

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**Covid19 como factor pronóstico de mortalidad en adultos con tuberculosis
pulmonar**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Fernández Montenegro, Marco Andre

Asesor:

Vílchez Rivera, Stalin

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2829-6731>

TRUJILLO – PERU

2024

Covid19 como factor pronóstico de mortalidad en adultos con tuberculosis pulmonar

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	8%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	1library.co Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%
5	repositorio.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **STALYN VILCHEZ RIVERA**, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "**COVID 19 COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN ADULTOS CON TUBERCULOSIS PULMONAR**", autor **FERNANDEZ MONTENEGRO MARCO ANDRE**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 12 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 10 de Septiembre del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "**COVID 19 COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN ADULTOS CON TUBERCULOSIS PULMONAR**", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 16 de Septiembre del 2024.



Stalin Vilchez Rivera
MÉDICO CIRUJANO
MEDICINA INTERNA
C.M.P. 55197 - R.N.E. 33489



Dr. Marco Fernández Montenegro
MÉDICO CIRUJANO
CMP. 086138

VÍLCHEZ RIVERA STALIN
DNI: 41847581
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2829-6731>

FERNANDEZ MONTENEGRO MARCO ANDRE
DNI: 74606628

I. DATOS GENERALES:**1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:**

Covid19 como factor pronóstico de mortalidad en adultos con tuberculosis pulmonar.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades Infecciosas y tropicales.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Investigación Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica o contrastación: Observacional Analítica.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda Especialidad – Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Marco André Fernández Montenegro.

5.2. Asesor: Stalin Vílchez Rivera.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Hospital Regional Lambayeque

7. DURACIÓN

Desde 01 de enero al 31 de diciembre del 2020

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Objetivo: Determinar que la Covid 19 es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes adultos con tuberculosis pulmonar, hospitalizados en el servicio de medicina del HRL. **Materiales y métodos:** se realizará un estudio observacional analítico, retrospectivo, de casos y controles. Se estudiarán 120 adultos con más de 25 años que tengan los criterios de inclusión y exclusión, siendo 40 casos (adultos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar fallecido, registrado en las historias clínicas) y 80 controles (adultos con diagnóstico de tuberculosis pulmonares no fallecidas, registrados en las historias clínicas), muestreo no probabilístico por regla de selección. El análisis de datos se usará el aplicativo Microsoft Excel 2016 y SPSS 25. **Resultados presumidos:** se estima encontrar un OR mayor de 1 entre la asociación de COVID 19 y la mortalidad de pacientes con tuberculosis pulmonar.

Palabras Clave: Tuberculosis pulmonar, COVID-19, mortalidad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es un factor pronóstico de mortalidad la Covid19 en adultos con Tuberculosis pulmonar hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Lambayeque de enero a diciembre del 2020?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Revista Respiratoria Europea (España, 2023) Desde que inicio la pandemia se ha podido identificar bastantes reportes de infección concomitante de TB y COVID-19: pueden ocurrir de manera concomitante, o COVID/19 puede preceder a la TB o también presentarse en pacientes con secuelas de TB se recopilaron datos de 174 centros en 31 países sobre todos los pacientes afectados por COVID-19 y tuberculosis entre el 1 de

marzo de 2020 y el 30 de septiembre de 2022, estas personas fueron seguidas hasta la curación, deceso o el final del tiempo de cohorte. En 778 pacientes coinfectados con TBC/SARS-COV2, se identificó un 77 % de éxito en el tratamiento de la TB y un 11 % de mortalidad por TB, con un 71 % de recuperación de la COVID-19 y un 13 % de mortalidad asociada a la COVID/19. La mortalidad es mayor en aquellos diagnosticados con COVID19 antes o a lo largo de la terapia de la TB (24).

Palmero et al (Argentina, 2020). La asociación infecciosa SARS-COV2/(TB) es muy poco revisada y analizada en la literatura y se ha establecido que hay interrelación entre estas afecciones. Presentaron veintitrés pacientes entre ellos 4 de edades tempranas, con este diagnóstico de cinco nosocomios de la localidad de Buenos Aires del 03/2020 y 06/2020. El tiempo de estancia e internamiento fue más largo de lo común para estos pacientes. Se identificó que la mortalidad gana a la del SARS – COV2 del país en un 1.8% *contra* un 8.7%. se encuentra en discusión la magnitud del daño de la pandemia por coronavirus sobre la reemergencia de la TB en la era posterior a la pandemia.(1)

Tadolini et al. (Bélgica, 2020) Se ha presentado un estudio de control de casos de pacientes con COVID-19 con infección por tuberculosis confirmada por ensayo de interferón y un único caso de tuberculosis con COVID-19, en siete casos el COVID-19 se produjo en pacientes con secuelas de tuberculosis. Eran mayores que los pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso y presentaban una mortalidad mayor (aunque no estadísticamente significativa), La tasa de mortalidad por casos fue alta (6/49, 12,3%); cinco de estos seis tenían 60 años y todos ellos tenían al menos una comorbilidad. Dado el pequeño número de muertes, son necesarios estudios más amplios.(2)

Cheng et al. (China, 2020) La infección por *M. tuberculosis* (MTB), el patógeno que causa tuberculosis e infecta latentemente al 25% de la población mundial, puede ser un factor de riesgo de padecer infección por coronavirus y la neumonía grave de coronavirus. Un estudio de observación de casos - controles de treinta y seis pacientes corroborados de padecer de COVID/19, realizado en febrero del 2020. Los casos se agruparon según el agravamiento de neumonía COVID/19 (no severa /moderada, grave/crítica) y el estado de infección por MTB. La infección por TBC probablemente aumenta la predisposición de padecer de SARS-CoV-2 y aumenta la severidad del SARSCOV/2, pero esto requiere validación en un estudio más amplio. (3)

Mousquere et al – (Italia 2021) La TB pulmonar y la enfermedad por SARS/COV2 son en nuestra actualidad las 2 causas principales de fallecimiento entre las enfermedades infecto contagiosas, hay varios trabajos que intentan esclarecer las interrelaciones entre la tuberculosis y el SARSCoV- 2. Los primeros informes de casos apuntan a un empeoramiento de los síntomas respiratorios en personas que presenta infección concomitante con TB/SARS-COV2, pero los valores de las otras investigaciones de cohorte han concluido algunos resultados contradictorios. Esta investigación realiza una revisión organizada de la bibliografía actual sobre cohortes de infección concomitante de TB y SARS/COV2, donde evalúa valores epidemiológicos y datos clínicos, enfocándose en las repercusiones para el estado inmune. Actualmente no hay datos sobre la influencia del SARS/COV2 en la progresión de la TB. Dado la evidencia de una probable sinergia entre *M. tuberculosis* y el nuevo coronavirus, como la gravedad de los síntomas y las secuelas de la coinfección, entra la necesidad de realizar estudios prácticos sobre la patogénesis de la TB/COVID-19. (25).

Lamberto et al. (Argentina, 2023) demuestran que la infección concomitante entre tuberculosis y COVID-19 presentan una desfavorable evolución clínica, ya que el estado inmune protector disminuye frente a este escenario, por lo que genera alteración en el control de ambas infecciones, progresión exacerbada de los casos activos y reactivación de algunas formas latentes de TBC y. Además el tratamiento con corticoesteroides incluido al interior de la terapéutica de infección severa por SARSCOV-2 podría gestar depresión inmune y originar la severidad de la T/B. Esta investigación retrospectiva, descriptiva, evaluó doce historiales clínicos de pacientes con contagio concomitante de SARSCOV-2 y TBC de una totalidad de 1014 historiales clínico de personas que ingresaron con contagio de coronavirus, en el tiempo comprendido entre 01/2020 y 06/2022, donde se identificó que la asociación de COVID-19 y Tuberculosis presenta mayor morbimortalidad. Los autores concluyen que la evolución fue desfavorable y además la no sobrevivencia de pacientes con necesidad de soporte ventilatorio invasivo (22).

Ioannoy et al. (Argentina, 2021), informo que la mortalidad de la SARS/COV2 en pacientes que tienen Tuberculosis activa corresponde al diez por ciento, mientras que la mortalidad de los pacientes sin infección previa de TB o con infección previa de TB inactiva es del 2,7% al 5,7% cada uno, determinando que la predisposición de deceso se redobla en los casos que presentan esta infección concomitante (23).

Rodríguez M. (Lima, 2020), Investigación de cohorte retrospectivo con muestra no aleatoria se realizó en una institución de salud público de Lima donde describe los factores más relevantes en relación a deceso en un serial de personas internados por compromiso de pulmón por coronavirus. Concluyeron que la TBC, HTA, el índice PAFI, IMC, la exposición a corticoides, están relacionadas a la mortalidad en personas internadas por neumonía por coronavirus. (4)

Aguilar et al. (Lima.- 2020) según este estudio, los pacientes sobrevivientes de infección por SARSCOV-2, podrían ostentar un elevado riesgo de infectarse por T/B, y la reinfección por el novedoso coronavirus quizá aumentara la posibilidad que progrese el contagio latente a un padecimiento activo. El mecanismo hipotético se basa en la caída inmunológica (5)

Aguilar L. et al. (Lima, 2021) Elaboraron un estudio situación de la coinfección por SARSCOV/2 y Tuberculosis en el País, haciendo alusión a la susceptibilidad producida por la afectación pulmonar crónica en las personas con tuberculosis delante al novedoso coronavirus. Pero al existir una aumentada predominancia de TBC y una acontecimiento cada vez más aumentada de coronavirus, señala una mayor probabilidad de que la coinfección de ambas, se deba a una ocurrencia coincidente en vez de una asociación causal, por lo que se deben realizar estudios al futuro con bastantes y variados diseños de estudio, que posibiliten evaluar la interrelación entre T/B y COVID/19, además determinar la implicación de la pandemia en las postas medicas de salud del primer nivel de atención.(21).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Actualmente la incidencia de COVID/19 está incrementando, sin embargo existe otra enfermedad infecciosa que tiene gran prevalencia, que es la tuberculosis (TB), la cual es otra pandemia que existe desde hace siglos, se cree que podría haber consecuencias nefastas para los pacientes con tuberculosis en todo el astro tierra, con inclinación a los territorios en desarrollo como el nuestro, con una alta carga de enfermedad y sistemas de atención de salud precarios. (6,7)

Por lo tanto es fundamental reflexionar y realizar estudios sobre la interacción entre estas dos enfermedades y las secuelas que podría originar consigo. (6) La evidencia nos muestra que tanto el COVID-19 como la tuberculosis tienen una relación sinérgica, aumentando el efecto perjudicial

entre sí y alterando los modelos de atención médica existentes, también se ha reportado un empeoramiento de los resultados clínicos en términos de morbilidad, mortalidad y de complicaciones más graves. (8,9)

Lo característico clínicamente y el tratamiento de todos los pacientes con TB pulmonar y además presencia de SARS/COV2 no están claras y están poco estudiadas. (10) En nuestro medio no existen estudios previos que determinen la asociación entre estas dos enfermedades, por ello la importancia de desarrollar estudios en base a este tema.

En el presente estudio se pretende identificar un lazo relevante, entre el COVID/19 y la mortalidad en personas con T/B.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar que la Covid 19 es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes adultos con tuberculosis pulmonar hospitalizados en el servicio de medicina del HRL.

Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de pacientes con Covid19 y tuberculosis pulmonar que fallecieron.
- Determinar la frecuencia de pacientes con Covid19 y tuberculosis pulmonar que no fallecieron.
- Comparar las frecuencias de la covid19 en pacientes con tuberculosis pulmonar que fallecieron y sobrevivientes.
- Determinar la asociación de variables intervinientes en pacientes fallecidos y no fallecidos, como desnutrición, inmunodepresión, EPOC.

6. MARCO TEÓRICO

Los coronavirus son virus ARN monocatenario en sentido positivo, concernientes al linaje Coronaviridae y a la jerarquía Nidovirales, se reparten largamente en las personas produciendo daño tanto en órganos como sistemas.(11)

La diferenciación vírica se realiza en cuatro géneros, los diadema virus de tipo alfa/beta contagian a las personas, produciendo síntomas clínicos que parten desde un resfrió simple llegando a infecciones severas, MERS y el SARS, los cuales produjeron muchas de muertes en el 2002, 4 de los H/CoV 229/E, NL/63, OC/43 y HKU - 1 son permanentes en todo el astro tierra y simbolizan del diez hasta treinta por ciento de las infecciones de la vía respiratoria alta en los adultos(12)

Los SARS/COV2 se replican en su gran mayoría en los grupos celulares del trayecto respiratoria inferior y en menor proporción en la vía respiratoria alta; es por esto que el contagio se produce especialmente en personas con enfermedad establecida y no en personas que presenten síntomas leves o incluso inespecíficos; por lo tanto, se piensa que la propagación ocurre posteriormente a la presentación de signos de enfermedad de la vía respiratoria baja (6).

La identificación de la infección se basa en una neumonía producida por un virus, basándose en los hallazgos clínicos que se observan en las personas, los cuales tienen mucha similitud a los de otros virus respiratorios (6)

La TB/ pulmonar es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria perteneciente al género *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae*.(13)

M.tuberculosis es una bacteria aerobia estricta, mesofílica (crece a temperatura entre 20 y 37 C°) tiene una elevada concentración de guanina citosina (62 - 70%) en su ADN, muy similar a lo que contienen otras bacterias productoras de ácido micólico como *Corynebacterium*,

Rhodococcus y Nocardia, por lo cual comparten ciertas similitudes (ácido alcohol resistente).(14)

Se estima que de todas los seres humanos que han sido infectados por tuberculosis, 1 de 10 podría enfermar y llegar a los compartimientos alveolares y entre ochenta al ochenta y cinco por ciento la mayoría de los cuales son de origen principalmente pulmonares.(14)

Según su ubicación la TBC de localización pulmonar es la más prevalente. Los síntomas de la TB primaria son inespecíficos, los más resaltantes incluyen: tos exigente seca, de carácter irritativo y expectoración verdosa persistente demás de 2 semanas de duración. Los pacientes que presentan estos síntomas son llamados sintomáticos respiratorios (SR), los cuales dificultan el control de la tuberculosis. El diagnóstico de TBC se basa en la anamnesis , antecedentes, los síntomas, PPD , RX de tórax, BK y cultivo del agente causal, ambos con sensibilidad y especificidad muy disminuidas o se carecen ambas y dificultan le identificación de TBC en pacientes paucibacilares.(15,16).

La COVID-19 y TB en coinfección ambos producen daño pulmonar como localización de inicio infeccioso, estas noxas estimulan una creación desregulada de citoquinas proinflamatorias (tormentas de citocinas), mediada esencialmente por monocitos, causando la reunión de neutrófilos, exacerbando la afectación del parénquima pulmonar. Además existe una fabricación excesiva de radicales libres y secreción de enzimas proteolíticas, afectando la permeabilidad de la pared vascular y produciendo edema, con menor competencia de difusión de O₂ y provocando mucha más susceptibilidad a infecciones concomitantes por otros agentes. Ambos patógenos tienden a infectar las células del sistema inmunitario, causando una producción anómala de citocinas y producen una alteración de la capacidad de la persona infectada para la regulación del sistema inmune. La neumonía por TBC tiende a aumentar la expresión de la ECA- 2, el receptor

principal del SARS/COV2, aumentado la probabilidad de producción de enfermedad por este (22).

En nuestra actualidad no existen datos experimentales de aspectos inmunopatológicos en relación con la coinfección TB y COVID-19. Basándonos en los resultados de los estudios poblacionales, junto con lo que ya se sabe sobre la etiología de cada enfermedad, se puede discutir algunos aspectos de la coinfección. La TBC y la COVID-19 son transmitidos por vía respiratoria, ambas afectan principalmente a los pulmones, tienen síntomas similares y comparten los mismos determinantes sociales. Sin embargo, *M. tuberculosis* y SARS-CoV-2, presentarían variadas diferencias significativas en su patogénesis, comprenderlas, además de conocer sus interacciones, podría contribuir a la producción de nuevas estrategias para la mejora preventiva y tratamiento de la TB/COVID19. La coinfección de ambas podría actuar sinérgicamente cuando comparten el mismo huésped. *Mycobacterium tuberculosis* produce gran interferencia en el microambiente pulmonar; durante la infección latente, la persistencia de micobacterias induce una respuesta proinflamatoria crónica en el parénquima pulmonar, la cual es esencial para mantener la integridad estructural del granuloma. Las principales citoquinas que intervienen a la contención del bacilo son TNF e IFN- γ , además también tienen un rol clave en la inmunomodulación proinflamatoria del mecanismo de inmunidad contra el coronavirus, es muy probable que los estímulos contra la tuberculosis y la COVID-19 se acumulen en los pacientes que se encuentran coinfectados, además de provocar la aglomeración de células activas en el pulmón, tormentas de citoquinas y, por ende, inmunopatología. La destrucción y muerte celular pulmonar debido a necrosis y piroptosis, también resulta en la dispersión local de DAMP, lo que intensifica la retroalimentación inflamatoria en el tracto respiratorio inferior. (25)

Cuando *M. tuberculosis* se infiltra asintóticamente en los pulmones, tratando de evitar la sobreestimulación del sistema inmunológico, el COVID 19 presentaría un enfoque mucho más agresivo, induciendo piroptosis y promoviendo inmunopatología y daño tisular, la mayoría de los casos, los individuos con un sistema inmunológico equilibrado responden satisfactoriamente a ambas infecciones, conteniendo o eliminando patógenos. Estudios recientes indican que durante la latencia, *M. tuberculosis* persiste multiplicándose y provocando lesiones cavitarias. El mantenimiento de los granulomas necesita una inmunomodulación fina y permanente, donde las alteraciones causadas por otros agentes infecciosos, como el VIH, tienden a estimular la activación de la enfermedad pero, ninguno de los estudios evaluados propuso verificar una posible relación causal entre la reactivación de la tuberculosis por infección por coronavirus, sino que el daño producido por la tuberculosis en los pulmones añadido a su impacto sobre la inmunidad local, aumenta la susceptibilidad del cuerpo a los patógenos transmitidos por el aire (25).

Esta es probablemente la razón principal de la mayor probabilidad de desarrollar neumonía por coronavirus en cuyos pacientes con antecedentes actuales o pasados de tuberculosis. La respuesta inmune Th1 contra la tuberculosis es caracterizado por el predominio de fagocitos específicos y linfocitos T CD4+; sin embargo, los mecanismos inmunológicos contra el SARS-CoV-2 también dependen de linfocitos especializados principalmente, Inicialmente, la coinfección TB/ COVID-19 debería retrasar o poner en riesgo la contestación contra el SARS/CoV/2, mientras que continuos estímulos inflamatorios a lo largo del tiempo dan lugar a un agotamiento de células T. En ambos los linfocitos actúan como mediadores inmunitarios, orquestando la producción de citoquinas y quimiocinas en el sitio infeccioso; la linfopenia resultante de la coinfección afecta directamente a esta regulación de la respuesta inmunológica contra los patógenos. La principal consecuencia observada de la linfopenia es la expresión exacerbada de

citocinas, principalmente proinflamatorias. Estas citoquinas que se expresan en la coinfección también pueden presentar efectos secundarios, así como una mayor expresión del receptor ACE2 en la superficie de la célula inmunitaria, estimulado por el IFN- γ . La interleucina 4 y 13 estas en relación con daño inmunopatológico y con un peor pronóstico para la tuberculosis y la COVID-19. (25)

El colapso de la homeostasis inmune producido por la linfopenia también va seguido de una elevación considerable en la cantidad de neutrófilos infiltrados en los pulmones. Los neutrófilos por cuenta propia, no contribuyen tanto al control de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* o COVID 19 en fase crónica; sin embargo, su presencia va asociada con la intensificación de los estímulos inflamatorios y el daño tisular, de hecho la relación entre el número de linfocitos y neutrófilos ya ha sido identificada como un probable marcador de riesgo para la tuberculosis y la SARS COV 2 , Las lesiones cavitarias producidas por la *Mycobacterium* remodelan la arquitectura pulmonar. El parénquima pulmonar necrótico es reemplazado por un epitelio fibrótico, disminuyendo las superficies disponibles para el intercambio gaseoso; Las bronquiectasias y la broncoestenosis que se producen tienden a restringir el flujo de aire, mientras que algunos de los capilares obstruidos comprometen el drenaje del líquido pulmonar. (25).

En términos generales, las modificaciones macroestructurales producto de la tuberculosis comprometen el funcionamiento y defensa del tracto respiratorio inferior, el cual podría ser una de las complicaciones dadas las consecuencias de una respuesta inflamatoria exacerbada contra el COVID 19, como la formación de un edema. En consecuencia, el pulmón se vuelve más susceptible a complicaciones graves, como neumonía y finalmente insuficiencia respiratoria; Esta es quizás una de las razones por las que las personas con antecedentes de tuberculosis, que presentan cicatrices pulmonares y fibrosis, parecen ser más susceptibles al COVID 19 y presentar un peor pronóstico de SARS COV 2. Sin embargo, cabe recalcar

que la *Mycobacterium tuberculosis* presenta un espectro muy heterogéneo de lesiones, los cuales van a variar según la cepa bacteriana identificada y la respuesta inmune del huésped. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de prestar mucha atención en los pacientes con presencia de tuberculosis iterativa o resistente (25).

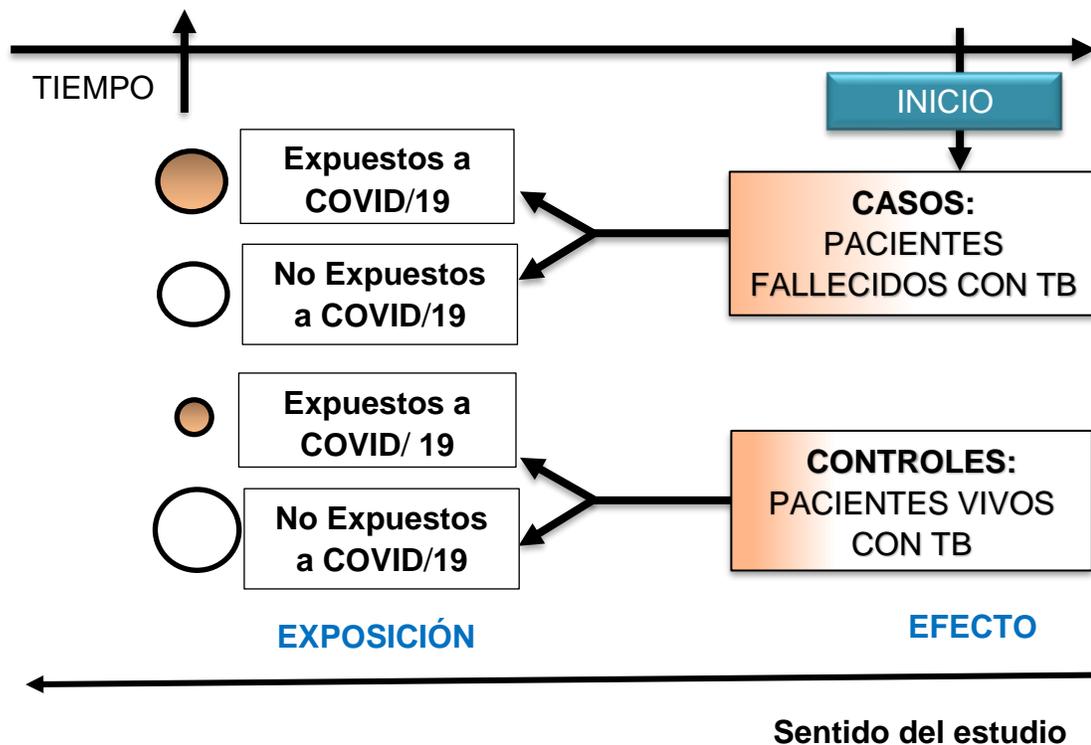
7. HIPÓTESIS

Covid 19 es un factor pronóstico de mortalidad en adultos con tuberculosis pulmonar hospitalizados en el servicio medicina Hospital Regional Lambayeque en el año 2020.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. **Diseño de estudio:** Descriptiva, retrospectiva y longitudinal.

Diseño No experimental y de casos y controles.



b. Población, muestra y muestreo:**Población Diana o Universo:**

La colectividad estará formada por pacientes adultos hospitalizados en Hospital Regional Lambayeque durante enero - diciembre 2020.

Población de Estudio:

Adultos con diagnóstico de tuberculosis evaluados en el Nosocomio Regional Lambayeque durante el mes uno al doce del 2020, que cumplieron con los criterios de selección.

Criterios de Selección**A. Criterios de inclusión**

- **Casos:** Pacientes fallecidos con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar atendidos en el Hospital Regional Lambayeque de enero a diciembre del 2020, > 25 años, de quienes la información estén completas en la historia clínica.
- **Controles:** Vivos con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar atendidos en el Hospital Regional Lambayeque de enero a diciembre del 2020, mayores de 25 años, cuyos datos estén completos en la historia clínica.

B. Criterios de exclusión.

Diagnosticados de Tuberculosis pulmonar, cuyos datos estén no completos en su historial, menores de 25 años, que fueron derivados para terapéutica definitiva en otro nosocomio.

Unidad de Análisis: Cada uno de los pacientes con tuberculosis pulmonar, atendidos en el Hospital Regional Lambayeque, durante enero- diciembre 2020, y que cumplan con los criterios de selección correspondientes.

Unidad de Muestreo: Cada uno de los historiales médicos de las personas con Tuberculosis pulmonar evaluados en el Hospital Regional Lambayeque, durante los meses uno al doce del 2020 y que cumplan con el criterio de separación correspondiente.

Tamaño muestral: La magnitud de la muestra se estableció partiendo de la presente fórmula estadística para comparación de 2 proporciones:

Tamaño muestral: La magnitud de la muestra se determinó a partir de la siguiente fórmula estadística. (17)

$$\frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{r p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{r(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

$$p_1 = \frac{ORP_2}{(1-P_2)+ORP_2} \quad y \quad p_1 = \frac{P_1+P_2}{1+r}$$

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ Para una seguridad del 95%

$Z_{1-\beta} = 0,84$ Para un poder de la prueba del 80%

$r =$ Número de controles / Número de casos

$r=2$

$P_1 = 0.55$ (1)

$P_2 = 0.17$ (1)

P_1 : Proporción de pacientes con COVID 19 que tiene Tuberculosis Pulmonar.

P_2 :Proporción de pacientes sin COVID 19 que tiene Tuberculosis Pulmonar.

Entonces tenemos casos 40 y controles 80.

c. Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICE
Variable dependiente:				
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	SI - NO
Variable independiente				
Covid19	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	SI - NO
Variable Interviniente				
Edad	Cuantitativa	Continua	Historia Clínica	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Masculino Femenino
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Urbano Rural

Definiciones operacionales:

- **Tuberculosis pulmonar:** Se define como la presencia de Mycobacterium tuberculosis en secreciones bronquiales, mediante estudio de Baciloscopía en esputo. (18)
- **Mortalidad intrahospitalaria:** Deceso de la persona mientras dure su estancia en el nosocomio hasta el momento de su externamiento.(8)

- **Covid 19:** Definida como la aparición de infección establecida por Sar/Cov 2 confirmado mediante el estudio serológico, Anticuerpos IgM, IgG Covid 19 positivos, además de estudio PCR positivo.(19)

d. Procedimientos y Técnicas:

Técnica:

Los datos clínicos serán recopilados retrospectivamente de los registros médicos, donde los pacientes presenten los códigos CIE-10 de tuberculosis pulmonar al momento del alta y cuyos análisis laboratoriales hayan confirmado tuberculosis pulmonar.

Procedimiento:

- Se requerirá autorización al encargado de la institución para contar con acceso al ambiente de archivo.
- Se tomarán archivo e historial clínico de los pacientes cumplan con los criterios para incluirlos ya antes mencionados.
- Se recopilarán los fundamentos a través de la ficha de recolección de datos (adjunto N°1), esta constitución presenta las siguientes partes: fundamentos generales, mortalidad intrahospitalaria, diagnóstico de COVID-19

e. Plan de análisis de datos:

El registro de información consignado en cada hoja de recolección fue encausado utilizando el conjunto estadístico SPSS 22 los que posteriormente fueron expuestos en tablas de entrada común y doble, así como en tablas de trascendencia.

Estadística Descriptiva: Se consiguieron informaciones de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

Estadística analítica: En la evaluación estadística se efectuó uso de la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas.

Las relaciones fueron de consideración significativa si la posibilidad de error fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio: Por causa de que el estudio analizo relación por medio de un diseño tipo caso / control, calculamos ods ratio (OR) del COVID -19 en relación al riesgo de mortalidad intrahospitalaria en este tipo de pacientes y su intervalo de confianza es al 95% correspondiente.

f. Aspectos éticos:

Se requerirá la aceptación del Comité de ética y de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Particular Antenor Orrego de Trujillo y del Hospital Regional Lambayeque, además así se ejecutará teniendo en cuenta la declaración de Helsinky II (20), acerca de las recomendaciones que rigen a los medios en investigación biomédica que involucra a los seres humanos, además los datos recopilados de las historias clínicas será manejada solo por los investigadores y en muy completa confidencialidad.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	S-1	S-2	S-3	S-4	S-5	S-6	S-7	S-8	S-9
1. Junta para coordinar y exponer grafico del plan de Tesis	X								
2. Escogencia del motivo de Investigación, Contextualización del inconveniente de la realidad a estudiar. Pautas para búsqueda de información bibliográfica		X							
3. Problemática a averiguar, Objetivos: general y específicos.			X						
4. Historial previo, alegato y limitantes.				X					
5. Cuadro de teoría y marco de conceptos					X				
6. Forma de la investigación. Conjetura y Operacionalización de las variantes.						X			

10. PRESUPUESTO DETALLADO

REMUNERACIONES			
Asesoría metodológica			S/.500.00
Asesoría estadística			S/.500.00
BIENES			
Descripción	Cantidad	Precio U S/.	Precio Tot S/.
Papel Bond A4	01 millar	25.00	25.00
Plumas	05	2.0	10.0
Resaltadores	03	5.00	15.00
Pluma Correctora	03	7.00	21.0
CD	10	2.00	20.00
Folders	10	3.00	30.00
Perforador	01	4.00	4.0
Engrapador/Grapas	1 paquete	34.00	34.00
TOTAL BIENES			S/ 109.00
SERVICIOS			
Descripción	Cantidad	Precio Unidad S/.	Precio Total S/.
Internet	100 horas	1.00	100.00
Empastados	10	30	300.00
Fotocopias	2,000	0.1	200.00
Movilidad local	30	90.00	360.00
Tipeo y diagramación	1	300	300.00
Movilidad Interprovincial	60	100.00	600.00
Alimentación	35	8.00	300.00
TOTAL SERVICIOS			S/.2,810.00
Total General			S/.3,909.00

Proyecto de investigación será patrocinado por este investigador.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Palmero D, Levi A, Casco N, González N, González C, Pizarro M, et al. COVID-19 y tuberculosis en 5 hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. 2020;20(3). Disponible en: http://www.ramr.org/articulos/volumen_20_numero_3/comunicacion_breve/comunicacion_breve_covid-19_y_tuberculosis_en_5_hospitales_de_la_ciudad_de_buenos_aires.php
2. Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, Blanc F-X, Borisov S, Alffenaar J-W, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. Eur Respir J [Internet]. julio de 2020;56(1):2001398. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01398-2020>
3. Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, Gu Y, Liu C, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. medRxiv [Internet]. 16 de marzo de 2020 [citado 19 de marzo de 2021];2020.03.10.20033795. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20033795v1>
4. Rodriguez-Zuniga MJM, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K, et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. ACTA MEDICA Peru [Internet]. 29 de diciembre de 2020 [citado 13 de marzo de 2021];37(4). Disponible en: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/1676>
5. Aguilar-León P, Cotrina-Castañeda J, Zavala-Flores E. Infección por SARS-CoV-2 y tuberculosis pulmonar: análisis de la situación en el Perú. Cad Saúde Pública [Internet]. 2020 [citado 13 de marzo de 2021];36(11):e00094520. Disponible en:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020001100502&tIng=es

6. Gupta U, Prakash A, Sachdeva S, Pangtey GS, Khosla A, Aggarwal R, et al. COVID-19 and Tuberculosis: A Meeting of Two Pandemics! *J Assoc Physicians India*. diciembre de 2020;68(12):69-72.
7. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. julio de 2020;56(1).
8. Can Sarınoğlu R, Sili U, Eryuksel E, Olgun Yildizeli S, Cimsit C, Karahasan Yagci A. Tuberculosis and COVID-19: An overlapping situation during pandemic. *J Infect Dev Ctries*. 31 de julio de 2020;14(7):721-5.
9. Marimuthu Y, Nagappa B, Sharma N, Basu S, Chopra KK. COVID-19 and tuberculosis: A mathematical model based forecasting in Delhi, India. *Indian J Tuberc*. abril de 2020;67(2):177-81.
10. He G, Wu J, Shi J, Dai J, Gamber M, Jiang X, et al. COVID-19 in tuberculosis patients: A report of three cases. *J Med Virol*. octubre de 2020;92(10):1802-6.
11. Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol*. 2020;11:602256.
12. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. enero de 2021 [citado 13 de marzo de 2021];221(1):55-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>
13. Koch A, Mizrahi V. *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol*. junio de 2018;26(6):555-6.

14. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet Lond Engl*. 20 de abril de 2019;393(10181):1642-56.
15. García-González R, Cervantes-García E, Reyes-Torres A. Tuberculosis, un desafío del siglo XXI. *Rev Mex Patol Clínica Med Lab* [Internet]. 15 de julio de 2016 [citado 19 de marzo de 2021];63(2):91-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66545>
16. Belknap RW. Current Medical Management of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. febrero de 2019;29(1):27-35.
17. Camacho-Sandoval J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. *Acta Médica Costarric* [Internet]. marzo de 2008 [citado 20 de marzo de 2021];50(1):20-1. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-60022008000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
18. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. enero de 2017;5(1).
19. Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol*. 2020;11:602256.
20. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 20 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
21. Calixto E. Franco, Pantoja S. Lilian R.. Características y frecuencia de tuberculosis antes y durante la pandemia por COVID-19 en adultos atendidos en un centro de atención primaria, Lima-Perú, 2019-2020. *Horiz*.

- Med. [Internet]. 2023 Ene [citado 2024 Mar 24]; 23(1): e2146. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2023000100006&lng=es. Epub 03-Mar-2023. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2023.v23n1.06>.
22. Lamberto Y, Domínguez C, Saúl P, Cáceres S, Fernández J, Coinfección COVID-19 y tuberculosis: experiencia de una terapia intensiva durante el periodo enero 2020-junio 2022. ASEI [Internet]. 13 de abril de 2023 [citado 24 de marzo de 2024];31(111):10-6.Disponible en: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/173>
23. Ioannoy S, Angueira L, Chernomoretz M, Roncoroni C, Barletta P, Bossio J. Boletín epidemiológico sobre tuberculosis en argentina N°4. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-tuberculosis-en-argentina-no-4>. Consultado en diciembre 2022.
24. Global Tuberculosis Network and TB/COVID-19 Global Study Group; Casco N, Jorge AL, Palmero DJ, Alffenaar JW, Fox GJ, Ezz W, Cho JG, Denholm J, Long-term outcomes of the global tuberculosis and COVID-19 co-infection cohort. *Eur Respir J*. 2023 Nov 29;62(5):2300925. doi: 10.1183/13993003.00925-2023. PMID: 37827576; PMCID: PMC10627308
25. Mousquer GT, Peres A, Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: The phantom menace. *Tuberculosis (Edinb)*. 2021 Jan;126:102020. doi: 10.1016/j.tube.2020.102020. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33246269; PMCID: PMC7669479.

12. ANEXOS**ANEXO N° 01****COVID19 COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN
ADULTOS CON TUBERCULOSIS PULMONAR.**

Fecha:.....

N° de ficha.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica:

1.2. Nombres y apellidos (Iniciales):.....

1.3. Edad:años

1.4. Sexo:

1.5. Procedencia:.....urbano..... rural.....

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

Mortalidad intrahospitalaria: Si.....No.....

III. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Infección por COVID 19: Si.....

No.....