.87 – 5.22)

5.9 Evaluación de riesgo de transmisión de TB en el Departamento de Emergencia

La media de permanencia en el departamento de emergencia fue de 6 horas, con un rango intercuartil de 4 - 15 hs Tabla N° 22

- No existió diferencia significativa cuando se buscó comparar entre el grupo TB MDR y TB no MDR. Tabla N°22
- Evaluándose la cuantificación baciloscópica, se apreció que los pacientes con BAAR 3+, tenían una tendencia a permanecer más horas, la cual no fue significativa estadísticamente. Tabla N° 23

TABLA N° 22. HORAS DE PERMANENCIA DE PACIENTES CON TB PULMONAR DE ACUERDO A CONDICION TB MDR

	Nro. pacientes	Horas : Media (rango intercuartil)
Tuberculosis Pulmonar	214	6 (4 – 15)
Tuberculosis No MDR	170	6 (4-13)
Tuberculosis MDR	44	8 (5-20)

P valor de comparar horas de permanencia en ED entre TB MDR y TB no MDR: P=0.150

TABLA N° 23. HORAS DE PERMANENCIA DE PACIENTES CON TB PULMONAR DE ACUERDO A CUANTIFICACION BACILOSCOPICA

	Nro. pacientes	Horas : Media (rango intercuartil)
BAAR negativos	69	6 (3 – 10)
Paucibacilar	2	4 (3 – 5)
BAAR 1+	63	7 (4 – 14.2)
BAAR 2+	32	8 (4 – 20)
BAAR 3+	48	8.5 (5 – 18)

* P valor =0.09 (obtenido mediante prueba de Kruskal-Wallis)

5.10 Propuestas de mejora de algoritmo diagnóstico de TB en el Departamento de Emergencia

5.10.1 Rendimiento de la Sospecha clínica de TBP en Emergencia

581 pacientes ingresaron por emergencia por diferentes diagnósticos, en los que no se consideró TBP, sin embargo en este grupo se detectaron 39 pacientes. 22 baciloscópicos y 17 detectados por cultivo. La sensibilidad fue: 81.78%, Especificidad 68.87%, Valor predictivo positivo 41.67% y Valor predictivo negativo 93.29%. Tabla N°24.

TABLA N° 24. VALIDACION DE LA SOSPECHA CLINICA DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA

	Diagnóstico de TBP				Total	
	TBP		No TBP		Nro.	%
	Nro.	%	Nro.	%		
Sospecha Clínica TB	175	81.78	245	31.13	420	41.96
Otros Diagnóstico de ingreso	39*	18.22	542	68.87	581	58.04
Total	214	100.00	787	100.00	1001	100.00

*22 fueron BAAR positivos, y 17 BAAR (negativos)

5.10.2 Rendimiento de las estrategias de despistaje de TBP empleadas

Durante el estudio se ha planteado incorporar estrategias que permitan incrementar el rendimiento del despistaje.

1. Baciloscopía en personas con “tos con expectoración \geq 15 días” (OMS),
2. Baciloscopía + “capacidad de toser y entregar una muestra de esputo sin importar la duración de tos”,
3. 1 + cultivo de las muestras obtenidas por definición 1.
4. 2 + cultivo de las muestras obtenidas por definición 2.

Los diferentes resultados de cada una de ellas son expresados en función de Porcentaje de captación de TB pulmonar. Tabla N° 25.

TABLA N° 25. RENDIMIENTO DE ESTRATEGIAS DE DESPISTAJE MICROBIOLÓGICO Y DURACIÓN DE TOS UTILIZADAS PARA EL DIAGNOSTICO DE TB PULMONAR

Estrategia	# pacientes diagnosticados	% de captación de TB Pulmonar*
Baciloscopía + tos \geq15 días	95	43.39%
Baciloscopía + tos cualquier duración	145	67.76%
Baciloscopía + cultivo + tos \geq15 días	131	61.21%
Baciloscopía + cultivo + tos cualquier duración	214	100%

*Es igual a la Sensibilidad de dicha estrategia.

5.10.3 Generación de Modelos de Scores Clínicos

Se construye dos propuestas de Modelos de Score clínicos: Modelo Score clínico A y Modelo Score Clínico B, en base a los OR ajustados estadísticamente significativos obtenidos, como factores asociados a TB pulmonar (ver Tabla N° 26), el Score Clínico A, no considera “en tratamiento TB”, es decir pacientes que llegan a emergencia refiriendo que se encuentran recibiendo tratamiento TB (ya que tiene un OR alto: 6.53, en este modelo se plantea considerarlos automáticamente como de alto riesgo y ya no ingresan al score) y el Modelo Score clínico B si lo considera.

TABLA N° 26. MODELOS SCORES CLINICOS PROPUESTOS

Factor	OR ajustado	(95% CI)	Modelo Score clínico	
			A	B
Edad < 40 años	3.13	(2.09 – 4.67)	3	3
Baja de peso	2.05	(1.34 – 3.13)	2	2
Hemoptisis	3.45	(2.33 – 5.10)	3	3
Anorexia	1.64	(1.09-2.48)	1.5	1.5
Tos > 15 días	1.61	(1.10 -2.34)	1.5	1.5
Contacto con TB	2.32	(1.33-4.05)	2	2
En tratamiento TB	6.53	(3.50-12.18)		6
Historia VIH*	0.97	(0.79 – 1.19)		

* No se considera a los diagnosticados posteriormente con la Prueba de VIH.

Analizando el rendimiento del Modelo Score clínico A (Tabla N°27), que no considera a pacientes que estén en tratamiento TB, como el rendimiento del Modelo Score clínico B (Tabla N°28), que si considera a pacientes que estén en tratamiento TB, se obtiene que para ambos modelos la puntuación ≥ 3.5 posee la mejor combinación de alta sensibilidad ($>90\%$), y especificidad, por lo tanto sería la más conveniente (Figura N°4).

TABLA N°27. RENDIMIENTO DE MODELO SCORE CLINICO A*

	Sensibilidad	Especificidad	VPP**	VPN***
Puntuación ≥ 1	100	6.97	19.68	100
Puntuación ≥ 2	97.06	17.83	21.21	96.38
Puntuación ≥ 3	95.88	22.12	21.91	95.93
Puntuación ≥ 3.5	92.94	35.52	24.73	95.67
Puntuación ≥ 4	89.41	47.18	27.84	95.14
Puntuación ≥ 5	85.29	55.09	30.21	94.27
Puntuación ≥ 6	71.18	69.71	34.87	91.39
Puntuación ≥ 7	52.35	82.57	40.64	88.38
Puntuación ≥ 8	46.47	85.79	42.70	87.55

*no considera pacientes en tratamiento TB en la admisión

VPP: Valor Predictivo Positivo; *VPN: Valor Predictivo Negativo

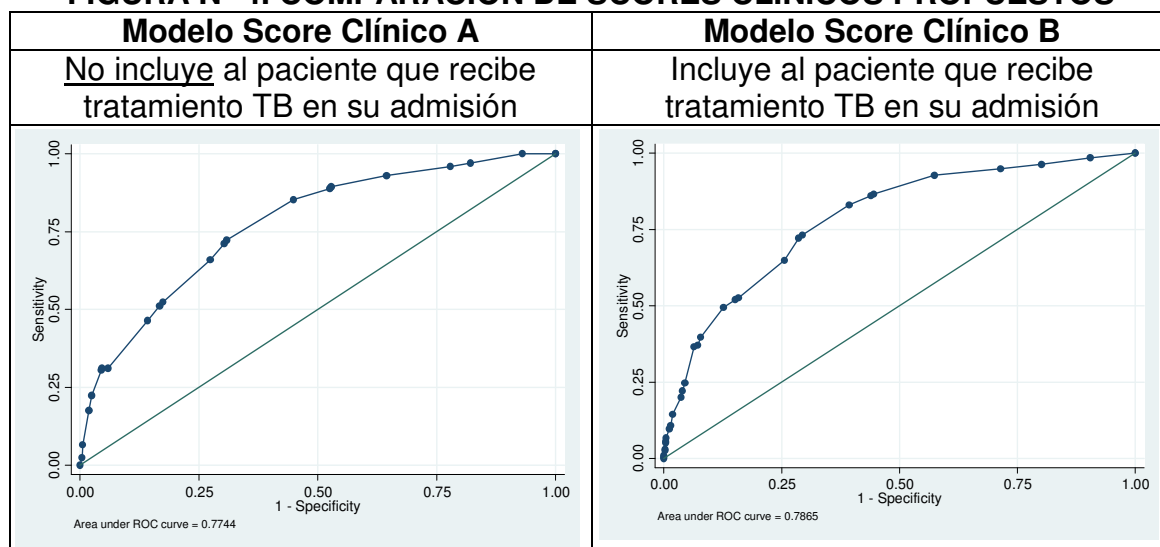
TABLA N°28. RENDIMIENTO DE MODELO SCORE CLINICO B*

	Sensibilidad	Especificidad	VPP**	VPN***
Puntuación ≥ 1	98.45	9.53	21.61	96.05
Puntuación ≥ 2	96.36	19.84	23.35	95.60
Puntuación ≥ 3	94.85	28.59	25.17	95.63
Puntuación ≥ 3.5	92.78	42.56	29.03	95.88
Puntuación ≥ 4	86.60	55.48	33.01	94.24
Puntuación ≥ 5	82.99	60.70	34.85	93.37
Puntuación ≥ 6	72.16	71.41	39	91.01
Puntuación ≥ 7	52.58	84.20	45.74	87.52
Puntuación ≥ 8	49.48	87.34	49.74	87.22

*incluye pacientes que refieren encontrarse en tratamiento TB en la admisión

VPP: Valor Predictivo Positivo; *VPN: Valor Predictivo Negativo

FIGURA N° 4. COMPARACION DE SCORES CLINICOS PROPUESTOS



La evaluación de la puntuación ≥ 3.5 ” de los dos Modelos de Score clínicos propuestos vs la “evaluación del clínico en el departamento de emergencia”

Siendo la evaluación del clínico de emergencia la estándar, se desea mejorar dicho rendimiento, para ello se compara frente a la “puntuación ≥ 3.5 ” de los dos Modelos de Score clínicos propuestos (elaborado a partir de variables clínicas y epidemiológicas de los casos).

Al comparar la sensibilidad de los scores A y B con el criterio del clínico de emergencia, los Modelos scores clínicos A y B mostraron ser significativamente más sensibles ($P < 0.001$). Por ejemplo, la puntuación del Modelo score clínico B ≥ 3.5 tuvo una la sensibilidad fue 92.78% para detectar TBP versus una sensibilidad de 81.78% con el criterio del clínico de emergencia (diferencia de 11%, 95% IC 4% - 17%, $P < 0.001$). Tabla N° 29.

TABLA N° 29. COMPARACION MODELOS DE SCORE CLINICOS VS SOSPECHA CLINICA DE TB DEL MEDICO DE EMERGENCIA

Estrategia	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Puntuación ≥ 3.5 : Modelo Score Clínico A*	92.94	35.52	24.73	95.67
Puntuación ≥ 3.5 : Modelo Score Clínico B**	92.78	42.56	29.03	95.88
Sospecha clínica DE	81.78	68.87	41.67	93.29

VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo

*No considera a pacientes en tratamiento TB en la admisión.

** Incluye a pacientes en tratamiento TB en la admisión.

DE: Departamento de emergencia

5.10.4 Propuesta de algoritmos diagnósticos incorporando Prueba Xpert® MTB / RIF evaluando costo eficacia.

Se proponen 6 algoritmos diagnósticos, en base a estimaciones proporcionadas por los modelos de Score de Clínicos evaluados en el estudio, la baciloscopía y/o la prueba Xpert® MTB / RIF, buscando el diagnóstico en ≤ 4 horas. (Tabla N°30). Se resalta el “costo epidemiológico” (pacientes no diagnosticados), el “costo financiero” de cada algoritmo, para una intervención semejante a la del estudio: 14 meses y 1,001 pacientes.

Algoritmo 1:

Paso 1: Se aplica la evaluación de sospecha clínica usual en Emergencia

Paso 2: Se realiza baciloscopía a los positivos del paso 1.

Algoritmo 2:

Paso 1: Se aíslan a 70 pacientes que llegan “en tratamiento TB”

Paso 2: Se aplica Score Clínico A

Paso 3: Se realiza baciloscopía a los positivos del paso 2.

Algoritmo 3:

Paso 1: Se aplica Score Clínico B

Paso 2: Se realiza baciloscopía y Xpert® MTB / RIF a los positivos del paso 1.

Algoritmo 4:

Paso 2: Se aplica la Prueba Xpert® MTB / RIF a todos.

Algoritmo 5:

Paso 1: Se realiza baciloscopía.

Paso 2: Se aplica Score clínico B, a los baciloscopía negativa

Paso 3: Se realiza baciloscopía y Xpert® MTB / RIF a los positivos del paso 2.

Algoritmo 6:

Paso 1: Se realiza baciloscopía

Paso 2: Se realiza Xpert® MTB / RIF a los baciloscópicos negativos.

Los resultados obtenidos al evaluar estos algoritmos son:

- Los Score Clínicos, como pasos iniciales generan mayor “costo epidemiológico”
- El uso de la baciloscopía en el Paso 1, disminuyen el “costo epidemiológico”.

- La prueba Xpert® MTB / RIF, disminuye las necesidades y costos de aislamiento.
- El aislamiento genera más costo que las pruebas de diagnóstico.

TABLA N°30. PROPUESTAS DE ALGORITMOS DIAGNOSTICOS PARA UNA POBLACION SEMEJANTE A LA DEL ESTUDIO

					No diagnosticados			diagnosticados erróneamente	Test Diagnosticos		Aislamiento			TOTAL	
					Total	MDR (21.4%)	BAAR 2+,3+ (37.38%)		Baciloscopia	GeneXpert	Nro pac x 14 meses	Pacientes/sem	Inversion 14 meses		
					Nro			Nro	US\$	US\$					
Algm 1	Sospecha	(+)	(-)												
	Clinica DE	(+)	175	245	420										
		(-)	39	542	581	39	8	14 a 16	245	840		420	7	43979	44,819
			214	787	1001										
Algm 2	Score Clínico A	(+)	(-)												
		(+)	185	472	657										
		(-)	14	260	274	14	3	5 a 6	472	1314		657	11	85432	86,746
			199	732	931										
		70 llegaron "en tratamiento TB"													
Algm 3	Score Clínico B	(+)	(-)												
		(+)	199	452	651										
		(-)	15	335	350	15	3	5 a 6	452	1302		651	11	85432	86,734
			214	787	1001										
Algm 4	Xpert® MTB / RIF	(+)	(-)												
		(+)	190	8	198										
		(-)	24	779	803	24	5	0	8		15,015	198	3.3	43979	58,994
			214	787	1001										
Algm 5	Baciloscopia, mas	(+)	(-)												
	Score Clínico B	(+)	62	452	514										
		(-)	7	335	342	7	1 a 2	0	452	2,002		514	8.6	43979	45,981
			69	787	856										
		145 fueron BAAR positivos													
Algm 6	Baciloscopia, mas	(+)	(-)												
	Xpert® MTB/RIF	(+)	61	8	69										
		(-)	8	779	787	8	1 a 2	0	8	2,002	12,840	69	1.2	22545	37,387
			69	787	856										
		145 fueron BAAR positivos													

- Baciloscopia: costo unitario US\$ 2
- Xpert® MTB / RIF: costo unitario US\$ 15
- Inversión en infraestructura y mantenimiento de sistema de ventilación mecánica a presión negativa. 11 a 20 camas; US\$ 85,432, 6 a 10 camas: 43,979; ≤ 5 camas: 22,545. (Ticona et al., Submitted for publication)

CAPITULO VI

DISCUSIÓN

Este estudio muestra uno de los escenarios nacionales de mayor tasa incidencia de TB en el país, 21,378 x 100 000 pacientes adultos que reciben atención médica en el departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo. Obteniéndose la prevalencia de TB de 21.3% y de estos TB MDR en 21.4%, así como de coinfección TB/VIH de 19.15% y de ellos el asociada a TB MDR en 27.27%. La prevalencia de TB en este estudio coincide con otro reporte realizado en un servicio de emergencia en Lima, pero dicho reporte no describe la prevalencia de TB MDR, ni lo ocurrido con la Coinfección TB/VIH (Solari et al., 2008).

6.1 Características Epidemiológicas y clínicas

Las características de los 1 001 pacientes, muestra un escenario de pobreza de la población que acude al Hospital Nacional Dos de Mayo, apreciándose 50% de personas sin empleo, mismo que la media de edad es de una población joven 43 años (28-61), y el 66% son varones. Así mismo un 15.28% no tiene agua/desagüe, 10.69% no tiene luz eléctrica y 15.28% no saben leer y escribir.

De ellos, la población con TB pulmonar es la más joven, promedio de 30.5 años (Rango: 22-44), a pesar que no incluirse a < 18 años, lo que muestra la existencia de una transmisión activa en la comunidad (Rieder, 1999). Igualmente se aprecia carencia de luz eléctrica, servicios de conexión de agua y desagüe en su domicilio ($p < 0.05$). La falta de empleo en la población con TB muestra una tendencia de asociación positiva (valor de $p = 0.059$) aunque no significativa. Con lo que se aprecia, que aún en este escenario de pobreza, la TB está marcadamente vinculada a la pobreza, bajo índice de desarrollo humano, y condiciones de vulnerabilidad social (Castaneda-Hernandez, Tobon-Garcia, & Rodriguez-Morales, 2013; Farga & Caminero, 2011).

La TBP activa, definida en el estudio a través del “aislamiento microbiológico” (baciloscopía en esputo y/o cultivo) se encontró asociada, en el análisis bivariado, con “antecedente de TB previa”, haber tenido “contacto con TB”, encontrarse “en tratamiento TB”, llamando extrañamente la atención que las personas que se encontraban en tratamiento con corticoides, por más de un mes por cualquier causa, tenían una asociación de protección frente a la TB pulmonar ($p < 0.001$). Así también mostraron asociación las variables clínicas: mayor duración de tos (con o sin flema), 21 días (2.5-60) vs 7 días (2 - 60) fiebre con una duración media de 4 días o más (2-7), tiempo de pérdida de peso, con una media de 45 días (30-90), hemoptisis con una media de duración de 97 días (45.33), disnea con una media de duración de 7 días (2-15) y anorexia con una media de 150 días (70.09).

Sin embargo, el análisis multivariado, solo determinó asociación con la “edad < 40 años”, “baja de peso”, “hemoptisis”, “anorexia”, “tos > 15 días”, “contacto con pacientes con TB”, como variables asociadas a TB Pulmonar, Las que coinciden parcialmente con otro estudio nacional (Solari et al., 2008). La infección VIH no estuvo asociada a TB, lo que se puede atribuir a que en nuestro medio la TB obedece más a factores socioeconómicos y de exposición familiar que a factores relacionados a comorbilidades, como puede ser en otros escenarios (Farga & Caminero, 2011)

6.2 Población TB MDR

Los 44 (21.3%) pacientes con TB MDR, tuvieron características demográficas y sociales semejantes a la población No TB MDR, por lo que a través de dichas características no se les puede diferenciar, en una primera evaluación.

TB MDR mostró asociación en el análisis bivariado con “disnea” y “astenia” ($p < 0.05$), que probablemente indicaban un estado avanzado de enfermedad. Hubo una tendencia de asociación ($p=0.06$) no significativa a muerte en dicha hospitalización. Así mismo la TB MDR se asoció a haber tenido “TB previamente”, a encontrarse “en tratamiento TB” en ese momento, y a “diabetes”. Luego, el análisis multivariado determinó al “antecedente de TB”

como el único factor asociado a TB MDR: 6.91 OR ajustado (3.12 - 15.3), lo que puede estar relacionado a una mala adherencia al tratamiento o a la adquisición de una cepa MDR mientras estuvo bajo tratamiento TB en algún establecimiento de salud (Tovar, 2013).. El tiempo de enfermedad, evaluado por la duración de los síntomas (tos, tos con flema, fiebre, disminución de peso, hemoptisis y disnea), fue semejantes a los No TB MDR, lo que sugiere que la TB MDR es consecuencia de nuevo episodio de TB o recaída, más que la evolución de una persona crónicamente enferma.

En los pacientes con coinfección TB VIH, se identificaron 12 (31.5%) cepas TB MDR la cual es algo menor a la reportada durante un “brote hospitalario” (Campos et al., 2003) en el año 2000 en Lima, pero muy superior al 2.3 % del reporte nacional del año 2006 (MINSA, 2006a), así mismo se aprecia una elevada resistencia individual a cada una de las drogas antituberculosas de primera línea (variación ente 10.53% y 36.84%). Solo 55.26% cepas fueron totalmente susceptibles, lo que podría poner en riesgo la efectividad del tratamiento con drogas de primera línea. Si bien, el estudio, no encontró asociación entre la condición de infección VIH y TB MDR, estas cifras, ameritan que todos los pacientes con infección VIH necesiten una prueba de susceptibilidad antimicrobiana, y en especial Xpert® MTB / RIF, en los que se hubiera decidido un tratamiento precoz con drogas de segunda línea. Ninguna cepa demostró ser TB XDR en el estudio.

6.3 Población con Infección VIH

El estudio identificó una proporción bastante elevada de coinfección TB/VIH, 19.15% vs 3.36% y 1.8% a nivel distrital y nacional respectivamente (MINSA, 2006b), sin embargo en 39 pacientes con TB no se logró realizar la prueba de despistaje VIH, por lo que si se descuenta a estos pacientes, la prevalencia podría incrementarse de 19.15 a 23.41%.

En el momento de la admisión, 29 de 108 pacientes con infección VIH (26.85%) tuvieron TBP, sin embargo, ello no permitió establecer una asociación de riesgo de TB pulmonar en esta población ($p=0.194$).

Es reconocido que los pacientes con coinfección TB/VIH poseen una mayor proporción de baciloscopías negativas, especialmente si están marcadamente inmunosuprimidos (World Health Organization., 2007); sin embargo el estudio no mostró esta asociación. El no haberse realizado tamizaje de VIH a toda la población, puede haber perturbado los resultados.

6.4 Riesgo de transmisión nosocomial de TB y Control de Infecciones

La transmisión nosocomial de TB es un problema importante en lugares de bajos recursos, donde las medidas de control de infecciones son difíciles de implementar (Joshi et al., 2006; Pai, Kalantri, Aggarwal, Menzies, & Blumberg, 2006), a semejanza de lo observado en el estudio.

El riesgo de transmisión intrahospitalaria de TB, afecta a todo el personal de salud, pacientes y visitantes (Menzies, Fanning, Yuan, & Fitzgerald, 1995), y este ha sido revelado en diferentes estudios nacionales (Accinelli R et al., 2009; Alonso-Echanove et al., 2001; Bonifacio et al., 2002; Danilla M, Gave J, & N., 2005; Hohmuth et al., 2006).

La transmisión en salas de emergencia ha sido documentada como la de mayor riesgo en el hospital (Jiamjarasrangi et al., 2005). La transmisión nosocomial de TB es producto de la presencia de personas con TBP, que comparten ambientes o habitaciones comunes y en especial mal ventilados (Escombe et al., 2007) lo cual es usual en los departamentos de emergencia. Así, un estudio paralelo realizado en el mismo ambiente del estudio, evaluó el riesgo de infección TB en el personal de salud, encontrándose una tasa anual de infección de 30% (30 de cada 100 personas se infectan en un año), y sub-óptimas condiciones de control de infecciones en TB: no había selección de pacientes, no hubo salas de aislamiento, el uso de camillas tiende a hacinar a los pacientes (corta distancia fuente – contacto), la ventilación era inadecuada y el uso del respirador era esporádico (Escombe et al., 2010). A semejanza, de un reporte en un Hospital en el Callao, encontrando

que solo 7.4% de los médicos usaban respiradores como protección (Bonifacio et al., 2002).

Nuestro estudio, estuvo diseñado para determinar la prevalencia de pacientes fuentes de infección, ya que incluyó pacientes con dos o más horas de hospitalización, lo que nos revela que todos los casos de TB y TB MDR identificados, en dicho tiempo ya habían generado gotitas infecciosas en el ambiente. De esta manera, el estudio no solo muestra una elevada prevalencia de casos, sino un elevado tiempo de permanencia de los pacientes (sin aislamiento), encontrándose una permanencia media de 6 horas, con un RIQ de 4 - 15 horas, llegando uno hasta 120 horas.

El potencial de infecciosidad de un paciente con TBP varía de manera creciente desde BAAR – (TBP Frotis negativo) a los altamente baciloscópicos (Rieder, 1999; Tostmann et al., 2008). En el estudio se encuentra que más del 50% eran BAAR 2+ o 3+ (22.07% y 33.1% respectivamente), lo que sugiere que la concentración de gotitas infecciosas en el aire es abundante. Los pacientes BAAR 3+ tuvieron una tendencia a permanecer más horas (no fue significativa), lo que es de esperar por su condición de deterioro clínico, o por estar a la espera de un ambiente de aislamiento en el hospital, los cuales son muy escasos.

Por otro lado, los 69 pacientes con baciloscopía negativa (32.2% del total de TBP), si bien son considerados menos infecciosos, estos igualmente constituyen un riesgo, debido a que su identificación se realiza a través del cultivo 2 a 6 semanas después, y de compartir ambientes hacinados y/o con pacientes inmunosuprimidos el riesgo de transmisión es permanente durante dicho periodo.

El considerar la inclusión en el estudio, a todo paciente capaz de proveer esputo, independientemente de la causa que lo llevo a emergencia o la sospecha clínica del médico, permitió identificar 39/214 (18.22%) pacientes adicionales con TBP. Así, las molestias respiratorias pasaron desapercibidas para el paciente y el médico, por lo que en estas condiciones es posible que el

paciente salga de alta del hospital sin diagnóstico de TB, llevando el riesgo de transmisión más allá del hospital.

La elevada incidencia de TB MDR encontrada en el estudio, genera preocupación en su transmisión hospitalaria, ya que muchos brotes hospitalarios de TB están asociados a cepas resistentes (Palmero, Ritacco, Ambroggi, & Poggi, 2006; Pearson et al., 1992; Ticona, 1999). Si bien los pacientes TB MDR no han demostrado ser más infecciosos que los TB sensibles, adquirir cepas resistentes afecta al paciente de manera significativa, debido a la menor eficiencia y larga duración de los esquemas de tratamiento; lo que adicionado al costo del diagnóstico y tratamiento empeora el panorama para los programas nacionales de Control TB (C. Mitnick et al., 2003; Resch, Salomon, Murray, & Weinstein, 2006). En el estudio los pacientes TB MDR no demostraron ser más baciloscópicos, que los no TB MDR ($p: 0.23$), sin embargo un 75% de ellos fueron baciloscópicos positivos, es decir potencialmente infecciosos.

Capacitaciones nacionales en control de infecciones en TB en ambientes hospitalarios, viene dándose desde inicios del 2000, sin embargo estas son insuficientes, si no son asumidas como políticas institucionales que garanticen el cumplimiento de los planes institucionales de Control de Infecciones en TB (Huaroto & Espinoza, 2009)

6.5 Mejoramiento de estrategias de captación de pacientes con TB

El estudio introdujo dos estrategias que han permitido incrementar el rendimiento diagnóstico del despistaje. La primera es la “capacidad de entregar una muestra de esputo sin importar la duración de la tos”, la segunda es la “incorporación del cultivo” en todos los casos incluidos en la definición previa. Ello, debido a que se perseguía la identificación temprana de los pacientes con TBP, como medida de control de infecciones (tratamiento precoz y evaluar las necesidades de asilamiento futuro).

La baciloscopía fue positiva en 145 (14.49%) y el cultivo en 209 (20.88%). En un estudio en dos emergencias de Lima tomado dos baciloscopías el mismo día encontró 18.5% de positividad, pero su criterio fue tomado sobre pacientes con síntomas respiratorios (donde la prevalencia es mayor), a diferencia del nuestro que consideró a todos los pacientes (Tello, Ugarte, Agapito, & Soto, 2012). Sin embargo, a semejanza de ellos, una segunda baciloscopía el mismo día podría haber incrementado nuestros resultados (World Health Organization., 2011).

La recomendación de la OMS, para el despistaje “captación” se sigue en todos los servicios de salud del país, la que considera la identificación del sintomático respiratorio, definida como “*persona que tiene tos con expectoración \geq 15 días*” (World Health Organization., 2002). En este estudio se consideró a “cualquier persona que pueda proveer esputo”, sin importar la presencia o duración de la tos. Bajo esta definición, se identificó a través de la baciloscopía a 83 pacientes (38.79% del total de casos) que tuvieron tos < 15 días, lo que produjo un rendimiento diagnóstico adicional de 63.4% ($214 / 131 = 1.634$). Más llamativo aún, es que 50 (23.36%) pacientes no refirieron tos en el momento de su captación.

El uso del cultivo en el despistaje de TB Pulmonar, permitió diagnosticar 69 (32.2%) pacientes adicionales (TBP frotis negativos), semejante a lo reportado en otro estudio nacional (Soto et al., 2013). Lo que significó un rendimiento diagnóstico adicional de 47.5%. ($214 / 145 = 1.475$). El cultivo incremento la captación, tanto en los pacientes con tos \geq 15 días (27.48%), así como en los que tenían tos < 15 (39.76), todo ello da cuenta de la baja sensibilidad de una sola baciloscopía de esputo.

Adicional a ello, el cultivo permitió recuperar la cepa para realizar la prueba de sensibilidad a drogas antituberculosas, y de demostrarse la presencia de TB MDR iniciar un precoz tratamiento con drogas de segunda línea, que a su vez mejora el pronóstico de respuesta terapéutica.

Se demuestra que una estrategia sencilla de búsqueda de casos de tuberculosis mediante la obtención de una muestra de esputo para baciloscopia y cultivo en cualquier paciente que permanece en el Servicio de Emergencias por más de 2 horas y es capaz de proporcionar una adecuada muestra de esputo, aumenta la detección de casos de TBP en 63.4% y 47.5% respectivamente, en comparación con la estrategia clásica de buscar casos tamizando a las personas que referían tos por más de 2 semanas y sin cultivo. Si bien, el cultivo no puede ser incluido como una prueba de tamizaje en la práctica, ya que no será útil para el manejo en emergencia ni para decidir aislamiento, es importante para mejorar la detección en el contexto de salud pública, por sus implicancias en anticipar el diagnóstico en baciloscopios negativos.

Aunque el número de pacientes seleccionados con nuestra estrategia era aproximadamente el doble del número de pacientes que hubieran sido examinados si hubiéramos seleccionado sólo aquellos con tos por más de 2 semanas (1 001/479), el aumento significativo en la detección de casos de TBP y el relativamente bajo número de pacientes tamizados necesarios para detectar un caso de TBP (se necesitó despistar a 4.7 personas, para detectar un caso), apoya la utilidad potencial de esta estrategia en los Servicios de Emergencia con alta prevalencia de tuberculosis.

Se recomienda la detección activa de tuberculosis en entornos de alta prevalencia (Lonnroth et al., 2013). Aunque los Servicios de Emergencia sirven como primera línea para los pacientes más enfermos procedentes de la comunidad y pueden ser la principal puerta de entrada para el cuidado de personas que de otro modo no buscarían atención médica de rutina, pocos estudios se han centrado en las estrategias para la búsqueda de casos de tuberculosis en Servicios de Emergencia.

En un Servicio de Emergencia local en Porto Alegre, Brasil, donde la tasa de tuberculosis es de ~100 casos/100,000 habitantes, el tamizaje de todos los que reportaron tos por más de 2 semanas usando una radiografía de tórax y

examen de baciloscopía de esputo, demostró resultados óptimos (Silva et al., 2014). El número de personas necesarias para tamizar para detectar un caso de tuberculosis en el estudio de Brasil se estima de 6.6. Nuestra estrategia requiere un menor número de personas tamizadas 4.7, tal vez porque nuestro Servicio de Emergencia atiende a una población altamente vulnerable con un nivel socio-económico bajo, en un área donde la tuberculosis es de elevada endemicidad.

El uso de la prueba de observación microscópica para la susceptibilidad a drogas (MODS, por sus siglas en inglés), pudo haber mejorado nuestros resultados, ya que es más sensible que la baciloscopía, y detecta cepas MDR en menor tiempo (7 a 21 días) que el método de proporciones (Moore et al., 2006). Esta prueba está disponible en el país y es económica (Solari, Gutierrez, et al., 2011). Sin embargo dado el escenario, donde requerimos estas ventajas pero aún en menor tiempo, una tecnología de diagnóstico más reciente, el Xpert® MTB / RIF, ha demostrado ser muy sensible y ofrece un tiempo de respuesta en menos de 2 horas puede ayudar a superar esta limitación, además de proporcionar información sobre la resistencia a fármacos (Boehme et al., 2011). La OMS recomienda fuertemente su uso en lugar de la microscopía convencional, el cultivo y las pruebas de susceptibilidad a drogas, como el prueba de diagnóstico inicial en adultos con sospecha de TB-MDR o TB asociada al VIH (World Health Organization., 2013).

Un estudio previo informó de la ausencia de la tos en 14 % de los casos diagnosticados de TBP en una clínica de tuberculosis en el Reino Unido (Breen et al., 2008). Nuestro estudio mostró que casi una cuarta parte de los pacientes (23.36%) que fueron diagnosticados de TBP no refirieron tos. Sin embargo, cuando se preguntó a los pacientes si podían producir esputo para un despistaje de TB, fueron capaces de proporcionar una muestra de esputo y fueron admitidos en el estudio.

Una posible explicación de este hallazgo es que las personas con tos leve-crónica productiva, pueden no perciben esto como una queja de síntomas, sobre todo cuando presenta otros síntomas competitivos que indujeron la visita

al Servicio de Emergencia. Hay un creciente interés en la comprensión de los mecanismos de la tos y la fiabilidad de las herramientas que subjetiva y objetivamente evalúan la tos en los pacientes con tuberculosis (Turner & Bothamley, 2014).

6.6 Evaluación de Modelos de Scores clínicos para mejoramiento del diagnóstico

Los dos Modelos de Score clínicos evaluados, "A" que considero: edad < 40 años, baja de peso, hemoptisis, anorexia, tos > 15 días, contacto TB, y el "B" que adicionó el criterio "en tratamiento" TB, resultaron ser semejantes en cuanto a su rendimiento, decidiendo en ambos casos por la puntuación ≥ 3.5 . "Modelo score clínico A": S: 92.94 E: 35.52. "Modelo score clínico B" S: 92.78 E: 42.56. (S: sensibilidad, E: Especificidad).

Al compararlos con la sospecha clínica de parte de los médicos de emergencia, la puntuación ≥ 3.5 puntos, de cualquiera de los dos modelos muestra una mayor en sensibilidad, aunque pobre en especificidad, semejante a lo encontrado en un análisis de 13 diversos modelos de predicción clínica (Solari, Acuna-Villaorduna, et al., 2011). Por lo que la sospecha clínica aparentaría ser mejor. Sin embargo desde el punto de vista de Control de infecciones en TB, se requiere una mayor sensibilidad, a fin de tener una mejor detección y disminuir la transmisión. Así, considerando al Modelo score clínico B, puntuación ≥ 3.5 se apreció que este es superior, al criterio clínico de emergencia al obtenerse una la sensibilidad de 92.78% versus una sensibilidad de 81.78% (diferencia de 11%, 95% IC 4% - 17%, $P < 0.001$). Por lo tanto sería el recomendado. Un estudio nacional (Solari et al., 2008) propone un score con un rendimiento semejante S: 93% y E: 42%, pero a diferencia del nuestro, el score fue realizado en personas con síntomas respiratorios y empleo de radiografía de tórax.

Otros scores de diagnóstico en departamentos de emergencia de hospitales peruanos han sido evaluados (Solari et al., 2008; Soto et al., 2008), los que han sido aplicados a pacientes que llegaron a la emergencia con síntomas respiratorios, usando criterios radiológicos, que difieren de este estudio, ya que se incluyó a todos los que estuvieron en emergencia sin importar sus síntomas, y que además se restringió a los que estuvieron ≥ 2 horas hospitalizados. Uno de ellos (Soto et al., 2008), fue desarrollado para TBP baciloscopía negativa. De cualquier manera todos coinciden en: 1) ningún score clínico es suficiente bueno por sí mismo, 2) la importancia de disponer de baciloscopía las 24hs, ya que ésta permitiría detectar entre el 67.7% en este estudio, a 78% de los pacientes (Solari et al., 2008), 3) la necesidad de disponer y seguir un plan de control de infecciones en TB.

6.7 Costo efectividad de diferentes algoritmos de diagnóstico

Este estudio y los estudios descritos (Solari, Acuna-Villaorduna, et al., 2011; Soto et al., 2013), muestran que los algoritmos clínicos por si solos no son eficientes para el diagnóstico de TB. Por lo que consideramos que algoritmos para el diagnóstico de TB en pacientes que van a ser hospitalizados, deben considerar 4 criterios para su selección, 1) número de pacientes que se dejan de diagnosticar (1-sensibilidad), potencialmente transmisores de TB “costo epidemiológico”, 2) tiempo empleado para el diagnóstico, periodo de riesgo de transmisión 3) número de pacientes a asilar (diagnosticados por el algoritmo), a fin de evaluar las capacidades de aislamiento disponibles, y 4) el “costo financiero”, considerando los recursos económicos disponibles. La justa evaluación de ellos debe de llevar a la mejor decisión de los gestores en las instituciones de salud.

Las intervenciones a emplear en los algoritmos: 1) ¿Quiénes será tamizados? (criterios clínico-epidemiológicos), 2) uso de baciloscopía (prueba rápida, económica, con sensibilidad de 50 - 75%), 3) prueba de diagnóstico molecular (prueba rápida, de costo elevado, con sensibilidad 89%, y ayuda a predecir TB

MDR), 5) Uso de cultivos, para diagnóstico definitivo, y determinación de susceptibilidad a drogas de 1ra y 2da línea y 4) uso de otras intervenciones: radiografía de tórax, broncoscopía (que ahora requiere de TAC tórax previa).

En uno de los estudios descritos, de adecuado rendimiento diagnóstico (Soto et al., 2013), que fue realizado en sospechosos de TBP frotis negativo, empleó un algoritmo clínico, cultivos líquidos y broncoscopía, permitiendo el diagnóstico del 65% de los casos en 3 semanas. Como vemos, se produjo un retraso diagnóstico, que debe generar un costo de aislamiento (pacientes sospechosos de TB), y si no se aísla, transmisión potencial, que en esta segunda condición demandaría más gastos al sistema de salud, por el costo del diagnóstico y tratamiento de los casos de TB generados, siendo peor si la transmisión es por cepas MDR, ya que el tratamiento de un caso demanda un costo de US\$ 15,681, los que consideran drogas, pruebas de diagnóstico, y personal. (C. Mitnick et al., 2003; Resch et al., 2006)

En este estudio, con los resultados de los Modelos de Scores clínicos A y B, se plantean 6 proyecciones de algoritmos que incorporan el uso de baciloscopía y/o Xpert® MTB / RIF (dos pruebas más rápidas disponibles), y que utilizando los resultados del costo de la implementación de un ambiente de aislamiento respiratorio en un hospital de Lima (Ticona et al., Submitted for publication); permiten evaluar el “costo epidemiológico” y el “costo financiero” que muestran una inversión aproximada de cada uno de los algoritmos.

Los algoritmos propuestos, nos permiten apreciar que 1) los modelos de score clínicos, como pasos iniciales generan mayor “costo epidemiológico”, 2) el uso de la baciloscopía en el Paso 1, disminuye el “costo epidemiológico”. 3) La prueba Xpert® MTB / RIF, disminuye las necesidades y costos de aislamiento, y 4) El aislamiento genera más “costo financiero” que las pruebas de diagnóstico.

Estos algoritmos no incluyeron: 1) el ahorro económico en el sistema de salud, de los casos evitados (Ticona et al., Submitted for publication), y 2) los gastos psicosociales y económicos del paciente y su familia.

Estos datos, constituyen herramientas de ayuda a salubristas y gestores en salud, en la toma de la decisión más correcta: De no ser así, es posible que los hospitales y especial las emergencias ubicadas en áreas comunitarias de elevada incidencia de TB, sean las principales fuentes de transmisión a la comunidad y de perpetuación de dicha endemia TB elevada.

6.8 Limitaciones adicionales del estudio

El estudio no tomo muestras a todos los pacientes que llegaron a emergencia, por lo que muchos pacientes con síntomas de TBP compensados, pudieron haber sido referidos a consulta externa, para una próxima evaluación. Sin embargo, nuestro objetivo no fue el hacer un despistaje a todos los que llegaron a emergencia, nosotros buscamos despistar TBP en los pacientes con permanencia en emergencia, desde el punto de vista del riesgo de transmisión en dichos ambientes.

No se realizó la prueba de despistaje de VIH a todos los pacientes, debido a que no se quiso limitar la participación en el estudio por el temor a la realización de este examen. Debido a ello, no se pudo determinar las características demográficas, sociales y clínicas específicas de los pacientes con infección VIH en relación a la población No VIH.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 CONCLUSIONES

1. Existe una elevada prevalencia de TBP y TB MDR en pacientes admitidos por cualquier causa médica y que permaneces ≥ 2 horas en las áreas de observación del Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo.
2. “La capacidad de proporcionar una muestra de esputo sin importar la presencia de tos o su duración”, para despistaje de TB, puede ser útil en los Servicios de Emergencia con una prevalencia muy alta de tuberculosis como en el Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, a fin de mejorar la detección de casos de tuberculosis.
3. La evaluación clínica del médico en la admisión en el Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, por sí sola no tiene un adecuado rendimiento diagnóstico.
4. El Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, es un área de elevado riesgo de transmisión de TBP, y TB MDR, para las personas que comparten dichos ambientes (pacientes, familiares y personal de salud), debido a la elevada prevalencia de TBP, pobre identificación diagnóstica, y larga permanencia de los pacientes en estos ambientes sin aislamiento respiratorio adecuado.
5. La elevada prevalencia de TB MDR encontrada en el Departamento de Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, amerita realizar a todo paciente con sospecha de TBP: baciloscopía, cultivo y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Por lo que el Xpert® MTB / RIF debe implementarse.
6. Los resultados del análisis de los algoritmos diagnósticos propuestos, debieran ser considerados, para la generación de un algoritmo institucional.

7.2 RECOMENDACIONES

1. Los Departamentos de Emergencia de hospitales ubicados en áreas poblacionales de elevada incidencia de TB, deben ser considerados servicios hospitalarios prioritarios para el despistaje de TBP.
2. En los Departamentos de Emergencia de los hospitales de Lima y Callao, se debería evaluar la ampliación de la definición para el despistaje de TBP, la que pudiera incluir “La capacidad de proporcionar una muestra de esputo sin importar la presencia de tos o su duración”.
3. La identificación de casos sospechosos de TBP, debe decidir el aislamiento inmediato del paciente, y por lo tanto debe evaluarse la capacidad de camas de aislamiento, en función de las admisiones de casos sospechosos y confirmados.
4. Programas de Control de Infecciones en TB, deben de implementarse y hacerse seguimiento cuidadoso de los mismos en los Departamentos de Emergencia de los hospitales de áreas comunitarias de elevado riesgo de transmisión de TBP y TB MDR.
5. Algoritmos diagnósticos, que consideren el uso de baciloscopía y Xpert® MTB / RIF, impresionan ser costo efectivos, y deben ser evaluados.
6. Se requieren estudios adicionales para validar nuestros resultados, así como nuevos estudios que permita conocer más las características clínicas, epidemiológicas y de riesgo de transmisión de TB en entornos similares.

CAPITULO VIII

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Accinelli R, Noda J, Bravo E, Galloso M, López L, & J, D. S. (2009). Enfermedad tuberculosa entre trabajadores de salud. *Acta Medica Peruana*, 26(1), 35-47.
- Alonso-Echanove, J., Granich, R. M., Laszlo, A., Chu, G., Borja, N., Blas, R., . . . Jarvis, W. R. (2001). Occupational transmission of Mycobacterium tuberculosis to health care workers in a university hospital in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*, 33(5), 589-596. doi: 10.1086/321892
- Bantubani, N., Kabera, G., Connolly, C., Rustomjee, R., Reddy, T., Cohen, T., & Pym, A. S. (2014). High rates of potentially infectious tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) among hospital inpatients in KwaZulu Natal, South Africa indicate risk of nosocomial transmission. *PLoS One*, 9(3), e90868. doi: 10.1371/journal.pone.0090868
- Barletta, F., Zamudio, C., Rigouts, L., & Seas, C. (2014). [Resistance to second-line anti-tuberculosis drugs among peruvian multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis strains]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 31(4), 676-682.
- Bastos, L. G., Fonseca, L. S., Mello, F. C., Ruffino-Netto, A., Golub, J. E., & Conde, M. B. (2007). Prevalence of pulmonary tuberculosis among respiratory symptomatic subjects in an out-patient primary health unit. *Int J Tuberc Lung Dis*, 11(2), 156-160.
- Blower, S., & Supervie, V. (2007). Predicting the future of XDR tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 7(7), 443. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70143-3
- Blumberg, H. M., Watkins, D. L., Berschling, J. D., Antle, A., Moore, P., White, N., . . . McGowan, J. E., Jr. (1995). Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Ann Intern Med*, 122(9), 658-663.
- Boehme, C. C., Nicol, M. P., Nabeta, P., Michael, J. S., Gotuzzo, E., Tahirli, R., . . . Perkins, M. D. (2011). Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet*, 377(9776), 1495-1505. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60438-8
- Bonifacio, N., Saito, M., Gilman, R. H., Leung, F., Cordova Chavez, N., Chacaltana Huarcaya, J., & Vera Quispe, C. (2002). High risk for tuberculosis in hospital physicians, Peru. *Emerg Infect Dis*, 8(7), 747-748. doi: 10.3201/eid0807.010506
- Bonilla, C. A., Crossa, A., Jave, H. O., Mitnick, C. D., Jamanca, R. B., Herrera, C., . . . Jaramillo, E. (2008). Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: cure is possible. *PLoS One*, 3(8), e2957. doi: 10.1371/journal.pone.0002957
- Breen, R. A., Leonard, O., Perrin, F. M., Smith, C. J., Bhagani, S., Cropley, I., & Lipman, M. C. (2008). How good are systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis*, 12(1), 44-49.
- Campos, P. E., Suarez, P. G., Sanchez, J., Zavala, D., Arevalo, J., Ticona, E., . . . Holmes, K. K. (2003). Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in HIV-infected persons, Peru. *Emerg Infect Dis*, 9(12), 1571-1578. doi: 10.3201/eid0912.020731

- Castaneda-Hernandez, D. M., Tobon-Garcia, D., & Rodriguez-Morales, A. J. (2013). [Association between tuberculosis incidence and the Human Development Index in 165 countries of the world]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 30(4), 560-568.
- Centers for Disease, C., & Prevention. (2006). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 55(11), 301-305.
- Danilla M, Gave J, & N., M. (2005). Tuberculosis ocupacional en un Hospital General de Lima. *Revista de la Sociedad Peruana de Neumología*, 49(2), 101-103.
- Dheda, K., Gumbo, T., Gandhi, N. R., Murray, M., Theron, G., Udwadia, Z., . . . Warren, R. (2014). Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med*, 2(4), 321-338. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70031-1
- Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V., & Raviglione, M. C. (1999). Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*, 282(7), 677-686.
- Escombe, A. R., Huaroto, L., Ticona, E., Burgos, M., Sanchez, I., Carrasco, L., . . . Moore, D. A. (2010). Tuberculosis transmission risk and infection control in a hospital emergency department in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14(9), 1120-1126.
- Escombe, A. R., Oeser, C. C., Gilman, R. H., Navincopa, M., Ticona, E., Pan, W., . . . Evans, C. A. (2007). Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. *PLoS Med*, 4(2), e68. doi: 10.1371/journal.pmed.0040068
- Farga, V., & Caminero, J. (2011). *Tuberculosis* (3° ed.). Buenos Aires: Editorial Mediterráneo.
- Gandhi, N. R., Moll, A., Sturm, A. W., Pawinski, R., Govender, T., Lalloo, U., . . . Friedland, G. (2006). Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 368(9547), 1575-1580. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69573-1
- Granich, R., Binkin, N. J., Jarvis, W. R., Simone, P. M., Rieder, H. L., Espinal, M. A., . . . World Health Organization. Communicable Diseases Cluster. (2002). *Normas para la prevención de la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de asistencia sanitaria en condiciones de recursos limitados*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Hanifa, Y., Fielding, K. L., Charalambous, S., Variava, E., Luke, B., Churchyard, G. J., & Grant, A. D. (2012). Tuberculosis among adults starting antiretroviral therapy in South Africa: the need for routine case finding. *Int J Tuberc Lung Dis*, 16(9), 1252-1259. doi: 10.5588/ijtld.11.0733
- Harris, T. G., Sullivan Meissner, J., & Proops, D. (2013). Delay in diagnosis leading to nosocomial transmission of tuberculosis at a New York City health care facility. *Am J Infect Control*, 41(2), 155-160. doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.015
- Hohmuth, B. A., Yamanija, J. C., Dayal, A. S., Nardell, E., Salazar, J. J., & Smith Fawzi, M. C. (2006). Latent tuberculosis infection: risks to health care students at a hospital in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*, 10(10), 1146-1151.
- Hsieh, M. J., Liang, H. W., Chiang, P. C., Hsiung, T. C., Huang, C. C., Chen, N. H., . . . Tsai, Y. H. (2009). Delayed suspicion, treatment and isolation of tuberculosis patients in pulmonology/infectious diseases and non-pulmonology/infectious diseases wards. *J Formos Med Assoc*, 108(3), 202-209. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60053-X

- Huaroto, L., & Espinoza, M. (2009). Recomendaciones para el control de la transmisión de la tuberculosis en los hospitales. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 26(3), 364-369.
- Jensen, P. A., Lambert, L. A., Iademarco, M. F., Ridzon, R., & Cdc. (2005). Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*, 54(RR-17), 1-141.
- Jiamjarasrangi, W., Hirunsuthikul, N., & Kamolratanakul, P. (2005). Tuberculosis among health care workers at King Chulalongkorn Memorial Hospital, 1988-2002. *Int J Tuberc Lung Dis*, 9(11), 1253-1258.
- Jiamjarasrangi, W., Urith, S., & Srisintorn, W. (2006). Nosocomial tuberculosis risk assessment and management recommendation for an emergency department in a university hospital. *J Med Assoc Thai*, 89(10), 1733-1741.
- Jonsson, J., Kan, B., Berggren, I., & Bruchfeld, J. (2013). Extensive nosocomial transmission of tuberculosis in a low-incidence country. *J Hosp Infect*, 83(4), 321-326. doi: 10.1016/j.jhin.2012.11.028
- Joshi, R., Reingold, A. L., Menzies, D., & Pai, M. (2006). Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*, 3(12), e494. doi: 10.1371/journal.pmed.0030494
- Kansiime, C., Kiwuwa, S. M., Levi, M., Asiimwe, B. B., & Katamba, A. (2013). Health service delay among pulmonary tuberculosis patients presenting to a National Referral Hospital, Kampala, Uganda: a cross sectional study. *Pan Afr Med J*, 15, 84. doi: 10.11604/pamj.2013.15.84.2692
- Kawai, V., Soto, G., Gilman, R. H., Bautista, C. T., Caviedes, L., Huaroto, L., . . . Evans, C. A. (2006). Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg*, 75(6), 1027-1033.
- Lonnroth, K., Corbett, E., Golub, J., Godfrey-Faussett, P., Uplekar, M., Weil, D., & Raviglione, M. (2013). Systematic screening for active tuberculosis: rationale, definitions and key considerations. *Int J Tuberc Lung Dis*, 17(3), 289-298. doi: 10.5588/ijtld.12.0797
- Lu, C., Liu, Q., Sarma, A., Fitzpatrick, C., Falzon, D., & Mitnick, C. D. (2013). A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One*, 8(2), e56074. doi: 10.1371/journal.pone.0056074
- Menzies, D., Fanning, A., Yuan, L., & Fitzgerald, M. (1995). Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med*, 332(2), 92-98. doi: 10.1056/NEJM199501123320206
- MINSA. (2004). *Estrategia Sanitaria de Prevencion y Control de Tuberculosis*. DISA V. Lima Ciudad.
- MINSA. (2005). *Estrategia Sanitaria de Prevencion y Control de Infecciones de Transmision Sexual y SIDA*. DISA V.
- MINSA. (2006a). *Informe de la Unidad Tecnica TB MDR*. Peru.
- MINSA. (2006b). *Informe Operacional*. Peru.
- MINSA. (2015). *Informe Operacional*. Lima.
- Mitnick, C., Bayona, J., Palacios, E., Shin, S., Furin, J., Alcantara, F., . . . Farmer, P. (2003). Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med*, 348(2), 119-128. doi: 10.1056/NEJMoa022928
- Mitnick, C. D., Shin, S. S., Seung, K. J., Rich, M. L., Atwood, S. S., Furin, J. J., . . . Becerra, M. C. (2008). Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 359(6), 563-574. doi: 10.1056/NEJMoa0800106

- Moore, D. A., Evans, C. A., Gilman, R. H., Caviedes, L., Coronel, J., Vivar, A., . . . Friedland, J. S. (2006). Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med*, *355*(15), 1539-1550. doi: 10.1056/NEJMoa055524
- Mostaza, J. L., Garcia, N., Fernandez, S., Bahamonde, A., Fuentes, M. I., & Palomo, M. J. (2007). [Analysis and predictor of delays in the suspicion and treatment among hospitalized patients with pulmonary tuberculosis]. *An Med Interna*, *24*(10), 478-483.
- Narvskaya, O., Otten, T., Limeschenko, E., Sapozhnikova, N., Graschenkova, O., Steklova, L., . . . Vyshnevskiy, B. (2002). Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, *21*(8), 596-602. doi: 10.1007/s10096-002-0775-4
- Pai, M., Kalantri, S., Aggarwal, A. N., Menzies, D., & Blumberg, H. M. (2006). Nosocomial tuberculosis in India. *Emerg Infect Dis*, *12*(9), 1311-1318. doi: 10.3201/eid1209.051663
- Palmero, D., Ritacco, V., Ambroggi, M., & Poggi, S. (2006). Tuberculosis Multirresistente en pacientes con SIDA a comienzos del Milenio. *Medicina*(66), 399-404.
- Pearson, M. L., Jereb, J. A., Frieden, T. R., Crawford, J. T., Davis, B. J., Dooley, S. W., & Jarvis, W. R. (1992). Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med*, *117*(3), 191-196.
- Resch, S. C., Salomon, J. A., Murray, M., & Weinstein, M. C. (2006). Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS Med*, *3*(7), e241. doi: 10.1371/journal.pmed.0030241
- Rieder, H. L. (1999). *Epidemiologic Basis of Control* (First ed.).
- Shah, N. S. (2005). *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance*. Paper presented at the 36th World Congress on Lung Health.
- Shears, P. (2007). Poverty and infection in the developing world: healthcare-related infections and infection control in the tropics. *J Hosp Infect*, *67*(3), 217-224. doi: 10.1016/j.jhin.2007.08.016
- Silva, D. R., Muller, A. M., Tomasini Kda, S., Dalcin Pde, T., Golub, J. E., & Conde, M. B. (2014). Active case finding of tuberculosis (TB) in an emergency room in a region with high prevalence of TB in Brazil. *PLoS One*, *9*(9), e107576. doi: 10.1371/journal.pone.0107576
- Solari, L., Acuna-Villaorduna, C., Soto, A., Agapito, J., Perez, F., Samalvides, F., . . . Van der Stuyft, P. (2008). A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. *Int J Tuberc Lung Dis*, *12*(6), 619-624.
- Solari, L., Acuna-Villaorduna, C., Soto, A., & van der Stuyft, P. (2011). Evaluation of clinical prediction rules for respiratory isolation of inpatients with suspected pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*, *52*(5), 595-603. doi: 10.1093/cid/ciq186
- Solari, L., Gutierrez, A., Suarez, C., Jave, O., Castillo, E., Yale, G., . . . Suarez, V. (2011). [Cost analysis of rapid methods for diagnosis of multidrug resistant tuberculosis in different epidemiologic groups in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, *28*(3), 426-431.
- Sonnenberg, P., Glynn, J. R., Fielding, K., Murray, J., Godfrey-Faussett, P., & Shearer, S. (2004). HIV and pulmonary tuberculosis: the impact goes beyond those infected with HIV. *AIDS*, *18*(4), 657-662.

- Soto, A., Solari, L., Agapito, J., Acuna-Villaorduna, C., Lambert, M. L., Gotuzzo, E., & Van der Stuyft, P. (2008). Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Braz J Infect Dis*, *12*(2), 128-132.
- Soto, A., Solari, L., Agapito, J., Gotuzzo, E., Accinelli, R., Vargas, D., . . . Van der Stuyft, P. (2013). Algorithm for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in high-incidence resource-constrained settings. *Trop Med Int Health*, *18*(10), 1222-1230. doi: 10.1111/tmi.12172
- Suarez, P. G., Watt, C. J., Alarcon, E., Portocarrero, J., Zavala, D., Canales, R., . . . Dye, C. (2001). The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *J Infect Dis*, *184*(4), 473-478. doi: 10.1086/322777
- Talan, D. A., Moran, G. J., Mower, W. R., Newdow, M., Ong, S., Slutsker, L., . . . Pinner, R. W. (1998). EMERGENCY ID NET: an emergency department-based emerging infections sentinel network. The EMERGENCY ID NET Study Group. *Ann Emerg Med*, *32*(6), 703-711.
- Tello, G., Ugarte, M., Agapito, J., & Soto, A. (2012). [Tuberculosis detection in the emergency room: utility of same day smears]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, *29*(2), 223-227.
- Ticona, E. (1999). *Evolucion de la Multirresistencia de cepas de M. tuberculosis en pacientes con infeccion por VIH en el Hospital Dos de Mayo de Lima, Peru*. . Paper presented at the IX Congreso Panamericano de Infectologia y I Congreso Panamericano de SIDA, Guatemala.
- Ticona, E., Huaroto, L., Chumpitaz, M., Munayco, C., Maguiña, M., Kirwan, D., . . . Gilman, R. H. (Submitted for publication). Impact of infection control measures to control an outbreak of MDR-TB in HIV ward, Peru.
- Tostmann, A., Kik, S. V., Kalisvaart, N. A., Sebek, M. M., Verver, S., Boeree, M. J., & van Soolingen, D. (2008). Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis*, *47*(9), 1135-1142. doi: 10.1086/591974
- Tovar, M. (2013). *Multi-drug resistant TB acquisition during clinic-based directly-observed therapy predisposes to adverse patient outcomes*. Paper presented at the 44th Union World Conference on Lung Health, Paris.
- Turner, R. D., & Bothamley, G. H. (2014). Cough and the transmission of tuberculosis. *J Infect Dis*. doi: 10.1093/infdis/jiu625
- Unahalekhaka, A., Lueang-a-papong, S., & Chitreecheur, J. (2014). Status of nosocomial tuberculosis transmission prevention in hospitals in Thailand. *Am J Infect Control*, *42*(3), 340-343. doi: 10.1016/j.ajic.2013.09.019
- Vazquez-Gallardo, R., Anibarro, L., Fernandez-Villar, A., Diaz-Cabanela, D., Cruz-Ferro, E., Perez del Molino, M. L., . . . Iglesias, M. J. (2007). Multidrug-resistant tuberculosis in a low-incidence region shows a high rate of transmission. *Int J Tuberc Lung Dis*, *11*(4), 429-435.
- Willingham, F. F., Schmitz, T. L., Contreras, M., Kalangi, S. E., Vivar, A. M., Caviedes, L., . . . Working Group on, T. B. i. P. (2001). Hospital control and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in female patients, Lima, Peru. *Emerg Infect Dis*, *7*(1), 123-127. doi: 10.3201/eid0701.700123
- World Health Organization. (2002). *An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control*.
- World Health Organization. (2007). *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and*

- adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings.* Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2008). *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance.*
- World Health Organization. (2010a). *The Global Plan to Stop TB 2011-2015.* Geneva.
- World Health Organization. (2010b). *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 global report on surveillance and response.* Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2011). *Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy. Policy statement.*
- World Health Organization. (2013). Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. In W. H. Organization. (Ed.). Geneva.
- World Health Organization. (2014). *Global Tuberculosis Report 2014.* Geneva: World Health Organization.
- Zetola, N. M., Macesic, N., Modongo, C., Shin, S., Ncube, R., & Collman, R. G. (2014). Longer hospital stay is associated with higher rates of tuberculosis-related morbidity and mortality within 12 months after discharge in a referral hospital in Sub-Saharan Africa. *BMC Infect Dis, 14*, 409. doi: 10.1186/1471-2334-14-409

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA EN PACIENTES ADMITIDOS EN EMERGENCIA

Filiación

1. Apellidos y Nombres: _____

2. N° Historia Clínica: _____

3. Fecha de Nacimiento: __ / __ / __

4. Edad: __

5. Sexo: (a) Masculino (b) Femenino

6. Domicilio:

7. Distrito: _____

8. Teléfono: _____

9 Ocupación: _____

10. Antecedente de permanencia en el Penal: (SI) (NO) 11. Tiempo: _____

12. Fecha de Egreso: _____ 13. Transferido del Penal: (SI) (NO)

Síntomas:

14. Tos: (Si) (No) duración: _____

15. Tos con flema: (Si) (No) duración: _____

16. Fiebre: (Si) (No) duración: _____

17. Baja de peso (aproximación en Kg.): _____ duración: _____

18. Hemoptisis: (SI) (NO) duración _____

19. Disnea: (SI) (NO) duración _____

20. Anorexia: (SI) (NO)

21. Astenia: (SI) (NO)

Antecedentes

22. Diabetes: (SI) (NO)

23. HIV: (Si) (NO)
24. Tto corticoides: (SI) (NO)
25. Hospitalización en el último año: (SI) (NO) Fecha de alta: __/__/____
 Tiempo de Hospitalización ____
26. Luz eléctrica en casa: (SI) (NO)
27. Agua y desagüe: (SI) (NO)
28. Sabe leer y escribir: (SI) (NO)
29. N° de Personas que viven en su hogar: ____
27. Número de habitaciones en casa: ____
28. Número de cuartos que se utilizan como dormitorios: ____
29. Contactos con TB en casa: (SI) (NO); De ser afirmativo: es TB-MDR: (SI) (NO)
30. Ha fallecido alguna persona que vivió en casa,
 Desde Enero del 2005 hasta la actualidad : (SI) (NO)
31. De ser si, especifique la causa:
-

Evaluación Física y Resultados de Laboratorio

32. Temperatura en emergencia: ____ axilar
33. Cicatriz BCG 1. Presente 2. Ausente
34. Diagnóstico de ingreso a Emergencia:
-
35. Test de Elisa para VIH: Positivo () Negativo ()
36. BK en esputo: 0. (Negativo) 1. (+) 2. (++) 3. (+++)
37. Cultivo: (Positivo) (Negativo)
38. Prueba de Sensibilidad: H (s) (r) R (s) (r) Z (s) (r) E (s) (r) S(s) (r)

