

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

“Carga bacilar como predictor de respuesta al tratamiento en pacientes con  
Tuberculosis Pulmonar”

---

**Área de investigación:**  
Enfermedades infecciosas y tropicales

**Autor:**  
Br. Díaz Ramos, Keidy Pamela

**Jurado Evaluador:**  
**Presidente:** Cornejo Cruz, Marco Antonio  
**Secretario:** Asmat Marrufo, Percy  
**Vocal:** Castañeda Sabogal, Alex

**Asesor:**  
Tresierra Ayala, Miguel Ángel  
**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0003-2351-527X>

**Trujillo – Perú**

**2020**

**Fecha de sustentación:** 2020/09/03

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Antonia y Celso, por ser mi mayor soporte a lo largo de mi vida, por acompañarme siempre, por darme siempre las mejores palabras de aliento cuando más lo necesitaba, por confiar en mí.

A mis hermanas, Britt y Flavia, por ver en mí un ejemplo a seguir, por acompañarme en cada momento especial, espero cumplir con todas sus expectativas.

A mis tíos y primas, por creer en mí y motivarme a ser mejor cada día.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi asesor, Dr. Miguel Ángel Tresierra Ayala y mi co- asesor, Dr. Carlos Eduardo Esquerre Aguirre, por la confianza puesta en mí, por su tiempo, dedicación y conocimientos compartidos para que este estudio se realice con éxito.

Al personal de archivos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, por su buen trato y amabilidad brindados durante la revisión de historias clínicas.

**LA AUTORA**

## RESUMEN

**Introducción:** La tuberculosis (TB) es una de las principales enfermedades infecto-contagiosas en el Perú con un tratamiento largo y en muchas ocasiones difícil, por lo tanto, poder predecir el resultado post tratamiento resulta necesario. **Objetivo:** Evaluar si la carga de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en la baciloscopía, con diferentes grados de positividad, es un predictor de la respuesta al tratamiento antituberculoso.

**Método:** Estudio tipo cohorte histórico en el cual se revisaron 235 historias de pacientes con TB divididos según el resultado de su baciloscopía a los 2 meses de terapia antituberculosa (65 con resultado positiva y 170 con resultado negativo) atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el periodo 2010- 2019. **Resultados:** El 55% de los pacientes que no negativizaron presentaron una alta carga bacilar en el diagnóstico, mientras que solo hubo un 7% de carga bacilar alta en quienes sí tuvieron adecuada respuesta al tratamiento antituberculoso, correspondiente a un incremento del riesgo mala respuesta en 15.64 veces (IC95%: 6.3-38.8) luego de ajustar a las variables de confusión. **Conclusión:** La alta carga de BAAR en la baciloscopía es un predictor de mala respuesta al tratamiento antituberculoso.

**Palabras clave:** tuberculosis, respuesta al tratamiento, baciloscopía.

## ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is one of the main infectious and contagious diseases in Peru with a long and often difficult treatment, therefore, being able to predict the post-treatment outcome is necessary. **Objective:** To assess whether the smear load, with different degrees of positivity, is a predictor of the response to tuberculosis treatment.

**Method:** a historical cohort study in which 235 histories of patients with TB were divided according to the result of their smear after 2 months of tuberculosis therapy (65 with a positive result and 170 with a negative result) treated at the Víctor Lazarte Echegaray Hospital in the period 2010 - 2019. **Results:** 55% of patients who did not negativize had a high bacillary load in the diagnosis, while there was only 7% high bacillary load in those who did have adequate response to tuberculosis treatment, corresponding to an increased risk Bad response in 15.64 times (95% CI: 6.3-38.8) after adjusting for confounding variables.

**Conclusion:** the high smear load is a predictor of poor response to tuberculosis treatment.

**Keywords:** tuberculosis, response to treatment, smear.

## ÍNDICE

	PÁGINA
PORTADA	
PÁGINAS PRELIMINARES	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
ÍNDICE	
I. GENERALIDADES	1
II. PLAN DE INVESTIGACIÓN	3
III. RESULTADOS	14
IV. DISCUSIÓN	18
V. CONCLUSIONES	22
VI. RECOMENDACIONES	23
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
VIII. ANEXOS	28

**ANEXO 01:** Hoja de recolección de datos

## I. GENERALIDADES

**1. Título:** CARGA BACILAR COMO PREDICTOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR.

**2. Equipo Investigador:**

2.1. Autor(a): Díaz Ramos Keidy Pamela

2.2. Asesor(a): Dr. Tresierra Ayala Miguel Ángel

2.3 Co – Asesor: Dr. Esquerre Aguirre Carlos Eduardo

**3. Tipo de Investigación:**

3.1. De acuerdo a la orientación o Finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

**4. Área o Línea de Investigación:** Enfermedades infecciosas y tropicales

**5. Unidad Académica:** Escuela de Medicina Humana

**6. Institución y Localidad donde se desarrolló el Proyecto:** Hospital “Víctor Lazarte Echegaray”

**7. Duración total del Proyecto:**

7.1. Fecha de Inicio: Marzo 2019

7.2. Fecha de Término: Noviembre 2019

El presente proyecto tuvo como objetivo evaluar si la carga de BAAR en la baciloscopía diagnóstica de tuberculosis es un buen predictor de la respuesta al tratamiento. Tomando como punto de corte de 2 meses de tiempo de respuesta al tratamiento. El tipo de estudio elegido fue Analítico longitudinal, tipo cohorte histórico. La población estuvo integrada por pacientes adultos con tuberculosis pulmonar con una baciloscopía positiva antes de iniciar el tratamiento. El método de recolección de datos fue obtener los resultados de las baciloscopías en el momento del diagnóstico y a los dos meses de tratamiento. Los pacientes con baciloscopía positiva fueron divididos en dos grupos: Grupo I Alta carga bacilar, es decir, cohorte expuesta (esputo 3+) y grupo II Carga bacilar no alta (esputo 1+ y 2+ combinados), es decir, cohorte no expuesta. Para medir las variables cuantitativas se usó la prueba de T student y las variables cualitativas fueron medias con la prueba de chi cuadrado.

## II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

### 1. Introducción:

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, contagiosa, prevenible y curable. (1) En el año 2018, la OMS (2) estimó que aproximadamente 10 millones de personas enfermaron de tuberculosis, de las cuales sólo se detectaron y notificaron 6,1 millones, mientras que 4 millones de enfermos no fueron diagnosticados. El agente causal es *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo ácido alcohol resistente. (2)

En el Perú, la tuberculosis ocupa el décimo quinto lugar entre todas las causas de muerte, con 31 668 casos notificados, con una incidencia de 99.5 cada 100 000 habitantes para el año 2018.(3), las personas con tuberculosis son diagnosticadas y tratadas de manera gratuita, más del 70% en el MINSA, otro 20% en ESSALUD y el resto repartidos entre centros penitenciarios, policiales y de las Fuerzas Armadas. (4)

La Baciloscopía es una prueba microscópica de extendido de esputo, usada para detectar la presencia del bacilo tuberculoso. (5) Una de las técnicas más utilizada es con la tinción de Ziehl Neelsen, que muestra el bacilo ácido alcohol resistente (BAAR). (6) La baciloscopía se puede cuantificar mediante la cantidad de cruces, según el número de microorganismos observados en cierto número de campos al microscopio óptico, en ese sentido tres cruces significa encontrar más de 10 / campo (por 20 campos observados), dos cruces es 1 a 10/campo (en 50 campos), y una cruz es encontrar menos de 1/campo (por 100 campos). Para cuestiones operacionales y de decisiones médicas, la Norma técnica de Salud vigente considera caso de

tuberculosis a todo aquel que presente una baciloscopía positiva (+, ++ ó +++) excluyendo aquellos resultados paucibacilares (de 1 a 9 BAAR) los cuales requieren ser confirmados por métodos de diagnóstico más sensibles (PCR en tiempo real, cultivo, entre otros). Sin embargo, apelando a los otros criterios de detección como los clínicos, radiológicos, inmunológicos o epidemiológicos se pueden definir también como caso de Tuberculosis. (7) (8)

Las indicaciones para iniciar tratamiento antituberculoso son: Pacientes con tuberculosis pulmonar frotis positivo o negativo. Pacientes con tuberculosis extrapulmonar, excepto compromiso miliar, SNC y osteoarticular. Pacientes nuevos o antes tratados (recaídas y abandonos recuperados). El esquema de tratamiento que actualmente se basa en los medicamentos de primera línea. Son los principales medicamentos antituberculosos debido a su mayor efecto bactericida y menor riesgo de eventos adversos. Estos medicamentos son isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomycin. La primera fase consta de 2 meses (HREZ) diario 50 dosis. LA segunda fase 4 meses (H3R3) tres veces por semana (54 dosis) (7)

La carga bacilar en el frotis de esputo previa al tratamiento es sugestiva de la gravedad de la enfermedad, y puede afectar el tiempo de la conversión del frotis a negativo y alterar el resultado del tratamiento final. (9)

Después de iniciar un tratamiento antituberculoso eficaz, la carga bacilar decrece rápidamente en un importante número de casos (10,11); este descenso se produce generalmente al segundo mes de tratamiento. (12, 13) Sin embargo, se ha mostrado

que el tiempo de negativización de la baciloscopia está influenciada por algunos factores clínicos, que son responsables de la demora en la negativización bacteriológica a pesar de que los pacientes estuvieran bajo un tratamiento adecuado. (14,15) La diabetes fue uno de los principales factores que se asociaron a la persistencia de baciloscopia positiva después de dos meses. (16, 17)

Los pacientes que hayan tenido un tratamiento previo, una variación del IMC durante el primer mes de tratamiento y el resultado positivo de esputo al segundo mes, serían los que fracasaran al esquema de tratamiento con medicamentos de primera línea, por lo tanto tendrían una mala respuesta al tratamiento. (8, 13, 15, 18, 19, 20, 21)

La carga bacilar antes del tratamiento se relacionaría con la condición de egreso de los pacientes, y una baciloscopía negativa, sería un buen predictor de tratamiento, por lo tanto significaría un buen pronóstico. (22, 23)

Un estudio llevado a cabo en Lima – Perú, observó que a medida que se incrementa la carga bacilar, el número de factores de riesgo como la diabetes, el tabaco y la pobreza también aumentan; es decir ambos tienen una relación directa. (17, 24) y estarían relacionados con la demora de negativización bacteriológica.

La presente investigación se enfocará a estudiar si la carga de BAAR en la baciloscopía, ya sea “alta” (+++) o “no alta” (+, ++) (9), sirve como un predictor de respuesta al tratamiento antituberculoso. Tomando el tiempo de negativización del esputo (< de 2 meses ó > de 2 meses); dado que en nuestro medio no se han realizado

estudios sobre la importancia de conocer estos resultados para poder aplicarlos a la clínica y así lograr un tratamiento antituberculoso eficaz con una tasa de infectividad reducida en el menor tiempo posible.

**2. Problema:** ¿Es la carga bacilar un predictor de respuesta al tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar?

**3. Objetivos:**

**3.1. General:** Evaluar si la carga de BAAR en la baciloscopía, con diferentes grados de positividad, es un predictor de la respuesta al tratamiento antituberculoso.

**3.2. Específicos:**

1. Calcular el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento antituberculoso y carga bacilar alta al momento del diagnóstico.
2. Calcular el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento antituberculoso y carga bacilar no alta al momento del diagnóstico.
3. Establecer el efecto de la carga bacilar alta al momento del diagnóstico en la respuesta al tratamiento antituberculoso.

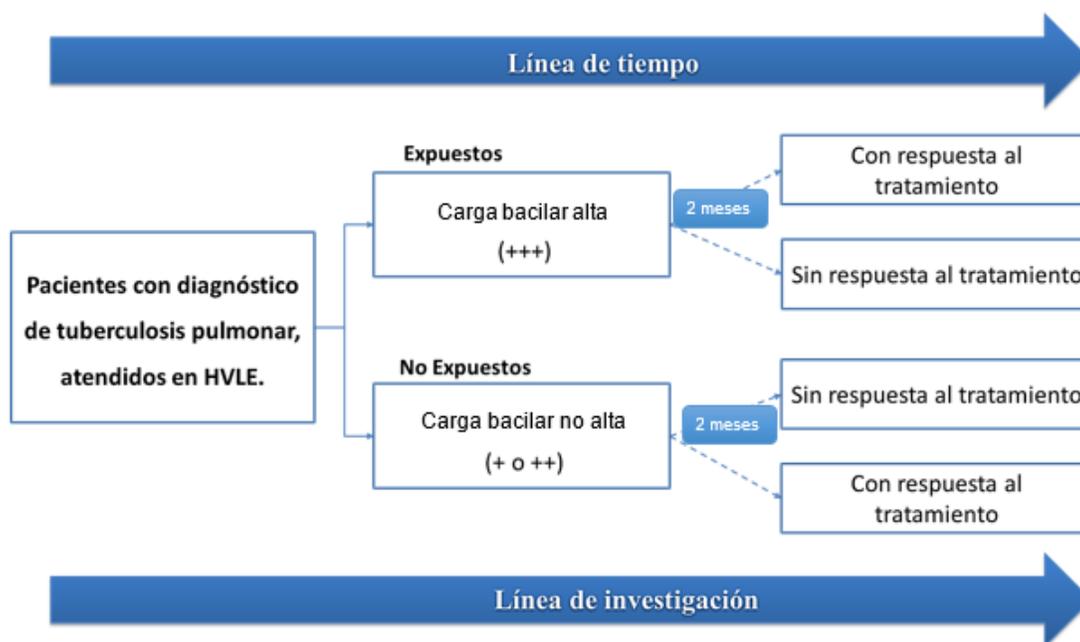
#### 4. Hipótesis:

**H0:** La carga bacilar no es un predictor de respuesta al tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar.

**H1:** La carga bacilar sí es un predictor de respuesta al tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar

#### 5. Material y método:

**5.1. Diseño de estudio:** Se realizó un estudio analítico, longitudinal; con diseño de cohorte, histórico.



**HVLE:** Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

## **5.2. Población, muestra y muestreo:**

**Población universo:** Pacientes adultos con Tuberculosis pulmonar secundaria.

**Población accesible:** Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sin tratamiento antituberculoso previo, atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2010- 2019.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Adultos diagnosticados con TBC pulmonar
- Pacientes con prueba de baciloscopia positiva

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con antecedente de tratamiento previo de TBC
- Pacientes monodrogoresistentes, polidrogoresistentes y multidrogoresistentes.
- Pacientes con tratamiento antituberculoso irregular
- Pacientes fumadores
- Trabajadores de minería

### **Tamaño de la Muestra:**

Se utilizará la fórmula estadística para estudio tipo cohortes:

Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$ :

$$n_1 = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- $P_i$  es la proporción esperada en la población  $i$ ,  $i=1, 2$ ,
- $\phi$  es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$ .
  
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  (Coeficiente de Confiabilidad al 95% de confianza)
- $Z_{1-\beta} = 0,8416$  (Coeficiente asociado al 80% de Potencia de Prueba)
  
- $P_1$  es el riesgo en expuestos,
- $P_2$  es el riesgo en no expuestos,
- $P_1$  y  $P_2$  se relacionan con RR del modo siguiente:  $P_1 = P_2 RR$ ,  $P_2 = \frac{P_1}{RR}$ ,
- $\phi$  es la razón entre el tamaño muestral de no expuestos y el de expuestos.

### Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

Datos:

Riesgo en expuestos:	16,100%
Riesgo en no expuestos:	2,800%
Riesgo relativo a detectar:	5,750
Razón no expuestos/expuestos:	4,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	47	188	235

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  con la corrección por continuidad de Yates ( $\chi^2$ ).

Muestreo: Aleatorio simple.

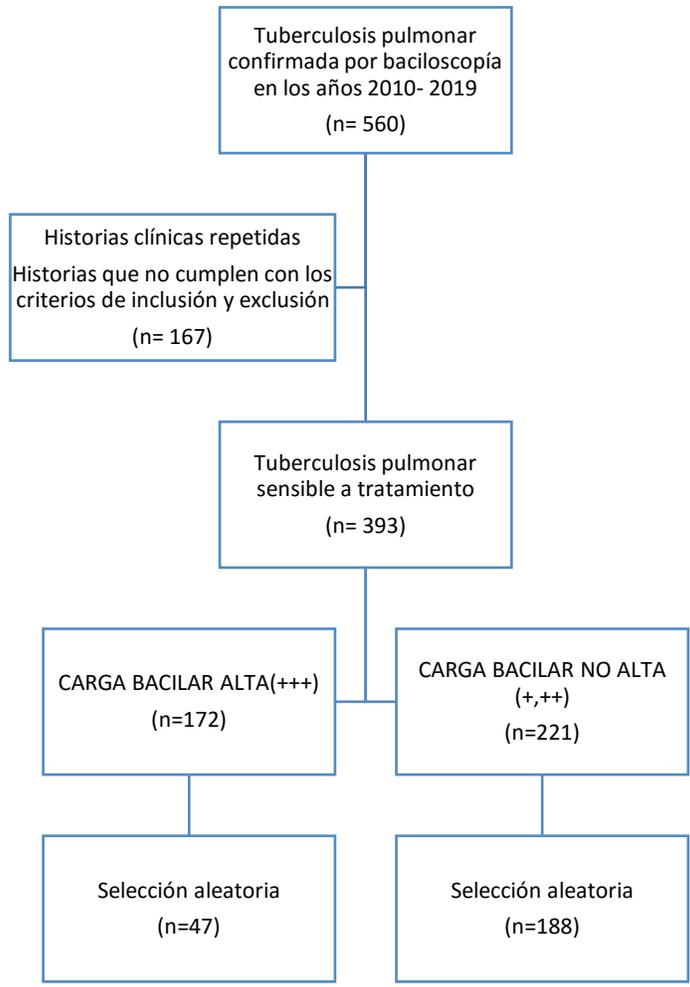
### 5.3 . Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	Tipo y Escala
<b>INDEPENDIENTE</b>			
<b>Carga bacilar alta</b>	Resultado de “+++” en baciloscopía diagnóstica. Más de 10 BAAR observados mediante microscopía óptica usando la tinción de Ziehl-Neelsen. (9,16, 19, 24, 33, 34)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>DEPENDIENTE</b>			
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Negativización de la baciloscopía a los 2 meses de tratamiento, con cultivo negativo. (9, 13, 15, 18,19, 23, 34)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sociodemográficas</b></li> </ul>			
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la hospitalización y registrada en la historia clínica (HC).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años</li> </ul>	Cuantitativa de razón
<b>Sexo</b>	Género del paciente, registrado en la HC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombre</li> <li>• Mujer</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Ocupación</b>	Labor que realiza actualmente mediante el cual recibe una remuneración que sirve para cubrir sus necesidades.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desempleado</li> <li>• Empleado</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Grado de instrucción</b>	Mayor grado de instrucción académica alcanzado, considerando como logrado el haber culminado dicha etapa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analfabeto</li> <li>• Primaria</li> <li>• Secundaria</li> <li>• Superior</li> </ul>	Cualitativa Nominal Politómica
<b>Dependencia</b>	Estado en el cual el paciente depende del cuidado de otra persona sea o no familiar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clínicos</b></li> </ul>			
<b>Hospitalización previa</b>	Historia de hospitalización previa mayor o igual a 48 horas, dentro de los últimos 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica

<b>Uso de esteroides</b>	Historia de uso de fármacos esteroideos dentro de los últimos 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Antibioticoterapia previa.</b>	Antibioticoterapia recibida en los 3 meses previos, consignado en la HC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Presencia de comorbilidad</b>	Diagnóstico de alguna enfermedad crónica que implique el uso de farmacoterapia prolongada: Enfermedad renal crónica, Lupus eritematoso sistémico, Artritis reumatoide.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)</b></li> </ul>	Diagnóstico médico de Diabetes Mellitus tipo 2 en la historia clínica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hipertensión arterial (HTA)</b></li> </ul>	Diagnóstico de hipertensión arterial en la historia clínica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VIH/SIDA</b></li> </ul>	Paciente con infección por el VIH o diagnóstico de SIDA, con o sin tratamiento TARGA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Hemoglobina</b>	Valor absoluto de la primera hemoglobina al ingreso hospitalario.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• g/dL</li> </ul>	Cuantitativa de razón
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	Relación entre el peso (kg) y el cuadrado de la altura (metro).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	Cuantitativa de razón

#### **5.4. Procedimientos y técnicas:**

- 1.** Se consiguieron los permisos correspondientes por parte del ente hospitalario y de la universidad.
- 2.** Se seleccionaron todas las historias clínicas entre el 2010 y 2019 con el diagnóstico de Tuberculosis pulmonar.
- 3.** Cada historia fue revisada minuciosamente a fin de obtener los datos para las variables consideradas en la tabla anterior.
- 4.** Se observó la baciloscopía del diagnóstico, anotando si era de alta carga bacilar o no; antes de iniciar el tratamiento. (9, 13, 15, 18,19, 23, 34)
- 5.** A los dos meses de tratamiento se evidenció el resultado de una nueva baciloscopía y del cultivo del esputo, si era negativa significaba una buena respuesta, caso contrario era mala respuesta al tratamiento con fármacos de primera línea. (9, 13, 15, 18,19, 23, 34)
- 6.** Esta información fue ordenada en una hoja de cálculo para su posterior análisis estadístico.



### **5.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:**

Se utilizó el programa estadístico IBM-SPSS versión 25 para Windows, el análisis descriptivo consistió en el cálculo de frecuencias según la respuesta al tratamiento antituberculoso y el promedio de las variables cuantitativas. Para analizar las variables cuantitativas entre ambos grupos (con y sin respuesta al tratamiento), se aplicó la prueba T de Student. Para analizar las variables cualitativas, se utilizó la prueba de Chi cuadrado. El análisis bivariado se realizó mediante el cálculo del Riesgo relativo, como medio de predicción de la enfermedad, los factores con  $RR > 1$  y  $p < 0.05$  por prueba de chi-cuadrado, serán considerados factores de riesgo. Los factores que obtengan un  $p < 0.05$  en el análisis bivariado, serán utilizados para construir el modelo multivariado de regresión logista a fin de determinar el RR ajustado, obteniendo así los factores de riesgo independientes de Tuberculosis Pulmonar.

### **5.6. Aspectos éticos:**

La presente investigación contó con la autorización del comité de investigación y ética del HVLE y de la UPAO, debido a la naturaleza del estudio en donde solo se observaron historias clínicas, se consideró los principios de la declaración de Helsinki II en sus numerales 11, 22 y 22(25) y la ley general de salud del Perú (26)

### III. RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características generales de la muestra estudiada en donde se aprecia que los pacientes que no negativizaron baciloscopia a los 2 meses de tratamiento antituberculoso eran significativamente mayores de quienes si negativizaron ( $p=0.024$ ); así mismo no se observó diferencia entre el índice de masa corporal de ambos grupos. Tampoco se encontró asociado el sexo, la ocupación, la dependencia o el grado de instrucción ( $p>0.05$ ).

La tabla 2 muestra las características clínicas, en donde el valor de la hemoglobina promedio de quienes no negativizaron fue significativamente más bajo que el grupo que si obtuvo respuesta al tratamiento (10.8 vs 11.8 g/dl, respectivamente). La carga bacilar incrementó dicho riesgo en 4.97 veces ( $p<0.001$ ); así mismo se asociaron de forma bivariada la presencia de comorbilidades, siendo la de mayor riesgo la presencia de diabetes mellitus tipo 2 en el paciente con tuberculosis (RR: 3.31,  $p<0.001$ ).

Finalmente, luego de ajustar las variables de confusión obtuvieron como factores de riesgo independientes para la no negativización de baciloscopia a la carga bacilar alta, la presencia de comorbilidad y el padecer de diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 3).

**Tabla 1.** Características generales los pacientes con tuberculosis pulmonar del Hospital Víctor Lazarte Echegaray atendidos en el periodo 2010-2019 incluidos en el estudio.

	Negativiza baciloscopia		RR [IC95%]	Valor p
	No (n=65) n(%)	Si (n=170) n(%)		
<b>Edad (años)</b>	55.3 ± 21.1	48.6 ± 20.1	No aplica	0.024*
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.1 ± 5.4	22.4 ± 3.5	No aplica	0.232*
<b>Sexo</b>				
Masculino	38 (59%)	103 (61%)	0.94 [0.62-1.43]	0.766
Femenino	27 (41%)	67 (39%)		
<b>Ocupación</b>				
Desempleado	34 (52%)	61 (36%)	1.62 [1.07-2.44]	0.022
Empleado	31 (48%)	109 (64%)		
<b>Dependencia</b>				
Si	4 (6%)	3 (2%)	2.14 [1.08-4.20]	0.077
No	61 (94%)	167 (98%)		
<b>Grado de instrucción</b>				
Ninguno/primaria	13 (20%)	37 (22%)		
Secundaria	21 (32%)	48 (28%)	No aplica	0.825
Técnico/superior	31 (48%)	85 (50%)		

**IMC:** índice de masa corporal.

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Tabla 2.** Análisis bivariado de las características clínicas y laboratoriales de los pacientes con tuberculosis pulmonar del Hospital Víctor Lazarte Echegaray atendidos en el periodo 2010-2019 incluidos en el estudio.

	Negativiza baciloscopia		RR [IC95%]	Valor p
	No (n=65) n(%)	Si (n=170) n(%)		
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	10.8 ± 1.9	11.8 ± 1.7	No aplica	<0.001*
<b>Carga bacilar alta</b>				
Si	36 (55%)	11 (7%)	4.97 [3.43-7.19]	<0.001
No	29 (45%)	159 (93%)		
<b>Antibioticoterapia</b>				
Si	1 (2%)	5 (36%)	0.59 [0.98-3.61]	0.542
No	64 (98%)	165 (64%)		
<b>Comorbilidades</b>				
Si	52 (80%)	56 (33%)	4.70 [2.71-8.16]	<0.001
No	13 (20%)	114 (67%)		
<b>VIH/SIDA</b>				
Si	27 (42%)	29 (17%)	2.27 [1.54-3.36]	<0.001
No	38 (58%)	141 (83%)		
<b>Hipertensión arterial</b>				
Si	18 (28%)	32 (19%)	1.42 [0.91-2.21]	0.137
No	47 (72%)	138 (81%)		
<b>Diabetes mellitus 2</b>				
Si	14 (22%)	4 (2%)	3.31 [2.35-4.67]	<0.001
No	51 (78%)	166 (98%)		

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Tabla 3.** Análisis multivariado de los factores de riesgo de no negativización de baciloscopía a los 2 meses de tratamiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray atendidos en el periodo 2010-2019

	<b>Valor p</b>	<b>Wald</b>	<b>RRa</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Carga bacilar alta</b>	0.000	35.133	15.64	6.30 – 38.82
<b>Comorbilidad</b>	0.001	11.069	5.43	2.00 – 14.72
<b>Diabetes mellitus</b>	0.041	4.18	5.18	1.07 – 25.02

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

## IV. DISCUSIÓN

A pesar de los avances en medicina y del hecho de que casi todos los casos pueden curarse, la tuberculosis sigue siendo una de las mayores amenazas del mundo (2). Los frotis de esputo se clasifican de acuerdo con la cantidad de bacilos observados en el portaobjetos según lo recomendado por la OMS (7). Es de interés averiguar si los pacientes con una carga bacilar alta en la baciloscopía tienen un resultado diferente, en comparación con aquellos que tienen una calificación más baja de frotis de esputo (27). La cantidad de bacilos observados en un frotis refleja la gravedad de la enfermedad y la infectividad del paciente. Ante ello el objetivo del estudio fue evaluar si la carga de la baciloscopía, con diferentes grados de positividad, es un predictor de la respuesta al tratamiento antituberculoso.

El análisis bivariado mostró una diferencia significativa en cuanto al promedio de edades entre los grupos de respuesta adecuada (48.6 años) y quienes no negativizaron baciloscopía (55.3 años); la edad ha mostrado ser un factor de riesgo de mal pronóstico y de resistencia al tratamiento antituberculoso, diferentes estudios señalan que la menor inmunidad en la edad avanzada, puede favorecer una mala respuesta al tratamiento y más años de exposición a diferentes antibióticos pueden haber causado cierta resistencia medicamentosa. (22, 27, 28, 29)

Así mismo el estar desempleado fue una de las características generales asociadas, esto puede estar relacionado con el poseer algún trabajo pues existe mayor probabilidad que un adulto mayor ya no lo posea, o tal vez esto haya sido provocado por la misma enfermedad; es decir, que el paciente haya sido despedido de su trabajo por haber sido diagnosticado con tuberculosis.

Otro hallazgo que tiene cierta relevancia durante el transcurso de la tuberculosis es la anemia, los pacientes con baciloscopía positiva al segundo mes de tratamiento tuvieron menor promedio de hemoglobina que quienes si respondieron adecuadamente (10.8 vs 11.8,  $p < 0.001$ ), aunque cabe resaltar que en promedio ambos grupos poseen anemia, solo que los primeros podrían ser catalogados como una anemia moderada. Este punto no es tratado con frecuencia, y no ha sido muy discutido por los autores de la revisión previa.

Aunque la anemia es causada principalmente por baja ingesta de hierro en la dieta, la inflamación también juega un papel a considerar. Al respecto, la tuberculosis como estado inflamatorio sistémico crónico, provoca la síntesis de hepcidina hepática el cual restringe la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis provocando una menor absorción de hierro en la dieta (30, 31). Entonces, aunque la anemia observada en esta investigación podría tener causa nutricional debido a que Perú es un país considerado “en desarrollo”, no podemos obviar que la tuberculosis también tendría papel en ello, y que esta se afecta más en quienes no llegan a obtener una respuesta favorable de tratamiento tuberculoso.

Dentro de las comorbilidades, la coinfección con VIH/SIDA y la diabetes mellitus mostraron asociación en el análisis bivariado, aunque solo la última condición prevaleció como factor de riesgo independiente para la no negativización de la baciloscopía. Este resultado es compartido por Stofeel y col en donde encontraron un riesgo 7 veces mayor (IC95%: 2-27) cuando el paciente padecía previamente de diabetes (16). Sin embargo, para Singla (19) y Caetano (15), ni la diabetes ni el VIH implicó un riesgo para la no conversión de baciloscopía, esto es debido a que su diagnóstico se ha asociado con una menor carga bacilar debido a la disminución crónica del sistema inmune (32); esta discrepancia debe ser analizada con mejor detalle en estudios posteriores.

Esta investigación encontró que la carga bacilar alta es un factor de riesgo para la no respuesta o conversión al tratamiento anti tuberculoso, asociando un riesgo de 15.64 veces (IC95%: 6.3-38.8). Estudios previos han reportado resultados similares, Stofeel encontró un riesgo de 11.7 veces (16), mientras que Caetano(15) y Djouma(24), aunque algo menor, informan igualmente de un riesgo alto (11.7 y 10.6 veces, respectivamente). El estudio de Singla (19) no mostró dicha asociación luego de ajustar las variables de confusión, este resultado pudo haber sido influenciado por que en dicha investigación también consideraron pacientes monodrogo y multidrogo-resistente, lo cual habría influenciado sobre el resultado de la no conversión al ser casos de difícil tratamiento.

Como se ha mencionado, la carga bacilar previa se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad y el grado de infectividad del paciente, considerar además que este hecho puede predecir una mala respuesta al esquema inicial anti tuberculoso es de gran importancia, y aunque no exista una explicación clara al respecto, se puede dejar en claro que una alta carga bacilar al inicio del tratamiento, condicionaría el retraso en la conversión de la baciloscopía a los 2 meses, dado que se necesitaría de mayor tiempo de exposición a los diferentes medicamentos anti tuberculoso para poder erradicar adecuadamente a todos los bacilos.

Finalmente, recalcar que se trató de incluir todas las variables posibles dentro de la investigación, sin embargo, dada la forma retrospectiva de recolectar los datos factores como la interrupción del tratamiento, consumo de tabaco, la exposición laboral, o no poder saber el control de la diabetes o del VIH/SIDA, fueron limitantes para la presente investigación.

## V. CONCLUSIONES

- La alta carga de BAAR en la baciloscopía es un predictor de mala respuesta al tratamiento antituberculoso lo que significaría un fracaso en el esquema de tratamiento con medicamentos de primera línea.
- El 55% de los pacientes con mala respuesta al tratamiento antituberculoso presentaron alta carga bacilar al momento del diagnóstico.
- El 7% de los pacientes con buena respuesta al tratamiento antituberculoso presentaron alta carga bacilar al momento del diagnóstico.
- La alta carga bacilar al momento del diagnóstico incrementa el riesgo de mala respuesta al tratamiento antituberculoso en 15.64 veces.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda incluir antibiograma y pruebas de sensibilidad al obtener una carga bacilar alta.
- Se recomienda ampliar la búsqueda de factores mediante el seguimiento y entrevista directa a los pacientes que acuden por tratamiento antituberculoso.
- Comparar los resultados con otros centros de atención a pacientes con tuberculosis.
- Se recomienda incluir radiografía de tórax en estudios posteriores para evaluar su asociación a la carga bacilar.
- Ampliar el estudio mediante la inclusión de pacientes sin importar su resistencia antibiótica.

## VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS:

1. Wingfield T, Tovar M, Huff D, Boccia D, Saunders M, Datta S, et al. Beyond pills and tests: addressing the social determinants of tuberculosis. *Clinical Medicine* [Internet]. 2016 [citado el 6 de Marzo de 2019];(16):s79-s91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329567/>
2. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Ministerio de Salud, Oficina General de Tecnologías de la Información. Anuario Estadístico 2015. Principales causas de mortalidad por sexo en el Perú, año 2014 [Internet]. 2015.
4. Alarcón V. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017; 1: 299-310.
5. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. 2008 p. 24-28.
6. Ministerio de Salud del gobierno. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2013. Argentina: Elsa Zerbini; 2013 p. 236.
7. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima; 2018.
8. Van Deun A, Hamid Salim A, Cooreman E, et al. Scanty AFB smears: what's in a name?. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004; 6: 816-23.

9. Parande A, Tapare V, Borle P, More S, Tambe M, Bhattacharya S. Effect of Pre-Treatment Bacillary Load on Treatment Outcome of New Pulmonary Tuberculosis Patients Receiving DOTS under Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2017;8(4):648.
10. Petersen E, Khamis F, Migliori G, Bay J, Marais B, Wejse C et al. De-isolation of patients with pulmonary tuberculosis after start of treatment — clear, unequivocal guidelines are missing. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;56:34-38.
11. Ko Y, Shin J, Lee H, Lee Y, Lee S, Park S et al. Duration of Pulmonary Tuberculosis Infectiousness under Adequate Therapy, as Assessed Using Induced Sputum Samples. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2017;80(1):27.
12. Kang H, Jeong BH, Lee H, Park H, Jeon K, Huh H, et al. Clinical significance of smear positivity for acid-fast bacilli after  $\geq 5$  months of treatment in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(31): e4540.
13. Do Socorro M, Maia R, Toledo J, de Abreu R, Braga J, Barreira D, et al. Second month sputum smear as a predictor of tuberculosis treatment outcomes in Brazil. *BMC Res Notes*. 2018; 11(1):414.
14. Su W, Feng J, Chiu Y, Huang S, Lee Y. Role of 2-month sputum smears in predicting culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2011; 37: 376-83.
15. Caetano P, Carvalho A, Valente I, Braga R, Duarte R. Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. *Rev Port Pneumol*. 2012; 18: 72-9.

16. Stoffel C, Lorenz R, Arce M, Rico M, Fernández L, Imaz M. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en un área urbana de baja prevalencia: Cumplimiento y negativización bacteriológica. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2014 Feb [citado 6 de Marzo de 2019] ; 74(1): 9
17. Llauca P. Factores de riesgo asociados a la carga bacilar del esputo en pacientes con tuberculosis en un establecimiento penitenciario. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2007;20(2): 2-8
18. Horne D, Royce S, Gooze L, Narita M, Hopewell P, Nahid P et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(6):387-394.
19. Singla R, Bharty S, Gupta U, Khayyam K, Vohra V, Singla N et al. Sputum smear positivity at two months in previously untreated pulmonary tuberculosis patients. *International Journal of Mycobacteriology*. 2013;2(4):199-205.
20. Kigozi N, Chikobvu P, Heunis J, van der Merwe S. A Retrospective Analysis of Two-Month Sputum Smear Non-Conversion in New Sputum Smear Positive Tuberculosis Patients in the Free State Province, South Africa. *J Public Health Afr*. 2014; 5(2):324.
21. Bernabé O, A. Detección temprana de fracasos a tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Med Hered*. 2007; 18(3):123-128
22. Brahmapurkar KP, Brahmapurkar VK, Zodpey SP. Sputum smear grading and treatment outcome among directly observed treatment-short course patients of tuberculosis unit, Jagdalpur, Bastar. *Journal J Family Med Prim Care*. 2017; 6(2): 293- 296.

23. Rajpal S, Dhingra VK, Aggarwal JK. Sputum grading as a predictor of treatment outcome in pulmonary tuberculosis. *Ind. J Tub.* 2002; 49: 139-142.
24. Djouma F, Noubom M, Ateudjieu J, Donfack H. Delay in sputum smear conversion and outcomes of smear-positive tuberculosis patients: a retrospective cohort study in Bafoussam, Cameroon. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:139.
25. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Perú; 2007: 16-17.
26. Ley general de salud. Nº 26842. Concordancias: D.S.Nº 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2011.
27. Murthy S, Chatterjee F, Crook A, Dawson R, Mendel C, Murphy M, et al. Pretreatment chest x-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis. *BMC Med.* 2018 May 21;16(1):73.
28. Ncube R, Takarinda K, Zishiri C, van den Boogaard W, Mlilo N, Chiteve C. Age-stratified tuberculosis treatment outcomes in Zimbabwe: are we paying attention to the most vulnerable? *Public Health Action.* 2017;7(3):212-7.
29. Oshi D C, Oshi S N, Alobu I, Ukwaja K N. Profile and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly in southeastern Nigeria, 2011–2012. *PLOS ONE* 2014; 9: e111910.
30. Sow FB, Nandakumar S, Velu V, Kellar KL, Schlesinger LS, Amara RR, et al. Mycobacterium tuberculosis components stimulate production of the antimicrobial peptide hepcidin. *Tuberc Edinb.* 2011;91: 314–321.

31. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol.* 2016;23: 189-97.
32. Banu Rekha VV, Balasubramanian R, Swaminathan S, Ramachandran R, Rahman F, Sundaram V, et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: an analysis of risk factors. *Indian J Med Res.* 2017;126:452.
33. Sunita, S., Amita, J., Prasad, R., & Santosh, K. (2010). High initial bacillary load in patients with pulmonary tuberculosis: an indicator of drug resistant tuberculosis. *The Journal of communicable diseases*, 42(4), 241–247.
34. Nakwagala, F., Namukwaya, E., Mulekya, F., Mayanja-Kizza, H. and Mugerwa, R., 2011. Predictors of treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in Mulago hospital, Uganda. *African Health Sciences*, 11(3).

## VIII . ANEXOS:

### Anexo N° 1

#### CARGA BACILAR COMO PREDICTOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR.

#### Hoja de Recolección de Datos

<b>Carga bacilar alta “+++”</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SI ( )</li><li>• NO ( )</li></ul>
<b>Respuesta al tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Edad</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ____ años</li></ul>
<b>Sexo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hombre ( )</li><li>• Mujer ( )</li></ul>
<b>Ocupación</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desempleado ( )</li><li>• Empleado ( )</li></ul>
<b>Uso de esteroides</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SI ( )</li><li>• NO ( )</li></ul>
<b>Antibioticoterapia previa.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SI ( )</li><li>• NO ( )</li></ul>
<b>Presencia de comorbilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SI ( )</li><li>• NO ( )</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SI ( )</li><li>• NO ( )</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Hipertensión arterial (HTA)</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SI ( )</li><li>• NO ( )</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>VIH/SIDA</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SI ( )</li><li>• NO ( )</li></ul>
<b>Hemoglobina</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ____ g/dL</li></ul>
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ____ Kg/m<sup>2</sup></li></ul>