

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**FACTORES ASOCIADOS A RIESGO DE
MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR NO ADHERENTES AL
TRATAMIENTO**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR: CHRISTIAN EDMUNDO CABRERA CRUZADO

ASESOR: DR. MARCO ANTONIO CORNEJO CRUZ

Trujillo – Perú

2017

**FACTORES ASOCIADOS A RIESGO DE
MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR NO ADHERENTES AL
TRATAMIENTO**

JURADO:

PRESIDENTE

DR. GILMAR MEJIA SANCHEZ

SECRETARIO

DRA. GISEL ARROYO SANCHEZ

VOCAL

DR. ALEX CASTAÑEDA SABOGAL

FECHA DE SUSTENTACION:

22 de marzo del 2017

ASESOR:

DR. MARCO ANTONIO CORNEJO CRUZ

Médico Neumólogo

Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada

Antenor Orrego

DEDICATORIA

A Dios, porque supo guiarme, darme fortaleza para siempre avanzar y con su bendición he logrado concluir mi carrera profesional.

A mis padres Antia y Edmundo, por su amor y apoyo incondicional, quienes han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a ser una gran persona y salir siempre adelante; mis logros se los debo a ustedes. Los amo infinitamente

A mi hermana Nohelí por su apoyo constante en todo este tiempo, porque sentó en mí las bases de responsabilidad y deseos de superación, en ella tengo el espejo en el cual me quiero reflejar pues sus virtudes infinitas y su gran corazón me llevan a admirarla cada día más.

AGRADECIMIENTOS

A Karen por brindarme en todo momento su apoyo incondicional, amor y confianza que me permitieron seguir avanzando.

A mi asesor el Dr. Marco Cornejo Cruz por su apoyo, tiempo y dedicación en la realización de esta tesis

Finalmente agradecer a los miembros del jurado por brindarme su tiempo para permitirles compartirles mi investigación y conocimiento.

RESUMEN

Objetivos: Determinar los factores que están asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento en el Hospital Belén de Trujillo 2012-2016.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 216 pacientes adultos; quienes se dividieron en 2 grupos: 72 pacientes con tuberculosis multidrogorresistente (casos) y 144 con no MDR (controles). Se recolectaron los datos directamente de las historias clínicas con el uso de una ficha elaborada por el autor.

Resultados:

Se encontró que la desnutrición es un factor asociado a riesgo de tuberculosis MDR con OR = 7,277 (IC: 95%, [3,586 - 14,767]) el cual fue significativo ($p < 0,05$). La toma de dosis incompletas mostró un OR = 3,74 (IC: 95%, [1,81 - 7,71]) y también tuvo significancia estadística ($p < 0,05$), y la infección por VIH tuvo un OR = 3,01 (IC: 95%, [1,67 - 15,04]) con significancia estadística ($p < 0,05$).

Conclusiones: La mayor fuerza de asociación para el desarrollo de Multidrogorresistencia corresponde a la desnutrición. Además la toma de dosis incompleta y la infección por VIH son también factores asociados a riesgo de TBC-MDR en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento.

Palabras claves: Tuberculosis pulmonar, Resistente a Múltiples Medicamentos, Factores asociados a multidrogorresistencia.

ABSTRACT

Objectives: To determine the factors which are associated with risk of multidrug resistance in patients with non-adherent to treatment pulmonary tuberculosis at Hospital Belen of Trujillo 2012-2016.

Material and methods:

An analytical, observational, retrospective, case-control study was conducted. The study population consisted of 216 adult patients; Who were divided into 2 groups: 72 patients with multidrug-resistant tuberculosis (cases) and 144 with non-MDR (controls). Data were collected directly from the medical records with the use of a file prepared by the author.

Results: An OR = 7.277 (CI: 95%, [3.586 - 14.767]) with statistical significance ($p < 0.05$) was found for Malnutrition as a factor associated with non-adherence to treatment for MDR tuberculosis risk with. Intake of incomplete doses showed an OR = 3.74 (CI: 95%, [1.81 - 7.71]) and also which was significant ($p < 0.05$) and HIV infection had an OR = 3, 01 (CI: 95%, [1,67 - 15,04]) with statistical significance ($p < 0.05$)

Conclusions: The strongest association for developing Multidrug-Resistance corresponds to the malnutrition. In addition, incomplete dose uptake and HIV infection are also factors associated with non-adherence to treatment in patients with TB to develop TB-MDR.

In addition, incomplete dose uptake and HIV infection are also factors associated with risk of TB-MDR in patients non-adherent to treatment pulmonary tuberculosis.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Resistant to Multiple Medications, Factors Associated to multidrug resistance.

PRESENTACIÓN

Señores miembros del Jurado:

En cumplimiento a lo dispuesto por la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo, someto a su consideración la tesis titulada **“FACTORES ASOCIADOS A RIESGO DE MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR NO ADHERENTES AL TRATAMIENTO”**, para su evaluación y dictamen a efecto de poder obtener el título de Médico Cirujano.

Por lo expuesto, espero de ustedes señores Miembros del Jurado su comprensión y justo dictamen.

Trujillo, marzo 2017.

Christian Edmundo Cabrera Cruzado

INDICE

DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT.....	vii
PRESENTACIÓN.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
III. RESULTADOS.....	29
IV. DISCUSIÓN.....	36
V. CONCLUSIONES.....	45
VI. RECOMENDACIONES.....	46
VII. LIMITACIONES.....	47
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
IX. ANEXOS.....	49

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco teórico:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que suele afectar a los pulmones y es causada por una bacteria denominada *Mycobacterium tuberculosis*. Se transmite de una persona a otra a través de gotitas generadas en el aparato respiratorio de pacientes con enfermedad pulmonar activa. La infección suele ser asintomática en personas sanas, dado que su sistema inmunitario actúa formando una barrera alrededor de la bacteria. Los síntomas de tuberculosis pulmonar activa son tos, a veces con esputo que puede ser sanguinolento, dolor torácico, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna.¹⁻²

Se estima que la tercera parte del mundo está infectado por el *Mycobacterium tuberculosis*, y según reportes de la Organización Mundial de Salud, en el año 2006 se produjo en el mundo 9,2 millones de casos nuevos de tuberculosis (TB) (139 por 100 000 habitantes) de los cuales 500 000 fueron multidrogorresistentes (resistentes a Isoniacida y Rifampicina) y se produjeron 1,7 millones de muertes por tuberculosis;³ en el 2015, se estima que hay 10,4 millones de nuevos casos de tuberculosis (incidentes) en todo el mundo, de los cuales 5,9 millones (56%) se encuentran entre hombres, 3,5 millones (34%) entre las mujeres y 1 millón (10%) entre los niños. Las personas que viven con el VIH representaron 1,2 millones (11%) de todos los nuevos casos de tuberculosis. Seis países representaron el 60% de los nuevos casos: India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistán y Sudáfrica. El progreso mundial depende de avances importantes en la prevención y atención de la TB en estos países.⁴ El 86 % de todos los casos de TB en Lima Metropolitana se notifican en 18 de sus 43 distritos, los cuales tienen como características: tasa de morbilidad por encima del promedio nacional y alto porcentaje de hacinamiento. El 83 % de los distritos de este grupo reportan casos de TB MDR por encima del promedio de Lima

Metropolitana y especialmente están ubicados en 13 distritos: San Juan de Lurigancho, San Martín de Porres, La Victoria, Ate, Lima Cercado, San Juan de Miraflores, Comas, El Agustino, Santa Anita, Villa María del Triunfo, Villa El Salvador, Independencia y Los Olivos, y encontrando en San Juan de Lurigancho 1.905 enfermos de los 13.533 reportados en todo Lima. El primer caso de TB XDR, fue notificado el año de 1999 y hasta agosto del 2008 se han notificado 186 casos acumulados, de los cuales el 85 % se concentran en los distritos de La Victoria, Lima Cercado, San Martín de Porres, San Juan de Lurigancho, Ate, Santa Anita y El Agustino.⁵

Para el diagnóstico de TB pulmonar existen diferentes tipos; el diagnóstico bacteriológico en el cual una manera es la baciloscopía directa de las 2 muestras de esputo (por los menos 5 ml) a los sintomáticos respiratorios (SR), personas que presentan tos y flema por 15 días o más, éstas deben ser procesadas por el método Ziehl – Neelsen, el resultado puede ser negativo (-) o positivo (+, ++, +++), otra manera es mediante el cultivo de micobacterias los cuales tenemos los cultivos en medios sólidos Lowenstein – Jensen, Ogawa y agar 7H10;⁶ el diagnóstico clínico-radiológico en el cual debe centrarse en el estudio de los pacientes con síntomas respiratorios (tos, expectoración, dolor torácico, disnea) asociado a síntomas generales, luego solicitar una radiografía de tórax en todo caso probable de tuberculosis pulmonar; diagnóstico de la tuberculosis latente que se realiza con la prueba de la tuberculina en personas sin enfermedad activa, se considera un resultado positivo si la induración es 10 mm o más para la población en general, en pacientes con inmunodeficiencia (VIH/SIDA, desnutridos, corticoterapia prolongada, tratamiento antineoplásico, entre otros), este valor es de 5 mm o más.⁷

La TB puede ser tratada con cuatro medicamentos antituberculosos de uso corriente (de primera línea): Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E), Piracinamida (Z), el esquema para TB sensible es 2RHZE/4R₃H₃. Si estos medicamentos se utilizan o administran mal, puede presentarse la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), esta no responde al régimen de tratamiento

estándar de seis meses en que se utilizan los fármacos de primera línea, el tratamiento con medicamentos de segunda línea son más costosos y tienen más efectos colaterales, es más prolongado, además de poder producir tuberculosis extremadamente drogo resistente (TB-XDR) al ser utilizados o administrados mal, volviéndose ineficaces. Por ende es importante evitar la resistencia a medicamentos respetando las indicaciones, sin olvidar ninguna dosis y más en fase intermitente; el tratamiento debe ser observado hasta el final.⁷⁻⁸⁻⁹ Aunque el número de muertes por TB disminuyó en un 22% entre 2000 y 2015, la tuberculosis sigue siendo una de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo en 2015.⁴

La adherencia a un tratamiento se define como la coincidencia entre la conducta del paciente y la orden del médico¹⁰ y se presenta por una compleja interrelación de factores, entre los cuales se encuentran algunos derivados del paciente, su entorno económico, cultural y social y de otros derivados de la enfermedad en sí, del tratamiento farmacológico y sus características, así como aquellos derivados de otras comorbilidades que tenga el paciente.¹¹

El abandono del tratamiento antituberculoso se define como la no asistencia a tomar tratamiento por más de 30 días consecutivos. Entre las posibles causas de abandono se describen: la larga duración del tratamiento (6 a 12 meses), el alto número de pastillas, reacciones adversas a medicamentos antituberculosos (RAFAS), desinformación sobre la enfermedad y su tratamiento,¹² el alcoholismo, los que no tienen domicilio fijo y las prestaciones de los servicios de salud.¹³⁻¹⁴ El abandono del tratamiento antituberculoso ha aumentado considerablemente en los últimos años, lo que a su vez ha aumentado la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad, llevando al incremento en la incidencia y la prevalencia de casos de TB en el país y se asocia a mayor contagio, aumento de costos, la aparición de resistencia bacteriana con el aumento del costo del tratamiento y por lo tanto el incremento de la tuberculosis multidrogorresistente, cuya letalidad sin terapia quirúrgica se encuentra entre el 40% y 70 % equivalente a cifras de mortalidad de la tuberculosis no tratada.¹⁵⁻¹⁶

La TB-MDR es una condición (tuberculosis usualmente pulmonar) en el cual se eliminan bacilos resistentes a drogas antituberculosas del núcleo básico de primera línea (Rifampicina e Isoniacida). Los pacientes que no han recibido tratamiento previo con drogas antituberculosas, se denomina resistencia primaria, y en aquellos que recibieron algunos cursos de tratamiento se denomina resistencia adquirida.¹⁷ La tuberculosis multidrogorresistente presenta tres características importantes que dificultan su manejo: Es difícil de detectar, requiriéndose un cultivo y acceso a pruebas finas de sensibilidad, las estrategias de manejo son más complejas y requieren mayores recursos logísticos y económicos, y los tratamientos con múltiples fármacos presentan reacciones adversas al tener que administrarse por periodos largos de tiempo.¹⁸

El tercer estudio de vigilancia nacional de resistencia a drogas antituberculosas, ha seguido las guías vigentes de la OMS. En Perú, el 58,7% de los casos de TB, el 80% de casos de multidrogorresistentes y el 91% de casos de Tuberculosis extremadamente resistentes, se concentran en la ciudad de Lima, capital del Perú. La razón hombre/mujer es de 1,5 y el principal grupo de edad afectado es entre los 15 a 59 años.²

La OMS en el 2010 se registraron unos 650 000 casos de TB-MDR en el mundo, se calcula que un 9% de estos eran de extrema resistencia. Cada año se registran aproximadamente más de 40 000 casos de Multidrogorresistencia y unas 150 000 muertes por esta causa.¹⁹⁻²⁰ El número de casos de TB MDR estimado por OMS para Perú fue de 3 972 (intervalo de confianza 95%: 2842 - 5192), mientras que para Brasil y México, que nos superan hasta ocho veces en población, los casos estimados de TB MDR fueron inferiores, 1 464 y 1564, respectivamente.²¹ En América Latina, la Organización Panamericana de la Salud (2010) ubica al Perú dentro de los 8 países con mayor incidencia de Tuberculosis Multidrogorresistente. Según informes preliminares, Perú y Brasil son los países en donde se concentran el mayor porcentaje de Tuberculosis MDR y XDR de la región.²²

En 2015, se estimó que 480 000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente (TB-MDR) y 100 000 personas con tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR) también eran recientemente elegibles para el tratamiento de la tuberculosis MDR. La India, China y la Federación de Rusia representaron el 45% del total de 580 000 casos.⁴

En la región La Libertad se determinó una Tasa de Incidencia de TBC MDR en mayores de 15 años de 5.2 x 100,000 habitantes y una cobertura de tratamiento cercano al 85% de casos.²³

Los esquemas de tratamiento para TBC resistente son de tres tipos: estandarizado, empírico e individualizado. El esquema estandarizado se indica en pacientes con factores de riesgo para TBC-MDR y en quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una PS rápida o convencional para iniciar tratamiento, tiene 2 fases: la primera fase que dura 6-8 meses (EZLfxKmEtoCs) diario y la segunda fase de 12-16 meses (EZLfxEtoCs) diario; el esquema empírico se indica en pacientes con diagnóstico de TBC resistente según PS rápida, según PS convencional sólo a medicamentos de primera línea y paciente que es contacto domiciliario de un caso de TBC resistente y en quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una PS rápida o convencional para iniciar tratamiento, en el caso de TB-MDR el esquema es 6 – 8 (EZLfxKmEtoCs) / 12 -16 (EZLfxEtoCs) terapia diaria excepto domingos mayor igual a 18 meses; el esquema individualizado se indica en pacientes con diagnóstico de TBC resistente con resultados de una PS convencional para medicamentos de primera y segunda línea.⁷

Cuando un paciente adquiere tuberculosis multidrogorresistente y deja su tratamiento, las consecuencias pueden ser graves, ya que la terapia sólo depende de los tratamientos en las cuales las cepas aún tienen susceptibilidad. Tal es el caso que cuando se deja de cumplir el tratamiento puede que se adquiera una tuberculosis en la que sea aún más difícil de curar con los tratamientos restantes.²⁴

El VIH es una de las grandes pandemias que afectan a la humanidad, la inmunodeficiencia incrementa el riesgo de reactivación de la tuberculosis latente, así como una rápida progresión de la tuberculosis activa, la principal causa de muerte en pacientes con VIH en países desarrollados es TB, además en el Perú más del 50% de pacientes infectados por VIH, diagnosticados de TBC-MDR fallecen dentro de los 2 meses siguientes.²⁵

Una revisión sistemática llevada a cabo, por Sujit Suchindran y colaboradores, sugiere que existe una relación entre un paciente VIH positivo y TBC-MDR primaria, mas no en TB-MDR adquirida, esto se explica porque las personas VIH negativas, cuando se reactiva la TB tiene más probabilidades de reactivar una infección latente de TB de décadas, en contraposición con un paciente VIH positivo, en quienes la enfermedad progresa rápidamente y hay probabilidad de reactivar la TB adquirida más resistentemente después de la transmisión en la comunidad o las instituciones de salud, hay un alto porcentaje de que estas infecciones son probables de ser TB-MDR , todas esta hipótesis soportan lo dicho previamente.²⁶ La evidencia actual sobre infección VIH indica que no parece ser un factor de predisposición para la adquisición de TB, varios estudios encontraron que TB.MDR no es más frecuente en VIH, sin embargo incrementan la susceptibilidad a TB, incrementan la posibilidad de TB-MDR debido a las múltiples visitas hospitalarias y mala absorción de drogas antituberculosas resultando en concentraciones terapéuticas subóptimas en la sangre.²⁷

Un estudio nos muestra la asociación que hay con la diabetes y tuberculosis, la tuberculosis se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes con un mal control de la diabetes, además de que podría incrementar la susceptibilidad a adquirir TB-MDR, la falla en el tratamiento y la muerte son más frecuentes en los diabéticos con TBC, la diabetes también tiene implicancias sobre el sistema inmunológico ya que la inmunidad celular juega un rol esencial en la respuesta frente a la tuberculosis disminuyendo el rol fagocitario de los linfocitos T, además de que la farmacocinética de las drogas en el suero contribuyendo así a la falla en el tratamiento.²⁸

1.2 Antecedentes:

Faustini A, et al (Europa 2006); Una revisión sistemática llevada a cabo en Europa donde incluyó 29 estudios elegidos de un total de 123 encontrados, se concluyeron como factores de riesgo a pacientes previamente tratados por TBC con un OR 10,23, además los inmigrantes son también otro factor de riesgo con un OR 2,46. Pacientes menores de 65 años constituyeron un factor de riesgo con un OR de 2,53, sexo masculino con un OR de 1,65, VIH positivo con un OR de 3,52.²⁹

Amado P, et al (Perú 2007); en este estudio se encontró como factores de riesgo para TB-MDR en pacientes sin infección por VIH, el antecedente de contacto con multidrogorresistente tuvo OR 13,13, tratamiento irregular para tuberculosis 7,8, reclusión 2,18, desnutrición 2,2, hospitalización previa 2,86, diabetes mellitus 8,33 y cirrosis hepática 1,36.³⁰

Franke M, et al (Perú 2009); Un estudio retrospectivo llevado a cabo en Perú, sobre factores de riesgo y mortalidad asociada con falla en el tratamiento de TBC MDR, encontró que de 671 pacientes en 67 de ellos el tratamiento fue considerado como fallido. Los factores que fueron asociados con falla en el tratamiento son el uso previo de alcohol y drogas, falta de culminación de estudios secundarios, condiciones deplorables de vivienda, además de tardar más de un año en enrolarse al tratamiento antituberculoso todos estos factores obtuvieron una $p \leq 0,05$.³¹

Otero L, et al (Perú 2010); Realizaron un interesante estudio en San Juan de Lurigancho, entre Abril del 2008 y Marzo de 2010. Finalmente, de 584 casos nuevos de TB sin Factores de Riesgo para Resistencia a drogas, se encontró: que un 24,6% de la muestra tuvo Resistencia Primaria a por lo menos una droga de primera línea, un 20% tuvo Resistencia Primaria a Isoniazida; el 6,3% cumplía el criterio de TB MDR. Concluyendo que el enfoque de buscar TB Resistente basado en factores de

riesgo clásico como: vivir en zona de elevado riesgo de TB-MDR, antecedente de hospitalización previa, antecedente de internamiento en un establecimiento penal entre otros ya no es suficiente, los Factores de Riesgo para TB MDR, descritos en la actual Norma Nacional de Perú, han perdido su vigencia.³²

Plata-Casas L, et al (Colombia 2015); realizó un estudio descriptivo de corte transversal con enfoque cuantitativo. Se obtuvieron datos de caracterización sociodemográfica sobre factores de riesgo de personas que abandonaron el tratamiento para la enfermedad, cohorte 2012, mediante la aplicación de un instrumento diseñado por el investigador y revisado por expertos; los resultados fueron que el 75% de los pacientes pertenecen al género masculino; el 63% pertenecen al régimen subsidiado de salud. Las principales causas de abandono fueron: efectos adversos a los medicamentos (58%), inadecuada atención del personal de salud valorado con el desagrado o no de la atención recibida (43%), dificultad de acceso al servicio (32%). Los factores sociales encontrados fueron hacinamiento 67% y desempleo 62%. La conclusiones fueron que algunos factores no modificables como la edad y el género, así como factores modificables como estilos de vida inadecuados y efectos adversos; cuyo control mejoraría el cumplimiento; contribuyen al abandono del tratamiento. Las variables psicológicas y sociales deben ser evaluadas para que se conviertan en predictores de probables abandonos o irregularidades en el tratamiento antituberculoso.³³

1.3 Justificación:

La TB MDR es un importante problema de salud que se expande en el mundo entero, las tasas de resistencia a medicamentos antituberculosos están aumentando a nivel mundial. El acceso a la cultura y las pruebas de susceptibilidad a fármacos para el diagnóstico sigue sin estar disponible en muchos lugares, se requieren estrategias de detección de casos de Tuberculosis Multidrogorresistente para maximizar la eficiencia diagnóstica y el uso racional de los recursos financieros, humanos y de

infraestructura. En Perú el problema de la multidrogorresistencia es habitual, fue conveniente realizar esta investigación sobre factores asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento, ya que al conocer dichos factores y demostrar la asociación propuesta, se prevendría y controlaría la incidencia de tuberculosis MDR, se tendría un control óptimo de la infección con un manejo oportuno y adecuado, además del seguimiento de los contactos como establece el Programa de Control de la Tuberculosis.

Por otro lado, este informe implica relevancia social, debido a que esta relación en nuestro medio es predominante. Finalmente, la implicación práctica en la realización del presente estudio contribuirá a generar un enfoque para que las autoridades de la salud puedan elaborar mejores estrategias de prevención y promoción de la salud.

1.4 Problema:

¿Qué factores están asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento atendidos en el Hospital Belén 2012-2016?

1.5 Hipótesis:

Nula:

La toma de dosis incompleta, la diabetes mellitus, la infección por VIH, la desnutrición y la adicción a drogas no son factores asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento.

Alternativa:

La toma de dosis incompleta, la diabetes mellitus, la infección por VIH, la desnutrición y la adicción a drogas son factores asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento.

1.6 Objetivos:

General:

- Determinar los factores que están asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento en el Hospital Belén de Trujillo 2012-2016.

Específicos:

- Identificar si la toma de dosis incompleta es o no un factor asociado a riesgo de multidrogorresistencia.
- Determinar si la diabetes mellitus es o no factor asociado a riesgo de multidrogorresistencia.
- Establecer si la infección por VIH es o no un factor asociado a riesgo de multidrogorresistencia.
- Determinar si la desnutrición es o no un factor asociado a riesgo de multidrogorresistencia.
- Identificar si la adicción a drogas es o no un factor asociado a riesgo de multidrogorresistencia.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 **Material de estudio:**

Población Universo:

Pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento.

Población de estudio:

Pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento atendidos en el departamento de Medicina y el Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo entre enero 2012 a diciembre 2016, que cumplieron con los criterios de selección.

2.2 **Criterios de selección:**

- **Criterios de inclusión:**

Casos

- Pacientes de ambos sexos, de 18 años de edad a más con diagnóstico de tuberculosis pulmonar mediante confirmación microbiológica por baciloscopía o cultivo, no adherentes al tratamiento, que desarrollaron TBMDR y que contengan pruebas rápidas y/o pruebas de sensibilidad convencionales a medicamentos de primera y segunda línea (prueba MODS, prueba Griess, sistema automatizado en medio líquido MGIT, prueba molecular de sondas de ADN, método de las proporciones en agar en placa para medicamentos de primera y segunda línea y método de las proporciones indirecto en medio Lowenstein-Jensen para medicamentos de primera línea), que son atendidos en el Hospital Belén de Trujillo 2012-2016.

- Historias clínicas con información completa que permita el análisis de los datos.

Controles

- Pacientes de ambos sexos, de 18 años de edad a más con diagnóstico de tuberculosis pulmonar mediante confirmación microbiológica por baciloscopia o cultivo, no adherentes al tratamiento, que no desarrollaron TBMDR y que contengan pruebas rápidas y/o pruebas de sensibilidad convencionales a medicamentos de primera y segunda línea (prueba MODS, prueba Griess, sistema automatizado en medio líquido MGIT, prueba molecular de sondas de ADN, método de las proporciones en agar en placa para medicamentos de primera y segunda línea y método de las proporciones indirecto en medio Lowenstein-Jensen para medicamentos de primera línea), que son atendidos en el Hospital Belén de Trujillo 2012-2016
- Historias clínicas con información completa que permita el análisis de los datos.

- **Criterios de exclusión:**

- Historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar que han desarrollado tuberculosis monorresistente y extensamente resistente.
- Pacientes con tuberculosis extrapulmonar.
- Menores de 18 años de edad
- Historias Clínicas incompletas.

2.3 Muestra:

Unidad de análisis:

Pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre 1 de enero del 2012 y el 31 de diciembre del 2016.

Unidad de muestreo:

Cada historia clínica de los pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre 1 de enero del 2012 y el 31 de diciembre del 2016.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para casos y controles,³⁴ donde el valor P2 fue obtenido del trabajo realizado por Arrossi.³⁵ Si se conoce la probabilidad de exposición entre los controles p_2 , y se prevé que el OR asociado al factor de estudio es W , el valor de p_1 , la frecuencia de exposición entre los casos, puede obtenerse fácilmente:

$$OR = w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} \Rightarrow wp_2(1-p_1) = p_1(1-p_2) \Rightarrow p_1(1-p_2+wp_2) = wp_2 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2)+wp_2}$$

$$p_1 = \frac{13 \times 0.8}{(1-0.8)+13 \times 0.8} = 0.98$$

Luego aplicamos la siguiente fórmula para casos y controles:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2} = 65$$

Donde:

P1= Frecuencia de exposición entre los casos = 0,98

P2= Frecuencia de la exposición entre los controles= 0,80

P = Promedio ponderado de P1 y P2. $\frac{P_2 + P_1}{2} = 0,80$

1 + r

$Z_{1-\alpha/2}$ = Valor que se obtiene de la distribución normal estándar en función de la seguridad y la potencia seleccionadas para el estudio = 95% = 1.96

$Z_{1-\beta}$ = Valor que se obtiene de la distribución normal estándar en función de la seguridad y la potencia seleccionadas para el estudio = 80% = 0.84

n= 65 casos

m= 2 x n = 130 controles

2.4 Diseño del estudio:

Tipo de estudio:

El diseño empleado en este estudio es analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles, en el que se evaluó la presencia de multidrogorresistencia, y su relación con los factores de riesgo en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento, atendidos en el hospital Belén de Trujillo 2012-2016.

Diseño específico:

Casos y controles

Factores asociados a riesgo	Toma de dosis incompletas	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro de Historias clínicas.	Si / No
	Adicción a drogas	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro de Historias clínicas.	Si / No
	Desnutrición	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro de Historias clínicas.	Si / No
	Diabetes Mellitus	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro de Historias clínicas.	Si / No
	VIH	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro de Historias clínicas.	Si / No

2.6 Definiciones operacionales:

- **Tuberculosis multidrogorresistente:** Es una condición con resistencia del bacilo, como mínimo, a dos fármacos, la Isoniazida y la Rifampicina por pruebas convencionales.⁷
- **No adherencia:** Falla en el cumplimiento de instrucciones terapéuticas, ya sea de forma voluntaria o inadvertida, incumplimiento de indicaciones en relación a la toma de medicación.¹⁰
- **Toma de dosis incompletas:** Es cuando el tratamiento farmacológico ha sido suspendido por un periodo mayor a 30 días consecutivos o abandono por presentar reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA).³⁸
- **Adicción a drogas:** Es el consumo repetido de una o varias sustancias psicoactivas, hasta el punto de que el consumidor (denominado adicto) se intoxica periódicamente o de forma continua, muestra un deseo compulsivo de consumir la sustancia (o las sustancias) preferida, tiene una enorme dificultad para

interrumpir voluntariamente o modificar el consumo de la sustancia y se muestra decidido a obtener sustancias psicoactivas por cualquier medio. El dato se obtendrá de las historia clínicas que previamente han sido evaluados por sus respectivos médicos tratantes.⁵¹

- **Desnutrición:** Índice de masa corporal menor de 18,5.³⁸
- **Diabetes Mellitus:** Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas) ó glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa (la prueba debe ser realizada con una carga de 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua) ó Hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ ó pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con una glucosa al azar \geq igual 200 mg/dl.⁵²
- **VIH:** Es la persona que presenta dos pruebas de tamizaje reactivas (inmunoensayo enzimático rápido o ELISA) y una prueba confirmatoria positiva (Western Blot para detectar anticuerpos anti-VIH, inmunofluorescencia indirecta, radioinmunoprecipitación (RIPA) e Inmunoblot con antígenos recombinantes).⁵³

2.7 Procedimientos:

Con la finalidad de determinar qué factores están asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento, se utilizaron como fuente de datos, las historias clínicas de pacientes del Departamento de Medicina y el Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos, del periodo enero 2012 – diciembre 2016, que cumplieron con los criterios de selección. El procedimiento a realizar fue el siguiente:

- Primero, se acudió al Hospital Belén de Trujillo, donde se solicitó el permiso respectivo para el acceso. Luego de obtenido el permiso se acudió al área de estadística presentando el código CIE 10 correspondiente de pacientes que presentaron tuberculosis pulmonar.
- Posteriormente, se admitieron las historias clínicas que cumplan con los criterios de selección y se elaboró una lista con el fin de agrupar el grupo de casos y el de

controles. Del total de casos y controles, se seleccionó mediante técnica de muestreo aleatorio simple, hasta completar el número de muestra.

- Finalmente, se procedió a registrar la información en la ficha de recolección de datos (Anexo 1).

2.8 Recolección y análisis de datos:

Los datos fueron registrados en hojas diseñadas por el autor en base a los objetivos propuestos (anexo 01) y fueron procesados empleando el programa SPSS v. 23, previa elaboración de la base de datos en el programa Excel.

Estadística Descriptiva

Los resultados serán presentados en cuadros de doble entrada con número de casos en cifras absolutas y relativas porcentuales.

Para facilitar la interpretación de los resultados se adjuntaran gráficos de barras.

Estadística analítica:

Se aplicó la prueba chi cuadrado para establecer si existe asociación entre los factores y la variable presencia de MDR. Si $P < 0,05$ existirá asociación.

Para medir el nivel de asociación se calculara el OR puntual e interválico: si OR es $>$ de 1 se le considera factor de riesgo.

Estadígrafo del Estudio:

Dado que el estudio evaluó asociación a través de un diseño de casos y controles retrospectivos, calculamos entre las variables cualitativas el odds ratio (OR) del factor de riesgo en estudio respecto al desarrollo de multidrogresistencia. Se procederá al cálculo del intervalo de confianza al 95%.

		MDR	
		<i>SI</i>	<i>NO</i>
Factores de riesgo	<i>Si</i>	<i>a</i>	<i>b</i>
	<i>No</i>	<i>c</i>	<i>d</i>

ODSS RATIO: $a \times d / c \times b$

2.9 Consideraciones éticas:

De acuerdo con los principios establecidos por instituciones y organizaciones a nivel mundial, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) tomados del documento International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies, publicado en 1991, se tendrá en cuenta el siguiente principio ético; el respeto a las personas, ya que se manejará información confidencial y esta se tomará con la debida consideración para no mancillar el nombre del paciente.

Además, los datos que se recaudarán de las historias clínicas durante el curso del estudio, y el cual sólo tendrá acceso a ella el personal investigador, se documentarán de manera anónima respetando el principio ético del anonimato (planteado por Cohen, Manion y Morrison) y se identificarán mediante un número, sus iniciales y la fecha de nacimiento en una base de datos informática.

Así mismo, el presente proyecto se realizará respetando la confidencialidad (propuesto por Cohen, Manion y Morrison) de los datos personales de los pacientes que encontraremos en las historias clínicas correspondientes, solamente se registrará las iniciales del nombre, el sexo y la edad.

El proceso será el siguiente, se obtendrá en primer lugar la aprobación del proyecto de investigación por parte del comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Belén de Trujillo, obteniendo

también el permiso de su Director para poder ingresar al archivo y conseguir los datos necesarios para la investigación.

El desarrollo de la presente investigación se realizará en todas sus fases, según los principios éticos antes mencionados, con el fin de obtener resultados favorables y a la vez manteniendo y respetando la ética de investigación propuesta por las diferentes organizaciones. Se tiene en cuenta los criterios de la Declaración de Helsinki II³⁶ (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23) para la investigación biomédica (no terapéutica), los artículos 43 y 95 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú y la Ley n°26842, Ley General de Salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)³⁷

III. RESULTADOS

La población en estudio estuvo representada por dos grupos. Un grupo de casos y un grupo control, atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo de 2012 a 2016, los cuales se detallan a continuación.

La muestra de los casos estuvo representada por 72 Pacientes, los cuales fueron seleccionados según los criterios de inclusión del estudio; el grupo control estuvo representado por 144 pacientes seleccionados de igual forma cumpliendo con los criterios de inclusión del estudio.

Tabla N° 1. Características epidemiológicas y factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de TBC-MDR y no MDR atendidos en el Hospital Belén de Trujillo período Enero 2012 – Diciembre 2016

Características	MDR (casos) n= 72	No MDR (Controles) n = 144	p
Edad en años (promedio)	40,69	42,84	
Mediana	37	38	
Rango de edad	19-92	18 - 84	
Sexo Masculino %	69,4 %	74,3 %	> 0.05
Sexo Femenino %	30,6 %	25,7%	
Factores de riesgo			
Diabetes mellitus	19,4 %	12,5 %	> 0.05
Desnutrición	45,8 %	10,4%	< 0.05
Infección por VIH	15,3 %	3,5 %	< 0.05
Adicción a drogas	13,8 %	11,8 %	>0.05
Tomar de dosis incompletas	84,7 %	59,7 %	< 0.05

Fuente: Hospital Belén de Trujillo – Archivo historias clínicas: enero 2012- diciembre 2016

Factores clínicos:

- ✓ **Diabetes Mellitus:**

Tabla N° 2. Diabetes Mellitus en pacientes con diagnóstico de TBC-MDR y no MDR atendidos en el Hospital Belén de Trujillo período Enero 2012 – Diciembre 2016

Diabetes Mellitus	MDR		Total
	Si	No	
Si	14 (19,4 %)	18 (12,5 %)	32
No	58 (80,6 %)	126 (87,5 %)	184
Total	72 (100 %)	144 (100 %)	216

Fuente: Hospital Belén de Trujillo – Archivo historias clínicas: enero 2012- diciembre 2016

- Chi Cuadrado: 1.325
- $p > 0.05$
- Odds ratio: 1,67
- Intervalo de confianza al 95%: (0.72 ; 4,08)

Se encontró 14 pacientes que representan un 19,4 % de los casos, dentro de los casos encontramos una paciente mujer de 24 años con DM tipo 1 con TBC-MDR y el resto fueron DM tipo 2. En el grupo control encontramos 18 pacientes todos ellos con diabetes tipo 2, que representa un 12,5 % en los controles, hallándose un Chi cuadrado de 1,325, OR de 1,67 y $p > 0,05$. Los datos son representados en la Tabla N° 2.

✓ **Desnutrición:**

Tabla N° 3. Desnutrición en pacientes con diagnóstico de TBC-MDR y no MDR atendidos en el Hospital Belén de Trujillo período Enero 2012 – Diciembre 2016

Desnutrición	MDR		Total
	Si	No	
Si	33 (45,8 %)	15 (10,4 %)	48
No	39 (54,2 %)	129 (89,6 %)	168
Total	72 (100 %)	144 (100 %)	216

Fuente: Hospital Belén de Trujillo – Archivo historias clínicas: enero 2012- diciembre 2016

- Chi Cuadrado: 34.835
- $p < 0.05$
- Odds ratio: 7.277
- Intervalo de confianza al 95%: (3.58; 14.76)

Se encontró desnutrición en el 45,8 % de los casos y en el 10,4 % de los controles; dentro del grupo de casos tenemos 33 pacientes, 24 varones y 9 mujeres, todos ellos

con un IMC < 18,5 Kg/m², con un rango de 17,1 Kg/m² a 18,4 Kg/m². En los controles 15 pacientes presentaron un IMC < 18,5 Kg/m², 10 varones y 5 mujeres con un rango de IMC de 17,5 Kg/m² a 18,4 Kg/m². En el análisis se observa que la desnutrición se asocia con la MDR a nivel muestral, lo que se traduce en un odds ratio >1; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de este riesgo al verificar que la influencia del azar, es decir el valor de p es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que existe asociación. Los Datos son representados en la Tabla N° 3.

✓ **Infección por VIH:**

Tabla N° 4. Infección por VIH en pacientes con diagnóstico de TBC-MDR y no MDR atendidos en el Hospital Belén de Trujillo período Enero 2012 – Diciembre 2016

Infección VIH	MDR		Total
	Si	No	
Si	11 (15,3 %)	5 (3,5 %)	16
No	61 (84,7 %)	139 (96,5 %)	200
Total	72 (100 %)	144 (100 %)	216

Fuente: Hospital Belén de Trujillo – Archivo historias clínicas: enero 2012- diciembre 2016

- Chi Cuadrado: 8.108
- p<0.05
- Odds ratio: 3.01
- Intervalo de confianza al 95%: (1.67 ; 15.04)

Infección por VIH se encontró en 11 pacientes que son el 15.3% de los casos y en 5 pacientes que representa un 3,5% de los controles. En el análisis se observa que el VIH se asocia con la MDR a nivel muestral, lo que se traduce en un odds ratio >1;

expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de este riesgo al verificar que la influencia del azar, es decir el valor de p es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que existe asociación. Los Datos son representados en la Tabla N° 4.

✓ **Adicción a drogas:**

Tabla N° 5. Adicción a drogas en pacientes con diagnóstico de TBC-MDR y no MDR atendidos en el Hospital Belén de Trujillo período Enero 2012 – Diciembre 2016

Adicción	MDR		Total
	Si	No	
Si	10 (13,8 %)	17 (11,8 %)	27
No	62 (86,2 %)	127 (88,2 %)	189
Total	72 (100 %)	144 (100 %)	216

Fuente: Hospital Belén de Trujillo – Archivo historias clínicas: enero 2012- diciembre 2016

- Chi Cuadrado: 0.048
- $p > 0.05$
- Odds ratio: 1,19
- Intervalo de confianza al 95%: (0.38 ; 3.25)

Se encontró adicción a drogas en el 13,8 % de los casos y en el 11,8 % de los controles; dentro del grupo de casos tenemos 10 pacientes, 3 eran alcohólicos, 2 consumían 1 cajetilla de cigarrillo/día, 2 consumían marihuana, 2 PBC y 1 marihuana y PBC. En los controles tenemos 17 pacientes, 10 eran alcohólicos, 2 consumían 1 cajetilla de cigarrillo/día, 1 era alcohólico y consumía tabaco, 2 consumían

marihuana, 1 PBC y 1 marihuana y PBC. Se halló un Chi cuadrado de 0,0048 y $p > 0,05$. Los Datos son representados en la Tabla N° 5.

Factor farmacológico:

Tabla N° 6. Toma de dosis incompletas en pacientes con diagnóstico de TBC-MDR y no MDR atendidos en el Hospital Belén de Trujillo período Enero 2012 – Diciembre 2016

Dosis incompletas	MDR		Total
	Si	No	
Si	61 (84,7 %)	86 (59,7 %)	147
No	11 (15,3 %)	58 (40,3 %)	69
Total	72 (100 %)	144 (100 %)	216

Fuente: Hospital Belén de Trujillo – Archivo historias clínicas: enero 2012- diciembre 2016

- Chi Cuadrado: 12.673
- $p < 0.05$
- Odds ratio: 3.74
- Intervalo de confianza al 95%: (1.58; 7.71)

El antecedente de toma de dosis incompletas estuvo presente en un 84,7 % de los casos, siendo las causas la reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA) que se dio en 49 pacientes que representan el 68 % de los casos y el abandono que se dio en 12 pacientes que representa el 16,7 % de los casos. En los controles la toma de dosis incompletas estuvo presente en un 59,7 %, las causadas por RAFA hubieron 79 pacientes que representan el 54,9 % de los controles y por abandono hubieron 7 pacientes que representa el 4,8 % del total de los controles. La toma de dosis incompletas tuvo un OR de 3,74 y $p < 0,05$. Los datos están representados en la Tabla N° 6.

Tabla N° 7. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento en paciente con diagnóstico de TBC-MDR y no MDR atendidos en el Hospital Belén de Trujillo período Enero 2012 – Diciembre 2016

Factor	OR	Interv. Confianza al 95%	p
Diabetes Mellitus	1,67	0,72 – 4,08	0,24
Desnutrición	7,277	3,586 - 14,767	0,00
Infección VIH	3,01	1,67 - 15,04	0,00
Adicción a drogas	1,19	0,38 – 3,25	0,82
Tomas de dosis incompletas	3,74	1,81 - 7,71	0,00

Fuente: Hospital Belén de Trujillo – Archivo historias clínicas: enero 2012- diciembre 2016

En este cuadro podemos apreciar todos los factores de riesgo con sus respectivos valores de OR, así como la significancia estadística. Datos representados en la Tabla N° 6.

IV. DISCUSIÓN

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) es una forma especialmente peligrosa de Tuberculosis farmacorresistente que se define por la resistencia del bacilo, como mínimo, a la Isoniazida y la Rifampicina (fármacos de primera línea), los dos tuberculostáticos más potentes. Según el Ministerio de Salud y la OMS, el Perú, después de Haití, es el segundo país con más alta carga de tuberculosis en las Américas con 33 627 casos en el 2009. De todos los casos, el 5 a 6% contrae la TB-MDR.³⁸

En el trabajo realizado por **Amado P, et al** en Perú sobre factores de riesgo para Multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin VIH/SIDA realizada en el Hospital 2 de Mayo en el 2007, el cual constaba de 23 casos y 62 controles, encontró como factores de riesgo, tratamiento irregular para tuberculosis así como el contacto con pacientes con tuberculosis multidrogorresistencia y diabetes mellitus.³⁰ En nuestro estudio se identificó como factores asociados a riesgo de multidrogorresistencia la toma de dosis incompletas, la desnutrición y a la infección por VIH.

Con respecto a la toma de dosis incompletas, en nuestro estudio encontramos que presentó un OR de 3,74, un IC al 95% de 1,58 - 7,71 y fue estadísticamente significativo con un $p < 0,05$ lo que nos indica que es un factor significativo de riesgo y concuerda con los estudios que se mencionan más adelante. El mayor porcentaje de toma de dosis incompletas se debió principalmente por RAFA (68% de los casos) predominando las reacciones gástricas y hepáticas. El estudio realizado por **Kimerling ME, et al** en Siberia en 1999, determinó que el abandono del tratamiento (OR= 5.3, IC 95%: 2.4 – 11.6) se asoció al desarrollo de multidrogorresistencia.³⁹

Hay múltiples estudios llevados a cabo en Europa así como Brasil que demuestran que el tratamiento irregular fue un importante factor de riesgo para TBC-MDR; dentro de ellos tenemos el estudio hecho por **Leimane V, et al** en Letonia, llevado a cabo en 204 pacientes con TBC-MDR, 55 fueron diagnosticados con TBC-MDR primaria y 149 pacientes

recibieron drogas de primera o segunda línea, encontrando un OR de 5,7 para tratamiento irregular⁴⁰, mientras **Amado P, et al** encontraron un OR de 7,81.

En el estudio de **De Melo FA, et al** sobre “Características epidemiológicas de tuberculosis multidrogorresistente en un servicio de referencia en la ciudad de Sao Paulo”, 182 pacientes completaron el estudio, se encontró 134 (74%) pacientes fueron diagnosticados de TBCMDR luego de tratamiento irregular.⁴¹

En el trabajo de **Chen J, et al** en Perú en el 2013 encontraron asociación entre el tratamiento irregular y el riesgo de TBC-MDR; en un estudio retrospectivo de casos y controles en 41 casos y 123 controles; observando que el 29,2 % de los casos y el 5,7 % de los controles presentaron tratamiento irregular ($OR = 6,857, IC: 95\% : 2,480 - 18,961$).³⁸

En lo que respecta a la desnutrición, en nuestro estudio se obtuvo un OR de 7,277, con un IC al 95% de 3,58-14,76 y llegando a ser estadísticamente significativo ($p < 0,05$) para ser considerado un factor de riesgo independiente. En una publicación de **Johnston C, et al** en el 2010, se encontró que la desnutrición no es un factor de riesgo para MDR debido a que se obtuvo un OR de 0,41 y por lo tanto no tuvo significancia estadística⁴², lo mismo se encontró en el trabajo **Chen J, et al** en Perú en el 2013 en el cual se demostró que la desnutrición no representa un factor de riesgo significativo ($OR = 1,127; IC 95\%: 0.436 - 2,911$ y $p = 0,805$)³⁸; pero **Herrera L, et al** en su tesis “Factores asociados a la mortalidad en tuberculosis pulmonar multidrogorresistente durante el tratamiento individualizado dots-plus en el hospital Sergio E. Bernales en el año 2009”, concluye que el factor de riesgo más sobresaliente para desarrollar multidrogorresistencia era la desnutrición⁴³, lo que respalda los resultados encontrados en nuestro estudio.

La diabetes mellitus se consideró un factor de riesgo para multidrogorresistencia a nivel mundial, tenemos un estudio retrospectivo de **Fisher-Hoch SP, et al** en México en el 2012 sobre, diabetes tipo 2 y tuberculosis multidrogorresistente, en el cual en 2878 pacientes de los cuales 161 tenía TBC-MDR, se encontró asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y TBC-MDR, con un OR de 2,1⁴⁴; similares resultados se encontraron en el estudio de **Ávalos A, et**

al en Perú en el 2014, en el cual hubieron 66 pacientes de los cuales 29 tuvieron TBC-MDR primaria y 37 TBC sensible, se encontró que 6 de los casos tenían diabetes mellitus y sólo 1 en los controles, se obtuvo un OR de 2,57 y $p < 0,05$ que quiere decir que tuvo significancia estadística por lo que se concluyó que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para MDR.⁴⁵ El mecanismo exacto por el cual la diabetes se considera un factor de riesgo aún no está dilucidado pero se postula que podría ser por un mecanismo inmunológico debido a que la diabetes afecta a la quimiotaxis y activación de los macrófagos los que son encargados de contener la infección por el bacilo de la tuberculosis, y ser por completo eliminados, por lo cual es necesario llevar más estudios acerca del mecanismo exacto por el cual este es un factor de riesgo²⁸, sin embargo algunos autores niegan su influencia independiente como lo menciona estudio de **Nuñez J, et al** en Perú en el 2010 que demostró lo contrario a los estudios anteriormente mencionados, se trabajó con 268 pacientes de los cuales 69 tenían TBC-MDR(casos) y 199 TBC sensible(controles), se encontró que 7 pacientes de los casos tenían diabetes mellitus(10,1 %) y 22 en los controles (11%), se obtuvo un OR de 0,92 con una $p > 0,05$ por lo que no se encontró significancia estadística⁴⁶, esto coincide con los estudio de **Delgado, et al**⁴⁷ y de **Chang, et al**⁴⁸ concluyendo que la diabetes no es un factor de riesgo para TBC-MDR. En el presente trabajo se encontró 14 pacientes con diabetes mellitus que representan un 19,4 % de los casos, en el grupo control encontramos 18 pacientes que representa un 12,5 %, al final no se encontró significancia estadística ($p > 0,05$) por lo que el cálculo del OR no se debe realizar esto coincide con los estudios precedentes mencionados de que la diabetes mellitus no guarda asociación con la TBC-MDR.

La Infección por VIH es un factor de riesgo mundialmente conocido, en nuestro estudio se muestra al VIH como un factor de riesgo con un OR 3,01, IC al 95% de 1.67-15.04 y con una significancia estadística $p < 0,05$. En estudios previos revisados encontramos que es un factor de riesgo porque aumenta la probabilidad de reactivación así como su rápida progresión además de existir múltiples enteropatías malabsortivas asociadas al VIH que disminuyen la absorción de drogas antituberculosas disminuyendo así su concentración sérica por lo cual sería un factor de riesgo para TBC y TBC-MDR.⁴⁹ En el estudio de Miralles P. Tuberculosis resistente en un hospital general, realizado en 760 pacientes se encontró un 7,3% de resistencia en pacientes con VIH.⁵⁰ Encontramos el trabajo de **Nuñez J, et al** en

Perú en el 2010 el cual se trabajó con 268 pacientes de los cuales 69 tenían TBC-MDR (casos) y 199 TBC sensible (controles), se encontró que 4 pacientes de los casos tenían VIH (5,8 %) y 3 en los controles (1,5%), se obtuvo un OR de 4,02, IC 95% de 0,87-18,43 con una $p < 0,05$ por lo que se encontró significancia estadística para este factor y se concluyó que el VIH es un factor de riesgo para TBC-MDR.⁴⁶ por lo que los resultados del presente trabajo coinciden con los estudios mencionado anteriormente,

Y para finalizar en la adicción a drogas, se consideró tanto las drogas ilícitas como las legales, en el presente estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) con un OR de 1,19 en los pacientes que consumen drogas con tuberculosis multidrogorresistente, diferente a lo mostrado en otros trabajos de **Amado P, et al** y **Nuñez J, et al** quienes refieren al factor drogadicción con significancia estadística para tuberculosis multidrogorresistente.³⁰⁻⁴⁶ Si en este estudio se hubiera extraído el grupo de tabaquismo probablemente hubiéramos obtenido significancia estadística.

V. CONCLUSIONES

1. La toma de dosis incompletas es un factor asociado para el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente que presenta significancia estadística ($p < 0,05$) y con un OR de 3,74 en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante 2012-2016.
2. La diabetes mellitus no es un factor de riesgo ya que no presentó significancia estadística ($p > 0,05$) con un OR de 1,67.
3. La infección por VIH es un factor asociado a riesgo de tuberculosis MDR con un OR de 3,01, siendo estadísticamente significativo.
4. La desnutrición es el factor de riesgo independiente de mayor significancia estadística y de mayor magnitud con un OR de 7,277 en paciente con tuberculosis atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante 2012-2016.
5. La adicción a drogas constituye un factor que no presentó significancia estadística por lo que no se le encuentra asociación con la tuberculosis MDR.

VI. RECOMENDACIONES

1. La tuberculosis multidrogorresistente es una enfermedad severa, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con los factores determinados en este estudio, además de solicitar cultivo con prueba de sensibilidad para un diagnóstico rápido e iniciar tratamiento.
2. Los factores asociados a la no adherencia al tratamiento identificados para tuberculosis multidrogoresistente en el presente trabajo deben considerarse para la detección precoz de casos, realización de pruebas de sensibilidad rápida, buscando asegurar un esquema de tratamiento apropiado, oportuno y eficaz, evitando generar efectos colaterales indeseables y mayores costos así como la ampliación de la resistencia.
3. Se deben de realizar más estudios incluyendo tanto al ministerio de salud como EsSalud para tener una muestra más representativa de nuestra población y determinar la magnitud de factores de riesgo asociados a TBC-MDR así como desarrollar estudios similares en la ciudad de Trujillo (o La Libertad) ya que estamos en un departamento con alta incidencia de tuberculosis.
4. Investigar como factores de riesgo la desnutrición, diabetes mellitus, infección VIH, otros trastornos que causen inmunodepresión, drogadicción, con estudios diseñados con mayor número de pacientes y estudios tipo cohorte.

VII. LIMITACIONES

1. Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra que el número de sujetos estudiados fue pequeño.
2. En este estudio de casos y controles se consideró un periodo de 5 años (2012-2016) obteniéndose una cohorte de 3 de tratamiento (cada tratamiento de tuberculosis multidrogorresistencia es de 18 meses) por lo que si se hubiera considerado un periodo más largo se obtendría más casos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McAdam A., Sharpe A. Enfermedades infecciosas. En Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. (eds). *Patología Estructural y Funcional*. 9na ed. España:Elsevier; 2015. p. 367-368.
2. Who.int [Internet] Geneva: World Health Organization 2016. [Acceso 20 de noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing*. Geneva: WHO; 2008. www.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=15&codcch=3659 (último acceso 10 de diciembre 2016)
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO; 2016. www.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1 (último acceso 12 de diciembre 2016)
5. Jave O., Llanos F. Réplica de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010; 27(2): 301.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. *Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis*. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Centro Cochrane Iberoamericano de Cataluña; 2010. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQ_S_compl.pdf (ultimo acceso 13 diciembre 2016).
7. Resolución Ministerial del 8 de noviembre del 2013 del MINSA. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis, 10 de noviembre del 2013. ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715_2013_MINSA.pdf (último acceso 13 de diciembre 2016)
8. Cdc.gov [Internet] Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention 2016. [Acceso 14 diciembre del 2016] Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/treatment/tbdisease.htm>

9. Alcántara F., Bayona J. *Tratamiento para personas con tuberculosis*. New York: USAID USA; 2011. http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00JGJ9.pdf (ultimo acceso 14 de diciembre 2016)
10. Bastera M. El Cumplimiento Terapéutico. *Pharm Care Esp* 1991; 1: 97-106.
11. Garner P. What Makes DOT Work?: Directly observed therapy. *Lancet* 1999; 352:1326-7.
12. Grupo de trabajo de las guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. *Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública*. Ministerio de la Protección Social. Instituto de Investigaciones Públicas de Bogotá; 2008 <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20publicaciones/GUIAS%20DE%20ATENCIÓN%20TOMO%20DOS.pdf> (ultimo acceso 14 diciembre 2016).
13. Victorino Farga C. Tuberculosis, lo que hay que saber. *RevChilEnfRespir* 2008; 24: 317-322.
14. Caceres F., Orozco LC. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. *Biomedica* 2007; 27:498-504.
15. Navarro-Quintero C, Rueda-Rincón JL, Mendoza-Ojeda JL. Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes con TB. *Rev. Cienc. Cuidad*. 2013; 10(1): 9-27.
16. Del Castillo H., Mendoza-Ticona A., Savaria JC., Sonocurcio JC. Epidemia de Tuberculosis multidrogorresistente en el Perú: situación y propuestas para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2010; 26(3): 380-386.
17. Grupo de trabajo de la guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Ministerio Salud de Colombia; 2000. <http://www.vigepi.com.co/3salpub/5guias/guias/820g%20tbc.pdf> (ultimo acceso 15 diciembre 2016).
18. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2008. www.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=15&codcch=3659 (último acceso 14 diciembre 2016).

19. World Health Organization. The Global MDR-TB & XDR-TB Response Plan 2007-2008. Geneva: WHO; 2008. http://www.who.int/tb/publications/2008/global_response_plan.pdf (último acceso 15 diciembre 2016).
20. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. Centro de prensa OMS. Octubre de 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/> (último acceso 15 diciembre 2016).
21. Del Castillo H., Mendoza-Ticona A., Savaria JC., Sonocurcio JC. TB MDR y XDR en el Perú. *Revista peruana de Medicina*. 2011; 26(3). <http://www.redalyc.org/pdf/363/36311634027.pdf> (último acceso 16 diciembre 2016).
22. Organización Panamericana de la Salud. *Situación Epidemiológica de Tuberculosis (Región de las Américas 2004)* <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/tb-2004-sit-epi.ppt> (último acceso 16 diciembre 2016).
23. Rodriguez Hidalgo LA, Concepcion Arteaga LA, Gonzales Nieves D, Alquilar Horna O. Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en la región La Libertad 1998-2007. *Rev MED Vallejiana*. 2009, 6(1): 18-23.
24. Asencio L., Quispe N., Mendoza T., Leo E, Vásquez L, Jave O., et al. Vigilancia nacional de la resistencia a medicamentos antituberculosos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2009; 26(3):278-287.
25. Kawai V., Soto G., Gilman R., Bautista C., Caviedes L., et al. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *Am J Trop Med*. 2011; 75: 1027 – 1033.
26. Suchindran S., Brouwer E., Van A. Is HIV infection a risk factor for Multi-drug resistant tuberculosis?. A systematic Review. *PlusOne*. 2012; 4(5): 5561.
27. Sharma S., Mohan A. Multidrug-resistant Tuberculosis Control: A menace that threatens to destabilize tuberculosis control. *Chest*. 2010; 130:261-272.
28. Dooley KE., Chalsson R. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2012; 9:737-46.
29. Faustini A., Hall A., Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006; 61:158-163.

30. Amado P. Factores de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin VIH/SIDA en un hospital de Lima. Tesis para especialista en medicina interna. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
31. Franke M, Appleton SC, Bayona J, Arteaga F, Palacios E, Llaro K, et al. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Clin Infect Dis. 2009 June 15; 46(42): 1844-1851.
32. Otero L., Krapp F., Tomatis C., Zamudio C., Matthys F., et al. High prevalence of primary multidrug resistant tuberculosis in persons with no known risk Factors. Plos ONE. 2010; 6(10).
33. Plata-Casas LI. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento anti tuberculosis. Rev. cienc. cuidad. 2015; 12(2): 26-38.
34. Fisterra.com, [Internet]. España: Fisterra.com; 1990 [actualizada 17 Set 2002; acceso 2 Diciembre 2016]. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. Disponible en: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/muestra_casos/casos_controles.asp
35. Arrossi Silvina, Herrero María Belén, Greco Adriana, Ramos Silvina. Factores predictivos de la no adherencia al tratamiento de la tuberculosis en municipios del Área Metropolitana de Buenos Aires, Argentina. Salud colectiva. 2012; 8(1): 65-76.
36. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
37. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2011.
38. Chen J., Iglesias M., Chafloque R., Herrera L., Quiñones-Tafur M., et al. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. Rev cuerpo méd HNAAA. 2014; 6(2): 16-19.
39. Kimerling ME., Slavuckij A., Chavers S., Peremtin GG., Tonkel T., et al. The risk of MDR-TB and polyresistant tuberculosis among the civilian population of

Tomsk city, Siberia, 1999. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2003 Sep; 7(9):866-72.

40. Leimane V., Riekstina V., Holtz TH., Zarovska E., Skripconoka V., et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2005; 365: 318-26.
41. De Melo FA., Aflune JB., Neto J., Almelda EA., Spada DT., et al. Epidemiological features of multidrug-resistant tuberculosis in a reference service in Sao Paulo city. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 36(1): 27-34.
42. Johnston C., Shahidi N., Sadatsafavi M., Fitzgerald M. Treatment Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PlusOne*. 2010; 4(9): e6914.
43. Herrera L. Estudio transversal de Factores asociados a la mortalidad en tuberculosis pulmonar multidrogo-resistente durante el tratamiento individualizado dots-plus en el hospital Sergio E. Bernales. Tesis de titulación medicina. Universidad Nacional Jorge Basadre Grhomann; 2009.
44. Fisher-Hoch SP., Whitney E., McCormick JB., Crespo G., Smith B., et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2012; 40 (11-12): 888-93.
45. Avalos A., Imán F., Virú M., Cabrera J., Zárate A., et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *An Fac med*. 2014; 75(3): 233-6.
46. Nuñez J. Factores de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre 2006-2009. Tesis de especialidad en Neumología. Universidad Nacional Jorge Basadre Grhomann; 2010.
47. Delgado J., Seclen S., Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered*. 2006; 17(3), 132-140
48. Chang J., Dou H., Yen CL., Wu YH., Huang RM., Lin HJ, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with

pulmonary tuberculosis: A potential role in the emergence of multidrug-resistance. *J Formos Med Assoc.* 2011; 110(6): 372-81.

49. Fica A., Cifuentes M., Ajenjo C., Jemenao I., Zambrano A., Febré N. et al. Tuberculosis en el personal de salud Comité consultivo de infecciones intrahospitalarias. *Rev Chil Infect* 2008; 25(4): 243-255.
50. Miralles P., Moreno S., Parras F., Cosin J., Cercenado E., et al. Drug resistant tuberculosis at a general hospital. *Rev Clin Esp.* 2000; 196(1):21-3.
51. Volkow N., Brogham G., Adler M., Jones R. Principios de tratamiento para la drogadicción. Instituto Nacional de abusos de drogas. 2012; 2(10): 2-3
52. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *The Journal of clinical and applied reseach and education.* 2017; 40(1): 18-31.
53. Resolución Ministerial del 11 de diciembre del 2014 del MINSA. Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 11 de diciembre del 2013. http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/VIH_ADULTOS.pdf (último acceso 15 de diciembre 2016)

IX. ANEXOS:

ANEXO N°1

Factores asociados a riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar no adherentes al tratamiento la no adherencia al tratamiento como riesgo de multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar.

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

N°:

I. DATOS GENERALES

N° de HCL:.....

Edad cronológica: _____ años

Sexo:

II. FACTORES ASOCIADOS:

- Toma de dosis incompletas: SI NO Motivo: _____
(Suspensión por un periodo mayor a 30 días)

- Diabetes Mellitus: SI NO Tipo: _____

- Adicción a drogas: SI NO ¿cuáles? _____

- Desnutrición (< 18.5 Kg/m²): SI NO IMC: _____

- VIH: SI NO

III. TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE

Tuberculosis: No MDR () Multidrogorresistente ()

Prueba de sensibilidad:

Pansensible ()

Resistente a: H () R () E () Z () S () Otros:

ANEXO N°2

Constancia de aprobación del proyecto de tesis por el Sub-Comité de Investigación del
Departamento de Medicina del Hospital Belén de Trujillo



JUSTICIA SOCIAL
CON INVERSIÓN

"AÑO DEL BUEN SERVICIO AL CIUDADANO"

**LA JEFE DE LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO
DEJA:**

CONSTANCIA

Que, el Sr. **CHRISTIAN EDMUNDO CABRERA CRUZADO**, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, ha presentado el Proyecto de Tesis titulado: "**FACTORES ASOCIADOS A LA NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO COMO RIESGO DE MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO 2012-2016**", aprobado con Resolución N° 0269-2017-FMEHU--UPAO, y por el Sub-Comité de Investigación del Departamento de Medicina.

Se otorga la presente constancia a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Trujillo, 27 de febrero del 2017.

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO

DRA. MARÍA-VÉRTIZ CONDOR
JEFE OFICINA DOCENCIA, INVESTIGACIÓN, CAPACITACIÓN

MVC/ijrz
Cc. Archivo

"Justicia Social con Inversión"

P. Bolívar N° 151 - Trujillo - Tel. N° 027241-480200
Página Web: www.gub.gob.pe/regionlibertad, www.facebook.com

ANEXO N°3

Constancia de aprobación del proyecto de tesis por la Universidad Privada Antenor Orrego



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 17 de marzo del 2017

RESOLUCIÓN N° 0699-2017-FMEHU-UPAO

VISTOS, y;

CONSIDERANDO:

Que, por Resolución N° 0269-2017-FMEHU-UPAO se autorizó la inscripción del Proyecto de tesis intitulado "FACTORES ASOCIADOS A LA NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO COMO RIESGO DE MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR", presentado por el (la) alumno (a) CHRISTIAN EDMUNDO CABRERA CRUZADO, registrándolo en el Registro de Proyectos con el número N°2340 (dos mil trescientos cuarenta);

Que, mediante documento de fecha 17 de marzo del 2017, el (la) referido (a) alumno (a) solicitó la autorización para la modificación del mencionado proyecto de tesis, proponiendo el siguiente título "FACTORES ASOCIADOS A RIESGO DE MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR NO ADHERENTES AL TRATAMIENTO";

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este Despacho;

SE RESUELVE:

Primero.- DISPONER la rectificación de la Resolución N° 0269-2017-FMEHU-UPAO en lo referente al título del Proyecto de Tesis, debiendo quedar como "FACTORES ASOCIADOS A RIESGO DE MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR NO ADHERENTES AL TRATAMIENTO", presentado por el alumno (a) CHRISTIAN EDMUNDO CABRERA CRUZADO, quedando subsistente todo lo demás.

Segundo.- PONER en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dr. RAMELULLOA DEZA
Decano

c.c. Interesado.
Archivo.



Jacqueline Salinas Gamboa
Dra. DIANA JACQUELINE SALINAS GAMBOA
Secretaria Académica