



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO**
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“FACTORES NO TRASMISIBLES ASOCIADOS A
TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE. RED DE
SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO. 2008 – 2017”**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES:

Bach. JOB JOEL DÁVILA DÍAZ

Bach. DAYTON CRISTIAN FERNÁNDEZ PEÑA

ASESOR:

TEMÁTICO - METODOLÓGICO:

Dr. JAIME YSRAEL SALAZAR ZULOETA

**LAMBAYEQUE-PERÚ
2018**



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“FACTORES NO TRASMISIBLES ASOCIADOS A
TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE. RED DE
SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO. 2008 – 2017”**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

Bach. JOB JOEL DÁVILA DÍAZ
AUTOR

Bach. DAYTON CRISTIAN FERNÁNDEZ PEÑA
AUTOR

Dr. JAIME YSRAEL SALAZAR ZULOETA
ASESOR



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO**
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“FACTORES NO TRASMISIBLES ASOCIADOS A
TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE. RED DE
SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO. 2008 – 2017”**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

Dr. HUGO ADALBERTO URBINA RAMÍREZ
PRESIDENTE

Dr. JOE SANTOS LÓPEZ DÍAZ
SECRETARIO

Dr. VÍCTOR BONIFACIO ARAUCO IBARRA
VOCAL

Dr. LUIS RICARDO TELLO RODRÍGUEZ
SUPLENTE

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi madre Nancy.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre Luis.

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mis familiares.

*A mis hermanos **Christian, Talita y David** quienes son mi mayor alegría. A mi abuela **Cesarina**, que en todo momento me alentó a lograr mis sueños. A mi primo **Alonso** que siempre ha sido como un hermano, a quién le debo tantos buenos momentos.*

A mis amigos.

*Quienes me mostraron el verdadero significado de la amistad compartiendo mis alegrías y fueron leales en la adversidad; además otorgarme estímulos para seguir adelante: **Carlos Moreno, Vidal Ayora, Eduardo Muro.***

Job J. Dávila Díaz

A mi familia quienes por ellos soy lo que soy.

A mis padres Janet Peña y Carlos Fernández.

Por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.

A mis hermanos Kevin y Nicol.

Por estar siempre presentes, acompañándome para poderme realizar, son también mi motivación, inspiración y felicidad.

Daytton C. Fernández Peña

AGRADECIMIENTO

*Un agradecimiento especial a todas aquellas personas que de alguna forma colaboraron en la elaboración del presente trabajo de investigación. Nuestros sinceros agradecimientos están dirigidos hacia nuestro asesor **Dr. Salazar Zuloeta, Jaime Ysrael**, por su dedicación e interés para alcanzar los objetivos.*

LUGAR DE EJECUCIÓN

Red de Salud Chiclayo, Lambayeque, Perú.

ÁREA DE INVESTIGACIÓN

Ciencias Clínicas

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Enfermedades Trasmisibles

DURACIÓN DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO: 05 meses

FECHA DE INICIO: Noviembre del 2017

FECHA DE TÉRMINO: Marzo del 2018

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	10
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
3. RESULTADOS.....	27
4. DISCUSIÓN.....	32
5. CONCLUSIONES.....	36
6. RECOMENDACIONES.....	38
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	45

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Esta investigación ha permitido evaluar la poca implicancia que tiene un conjunto de comorbilidades no transmisibles en el desarrollo de la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), en una de las provincias más importantes del norte peruano.

OBJETIVOS Determinar la asociación entre los factores no transmisibles con la multidrogorresistencia en pacientes tuberculosos atendidos en la Red de Servicios de Salud Chiclayo en el periodo 2008 al 2017

MATERIAL Y METODOS Fue una investigación retrospectiva, de casos y controles. La población fue 625 pacientes, del cual se extrajo una muestra de 59 casos y 108 controles.

RESULTADOS El porcentaje de masculinidad en los TB-MDR fue 78% y en los tuberculosis sensibles 63.6%, con un OR=2 e IC 95% de 0.99 a 6.36 ($p=0.05$). La frecuencia porcentual de la diabetes mellitus en los pacientes con TB-MDR fue 6.8% y en los pacientes tuberculosos sensibles fue 4.2%, obteniéndose un OR=1.64 con IC 95% de 0.42 a 6.36 ($p=0.47$). La frecuencia de tabaquismo fue 8.5% en los TB-MDR y 4.2% en los tuberculosos sensibles, sin diferencias estadísticas significativas se obtuvo un OR=2.09 con su intervalo de confianza al 95% de 0.58 a 7.53. ($p=0.25$), La frecuencia de consumo de drogas ilícitas fue 5.1% en los casos de TB-MDR y 3.4% en los casos de tuberculosos sensibles, encontrándose un OR=1.52 e IC al 95% de 0.33 a 7.06. ($p=0.58$)

CONCLUSIONES.- El sexo de los pacientes tuberculosos, la diabetes mellitus, el tabaquismo y el consumo de drogas ilícitas no se asocian con la multidrogorresistente, por lo tanto no constituyen actores de riesgo para la TB-MDR.

PALABRAS CLAVE. Comorbilidad, tuberculosis multidrogorresistente.

ABSTRACT

INTRODUCTION. This research has made it possible to evaluate the little implication that has a set of not communicable Comorbidities in the development of tuberculosis Multidrug-resistant (MDR-TB), in one of the most important provinces of Northern Peru.

OBJECTIVE Determine the association between non-communicable factors with the multidrug resistance in tuberculosis patients treated in the Chiclayo health services network in the period 2008 to 2017

MATERIAL AND METHODS A research was review of cases and controls. The population was 625 patients, which was extracted a sample of 59 cases and 108 controls.

RESULTS The percentage of masculinity in the MDR-TB was 78% and in the sensitive tuberculosis 63.6%, with an OR = 2 and 95% CI of 0.99 to 6.36 ($p = 0.05$). The percentage frequency of diabetes mellitus in patients with MDR-TB was 6.8% and in sensitive tuberculosis patients was 4.2%, obtaining an OR = 1.64 with IC 95% of 0.42 to 6.36 ($p = 0.47$). The frequency of smoking was 8.5% in MDR-TB and 4.2% in the TB sensitive, no significant statistical differences were obtained an OR = 2.09 with its confidence interval 95% from 0.58 to 7.53. ($p = 0.25$), the frequency of use of illicit drugs was 5.1% in cases of MDR-TB and 3.4% in cases of tuberculosis sensitive, finding an OR = 1.52 and IC 95% of 0.33 to 7.06. ($p = 0.58$)

CONCLUSIONS.-The sex of tuberculosis patients, diabetes mellitus, smoking and the consumption of illicit drugs are not associated with the multidrug resistance, therefore are not actors of risk for MDR-TB.

KEY WORDS. Comorbidity, multidrug resistance tuberculosis.

I. INTRODUCCIÓN.

I. INTRODUCCIÓN.

La tuberculosis pulmonar es un problema de salud pública, que se incluye entre las diez primeras causas de decesos, a pesar que su incidencia anual mundial disminuye en promedio 2%. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que en el 2016 se detectaron cerca de medio millón de casos con tuberculosis multidrogorresistencia (TB-MDR), considerándose amenaza mundial que debe abordarse con firmeza. (1, 2)

El Perú también es parte de este problema mundial de salud pública, al finalizar el 2015 la TB-MDR en el país, representó el 5% del total de pacientes tuberculosos registrados en el mundo en dicho año. La Región Lambayeque se ubica en el 13° lugar a nivel nacional con el 3.7% del total de casos de TB-MDR.(3).

Así mismo el reporte de la oficina de epidemiología de la Dirección Regional de salud de Lambayeque, en el 2015 se reportaron 8 casos de TB MDR de un total de 486 pacientes con TB, en el año 2016, 3 casos TB MDR de un total de 469 pacientes con TB y en el 2017, 5 casos de TB MDR de un total de 404 pacientes con TB-MDR, experimentándose en el año pasado un aumento en la tasa de TB.MDR comparado al 2016. (4)

El Ministerio de Salud del Perú, en sus publicaciones, describe como los principales factores de riesgo el fracaso y recaída al esquema farmacológico de primera línea, el tener como contacto a un paciente TB-MDR, personas recluidas o residentes en albergues, tener ciertas enfermedades con diabetes mellitus, VIH, hábitos nocivos entre otros. Además, informes de la OMS, señalan la presencia de otros factores de riesgo, provenientes de estudios realizados en otros países, estos factores incluyen la edad especialmente en los adultos jóvenes, el pertenecer al sexo masculino, que ameritan investigar adecuadamente. (2,5).

A pesar que los casos TB-MDR representan, menos del 4% de los casos reportados a nivel nacional, es necesario estimar que factores se establecen

como características de riesgo para abordar su prevención, considerando que Chiclayo es un corredor económico en el norte del Perú que une Piura y La libertad, en cuyas áreas geográficas en conjunto tienen casi el 10% de los casos registrados en el país.

Fregona G, et al (Brasil, 2017), analizaron algunos factores de riesgo que se relacionan con la TB-MDR. La muestra investigada fueron cerca de 1750 pacientes que padecieron de TB, hallándose una prevalencia anual de 5.1%. Las características que incrementaron la probabilidad de TB-MDR fueron el consumo de tabaco con un OR=4, con IC 95% de 2 a 8. La drogadicción tuvo la frecuencia de 13.1% en los casos y 12.2% en los controles sin diferencias estadísticas ($p=0.91$), mientras que la diabetes mellitus fue característica presente en el 10.2% de casos y 8.1% de los controles sin diferencias estadísticas ($p=0.53$). (6)

Farías L, et al (Colombia, 2016), determinaron como algunos factores se asociaron con la TB-MDR, desarrollaron un diseño de casos y controles en 45 casos y 180 tuberculosos como grupo control. Hallaron que el 73% de pacientes TB-MDR y 49% de pacientes no TB-MDR fueron varones, obteniéndose un OR = 4.5 (1.1 a 19.8). En cambio, la diabetes mellitus caracterizó al 21% del grupo caso y al 12.7% del grupo control ($p=0.19$); el tabaquismo estuvo presente en el 40% del grupo caso y en el 27% del grupo control ($p=0.11$). El ser varón constituyó riesgo de TB-MDR más no el tabaquismo y la diabetes mellitus. (7)

Lema N, et al (Tanzania, 2016), establecieron la asociación entre algunos factores y la TB-MR en uno de los Hospital de Tanzania, la investigación fue analítica de casos y controles, el tamaño muestral fue 102 casos y 102 controles. Establecieron que el tabaquismo estuvo presente en el 63.1% de los casos y 42.2% de los controles con un OR=1.9, IC 95%: 1.0 a 3.5. En cambio, la drogadicción estuvo en el 41% del grupo caso y 59% del grupo control con un OR=0.6 con IC al 95% de 0.3-1.6. (8)

Gomes M, et al (Portugal, 2014), identificaron factores de riesgo para resistencia a los medicamentos en pacientes con tuberculosis en el norte de Portugal. El diseño retrospectivo fue casos y controles. Se incluyó 119 pacientes TB-MDR y 238 con TB farmacosensible. Encontraron que la diabetes mellitus (DM) fue factor asociado con un OR: 3.5 con IC 95%: 1.5-8.7], la frecuencia de DM en los casos fue 11.8% y en los controles 4.2%; en cuanto al género masculino estuvo presente en el 65.5% de casos y 64.3% de controles con una $p=0.80$; por otro lado, el tabaquismo alcanzó el 0.8% en los casos y 2.5% en los controles obteniéndose un OR= 0.29 (0.03 - 2.65). Concluyeron que la DM es factor de riesgo, excluyendo el género y el tabaquismo. (9)

Yogui F. (Perú, 2017) evaluó ciertos factores que incrementan la probabilidad para desarrollar TBC-MDR en el Hospital “Dos de Mayo”, fue una investigación retrospectiva de caso control, realizado en 120 tuberculosos, de ellos 40 se incluyeron como “caso”. Encontró que el sexo masculino no es factor de riesgo al tener un OR=1, con un IC 95% de 0,46 hasta 2,19, el tener una comorbilidad que incluye la DM tiene un OR=8,6, con IC 95%, 3,6 a 20,4. (10)

Dávila D. (Perú, 2016), asociaron ciertas características consideradas de riesgo para TB-MDR en una de las redes asistenciales de Essalud en Lima como es Guillermo Almenara. Fue un estudio retrospectivo en 89 casos TB-MDR y 79 individuos no TB-MDR. Se estableció que el 72% de casos de TB-MDR y el 56% que no tienen TB MDR, fueron varones con diferencias estadísticas ($p<0.05$). También el antecedente de diabetes mellitus se detectó en el 7% del grupo considerado casos y 4% en los controles ($p>0.05$), además el consumo de tabaco fue 4% en el grupo de casos y ningún paciente en el grupo control, el consumo de estupefacientes o drogas fue hallado en 1.2% del grupo casos y 0% en el grupo control, en ambos casos no se hallaron diferencias significativas estadísticas ($p>0.05$). (11)

Chávez P. (Perú, 2015), estimo si el padecer de diabetes mellitus incrementaba la probabilidad de tener TB-MDR, estudio caso control

desarrollado en la Red de Salud Trujillo Este, en el 2013. La población fue integrada por 146 TB-MDR y 292 no TB-MDR. Se halló que el antecedente previo de diabetes mellitus fue descrito en el 35.0% de pacientes TB.MDR, y en el 17.0%, de individuos no TB.MDR, describiéndose un OR= de 2.2 estableciéndose un IC95% de 1.4 hasta 3.5. (12)

Avalos A, (Perú, 2014), evaluó que algunos factores incrementarían la probabilidad para desarrollar TB-MDR primaria en la red de servicios de salud de la provincia constitucional del Callao. La investigación de carácter retrospectiva fue casos y controles, donde participaron 29 pacientes con TB MDR y 37 pacientes sensibles a los fármacos antiTB. El resultado se describió. La DM fue detectada en el 3.4% de pacientes TB-MDR y 2.7% en pacientes sensibles a fármacos antiTB con un odds ratio de 1,3 (IC95% 0,1 a 21,5). El consumo de drogas en los tuberculosos denominados casos fue 11% y en lo tuberculosos sensibles a los fármacos antiTB fue 5% estableciéndose un odss ratio de 1,9 (IC95% 0,3 a 12,2). (13)

En el Perú el Ministerio de Salud define a la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) como todo caso que presente de manera simultánea resistencia a la isoniacida como la rifampicina, tras la aplicación estudios de tipo convencional para determinar la resistencia la a la farmacoterapia tuberculosa. La misma Organización Mundial de la Salud (OMS) corrobora dicha definición frente a las cepas del Mycobacterium tuberculosis y que existe más de 495,000 pacientes considerados TB-MDR, que en su gran mayoría se encuentran distribuidos en tres países China, India y en los estados de la federación rusa. (5, 14)

La TB-MDR, al igual que la TB sensible a la terapia antituberculosa es una enfermedad infecto-contagiosa que destruye principalmente la estructura del parénquima del pulmón, y otros sistemas u órganos del cuerpo humano. El Mycobacterium tuberculosis es considerado agente etiológico, cuya transmisión se realiza directamente persona a persona, a través de las gotitas de Flügge que son diminutas partículas expulsadas al toser, conversar, respirar y estornudar, en un individuo que presenta la TB pulmonar activa. (15)

Existen una diversidad de factores que incrementan la posibilidad de transmisión de la TB-MDR, como el ser contacto de un caso diagnosticado como TB MDR, el suministro inadecuado de los esquemas de medicamentos de primera línea, la automedicación de fármacos antituberculosos, administración de esquemas con dosis inadecuadas, la poca adherencia al tratamiento farmacológico antiTB, así como su abandono por más de 30 días consecutivos. Presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, virus de la inmunodeficiencia humana, insuficiencia renal crónica, consumo adictivo de drogas ilegales como también el consumo patológico del alcohol. Se describe otros factores sociodemográficos menos relevantes como edad y género. (16)

Referente a la clasificación de la resistencia de la farmacoterapia antiTB se describe cuatro tipos: la monorresistencia constituye la presencia de resistencia a uno de los fármacos antituberculosos. La Multidrogo resistencia (MDR) representa la resistencia concurrente tanto a la rifampicina (RIF) como la isoniazida (INH), fármacos de primera línea. La Polirresistencia incluye dos a más fármacos antiTB, que excluye unilateral o concurrente de la INH como la RIF. La Extremadamente fármacorresistencia (XDR) involucra la resistencia a RIF e INH, e incluye al menos uno los medicamentos antiTB de segunda línea como la tuberactinomicina denominada capreomicina y los aminos glucósidos conocidos como amikacina y kanamicina. (17, 18)

El cuadro clínico la TB-MDR, es similar a la TB que no muestra resistencia farmacológica. Muchas veces se alberga el bacilo de koch (BK) sin presentar sintomatología, porque el sistema inmunitario bloquea al BK. En los casos que se presente los caracteres clínicos, tanto adolescentes y adultos presentan similitud el síntomas y signos como son sudoraciones vespertinas, accesos de tos, anorexia, pérdida de masa corporal, sensación de alza térmica o fiebre, astenia, existencia de cavidades en el parénquima pulmonar y esporádicamente hemoptisis. La mayoría presenta BK de esputo positivo. La existencia de queratoconjuntivitis flictenular y eritema nodoso, direccionan el diagnóstico hacia una TB. Hay presencia de TB extra pulmonar, donde el cuadro clínico es dependiente del sistema u órgano

dañado. (19)

Para el diagnóstico de la TB-MDR, existen diversas pruebas rápidas aprobadas por el Ministerio de Salud del Perú, que incluye: La prueba MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility), obtenida mediante baciloscopía negativa o positiva y que simultáneamente verifica la resistencia a la rifampicina e isoniácida, cuyo resultado es obtenido entre una a dos semanas. La prueba nitrato reductasa (Griess), también resultante de la baciloscopia positiva y que tamiza la resistencia a la rifampicina e isoniácida, el resultado se logra entre 2 a 4 semanas. Un tercer test es el Sistema automatizado en medio líquido MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube) que evalúa la resistencia a los medicamentos mencionados, su resultado se logra de cuatro a doce días de iniciado el cultivo, su obtención es del aspirado bronquial como gástrico, además esputo, fluidos corporales (exceptuando orina y sangre). (19)

El Instituto Nacional de Salud del Perú cuenta con varias pruebas genotípicas como test de diagnóstico de TB.MDR, entre las que se encuentra la prueba molecular de sondas de ADN, sensible a mutaciones del BK resistente a rifampicina como isoniácida, usado en baciloscopías de esputo con cultivo positivo. La detección directa de resistencia a rifampicina como isoniácida y detección del BK en individuos con TB pulmonar y frotis positivo. La detección indirecta de resistencia a rifampicina e isoniácida con detección del complejo BK en individuos con TB pulmonar o extra-pulmonar obtenido por cultivo positivo. Finalmente, la prueba molecular de sondas de ADN para medicamentos de segunda línea está indicada para identificar TB XDR en casos de TB MDR multi-tratados, fracasos a esquemas con medicamentos de segunda línea. (20, 21)

Referente a la terapia farmacología de la TB MDR, consta de dos partes. La primera fase es de 6 a 8 meses que incluye etambutol, pirazinamida, levofloxacina, Kanamicina, Etionamida y cicloserina (EZLfXKmEtoCs). La segunda fase se transcurre de 12 a 16 meses que incluye los principios activos farmacológico como etambutol, pirazinamida, levofloxacina,

Etionamida y cicloserina (EZLfxEtoCs), administrándose de forma diaria sin considerar los días domingo. (20, 22)

La fármacorresistencia al BK, es causada por la mutación y resistencia innata a los principios activos antibióticos usados en la TB. Se reportaron tres mecanismos del fármaco resistencia: a) Transformación de escasas cepas pan-susceptibles que acontece durante la administración del esquema farmacológico contra la TB considerándose resistencia adquirida. b) Desarrollo de resistencia del BK a los antibióticos contra la TB debido a su administración inapropiada (resistencia amplificada) y c) Transmisión de cepas mutantes de BK que afectan a tuberculosos susceptibles, influyendo en el origen de casos nuevos o recaídas de TB-MDR, constituyéndose en la denominada transmisión de resistencia. (23)

La transmisibilidad de cepas BK resistentes depende de su virulencia, es conocido que la conversión de resistencia, a veces reduce la capacidad de transmisibilidad como también su potencialidad reproductiva, por otro lado, se presentan también cambios que restablezcan su característica de virulencia en algunas cepas BK. Más del 95% de aislamientos de BK resistentes a rifampicina son originados por la mutación del gen *rpo* -beta que contiene el código de la cadena beta ADN dependiente de la ARN polimerasa del BK. (24)

El mecanismo de resistencia a isoniacida (INH) implica la participación de cinco genes. El gen *KatG* reduce su acción de activar la pro-droga INH. La *inhA* (*InhA*=ACP-reductasa-dependiente de NADH) relacionada con la elaboración del ácido micólico, reduciendo el carácter vulnerable de *InhA* hacia la acción terapéutica del INH. La *ahpC* (*AhpC*=alquil-hidroperóxidoreductasa) incrementa la acción enzimática de la *AhpC*, movilizand la peroxidasa necesaria para activar la INH. La *ndh* (*Ndh*=NADH-dehidrogenasa) que potencializa la razón NDAH/NAD⁺ que actúa en el sitio de activación para la INH. La *kasA* (*KasA*= β -cetoacil-ACP-sintetasa) incrementa la expresión de la enzima *KasA*, que se relaciona con la elaboración de ácidos grasos que incluye al ácido micólico, rebajando así el nivel de resistencia a la INH. (24)

Entre los factores de riesgo se incluyó al sexo, más que un factor constituye un marcador de riesgo debido a su naturaleza que no se puede modificar. El sexo se define como los caracteres biológicos fisiológicos y sexuales en el momento de nacer tanto hombres como mujeres. Las desigualdades entre las féminas y varones determinadas socialmente no representan problema, salvo si existe limitación de oportunidad o recursos requeridos para alcanzar las metas sanitarias, ocasionando discriminaciones y desigualdades que contribuyen a efectos negativos en la preservación de la salud. En el caso de la TB-MDR, el sexo tiene más un componente social que cromosómico. (7, 25).

Otro de los factores descritos se incluye la diabetes mellitus que consiste en una diversidad de alteraciones metabólicas de carácter crónico, ocasionado por niveles de glicemia elevados, concomitantemente también se acompaña de alteraciones en el metabolismo de grasas y proteínas, originadas por trastornos de déficit en la secreción de insulina, así como su acción hipoglucemiante o combinación de los dos tipos de mecanismo. (26)

La multifactoriedad de la diabetes mellitus conlleva a estimar en cuanto incrementa la probabilidad de su desarrollo, incluyen los años de vida, caracteres étnicos, historia familiar de diabéticos, el desarrollo de diabetes durante la gesta, detección de ovario poliquístico, hábito sedentario, exceso de peso corporal, consumo de tabaco como también el consumo habitual de sustancias alcohólicas, deficiente régimen de la dieta, terapia corticoide, y antipsicóticos; fármacos antirretrovirales, antihipertensivos y hormonales. También antecedentes natales como bajo peso en el nacimiento, macrostomia fetal y nacimiento previo a 37 semanas de gestación (27).

El cuadro clínico diabético es poco inespecífico, hay polidipsia, poliuria, alteraciones en la visión, pérdida de la masa corporal y polifagia. Generalmente esta enfermedad tras instalarse es poco advertida, sin embargo ya se desencadenaron alteraciones de tipo funcional y estructural. (28)

Entre los criterios diagnóstico de la DM, aplicados por la Asociación Americana de Diabetes incorpora los siguientes: glucosa sanguínea al azar con valor ≥ 200 mg/dl, valores glicémicos en ayunas ≥ 126 mg/dl. La glucosa sérica dos horas post carga oral de ≥ 200 mg/dl. Además, hemoglobina glicosilada (HbA1c) con valores $\geq 6,5\%$. (29)

En la fisiopatología la hiperglicemia crónica eleva los ácidos grasos libres producto de la glicosilación, instaurándose la inflamación crónica, tras la conjugación del excesivo estrés oxidativo, conlleva a una inflamación multisistémica, incrementándose la celularidad proinflamatoria tipo CD4, Th1, Th17 y CD8. Acompañando de la supresión de células T reguladoras, macrófagos y Th2, e incremento de lesiones de tejidos y el acumulo de micobacterias en abscesos, granulomas y cavernas, dificultando la eliminación del BK con la farmacoterapia antiTB. La DM altera la fagocitosis, apoptosis y opsonización, favorecen el incremento de BK viables, además hay reducción del óxido nítrico sintasa y citoquinas inflamatorias como: TNF- α , IL-12 e IL-18, necesarias para la respuesta inmune. (30)

El tabaquismo es otro trastorno patológico de interés en la salud pública por el efecto directo en el organismo, asociado frecuentemente a neoplasias malignas. Es conocido su carácter crónico de adicción, que se acompaña de recaídas continuas. La nicotina representa el principio activo que desencadena esta adicción, superior a la heroína y derivados cocainicos, alterando el sistema nervioso central. El porcentaje de abandono de la adicción tabáquica solo llega al 2.5% anual, careciendo de un soporte profesional o de la sociedad. Es causa de decesos en el 50% de fumadores. Cada año se registran cerca de seis millones de consumidores de tabaco que mueren por dicha causa, y cerca del millón de no fumadores que mueren por solo su exposición al humo tabáquico. Cerca del 82% de fumadores en el mundo habitan en países con bajos ingresos o se hallan en vías de desarrollo. (31)

Se describen factores de riesgo relacionados al tabaquismo como la predisposición de tipo genético, vulnerabilidad de su personalidad, padres y pares fumadores, presión del grupo social entre otros. (32)

Para calificar como fumador habitual, el individuo debe fumar mínimo un cigarrillo diario en el último semestre. En cambio, el fumador ocasional solo consume menos de un cigarro diario en dicho periodo. El fumador considerado pasivo inhala el humo tabáquico producido por otro fumador. Se denomina ex fumador cuando permanece en abstinencia en el último semestre, mientras que el no Fumador es aquel que nunca fumó o durante su existencia fumó menos de un centenar de cigarros. En Argentina en el 2012, el 22% son consumidores de tabaco, siendo mayor en varones con 30% y 16% en mujeres, solo el 0,2% fueron consumidores pasivos. El 17% declararon ser fumadores habituales o diarios, el promedio de edad de inicio del tabaquismo fue 16 años. En cambio, en el Perú la frecuencia de tabaquismo fue 29 % en varones y 8% en mujeres, siendo su frecuencia menor en Lambayeque y el más alto en Lima. (33, 34)

La inflamación ocasionada por el tabaquismo en el parénquima pulmonar, ocasiona fibrosis alrededor de los bronquios, alterando el epitelio alveolar, originándose un engrosamiento de la íntima vascular y afectando la pared alveolar, reduciéndose el barrido del epitelio ciliar, lo cual ayuda a que el BK se adhiera en la superficie de la mucosa, modificando la pared capilar-alveolar, promoviendo el accionar de las células de la inflamación en los pulmones. El alquitrán, nicotina y otros ingredientes tabáquicos, disminuyen en los macrófagos alveolares la producción de $\text{TNF-}\alpha$, potenciando la susceptibilidad para padecer TBC a partir de una TB latente. (35)

Otro factor es el consumo de drogas ilegales, la definición establecida por la OMS establece que la droga constituye aquella sustancia que, al introducirse en el cuerpo por cualquier vía, altera la función natural del sistema nervioso y que puede originar dependencia, física, psíquica o simultánea. La adicción al consumo de drogas alucinógenas deteriora la capacidad de auto controlarse, acompañándose de conductas reflejas. Constituye una patología recurrente y crónica del órgano cerebral, que se caracteriza por la compulsividad de consumir la droga, sin considerar su efecto nocivo. Afecta la funcionalidad bioquímica y arquitectura cerebral, que pueden ser de larga data y llevar a conductas muy riesgosas en individuos que abusan en su

consumo. (36)

En el Perú según un reporte publicado por la Comisión Nacional para el desarrollo y vida sin drogas (DEVIDA). La prevalencia del consumo de drogas ilegales se ha incrementado levemente alcanzando el 4.8%, siendo mayor en consumo de marihuana con 3.8%, cocaína 1.7%, pasta básica de cocaína 1.5%, inhalantes 0.2% y otras drogas ilegales 0.2%. Lo preocupante es que la incidencia alcanza el 1% anual. (37)

En el norte del Perú, se realizó un estudio epidemiológico acerca del consumo de drogas y la tuberculosis en pacientes atendidos en la estrategia de control de tuberculosis, hallándose que la frecuencia del consumo de drogas en pacientes con TB-MDR fue 31.5%, mientras que la frecuencia del consumo de drogas en pacientes sensibles fue 0.5%, con diferencias significativas ($p < 0.01$). (38)

En el caso de los pacientes con TBC el uso de drogas ilícitas conlleva a la paranoia, falta de apetito, pérdida del sueño, trastornos en la alimentación y disminución de la masa corporal, disfunción cardíaca y vascular, infecciones diversas que incluye la TBC, caries dental, anemia por ferropenia, entre otros. Adicionalmente presencia de conducta antisocial, problemas y abandono en el trabajo, disfunción familiar. Todo lo mencionado coadyuva a la presencia de resistencia de fármacos antituberculosos originando la TB-MDR. (38)

Existen 4 criterios diagnósticos del DSM-5 para el trastorno por consumo de sustancias. Ilícitas. El primer es control deficitario incluye los ítem 1.- Consumo de grandes cantidades de sustancia durante un tiempo más prolongado de lo previsto; 2.-Deseos insistentes de dejar o regular su consumo y relata esfuerzos fallidos para abandonarlo.3.- Inversión de gran parte del tiempo intentando conseguir la droga, consumiéndola. 4.- Deseo intenso de consumo. Segundo criterio es el deterioro social. 5.-El consumo recurrente que lleva a incumplir deberes en ámbitos académicos, laborales o domésticos. 6.- Puede seguir consumiendo a pesar de los problemas

recurrentes o persistentes en lo social o interpersonal o exacerbados por efectos del consumo. 7.- Se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas por el consumo de sustancias. (39)

El tercer criterio Consumo de riesgo 8.- Puede producirse un consumo recurrente de la sustancia incluso en situaciones que provoca un riesgo físico. 9.- La persona consume de forma continuada a pesar de saber que padece un problema físico o psíquico recurrente o persistente que probablemente se pueda originar o exacerbar por dicho consumo. El cuarto criterio es el criterio farmacológico 10.-Tolerancia y 11. Abstinencia. (39)

Este estudio se justificó planteando que la tuberculosis MDR es una patología que tiene implicancias en las políticas de salud pública. Existen discrepancias en cuanto a los factores de riesgo para la TB-MDR, entre los que se encuentran la diabetes mellitus, el consumo de drogas ilegales y el tabaquismo. Son diversas las literaturas que los sindicaron como factores de riesgo y otros desechan esas afirmaciones. Los resultados que se obtenga en la presente investigación ayudaran replantear las guías de atención de la TB-MDR, considerando los factores asociados con dicho diagnóstico.

Desde el punto práctico, los resultados implicarán modificar la consejería preventiva TB-MDR, priorizando y fortaleciendo aquellas que sean consideradas factores de riesgo; y sostener o replantear las estrategias de aquellas que no son consideradas como riesgo. Desde el punto de vista social permitirá, re direccionar los recursos humanos y económicos de las acciones de promoción de la salud y prevención de la TB-MDR, por cuanto su control no solo es exclusividad del sector salud, también participan los gobiernos locales, como los municipios y la comunidad organizada, favoreciendo así a aquellas familias que tienen entre sus integrantes pacientes tuberculosos en la Red de Servicios de Salud Chiclayo.

Como problema de la investigación se planteó: ¿Existe asociación entre los factores no transmisibles y la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red de servicios de salud Chiclayo en el periodo 2008 al 2017?

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre los factores no transmisibles con la multidrogorresistencia en pacientes tuberculosos atendidos en la Red de Servicios de Salud Chiclayo en el periodo 2008 al 2017.

1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relacionar el sexo de los pacientes tuberculosos con la Tuberculosis multidrogorresistente
- Vincular la diabetes mellitus de los pacientes tuberculosos con la Tuberculosis multidrogorresistente
- Asociar el tabaquismo de los pacientes tuberculosos con la Tuberculosis multidrogorresistente
- Relacionar el consumo de drogas ilícitas de los pacientes Tuberculosis multidrogorresistente

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó una Investigación de tipo descriptiva, retrospectiva, de casos y controles. La población estuvo integrada por 625 pacientes con tuberculosis que fueron atendidos en la estrategia sanitaria de control de tuberculosis en los establecimientos de salud perteneciente a la Red de servicios de salud Chiclayo entre los años del 2008 al 2017

Como criterios de inclusión de los casos se consideró a los pacientes multidrogorresistentes mayores a 18 años atendidos en los establecimientos de la Red de Salud Chiclayo. Como criterios de inclusión de controles se incluyó a los pacientes susceptibles a las drogas antituberculosas con edad mayor a 18 años, atendidos en los establecimientos de la Red de Salud Chiclayo.

Entre los criterios de exclusión se consideraron: Pacientes tuberculosos con Virus de la inmunodeficiencia humana u otra patología de inmunodepresión, paciente con insuficiencia renal crónica, hepatitis medicamentosa, con reacción adversa a medicamentos, alcoholismo y datos incompletos necesarios para la presente investigación.

Se obtuvieron 59 casos de TB-MDR (considerados casos) y 118 casos sensibles a medicamentos antituberculosos (Considerado control). La totalidad de la muestra fue de 177 casos de tuberculosis

La unidad de análisis fue el paciente tuberculoso que completa las diversas características de selección. La unidad de muestreo fue la historia clínica de casos de tuberculosis pulmonar.

La técnica fue la revisión de historias clínicas que corresponde a fuentes secundarias. El instrumento fue un cuestionario compuesto de tres partes: la primera parte contuvo información general del caso de TBC como el historial clínico edad y sexo. La segunda sección señaló la presencia de la TB-MDR. Finalmente, la tercera sección estuvo conformada por los datos concernientes a las cuatro variables independientes planteadas en el estudio.

La validación de ficha se realizó considerando la opinión de un grupo de expertos profesionales médicos, teniendo en cuenta que los datos son de fácil obtención y no requieren de prueba alguna para establecer su confiabilidad.

En el análisis estadístico de los datos se incluyeron las frecuencias relativas como absolutas de los resultados estadísticos, que se ingresaron a las tablas correspondientes a cada objetivo específico establecido para ésta investigación. El proceso de cuantificación y resultados estadísticos se concretizó con el apoyo de una computadora con su paquete estadístico SPSS versión 23.0. Se usó el Chi cuadrado para establecer diferencias entre las frecuencias observadas y esperadas. La asociación entre las variables de estudio, se obtuvo aplicando la prueba estadística razón de momios u odds ratio, con el intervalo de confianza al 95%, con su nivel de significancia el valor de $p < 0,05$ como significativo. (37, 38)

ASPECTOS ETICOS

Se planteó en este estudio los principios de la Declaración de Helsinki, y actualizado en Fortaleza Brasil, tomando en cuenta la normatividad ética y legal para llevar a cabo ésta investigación, manteniendo las precauciones correspondientes conservando la intimidad del individuo estudiado, y preservando la confidencialidad de su información personal. (39)

También se tomará en cuenta la normatividad planteada en el ámbito nacional, abarcando los artículos del código de ética del colegio médico del Perú como es el artículo 48°, que expresa que el facultativo debe otorgar información obtenida de la investigación médica, para difundirla, independientemente de la información recogida, no debe incurrir en el plagio o falsificación, además declarar la presencia o no conflictos de intereses. (40)

III. RESULTADOS.

III. RESULTADOS.

La Red Chiclayo es una de las tres que conforman la región Lambayeque, está constituido por 65 establecimientos de salud, distribuido en 13 microrredes de salud, durante el periodo de estudio se atendieron 625 tuberculosos, de los cuales se obtuvieron 59 casos y 118 controles, donde se relacionaron cinco variables de estudio. A continuación se exponen los resultados.

TABLA N° 01.- ASOCIACIÓN DE SEXO CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN TUBERCULOSOS. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO EN EL PERIODO 2008 AL 2017.

SEXO	TB MULTIDROGORRESISTENTE						Chi2	OR
	SI		NO		Total			
MASCULINO	46	78.0	75	63.6	121	68.4	X2=3.77	OR=2.03
FEMENINO	13	22.0	43	36.4	56	31.6	p=0.05	IC95% 0.99-6.36
TOTAL	59	100	118	100.0	177	100.0		

FUENTE: HISTORIAS CLÍNICAS DE CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO

En la Tabla N° 01, se aprecia que el porcentaje de masculinidad en los tuberculosos multidrogorresistentes fue 78% y en los tuberculosos sensibles fue 63.6%, sin diferencias estadísticas ($p=0.05$), obteniéndose un OR=2 con intervalo de confianza al 95% fue 0.99 a 6.36.

TABLA N° 02.- ASOCIACIÓN DE DIABETES MELLITUS CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN TUBERCULOSOS. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO EN EL PERIODO 2008 AL 2017.

DIABETES MELLITUS	TB MULTIDROGORRESISTENTE						Chi2	OR
	SI		NO		Total			
SI	4	6.8	5	4.2	9	5.1	X2=0.52	OR=1.64
NO	55	93.2	113	95.8	168	94.9	p=0.47	IC95% 0.42-6.36
TOTAL	59	100	118	100.0	177	100.0		

FUENTE: HISTORIAS CLÍNICAS DE CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO

En la Tabla N° 02, se observa que la frecuencia porcentual de la diabetes mellitus en los pacientes con tuberculosis multidrogorresistentes fue 6.8% y en los pacientes tuberculosos sensibles fu 4.2%, sin diferencias estadísticas ($p=0.47$), obteniéndose un $OR=1.64$ con intervalo de confianza al 95% fue 0.42 a 6.36.

TABLA N° 03.- ASOCIACIÓN DE TABAQUISMO CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN TUBERCULOSOS. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO EN EL PERIODO 2008 AL 2017.

TABAQUISMO	TB MULTIDROGORRESISTENTE						Chi2	OR
	SI		NO		TOTAL			
SI	5	8.5	5	4.2	10	5.6	X2= 1.32	OR=2.09
NO	54	91.5	113	95.8	167	94.4	p=0.25	IC95% 0.58-7.53
TOTAL	59	100	118	100.0	177	100.0		

FUENTE: HISTORIAS CLÍNICAS DE CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO

Al observarse la Tabla N° 03, se describe que la frecuencia de Tabaquismo fueron 8.5% en los tuberculosos multidrogorresistentes y 4.2% en los tuberculosos sensibles, sin diferencias estadísticas significativas ($p=0.25$), se obtuvo un $OR=2.09$ con su intervalo de confianza al 95% de 0.58 a 7.53.

TABLA N° 04.- ASOCIACIÓN DEL CONSUMO DE DROGAS ILICITAS CON TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN TUBERCULOSOS. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO EN EL PERIODO 2008 AL 2017.

CONSUMO DE DROGAS ILICITAS	TB MULTIDROGORRESTENTE						Chi2	OR
	SI		NO		TOTAL			
SI	3	5.1	4	3.4	7	4.0	X2=0.29	OR=1.52
NO	56	94.9	114	96.6	170	96.0	p=0.58	IC95% 0.33-7.06
TOTAL	59	100	118	100.0	177	100.0		

FUENTE: HISTORIAS CLÍNICAS DE CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO

Tras analizarse la Tabla N° 04, se visualiza que la frecuencia de consumo de drogas ilícitas fue 5.1% en los casos de tuberculosis multidrogorresistentes y 3.4% en los casos de tuberculosos sensibles, sin hallarse diferencias estadísticas ($p=0.58$), se obtuvo un $OR=1.52$ con su respectivo intervalo de confianza al 95% de 0.33 a 7.06.

IV. DISCUSIÓN.

IV. DISCUSIÓN.

A pesar que el porcentaje de varones pacientes multidrogorresistentes, fue mayor que en los no sensibles, no representó un factor de riesgo, debido a que no existen diferencias estadísticas entre los casos y controles. A pesar que se estimó un OR de 2.03, su intervalo de confianza lo descalifica como factor de riesgo.

Este resultado corrobora lo hallado por Gomes M, et al (9) en Portugal, Yogui F. (10) quienes también descartaron que el sexo masculino es factor de riesgo para TB-MDR. Por otro lado existen estudios que afirman que el sexo masculino si es un factor de riesgo para TB-MDR como lo reportaron Farías L, et al (7) en Colombia y Dávila D. (11) en Perú.

En primer lugar no existe evidencia científica que la TB-MDR esté ligada al cromosoma sexual, como para pensar que el varón sea más susceptible para padecerlo. Tanto hombres como mujeres tienen la misma susceptibilidad pero no el mismo grado de exposición. En ciertas sociedades, el varón está más expuesto por que se interrelaciona con más personas que puedan ser casos de TB-MDR, o exponerse a factores de riesgo que tiene mayor probabilidad de adquirir la TB-MDR, por lo tanto los factores socioculturales y estilos de vida, inclinarían la balanza, a que sexo tenga mayor probabilidad de infectarse y no simplemente por el hecho de ser hombre o mujer (16).

Otro de los factores estudiado fue la diabetes mellitus (Tabla N° 1), cuya presencia en los pacientes TB-MDR fue mayor que los susceptibles, con escasa significancia ($p=0.47$). A pesar de hallarse un $OR=1.64$, no siempre se comporta como factor de riesgo, debido a que al aplicar el intervalo de confianza a veces se comporta como protector al tener un límite inferior de $OR=0.42$. Lo cual descarta a la diabetes mellitus como actor de riesgo.

Para realizar el análisis, primero se comparará con investigaciones previas. Algunas de estas coinciden con el hallazgo del presente estudio, como el de Fregona G, et al (6), quien halló que la frecuencia de la diabetes mellitus tanto

en casos como controles era cercano ($p=0.53$), Farías L, et al (7) halló situación similar con una $p=0.11$; Dávila D. (11), también halló dicha tendencia. En cambio Gomes M, et al (8) señalo que existe asociación entre ambas variables, incrementándose el riesgo de TB-MDR en los diabéticos hasta tres veces, comparado con los susceptibles. Incluso Yogui F. (10), mencionó que dicho riesgo se incrementaba hasta ocho veces.

Como puede apreciarse, existen divergencias entre los estudios mencionados, sin embargo aquí juega un papel importante el control de dicha diabetes mellitus. Cuando uno se infecta con TB o durante el tratamiento antituberculoso, al incrementarse la glicemia por encima de los valores normales, se altera no solamente la apoptosis celular, también la fagocitosis y opsonización, reduciéndose las citoquinas y el óxido nitros sintetasa, necesarias para una buena respuesta inmunológica. Sin embargo si la diabetes mellitus está bien controlada, las posibilidades de TB- MDR, son muy reducidas como único factor (30)

Un tercer factor de riesgo el consumo de tabaco. En ésta investigación se halló que la frecuencia de consumo de tabaco fue porcentualmente mayor en los casos que en los controles, aunque también sin disparidad estadística con $p=0.25$. Al igual que en las comorbilidades anteriores el OR puntual es mayor a 1, pero al establecer su intervalo de confianza, el límite superior indica riesgo y el límite inferior señala protección, por lo tanto en esta población el tabaco no representa riesgo.

Estudios realizados en otros países también coinciden con los hallazgos descritos en esta investigación. Entre los que destaca la publicación de Farías L, et al (7) quienes reportaron que no hubo asociación entre tabaquismo y TB MDR ($p=0.11$), de la mismas manera Lema N, et al (8), Gomes M, et al (9). En el ámbito nacional también se describieron resultados similares como el de Dávila D. quien reporto la falta de asociación con una $p>0.05$ (11).

Todas las investigaciones usadas como referentes describen que el consumo de tabaco no representa un factor de riesgo para la TB-MDR. A pesar que el

tabaquismo lesiona el parénquima y epitelio alveolar, afectando la pared alveolar y alterando el barrido del epitelio ciliar, lo cual facilita que el BK se adhiera en la superficie de la mucosa, potenciando la susceptibilidad para padecer TBC a partir de una TB latente. (35). El tabaquismo es un factor de riesgo para la tuberculosis pulmonar, mas no para la TB-MDR, donde en ésta ultima la fisiopatología se basa en la mutación o adquisición de resistencia a la rifampicina y isoniacida; mientras que en el primero la fisiopatología se basa en la adherencia y respuesta inmunológica.(25)

El último de los factores estudiados es el consumo de drogas ilegales en la cerca del 5% de los pacientes TB-MDR lo consumen y un poco más del 3% de pacientes sensibles también lo usan, sin embargo no se aprecian diferencias estadísticas, por lo tanto tampoco hay asociación entre las variables mencionadas.

También hay estudios previos que coinciden con los hallazgos en este trabajo como el de Fregona G, et al (6) que no halló relación ($p=0.91$), así mismo Lema N, et al (8) y Avalos A, (13). No se halló entre los antecedentes que señalen asociación alguna.

En las persona el uso de drogas ilícitas conlleva a trastornos como la paranoia, disminución del apetito, insomnio, alteraciones en la alimentación y reducción de la masa corporal, que influyen en la aparición de diversas infecciones incluyendo la TBC, sin embargo para la TB-MDR, no sería un factor de riesgo. (38)

Con los resultados del presente estudio, se confirma que para desarrollar la TB-MDR, se necesita no solo un factor, si no la conjunción dos o más factores, algunos con un mayor riesgo que otros, como el contacto con pacientes TB-MDR; fallas y abandono Del tratamiento de medicamentos de primea línea. Es decir la TB-MDR tiene un carácter multifactorial, (24, 25).

V. CONCLUSIONES.

V. CONCLUSIONES.

1. El sexo de los pacientes tuberculosos no se relaciona con la Tuberculosis multidrogorresistente.
2. La diabetes mellitus en los pacientes tuberculosos no se vincula con la Tuberculosis multidrogorresistente.
3. El tabaquismo de los pacientes tuberculosos no se asocia con la Tuberculosis multidrogorresistente.
4. El consumo de drogas ilícitas de los pacientes no se relaciona con la Tuberculosis multidrogorresistente

VI. RECOMENDACIONES.

VI. RECOMENDACIONES.

1. Ampliar la investigación al resto de Redes de Servicios de salud que conforman la Región Lambayeque de manera que se confirme el mismo comportamiento de las variables estudiadas.
2. Desarrollar investigaciones que permitan conocer si otros factores se asocian con el desarrollo de la multidrogorresistencia, para poder abordarlos y fortalecer las acciones preventivas
3. Difundir los resultados en los proveedores de los servicios de salud de la Red Chiclayo, con la finalidad de continuar con las acciones de intervención que abordan el tratamiento y control de la diabetes mellitus y disminuyendo el consumo de tabaco y drogas ilícitas, puesto que estas últimas afectan de manera directa la salud del paciente con tuberculosis sea o no multidrogorresistente.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis: datos y cifras. Washington. Nota descriptiva WHO. 2018. (Citado 12 de enero del 2018). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
2. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva. WHO Library Cataloguing. 2010.
3. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Revista peruana de Medicina Experimental y Salud Pública 2017; 34 (2): 23-28
4. Oficina de epidemiología. Sala Situacional de la Región Lambayeque. S.E. 01-2018. Chiclayo. Dirección Regional de salud de Lambayeque. 2018.
5. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
6. Fregona G, Cosme L, Moreira C, Bussular J, Dettoni V, Dalcolmo M, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. Rev Saude Pública. 2017;51:41.
7. Farías L; Mejía C; Osorio G; Pérez L; Preciado C. Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogorresistente en Colombia. Revista de Salud Pública; 2016; 18(6): 845-857
8. Lema N, Majigo M, Mbelele P, Abade A, Matee M. Risk factors associated with multidrug resistant tuberculosis among patients referred to Kibong'oto Infectious Disease Hospital in northern Tanzania. Tanzania Journal of Health Research 2016; 18(4):2-7
9. Gomes, M., Correia, A., Mendonça, D. Duarte, R. Risk Factors for Drug-Resistant Tuberculosis. Journal of Tuberculosis Research (Citado 2 de enero del 2017) 2014; 2:111-118. Disponible en. https://file.scirp.org/pdf/JTR_2014090313120167.pdf
10. Yogui F. Factores de Riesgo para desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional “Dos de Mayo”, de junio de 2015 a junio de 2016. Tesis de grado. Lima. Universidad Ricardo Palma. 2017 (Citado 2 de Enero del 2017). Disponible en:

http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/1038/1/Yogui%20Lib%C3%B3n%20Fernando_2017.pdf

11. Dávila D. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2014. Tesis de Grado. Lima. Universidad San Martín de Porres. 2016
12. Chávez P. Diabetes mellitus tipo 2 como factor asociado para desarrollar tuberculosis multidrogorresistente. Red de Servicios de Salud Trujillo 2009-2013. Tesis. Trujillo. Universidad Cesar Vallejo. 2015.
13. Avalos A, Imán F, Virú M, Cabrera J, Zárate A, Meza M, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. An Fac med. 2014;75(3):233-6
14. World Health Organization. Treatment of drug-resistant TB: Resources. Geneva. WHO Library. 2016. (Citado 3 de enero del 2018). Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf?ua=1>
15. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud: Tuberculosis. Washington OMS. 2012. (Citado 5 de enero del 2018). Disponible en: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>
16. World Health Organization Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis Genove WHO. 2011. (Citado 7 de enero de 2018). Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf
17. Cuevas B, Zenteno R. Tuberculosis drogorresistente: mecanismos moleculares y métodos diagnósticos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:621-8
18. Ministerio de Salud. Guía clínica para la atención integral de pacientes con tuberculosis fármaco-resistente. 2ª edición. San Salvador. Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. 2017.
19. Ministerio de Salud. Guía para el Equipo de Salud de Tuberculosis, Buenos Aires 2ª edición, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. 2014
20. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis. Washington. OPS. 2014

21. Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna Farreras Rozman. 17 th ed. En: Agustí A, Bayés De Luna A, editors. Diabetes Mellitus. España: Elseiver; 2012.
22. Pagana K, Pagana T. Laboratorio clínico interpretación y resultados. 5ª ed. México D.F. Manual Moderno. 2016
23. Southeastern National Tuberculosis Center. Tuberculosis fármacorresistente: Una guía práctica para la atención médica del paciente. California Department of Public Health. 2009
24. Viñuelas J, Vitoria M, Samper S. Métodos de diagnóstico rápido en Microbiología Clínica. Diagnóstico rápido de la tuberculosis. Detección de mecanismos de resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2017 (Citado 2 de enero del 2018); 35:520-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X17300678-S300>
25. Organización Mundial de la Salud. Género. Nota descriptiva N°403. Washington OMS. 2015. (Citado 4 de enero del 2018). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs403/es/>
26. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota descriptiva N°312 Washington. OMS. Septiembre de 2012.
27. Tripathy B, Chandalia H, Das A, Rao V. Rssdi: Textbook of Diabetes Mellitus 2a ed. USA Jaypee Brothers Medical Publisher. 2012.
28. Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna Farreras Rozman. 17 th ed. En: Agustí A, Bayés De Luna A, editors. Diabetes Mellitus. España: Elseiver; 2012. P. 1759 – 1791.
29. Asociación Latinoamericana de Diabetes Guías de Diabetes Mellitus. ALAD. 2013.
30. Giraldo Á, Conde R, Herrera H, Mugnier J, Torres C. Una expresión infrecuente de una asociación epidémica desbordada: Tuberculosis y diabetes. Rev méd Risaralda 2016 Jan; 22(1):64-67.
31. Organización Mundial de la Salud. Tabaco Nota descriptiva. Mayo de 2017. Washington. WHO. 2017.
32. Ministerio de Salud Pública. Manual Nacional de Abordaje del Tabaquismo en el Primer Nivel de Atención. Montevideo. Organización Panamericana de la Salud. 2013

33. Ministerio de Salud de la Nación. La Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos. Buenos Aires. Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. 2012
34. Dirección General de Epidemiología. Boletín epidemiológico N°2. Epidemiología del consumo de tabaco en Perú. Lima. MINSA-DGE. 2014
35. González M, Vivas L. Tuberculosis pulmonar y tabaquismo en la Atención Primaria de Salud. Rev Ciencias Méd. 2012 Oct; 16(5):35-43.
36. Centro de información y educación para la prevención del abuso de drogas. El problema de las drogas en el Perú 2015. Lima. CEDRO. 2015
37. Comisión Nacional para el desarrollo y vida sin drogas. Reporte estadístico sobre el consumo de drogas en el Perú y acciones en prevención y tratamiento. Lima. DEVIDA. 2015.
38. Rodríguez L. Factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogo resistente en Región La Libertad, Perú. Artículo de investigación. Trujillo. Universidad Nacional de Trujillo. 2014. Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/SCIENDO/article/download/492/469>
39. Portero G. DSM-5. Trastornos por consumo de sustancias. ¿Son problemáticos los nuevos cambios en el ámbito forense? Cuad Med Forense 2015;21(3-4):96-104, Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/cmfv21n3-4/02_original01.pdf
40. Argimón J, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4ª ed. Barcelona. Elsevier España. 2013
41. Hernández R, Fernández C, y Baptista P. Metodología de la Investigación. 6ª edición. México Distrito Federal: Mc Graw Hill; 2014
42. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Brasil 2013 Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
43. Colegio Médico del Perú. Código de ética y deontología. Lima. Colegio Médico del Perú; 2009

ANEXOS

ANEXO N° 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES NO TRANSMISIBLES ASOCIADAS A TUBERCULOSIS
MULTIDROGORRESISTENCIA RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO.

I. INFORMACIÓN GENERAL

HISTORIA CLINICA N°..... EDAD EN AÑOS.....

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

MULTIDROGORRESISTENCIA: ISONIACIDA + RIFAMPICINA

SI () NO ()

III. VARIABLE INDEPENDIENTE.

3.1. SEXO MASCULINO () FEMENINO ()

3.2. DIABETES MELLITUS

SI () CONTROLADO () NO CONTROLADO ()

NO ()

3.2. TABAQUISMO

SI () Actual () Pasado () Nunca ()

Numero de cigarros al día..... Cuantos años.....

NO ()

3.3. CONSUMO DE DROGAS ILEGALES

SI ()

Actual () Pasado () Nunca ()

MARIHUANA () COCAINA () PBC () INHALANTES ()

Otro:..... NO ()

Firma del Asesor

Firma del Autor

ANEXO N° 02

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIO DE CLASIFICACIÓN
Tuberculosis multidrogorresistente	Caso que presente de manera simultánea resistencia a la isoniacida como la rifampicina, tras la aplicación estudios de tipo convencional para determinar la resistencia la a la farmacoterapia tuberculosa.(4, 13)	Se obtendrá de la historia clínica de TB-MDR con su respectiva prueba de resistencia para INH y RIF	Cualitativa	Nominal	1. Tuberculosis multidrogorresistente 2. Tuberculosis drogo-sensible
Sexo	Caracteres biológicos fisiológicos y sexuales en el momento de nacer tanto hombres como mujeres. (6, 24)	Dato registrado en la historia clínica de TB-MDR	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Diabetes mellitus	alteraciones metabólicas de carácter crónico, ocasionado por niveles de glicemia elevados, concomitantemente también se acompaña de alteraciones en el metabolismo de grasas y proteínas, originadas por trastornos de déficit en la secreción de insulina, así como su acción hipoglucemiante o la combinación de los dos tipos de mecanismo.(25)	Dato registrado en la historia clínica de TB-MDR, corroborado por lo menos con un examen de laboratorio o indique tratamiento contra la diabetes	Cualitativa	Nominal	1. Con diabetes mellitus 2. Sin diabetes mellitus

Tabaquismo	Adicción crónica, que se acompaña de recaídas continuas. La nicotina representa el principio activo que desencadena esta adicción (30)	Se considera si por lo menos fuma un cigarro diario por seis meses como mínimo, menor cantidad diaria se considera no tabaquismo según la OMS	Cualitativa	Nominal	1. Tabaquismo 2. No tabaquismo
Consumo de drogas ilícitas	Sustancia que al introducirse en el cuerpo por cualquier vía, altera la función natural del sistema nervioso y que puede originar dependencia, física, psíquica o simultánea.	Se tomata en cuenta lo descrito en la Historia clínica de TB-MDR que incluye la heroína, pasta básica de cocaína, marihuana, según los criterios 6,7,8 DSM-V	Cualitativa	Nominal	1. Consume drogas ilícitas 2. No consume drogas ilícitas

ANEXO Nº 03

AUTORIZACIÓN DE LA RED DE SALUD CHICLAYO



GOBIERNO REGIONAL LAMBAYEQUE
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO

"AÑO DEL DIALOGO Y LA RECONCILIACION NACIONAL."

AUTORIZACION

Esta Gerencia a mi cargo ha estimado por conveniente AUTORIZAR a Daytton Cristian Fernandez Peña identificado con DNI 47783871 ; y a Job Joel Dávila Díaz con DNI 46933578, Estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Pedro Ruiz Gallo , para que puedan acceder a la Información de pacientes afectados con TBC, atendidos en los diferentes establecimientos de salud de nuestra jurisdicción, con la finalidad de realizar investigación para obtención de título profesional, por tal motivo usted debe brindar las facilidades para tal efecto.

Chiclayo 26 de enero del 2018.



WPCB/lrae
LAE/SS c.c. Archivo Gerencia Red Chiclayo

Archivo RRHH Red Chiclayo



GOBIERNO REGIONAL LAMBAYEQUE
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
RED SALUD
Walter Pablo Domínguez Becerra
GERENTE
CMP. 30437

"SALUD NUEVA ACTITUD"
DIRECCIÓN: Calle La Gloria Nº 127-143CHICLAYO
TELEF. 612767 - 612768