



**Universidad  
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER**

**Escuela de Posgrado**

**Tesis**

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS ASOCIADAS A  
CONDICIÓN DE EGRESO DE PERSONAS AFECTADAS CON  
TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE QUE RECIBIERON  
BEDAQUILINA DURANTE 2016-2020 EN LIMA-PERÚ”

Para optar el grado de académico de:

MAESTRO EN SALUD PÚBLICA

**Autor:** PEREA MORENO, SARA DE GUADALUPE

**Código ORCID:** 0000-0001-6376-0961

Lima – Perú

2022

Tesis

“Características clínico-epidemiológicas asociadas a condición de egreso de personas afectadas con tuberculosis multirresistente que recibieron bedaquilina durante 2016-2020 en Lima-Perú”

Línea de investigación

General: Salud, Enfermedad y Ambiente

Específico: Control y prevención de enfermedades infecciosas

Asesor

DR. BENITES CASTILLO, SANTIAGO MOISES

Código ORCID: 0000-0002-8511-7106

## **DEDICATORIA**

A mis adorados hijos. A Gabriel, quien, desde donde está, me enseñó a encontrar la resiliencia y a aprender a seguir en este camino sin su presencia física; a Vania, quien día a día me da la fortaleza para seguir cumpliendo nuestros sueños.

A mis padres, Fernando y Rocío, por su amor incondicional, por su apoyo continuo. Sé que desde donde estás, papá, estás orgulloso de mi.

## **AGRADECIMIENTO**

A Socios En Salud, por haberme brindado la oportunidad de participar en el estudio endTB y por compartir la misión de ayudar a los que más lo necesitan basados en la solidaridad, compromiso, humildad e integridad.

Al equipo de trabajo endTB y participantes del estudio, por sus enseñanzas y aprendizaje mutuo que me han fortalecido como profesional y como persona.

## INDICE GENERAL

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
INDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCCIÓN	xi
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	4
1.2.1. Problema general	4
1.2.2. Problemas específicos	4
1.3. Objetivos de la investigación	5
1.3.1. Objetivo general	5
1.3.2. Objetivos específicos	5
1.4. Justificación de la investigación	5
1.4.1. Justificación Teórica	5
1.4.2. Justificación Metodológica	7
1.4.3. Justificación Práctica	7
1.5. Limitaciones de la investigación	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. Antecedentes de la investigación	8
2.2. Bases teóricas	16
2.3. Formulación de la hipótesis	20
2.3.1. Hipótesis general	20
2.3.2. Hipótesis específicas	20
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	21

3.1. Método de investigación	21
3.2. Enfoque investigativo	21
3.3. Tipo de investigación	21
3.4. Diseño de la investigación	21
3.5. Población, muestra y muestreo	22
3.6. Variables y operacionalización	23
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	27
3.7.1. Técnica	27
3.8. Procesamiento y análisis de datos	27
3.9. Aspectos éticos	29
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	30
4.1. Resultados	30
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados	30
4.1.2. Prueba de hipótesis	37
4.1.3. Discusión de resultados	43
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	47
5.1. Conclusiones	47
5.2. Recomendaciones	48
REFERENCIAS	49
ANEXOS	58
Anexo 1. Matriz de Consistencia	59
Anexo 2: Aprobación del Comité de Ética	61
Anexo 3: Formato de consentimiento informado	62
Anexo 4: Carta de aprobación de la institución para la recolección y uso de los datos	63
Anexo 5: Informe del porcentaje del Turnitin. (Hasta el 20% de similitud y 4% de fuentes primarias)	64

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Matriz operacional de la variable 1	23
<b>Tabla 2.</b> Matriz operacional de la variable 2	26
<b>Tabla 3.</b> Características demográficas de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)	32
<b>Tabla 4.</b> Características clínicas de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)	33
<b>Tabla 5.</b> Condición de egreso de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)	36
<b>Tabla 6.</b> Características demográficas de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina, estratificados por condición de egreso en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)	37
<b>Tabla 7.</b> Características clínicas de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina, estratificados por condición de egreso en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)	38
<b>Tabla 8.</b> Factores de riesgo asociados independientemente a condición de egreso desfavorable, determinado por regresión logística multivariada	42

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo de la población del estudio	31
<b>Figura 2.</b> Proporción de fármacos elegidos para diseñar el régimen de tratamiento	35
<b>Figura 3.</b> Distribución de la condición de egreso categorizado según resultado del tratamiento	36
<b>Figura 4.</b> Forest plot para los factores asociados con la condición de egreso desfavorable	43



## RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud reporta que de 10 millones de personas que enferman con tuberculosis anualmente, casi medio millón de casos nuevos presentan resistencia a rifampicina; de los cuales, 78% resultan en multirresistencia constituyéndose en una preocupación a nivel global. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la condición de egreso de personas afectadas con tuberculosis multirresistente.

Estudio de cohorte retrospectivo en personas afectadas por tuberculosis multirresistente que recibieron un régimen de tratamiento que incluyó bedaquilina entre los años 2016 al 2020 en Lima, Perú y se evaluaron los potenciales factores asociados con la condición de egreso.

Se incluyeron en el estudio 255 pacientes. El 89% tuvo un resultado de tratamiento favorable. La edad mayor de 40 años, el sexo masculino, el índice de masa corporal menor a 18.5 y la coinfección por VIH se encontró como factores independientes asociados a la condición de egreso desfavorable.

Conclusión: En esta cohorte que incluyó población de riesgo (tratamientos previos, uso previo de drogas de segunda línea, alta drogoresistencia, población privada de su libertad, comorbilidades) se obtuvo una alta tasa de resultados favorables (89%), lo cual resalta la importancia de incorporar bedaquilina en los regímenes de tratamiento. La edad, el sexo masculino, el índice de masa corporal y el VIH fueron factores asociados independientemente a la condición de egreso desfavorable.

**Palabras clave:** tuberculosis, bedaquilina, factores asociados, condición de egreso, Perú.

## ABSTRACT

The World Health Organization reports that of 10 million people who get sick with tuberculosis annually, almost half a million new cases have resistance to rifampicin; of which, 78% resulting in multi-resistance, becoming a global concern. The aim of this study was to determine the association between the clinical-epidemiological characteristics and treatment outcomes of people affected by multidrug-resistant tuberculosis.

This was a retrospective cohort study in people affected by multidrug-resistant tuberculosis who received a treatment regimen that included bedaquiline between the years 2016 and 2020 in Lima, Peru and the potential factors associated with treatment outcomes were evaluated.

Two hundred and fifty-five patients were included in the study. Eighty nine percent had successful treatment outcome. Age over 40 years, male gender, body mass index less than 18.5 and HIV coinfection were found to be independent factors associated with unsuccessful outcome.

In this cohort, that included risk population (prior TB, previous use of second-line drugs, high drug resistance, people in prison, comorbidities), a high rate of favorable outcomes was obtained (89%), which highlights the importance of incorporating bedaquiline in treatment regimens.

Age, male gender, body mass index and HIV were independent associated factors for unfavorable treatment outcomes.

**Keywords:** tuberculosis, bedaquiline, associated factors, treatment outcome, Peru.

## INTRODUCCIÓN

El presente estudio tuvo como propósito determinar la asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la condición de egreso de personas afectadas con tuberculosis multirresistente que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina, para lo cual se ha considerado el siguiente contenido:

Capítulo I, describe el planteamiento del problema, definiendo el problema general y específicos, los objetivos y la justificación del porqué se consideró relevante el realizar esta investigación.

Capítulo II, aborda el marco teórico, comprendido por los antecedentes de la investigación y la base teórica que brindan sustento al estudio, incluyendo la formulación de las hipótesis.

Capítulo III, comprende la parte metodológica en la que se señala el tipo, enfoque y diseño de la investigación, la población y muestra considerados, la operacionalización de las variables y se describe el procesamiento y análisis de los datos.

Capítulo IV, detalla los resultados encontrados presentando hallazgos del análisis descriptivo e inferencial y la discusión de los mismos.

Capítulo V, presenta las conclusiones y recomendaciones de la investigación.

## **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1. Planteamiento del problema**

La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública que se encuentra como la decimotercera causa de fallecimiento en todo el mundo, y es ocasionada por el agente infeccioso *Mycobacterium tuberculosis*. Para el 2020, 10 millones de personas aproximadamente se reportaron afectadas por TB a nivel mundial y fallecieron 1,5 millones a causa de la TB, cifra que disminuye lentamente debido a la aparición de drogoresistencia o alguna condición comórbida como la diabetes mellitus y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que han sido asociadas a resultados de tratamiento desfavorables (1,2,3). La TB multirresistente (TB-MDR) es causada por bacilos tuberculosos resistentes a rifampicina e isoniacida, mientras que la TB extremadamente resistente (TB-XDR) se refiere a la presencia de bacilos MDR que presentan además resistencia a fluoroquinolonas (FQ) y aminoglucósidos (4,5). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que de 10 millones de personas que enferman con TB anualmente, 1,9 millones de los casos nuevos se atribuyen a desnutrición (1) y casi medio millón de casos nuevos de TB presentan resistencia a rifampicina (RR); de los cuales, 78% resultan en TB-MDR constituyéndose en una preocupación a nivel global. Datos recientes sobre resultados de éxito al tratamiento estándar en diversos países indican tasas no tan

prometedoras con 56% para TB-MDR/RR y 39% para TB-XDR (6).

El Informe Regional 2020 de Tuberculosis en Las Américas reportó que, para el 2019, el Perú se ubicó en el segundo lugar de países con mayor carga de TB con 13,4% del total de casos, en el primer lugar de los países que presentan la mayor cifra de casos estimados de TB-RR/MDR con 28% y con la mayor cifra de casos notificados de TB-XDR con 64,4% (7). En el Perú se ha reportado una tasa de éxito del 56% en TB-MDR y 52,9% en TB-XDR en los pacientes que iniciaron tratamiento en el año 2018 (8) y, aunque muestra resultados satisfactorios muy por encima de lo reportado globalmente, aún es necesario mejorar el desempeño de los esquemas de tratamiento con el fin de disminuir rigurosamente este problema en nuestro país.

Los Estados miembros de las Naciones Unidas adoptaron la Estrategia *EndTB* y los Objetivos de Desarrollo Sostenible (Objetivo 3) para detener la epidemia de TB. Sin embargo, las tasas de incidencia y muertes globales producidas por TB no disminuyen al ritmo de alcanzar los hitos propuestos para el año 2020 (9).

Para ayudar a esta situación se han tomado diversas medidas que incluyen el desarrollo y utilización de mejores y más oportunos métodos diagnósticos, así como la introducción de nuevos fármacos antituberculosos, los cuales deberán ser usados bajo respaldado en la evidencia disponible y en modelos de atención centrados en el paciente. En ese sentido, recientemente dos nuevos fármacos han sido aprobados y muestran una esperanza de mayor éxito en el tratamiento de las personas afectadas con TB-MDR. Entre ellos se encuentra la bedaquilina, el cual es el primer fármaco nuevo anti-TB desarrollado en los últimos 50 años y ha sido aprobado por las entidades regulatorias respectivas, basados en su eficacia y seguridad, ofreciendo una mejor

posibilidad de diseñar regímenes de tratamiento probablemente más efectivos y menos tóxicos (10, 11). En el año 2013, la OMS indicó que es posible agregar este fármaco a un régimen para pacientes adultos con TB-MDR siguiendo recomendaciones y en un contexto observacional (12). Posteriormente, en el año 2019, la OMS emitió cambios importantes en las guías de TB-MDR, brindando la recomendación de añadir bedaquilina como medicamento principal en regímenes terapéuticos de larga duración (13).

Bedaquilina es usado en algunos países con ciertas restricciones de disponibilidad, debido al costo y aún la falta de mayor evidencia sobre su seguridad terapéutica. Algunas cohortes de tratamiento con esquemas que contienen bedaquilina sugieren que este fármaco puede ser eficaz (14) y seguro, sin embargo, algunos resultados son menos favorables en pacientes con cavitaciones pulmonares (15). Por lo tanto, se requiere generar mayor evidencia incluyendo los posibles factores relacionados; en especial si se espera mejorar el acceso a este fármaco a nivel programático (11).

Se ha encontrado que el desempeño de esquemas de tratamiento que incluyen a bedaquilina puede ser afectado por la extensión de la enfermedad pulmonar en casos con historia previa de TB. Asimismo, dado que el bajo índice de masa corporal, una baciloscopía de esputo positiva y la presencia de TB-MDR han sido asociados a mayor presencia de cavidades, estas variables podrían constituirse como factores asociados al éxito de tratamiento (16).

De acuerdo a lo detallado anteriormente, el presente trabajo evaluó si la presencia de ciertas características pudiera estar asociadas con resultados desfavorables al tratamiento de TB. Con ello, se espera contribuir con evidencia respecto al desempeño de los esquemas terapéuticos que

incluyan una de las nuevas drogas propuestas para la eliminación de la TB en el Perú y, asimismo, se apoyen decisiones en favor de la mejora de la salud pública del país y del Mundo.

## **1.2. Formulación del problema**

### **1.2.1. Problema general**

¿Cuál será la asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú?

### **1.2.2. Problemas específicos**

¿Cuál será la asociación entre índice de masa corporal y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú?

¿Cuál será la asociación entre infección por VIH y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú?

¿Cuál será la asociación entre enfermedad extensa y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú?

### **1.3. Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar la asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

Identificar la asociación entre índice de masa corporal y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

Identificar la asociación entre infección por VIH y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

Identificar la asociación entre enfermedad extensa y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

### **1.4. Justificación de la investigación**

#### **1.4.1. Justificación Teórica**

La OMS ha puesto en marcha la Estrategia End-TB, con la cual busca alcanzar la meta 3.3 del Objetivo de Desarrollo Sostenible planteados por las Naciones Unidas la cual espera que se



garantice una vida saludable, así como fomentar el bienestar para todos. Dicha estrategia tiene como objetivo poner fin y erradicar a la epidemia mundial de TB, cuyas metas para el año 2035 son disminuir la mortalidad por TB al 95% y reducir la incidencia de TB al 90%. Esta estrategia presenta 3 pilares: 1) Cuidado y prevención de TB centrada en el paciente, 2) Políticas audaces y sistemas de soporte, 3) Intensificar la innovación e investigación (17).

En el Perú, mediante la Ley de Prevención y Control de la TB en el Perú (Ley N° 30287) y el Reglamento de la Ley N° 30287, la lucha contra la TB se declaró como interés nacional (18) y posteriormente ha colocado a la TB dentro de las prioridades de investigación en el área de salud, bajo Resolución Ministerial 591-2018, aprobando las Prioridades Nacionales de Investigación en Tuberculosis en Perú 2018-2021 (19).

El uso de bedaquilina para tratar la TB-XDR y TB-MDR con resistencia ampliada a medicamentos inyectables de segunda línea o a fluoroquinolonas, se justifica mediante un Informe Técnico emitido por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), el cual entre sus conclusiones establece que corresponde a la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis (DPCTB) informar respecto a la implementación de la farmacovigilancia intensiva para bedaquilina (20). Nuestros esfuerzos de investigación deben estar alineados con las intenciones de la DPCTB, generando evidencia científica sobre el uso de nuevos fármacos, como la bedaquilina, y los resultados de tratamiento en las diferentes cohortes que tienen acceso a este fármaco.

En el marco de lo anteriormente expuesto, esta investigación contribuye aportando conocimiento relevante sobre características relacionadas con la condición de egreso luego del

tratamiento de TB-MDR al haber incluido un fármaco nuevo en el esquema de tratamiento.

#### **1.4.2. Justificación Metodológica**

La presente investigación se efectuó con el análisis de datos secundarios. Estos datos se obtuvieron de una base de datos principal, con la correspondiente selección de variables a criterio del investigador, las cuales permitieron el alcance de los objetivos del estudio.

#### **1.4.3. Justificación Práctica**

Esta investigación se ejecutó para generar conocimiento y evidencia sobre el uso de un fármaco nuevo incluido en los esquemas de tratamiento para TB-MDR. Actualmente existe una limitada evidencia sobre el uso de este fármaco en el Perú y la intención es mostrar resultados sobre el desempeño de este tratamiento, lo que permitirá a futuro tomar adecuadas decisiones en beneficio de las personas afectadas por TB-MDR principalmente y, consecuentemente, contribuir con la mejora de la salud pública en el Perú y el Mundo.

#### **1.5. Limitaciones de la investigación**

Una limitación que se encontró fue la ausencia de datos en ciertas variables estudiadas de los sujetos de investigación.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes de la investigación**

#### **Internacionales**

Soeroto, et al. (21) en el 2021 realizaron un estudio cuyo objetivo fue “evaluar los factores que afectan el éxito del tratamiento de la TB-MDR en pacientes con un régimen de tratamiento prolongado en Java Occidental, Indonesia”. Este fue un estudio retrospectivo de sujetos con TB-MDR que recibieron un régimen prolongado en el Hospital General Hasan Sadikin entre 2015 a 2017. Los potenciales factores de riesgo asociados al resultado del tratamiento los analizaron mediante regresión logística multivariada. Enrolaron un total de 492 pacientes, y reportaron que 50% de los pacientes tuvieron un resultado exitoso de tratamiento, indicando como factores independientes asociados con un mayor éxito de tratamiento: edad  $\leq 45$  años, sexo masculino, IMC normal, sin tratamiento previo para TB, conversión de cultivo  $\leq 2$  meses, baciloscopía de esputo  $\leq +1$ . Presencia de lesión cavitaria, enfermedad renal crónica e infección por VIH fueron identificados como factores de riesgo independientes para un resultado desfavorable. Concluyen que la edad, sexo, IMC, historial de tratamiento de TB, tiempo de conversión del cultivo, baciloscopía, infección por VIH, nefropatía crónica y lesión cavitaria pueden utilizarse como predictores de resultado al régimen de tratamiento de la TB-MDR (21).

Zhang, et al. (22) en su estudio ejecutado en el 2021, tuvieron como objetivo “evaluar los resultados de tratamiento de la TB-MDR y XDR e identificar los posibles factores de riesgo asociados con malos resultados del tratamiento”. Incluyeron 262 pacientes con TB-MDR y XDR que recibieron diagnóstico y tratamiento en nueve hospitales de referencia durante el año 2016 en Zhejiang, China de los cuales recolectaron información del tratamiento e información clínica de cada paciente. Encontraron que, entre los 262 pacientes, la tasa de éxito de tratamiento fue 55.34% (n=145), 62 (23.66%) fracasaron, 27 (10.31%) fallecieron, 16 (6.11%) abandonaron y 12 (4.58%) fueron trasladados. El 6.37% (18) de los pacientes tenían TB-XDR. Encontraron que el fracaso fue significativamente mayor entre pacientes con TB-XDR al 50% que entre los pacientes con no TB-XDR al 21.72% (p=0.006). Los resultados de fracaso se asociaron con un peso basal inferior a 50 kg, edad > 60 años, presencia de cavidades e irregularidad en el tratamiento. Concluyen que, los resultados del tratamiento para TB-MDR y XDR fueron favorables, pero aún no ideales. El bajo peso (<50 kg), vejez (>60 años), síntomas graves de TB incluida la enfermedad cavitaria, hemoptisis y el tratamiento irregular, fueron factores pronósticos independientes para los resultados de fracaso en los casos con TB-MDR y XDR(22).

Koo, et al. (16) en el 2020 realizaron un estudio cuyo objetivo era “describir las características de los sujetos e identificar factores de riesgo de fracaso al tratamiento y cumplimiento deficiente con el propósito de predecir grupos de riesgo para mejorar los resultados del tratamiento”. Su estudio transversal multicéntrico en pacientes con tuberculosis utilizó el fracaso terapéutico durante 2015-2017 como resultado. Un número similar de sujetos con tratamiento exitoso durante el mismo periodo del estudio, fueron aleatoriamente seleccionados y las características de ambos grupos fueron comparadas. Adicionalmente, los datos demográficos, microbiológicos, radiográficos y clínicos fueron recopilados retrospectivamente. 52 pacientes con fracaso al

tratamiento fueron enrolados, entre los cuales 27 (51.9%) mantuvieron baciloscopía positiva y 26 (50%) presentaron cavidades. En un análisis multivariable, la presencia de cavidades fue identificada como factor de riesgo para fracaso al tratamiento (OR = 4.78, 95% CI: 1.72-13.23). Así también, la presencia de baciloscopía positiva (OR = 6.73, 95% CI: 2.17-20.90) fue asociada a la presencia de cavidades. La conclusión del trabajo mostró que, para reducir el fracaso al tratamiento, es importante evaluar resultados de baciloscopía, presencia de cavidades, antecedentes de tuberculosis previa (16).

Van, et al. (23) realizaron un estudio en el 2020 cuyo objetivo era “describir las características demográficas e identificar factores de riesgo para resultados de tratamiento desfavorables entre pacientes con TB-MDR”. Realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 2266 pacientes que iniciaron un tratamiento para TB-MDR entre 2011 a 2015 pero tuvieron disponibles 2240 resultados de pacientes. Los datos fueron colectados a partir de las tarjetas de tratamiento estandarizadas y registros electrónicos. Por su parte, sólo tuvieron disponibles los datos de IMC en 1815 casos, de los cuales el 57,8% se clasificó como bajo peso y el 25,1% muy bajo peso. Encontraron como factores de riesgo independiente para resultados desfavorables a la coinfección VIH (OR: 2.94, 95% CI: 2.07-4.16,  $p < 0.001$ ) la historia de tratamiento de TB-MDR (OR: 5.53, 95% CI: 2.85-10.72,  $p < 0.001$ ), baciloscopía positiva de 2+ y 3+ (OR: 2.06, 95%CI: 1.49-2.87,  $p < 0.001$ ) e IMC (OR: 0.83 por cada aumento de 1 kg/m<sup>2</sup> para pacientes con IMC < 21, 95% CI: 0.79-0.87,  $p < 0.001$ ). Concluyeron que los pacientes con VIH, alto grado de baciloscopía (2+ y 3+), que presentaron desnutrición o antecedentes de tratamiento previo para TB-MDR tuvieron un alto riesgo de presentar un resultado de tratamiento desfavorable (23).

Gao, et al. (24) llevaron a cabo en el 2020 un estudio cuyo objetivo fue “describir su experiencia

clínica inicial para el tratamiento con bedaquilina en una cohorte de pacientes con TB-MDR y XDR”. Este fue un estudio observacional, multicéntrico a etiqueta abierta en China, enrolando pacientes que recibieron bedaquilina por 24 semanas entre febrero 2018 y diciembre 2018 con una visita de seguimiento final en noviembre 2019. Finalmente, sólo incluyeron 177 pacientes que completaron 24 semanas de tratamiento, encontrando resultados favorables al tratamiento en 151 (83.5%) pacientes y resultados desfavorables en 26 pacientes: muerte en 3 (1.7%) y 23 (13%) no ubicados en la semana 24, de los cuales 11 (6.2%) mantuvieron cultivos positivos y en 12 (6.8%) no observaron la conversión de cultivos consecutivos. El análisis multivariado mostró que los pacientes con bajo IMC (aOR: 7.35, 95% CI: 2.65-20.40) presentaban un riesgo significativamente alto de resultados desfavorables. Concluyeron que incluir bedaquilina en esquemas de tratamiento para TB-MDR y XDR en China fue seguro y fue asociada significativamente con una alta tasa de conversión del cultivo (24).

Kang, et al. (25) en el 2020 realizaron un estudio en el cual su objetivo fue “evaluar los resultados intermedios del tratamiento en pacientes con TB-MDR en Corea del Sur y comparar la eficacia del tratamiento entre bedaquilina y delamanid”. Incluyeron 282 pacientes con TB-MDR que fueron tratados con bedaquilina (107 pacientes), delamanid (108 pacientes) y ambos (67 pacientes) entre el año 2016 a 2018 que fueron evaluados retrospectivamente. Se analizaron tasas de conversión de cultivo, resultados del tratamiento intermedio a los 12 meses y predictores de resultados desfavorables. Encontraron como edad media de los pacientes 49.3 años y el 69.9% fueron de sexo masculino. Tres pacientes fueron seropositivos a VIH y 151 (53.5%) resistentes a quinolonas. Las tasas de conversión de cultivo a los 2 y 6 meses fueron 57.4% (81/141) y 89.4% (126/141) respectivamente; y mostró una evolución favorable a los 12 meses en el 84.8% de los pacientes (239/282). Las diferencias en la tasa de conversión de cultivo

o los resultados del tratamiento intermedio no fueron estadísticamente significativos entre los patrones de prueba de sensibilidad a los fármacos. El análisis multivariable indicó que la edad > 60 años y el IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup> eran factores de riesgo significativos para resultados desfavorables a los 12 meses. Concluyeron que el tratamiento para TB adicionando nuevos fármacos ya sean solos o en combinación logró resultados intermedios de tratamiento satisfactorios y demostró seguridad y tolerabilidad en los pacientes con TB-MDR altamente resistente (25).

Mbuagbaw, et al. (15) ejecutaron un estudio en el 2019 con el objetivo de “describir los resultados de un análisis de cinco cohortes de pacientes con tuberculosis MDR tratados con bedaquilina”. Para el meta-análisis de pacientes individuales, incluyeron aquellos con los siguientes criterios: participantes que recibieron un diagnóstico de TB-MDR y fueron tratados con bedaquilina durante 6 meses o más, como parte de un régimen anti-TB. Modificaron las variables categóricas para que coincidieran con el formato más utilizado y así garantizar la coherencia entre los estudios. Incluyeron 537 participantes en el análisis de los cuales 253 (73.9%) presentaron cavidades, 443 tuvieron un resultado de tratamiento documentado: 60.1% curados, 11.7% fallecidos, 5.1% fracasos y 14.8% abandonos. La conversión de cultivo a los 6 meses fue menos probable en pacientes con perfil de resistencia severo (aOR 0.57, 95% CI: 0.43–0.76; p<0.001) y con cavidades (aOR 0.30, 95% 0.13–0.70; p = 0.004). El éxito de tratamiento fue menos probable en pacientes con cavidades (aOR 0.38, 95% CI 0.21–0.68; p = 0.001). La presencia de cavidades se asoció con fallecimiento (aOR 5.31, 95% 1.25–22.52; p = 0.023). En conclusión, sugieren que la bedaquilina es eficaz y seguro cuando se agrega a los esquemas estándar, sin embargo, en pacientes con cavidades y perfil de resistencia severo se encontraron resultados desfavorables (15).

Jaber, et al. (26) en el 2019 se plantearon como objetivo de estudio “evaluar los factores de riesgo asociados con TB-MDR y explorar el pobre manejo de TB en Yemen”. Realizaron un estudio observacional prospectivo en cuatro centros de TB en Yemen y entre 2014-2016 enrolaron 135 pacientes con TB-MDR, excluyendo sólo a 20 de ellos. Reportaron resultados de tratamiento para 115 pacientes los que finalmente fueron aquellos que incluyeron en su estudio. De los 115 pacientes 77.4% tuvieron un resultado favorable. Gracias a la regresión logística multivariada concluyeron que el peso inicial menor o igual a 40 Kg [ $p= 0,016$ ; odds ratio ajustada (AOR) = 25.09], cavidades pulmonares basales ( $p= 0.004$ ; AOR = 15.32) y cultivo positivo al final de la fase intensiva ( $p= 0.009$ ; AOR = 8.83) estuvieron asociados significativamente con resultados desfavorables al tratamiento en pacientes con TB-MDR (26).

Bhering, et al. (27) en su estudio del 2019 se plantearon el objetivo de “identificar los factores asociados con tratamiento desfavorable en pacientes con TB-MDR/XDR en Río de Janeiro”. Este fue un estudio de cohorte observacional retrospectivo basado en datos secundarios. La cohorte se extrajo de un sistema de información electrónico de Brasil, que utilizan para la notificación y seguimiento de casos de TB. Incluyeron 2269 casos, encontrando que la presencia de cavidades en 80.9% de los casos ( $p =0.024$ ) o enfermedad bilateral en 75.3% de los casos ( $p=0.003$ ), mostró diferencias estadísticamente significativas. El resultado desfavorable fue más probable en pacientes con enfermedad bilateral (OR: 1.97, 95% CI: 1.60-2.42,  $p < 0.001$ ) y cavitaria (OR: 1.62, 95% CI: 1.30-2.02,  $p < 0.001$ ) y con un historial previo de TB (OR: 3.18, 95% CI: 2.59-3.90,  $p < 0.001$ ). Al análisis multivariado, la enfermedad bilateral (aOR 2.2, 95% 1.70–2.91;  $p < 0.001$ ) y la historia previa de TB (aOR 2.35, 95% 1.79–3.09;  $p < 0.001$ ) tuvieron casi el doble de probabilidad de un resultado desfavorable, mientras que la TB-XDR (aOR 4.71, 95% 2.67–8.33;  $p < 0.001$ ) tuvo 4.7 veces más probabilidades que la TB-MDR. Concluyeron



que los resultados desfavorables en Río de Janeiro en 2000-2016 se asociaron a gravedad y extensión de la enfermedad, y que la TB-XDR se asoció fuertemente con el resultado desfavorable del tratamiento (27).

Parmar, et al. (28) en su investigación del 2018, se plantearon como objetivo “evaluar resultados microbiológicos y del tratamiento con los factores de riesgo para resultados desfavorables entre pacientes con TB-MDR”. Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, extrajeron los datos clínicos y microbiológicos de los registros de Manejo Programático de TB-MDR en India. De 3712 pacientes, solo encontraron resultados de tratamiento disponibles en 2264 y de estos últimos, sólo 781 (34.5%) presentaron resultados favorables de tratamiento. 1957 (52.7%) presentaron malnutrición con IMC basal  $<18$  y presencia de cavidades en 1698 (45.7%). Los pacientes con IMC  $<18$  (HR 0.73,  $p<0.001$ ) y con presencia de cavidades (HR 0.84,  $p<0.001$ ) mostraron una conversión de cultivo significativamente menor. Un IMC  $<18$  (OR 1.64,  $p<0.001$ ) se mostró como un factor significativamente asociado con resultados de tratamiento desfavorables. Por su parte, la presencia de cavidades (aOR 1.41,  $p=0.02$ ) se mostró como un factor asociado significativamente con fallecimiento. Concluyeron que para mejorar los resultados de tratamiento es necesario un enfoque sistemático de múltiple abordaje de los factores indicados (28).

Borisov, et al. (29) ejecutaron en el 2017 un estudio cuyo objetivo era “evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de los esquemas que incluyen bedaquilina”. Este estudio observacional retrospectivo fue realizado en 25 sedes distribuidas en 15 países e incluyó casos con TB-MDR y XDR tratados bajo condiciones programáticas con algún esquema que incluyó bedaquilina entre enero 2008 a agosto 2016. Analizaron 428 casos que recibieron bedaquilina por 168 (86-

180) días, encontrando que el tiempo medio de conversión de baciloscopía fue de 34 (30-60) días y de cultivo, 60 (33-90) días. De los 247 casos TB-MDR, el 62.4% se curó, el 13.4% falleció y el 7.7% fracasó; con una tasa de abandono del 7.3%. Concluyeron que, los esquemas de tratamiento que incluyen bedaquilina ayudan a incrementar el éxito del tratamiento en condiciones programáticas (29).

Pym, et al. (30) en el estudio que realizaron en el 2016 tuvo por objetivo “evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de bedaquilina en combinación con un régimen de base para el tratamiento de una cohorte más amplia de pacientes con TB drogo-resistente, incluyendo pre-XDR y XDR”. Realizaron un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo, reclutaron pacientes en 11 países. Los pacientes recién diagnosticados o tratados previamente con TB-MDR o TB-XDR recibieron bedaquilina durante 24 semanas añadido a un régimen base de medicamentos anti-TB de acuerdo a las guías de tratamiento de los Programas Nacionales de TB. Se incluyeron 233 pacientes, de los cuales el 63.5% tenía TB-MDR, el 18.9% pre-XDR y el 16.3% XDR. El 87.1% había tomado medicamentos de segunda línea antes del enrolamiento. Fallecieron 16 (6.9%) pacientes, 20 (8.6%) discontinuaron el tratamiento antes de la semana 24, frecuentemente debido a eventos adversos. En la población de eficacia (n=205), la conversión del cultivo fue del 72.2% a las 120 semanas y del 73.1%, 70.5% y 62.2% en pacientes con TB-MDR, pre-XDR y XDR, respectivamente. Concluyen que, añadir bedaquilina a un régimen base fue bien tolerado conduciendo a buenos resultados en dicha cohorte de pacientes con TB-MDR (30).

## **Nacionales**

Del Río-Mendoza, et al. (31) en el 2018 ejecutaron un estudio retrospectivo de casos y controles; el cual tuvo como objetivo “determinar los factores de riesgo que influyen en el fracaso al tratamiento individualizado de TB-MDR en Ica”. Incluyeron una muestra de 19 casos con fracaso al tratamiento de TB y 38 controles que recibieron tratamiento entre 2000-2014; en quienes revisaron documentación de historias clínicas y tarjetas de control de tratamiento. Encontraron como factores de riesgo asociados al fracaso el presentar un IMC basal  $<18.5$  (OR=7.61,  $p=0.023$ ), la presencia de cavidades pulmonares (OR= 27.95,  $p=0.005$ ), resistencia a  $\geq 5$  drogas antiTB (OR=6.67,  $p=0.027$ ), hemoptisis en el transcurso del tratamiento (OR=19.89,  $p=0.001$ ). Ellos concluyen que, quienes muestran mayor riesgo de fracaso son los que presentan características como resistencia a  $\geq 5$  drogas antiTB, IMC  $<18.5$ , presencia de hemoptisis y presencia de cavernas (31).

## **2.2. Bases teóricas**

### **Situación de la tuberculosis en América y el mundo**

La tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible que aún continúa comportándose como un problema de salud global, ubicándose como la decimotercera causa de fallecimiento a nivel mundial (1). La TB multirresistente (TB-MDR) es causada por bacilos tuberculosos resistentes a rifampicina e isoniazida los cuales son considerados como fármacos potentes, mientras que la TB extremadamente resistente (XDR) se refiere a la presencia de bacilos MDR que presentan, además, resistencia a fluoroquinolonas (FQ) y aminoglucósidos (amikacina, kanamicina) y/o capreomicina (4,5) según la definición de TB-XDR previa a la implementada por la OMS a partir de enero 2021. En el 2019, cerca de 10 millones de personas adquirieron TB en el mundo y 1.5 millones fallecieron debido a esta enfermedad. Asimismo, se estimó el reporte de 465 mil

casos de personas que presentaron TB-MDR/RR con 182 mil fallecidos. La tasa de incidencia de TB a nivel mundial es variante entre las diversas regiones, sin embargo, la mayoría de casos se reportaron en las regiones de Asia Sudoriental (44%), África (25%) y el Pacífico Occidental (18%), y un menor porcentaje en Las Américas (2.9%). En la región de Las Américas, la mayoría de países presenta una baja incidencia de TB (< 10 casos por 100000 habitantes por año), la tasa de incidencia de TB para el caso del Perú es de 100-199 casos por 100000 habitantes por año (9).

### **Situación de la tuberculosis en el Perú**

En el Perú, la tuberculosis se encuentra situada dentro de las quince principales causas de fallecimiento en ambos sexos, ubicándose en el decimotercer lugar (32). A nivel de Las Américas en el año 2019, Perú se ubicó en el primer lugar entre los países con mayor cantidad de casos de TB-XDR notificando 89 casos (64.4%) y de TB-RR/MDR, con 3100 casos (28%) aunque alcanzó un porcentaje de 61.9% de éxito del tratamiento en casos TB-RR/MDR (7). Así mismo, la OMS estimó que en el Perú aproximadamente 39,000 personas enfermaron de TB en el 2019 y 2900 personas fallecieron a causa de TB (9).

### **Esquema de tratamiento individualizado para casos de tuberculosis XDR e inclusión de nuevas drogas**

El Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos (CNER) es responsable de la elaboración de estos esquemas de tratamiento y son prescritos de acuerdo al resultado de la prueba de susceptibilidad de la persona afectada y a su historial clínico. Para el diseño del régimen considera los siguientes fármacos: bedaquilina/delamanid, linezolid, clofazimina como núcleo básico oral (33), acorde a las recomendaciones de la OMS (34, 35), añadiendo una

fluoroquinolona, aminoglucósido u otros fármacos a los cuales la persona afectada sea susceptible. El tratamiento antituberculoso tendrá una duración de entre 18 a 24 meses y sustentada por la conversión bacteriológica del cultivo (33).

### **Evaluación del tratamiento en las personas afectadas por TB MDR (RR) y XDR.**

El tratamiento para la TB, TB-MDR y TB-XDR se basa en el monitoreo de la conversión bacteriológica mediante baciloscopia y cultivo mensual; así como la evaluación radiológica del estado del pulmón (es) afectado(s) por la enfermedad (13,35).

La baciloscopia consiste en un examen de microscopía para detectar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el esputo. El resultado indica la presencia de carga bacilar: negativo (-), 1 a 9 BAAR, positivo +, positivo ++, positivo +++ (36,37). Este resultado se confirma con el cultivo mediante el cual se evalúa si los bacilos potencialmente encontrados por la microscopía se encuentran muertos por el tratamiento o permanecen vivos. En caso existan bacilos vivos, la obtención del aislamiento será útil para la posterior determinación de susceptibilidad a fármacos. El cultivo puede mostrar los siguientes resultados: negativo (-), colonias, positivo +, positivo ++, positivo +++ (37,38).

La presencia de bacilos resistentes a fármacos puede ser detectada mediante el uso de del *gold* estándar denominado prueba de susceptibilidad (39); cuyos resultados serán cruciales para identificar el régimen de tratamiento específico para TB RR, MDR o XDR) (9). Cabe recalcar que, para este estudio, se considera la definición previa de TB-XDR, la cual se refiere a presencia de bacilos MDR más resistencia a FQ y aminoglucósidos; ya que a partir de enero 2021 la OMS implementó nuevas definiciones para TB pre-XDR y XDR descritas en el Reporte de reunión de expertos de la OMS (40) y en el informe mundial de TB 2021 (41).

El hallazgo de un infiltrado multinodular en la radiografía de tórax es característico de TB activa,

observándose calcificación de los ganglios hiliares y las cavidades (42, 43).

Los resultados microbiológicos y radiológicos deben ser evaluados por el médico tratante con lo cual determinará finalmente el diagnóstico y establecerá la terapia específica. El seguimiento de la respuesta al tratamiento se realiza en la Unidad Especializada en Tuberculosis (UNET), en la cual la persona afectada por tuberculosis es evaluada periódicamente mediante la indicación de exámenes auxiliares, baciloscopías, cultivos, y el seguimiento a su evolución clínica y radiológica (33).

### **Condición de egreso del tratamiento**

En concordancia con lo estipulado en la Norma técnica de salud para atención integral de personas afectadas por tuberculosis (37) y en su modificatoria (33), el CNER es la entidad responsable que determinará la condición de egreso de la persona afectada con TB-XDR o usando bedaquilina en su tratamiento. Asimismo, toma en consideración las Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis (44) de la OMS, en el cual se describe la determinación de esta condición de egreso tal como se detalla a continuación. Un resultado o condición de egreso favorable es considerado como:

**Curado:** Tratamiento concluido con resultados de diez cultivos negativos mensuales consecutivos provenientes de los últimos 12 meses del tratamiento.

**Tratamiento completo:** El tratamiento programado ha sido concluido, que no indica fracaso, sin cumplir criterio de curado.

En un resultado desfavorable se considera lo siguiente:

**Fracaso:** No evidencia de conversión bacteriológica de cultivo al sexto mes o, por el contrario, se produce reversión bacteriológica luego del mes seis de tratamiento.

**Fallecido:** Fallecimiento, sin importar motivo, durante el transcurso del tratamiento.

**Abandono:** Persona que ha dejado de tomar el tratamiento por 30 o más días consecutivos, incluyendo a quienes recibieron el tratamiento por menos de 30 días.

**No evaluado:** Incluye los casos que fueron transferidos a otros establecimientos de salud y cuya condición de egreso es desconocida.

## **2.3. Formulación de la hipótesis**

### **2.3.1. Hipótesis general**

Existe una asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

### **2.3.2. Hipótesis específicas**

Existe una asociación entre índice de masa corporal y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

Existe una asociación entre infección por VIH y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

Existe una asociación entre enfermedad extensa y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Método de investigación**

El método de investigación aplicado es hipotético - deductivo, ya que se han formulado hipótesis para posteriormente comprobarlas en base al análisis de la información recolectada (45).

### **3.2. Enfoque investigativo**

La presente investigación se enmarca en un enfoque cuantitativo, ya que partió de una pregunta de investigación, se establecieron hipótesis y, para probar éstas, se valió del análisis estadístico de los datos, la que conllevó a emitir conclusiones (46).

### **3.3. Tipo de investigación**

Se trata de una investigación aplicada, de alcance correlacional en una cohorte retrospectiva, en el que se mide la asociación que pudiera existir entre las variables estudiadas en la presente investigación (46).

### **3.4. Diseño de la investigación**

Es una investigación de diseño no experimental (observacional), transversal retrospectiva,



puesto que no se manipularon las variables debido a que éstas ya habían sucedido y la medición de las variables estudiadas se realizó en un momento dado (46).

### **3.5. Población, muestra y muestreo**

**Población:** La población se refiere al conjunto de elementos concordantes en características similares (46) que, para esta investigación, corresponde a 267 personas afectadas con tuberculosis multirresistente que recibieron tratamiento antituberculoso con un esquema que incluyó bedaquilina durante los años 2016 a 2020 en Lima, Perú y que fueron incluidos a este tratamiento en el marco del estudio Expandiendo las nuevas drogas para tuberculosis-endTB. Estos pacientes recibieron atención en los programas locales de control de TB de los siguientes establecimientos: Hospital Nacional Sergio E. Bernales, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Hospital María Auxiliadora, Hospital Nacional Dos de Mayo, Instituto de Salud del Niño, Hospital P.N.P. Luis N. Saenz, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Hospital Edgardo Rebagliati Martins y Establecimiento Penitenciario de Lurigancho.

Los datos obtenidos de los participantes se almacenaron en una base de datos principal. Con la información contenida en ésta, se construyó la base de datos secundaria con las variables consideradas para la presente investigación.

#### **Cálculo del tamaño de muestra:**

Para el estudio se consideró el análisis de la información de toda la población, ya que al no tratarse de un número grande y, además, se tenía la información disponible, no incurriendo en mayor coste económico ni de tiempo adicional, fue pertinente tomar a la población total como muestra (46, 47). El tamaño de población y muestra considerado al planificar el estudio fue 267,

de los cuales, al aplicar el criterio de exclusión, se tuvo 255 participantes como muestra final.

**Número de muestra final (n):**

n = 255

**Criterios de inclusión y exclusión**

Inclusión: Personas afectadas de tuberculosis multirresistente, que recibieron un esquema que incluyó bedaquilina durante los años 2016 a 2020, a través del estudio endTB.

Exclusión: Se excluyó la información de personas que no firmaron consentimiento informado para el estudio endTB.

**3.6. Variables y operacionalización**

**Variable 1:** Características clínico-epidemiológicas de las personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina.

**Definición Operacional:** Para este estudio, se definen como aquellas manifestaciones o condiciones relacionadas a la persona y que podrían afectar el resultado al tratamiento de la TB-MDR (23, 37).

**Tabla 1.** Matriz operacional de la variable 1

<i>Dimensión</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Niveles y Rangos (Valor final)</i>
Características Clínico-epidemiológicas (V. independiente)	1. Edad	Razón	15 – 24 25 – 34 35 – 44 45 – 54 55 – 64 ≥ 65

<i>Dimensión</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Niveles y Rangos (Valor final)</i>
	2. Sexo	Nominal	Femenino Masculino
	3. Estado civil	Nominal	Casado o conviviente Soltero Divorciado o separado Viudo
	4. Ocupación	Nominal	Con empleo No puede trabajar Estudiante Desempleado Trabajo en casa (tareas del hogar) Pensionista Persona privada de su libertad
	5. Índice de masa corporal	Nominal	< 18.5 kg/m <sup>2</sup> 18.5 a 24.9 kg/m <sup>2</sup> ≥ 24.9 kg/m <sup>2</sup>
	6. Extensión de la enfermedad	Nominal	Enfermedad unilateral Enfermedad bilateral
	7. Enfermedad cavitaria	Nominal	Sin cavidades < 5 cm > o igual a 5 cm
	8. Fibrosis	Nominal	Ninguna En 1 lóbulo o menos En más de 1 lóbulo
	9. Baciloscopia (BK)	Nominal	Negativo Bacilos (BAAR) + ++ +++
	10. Cultivo	Nominal	Negativo Colonias + ++ +++
	11. Enfermedad cavitaria y baciloscopia (BK)	Nominal	No enfermedad cavitaria, BK < 3+ Enfermedad cavitaria, BK < 3+ No enfermedad cavitaria, BK 3+ Enfermedad cavitaria, BK 3+ (enfermedad extensa)
	12. Infección por VIH	Nominal	Si No

<i>Dimensión</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Niveles y Rangos (Valor final)</i>
	13. Diabetes mellitus	Nominal	Si No
	14. Historia previa de TB	Nominal	Previamente tratado con drogas de primera línea Previamente tratado con drogas de segunda línea
	15. Clasificación según historia de TB	Nominal	Nuevo Recaída Tratamiento después de fracaso Tratamiento después de pérdida en el seguimiento Otros previamente tratados
	16. Perfil de resistencia	Nominal	Resistencia a H Resistencia a R TB-MDR TB pre-XDR (FQ) TB pre-XDR (Iny) TB-XDR
	17. Hemoglobina	Razón	<12.5 g/dL ≥12.5 g/dL
	18. Hemoglobina glicosilada		< 6.5% ≥ 6.5%
	19. Tiempo de toma de bedaquilina	Razón	< 24 semanas ≥ 24 semanas
	20. Esquema de tratamiento recibido	Nominal	Bedaquilina Linezolid Clofazimina Delamanid Cicloserina Capreomicina Amikacina Kanamicina Etionamida Pirazinamida Etambutol Levofloxacino/Moxifloxacina Imipenem/cilastatina

**Variable 2:** Condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina

**Definición Operacional:** La condición de egreso es el resultado al tratamiento de TB. Los valores finales de la variable son: curado, tratamiento completo, fracaso, fallecido, abandono, no evaluado (37, 43).

**Tabla 2.** Matriz operacional de la variable 2

<i>Dimensión</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Niveles y Rangos (Valor final)</i>
Condición de egreso  (V. dependiente)	1. Condición de egreso Favorable	Nominal	Curado Tratamiento completo
	2. Condición de egreso Desfavorable	Nominal	Fracaso Fallecido Abandono No evaluado

### **3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

#### **3.7.1. Técnica**

Se construyó una tabla en Microsoft Excel con las variables a considerar para la presente investigación y, asimismo, se solicitó autorización al consorcio endTB y a los investigadores de dicho estudio, para el uso de la base de datos con las variables a evaluar en la presente investigación.

Cabe precisar que los datos se recolectaron desde los documentos fuente (tales como las historias clínicas considerando los resultados de laboratorio, tarjetas de tratamiento, registros de historia de tuberculosis, datos de farmacovigilancia, evaluaciones clínicas) y se registraron en formularios de reporte de caso. Esta información fue ingresada en el sistema de datos electrónico Bahmni (Thoughtworks, Chicago, IL, USA) la cual garantiza la calidad de los datos a través de procedimientos rutinarios de gestión de datos como reportes de valores faltantes, valores fuera de rango y verificaciones de consistencia. Todos los datos fueron codificados para excluir datos identificadores de los pacientes, así como también este archivo electrónico se encuentra protegido con contraseña y encriptación de datos.

### **3.8. Procesamiento y análisis de datos**

La redacción del proyecto de investigación, informe de tesis y otros documentos relacionados se realizó utilizando el programa Microsoft Word 2016.

Se descargó el dataset secundario en Microsoft Excel 2016, con las variables de importancia a criterio del investigador, del sistema de datos electrónico Bahmni (Thoughtworks, Chicago, IL, USA) adaptado para el registro de la información de los participantes del estudio Expandiendo las nuevas drogas para tuberculosis – endTB.

En el procesamiento de la información se utilizó una laptop marca Lenovo, modelo ThinkPad, 16 Gigabytes de memoria RAM y sistema operativo Windows 10 Pro.

El paquete estadístico Statistical Package for the Social Science - SPSS (Armonk, NY: IBM® Corp.) versión 26, se utilizó para realizar el análisis de los datos. Se aplicó la estadística descriptiva para describir las características de los pacientes considerando que las variables categóricas se presentan como frecuencia y proporciones. En el caso de variables continuas, se presentan como mediana, rangos intercuartílicos y rangos (valor mínimo y máximo). Como medida de tendencia central se utilizó la mediana; el rango y el rango intercuartílico como medida de dispersión.

Asimismo, se aplicó la estadística inferencial para probar hipótesis de la investigación mediante el análisis no paramétrico de Chi cuadrado de Pearson o la Prueba exacta de Fisher, según correspondió, para comprobar hipótesis bivariadas de dos variables cualitativas. Cabe señalar que, en el caso de variables para las que no se obtuvo la información del total de participantes, se señala la cantidad correspondiente a cada una. La significación estadística se definió como un valor de  $p$  por debajo a 0.05 ( $p < 0.05$ ). Se calculó el odds ratio (OR) con el intervalo de confianza al 95%, para identificar factores de riesgo asociados con resultados desfavorables al tratamiento. En el análisis multivariado se utilizó la regresión logística binaria, considerando aquellas variables basales que en el análisis bivariado obtuvieron un valor de  $p$  estadísticamente significativo de  $p < 0.20$  y que se consideraron relevantes, para determinar los factores de riesgo finales asociados independientemente.

### **3.9. Aspectos éticos**

Esta investigación se llevó a cabo enmarcada y alineada a las normativas, pautas internacionales y regulaciones nacionales sobre investigación en humanos, ética en investigación, buenas prácticas clínicas y protección de sujetos humanos.

La confidencialidad y no identificación de los participantes del estudio se ha considerado cuidadosamente, así como la salvaguarda de la información personal acorde con lo estipulado en la “Ley N° 29733: Ley de Protección de Datos Personales”.

Asimismo, este estudio se presentó al Comité Institucional de Ética para la Investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener (CIEI-UPNW) para su evaluación, obteniendo la resolución de aprobación del proyecto de investigación, expediente N° 1485-2022 (Anexo 2).



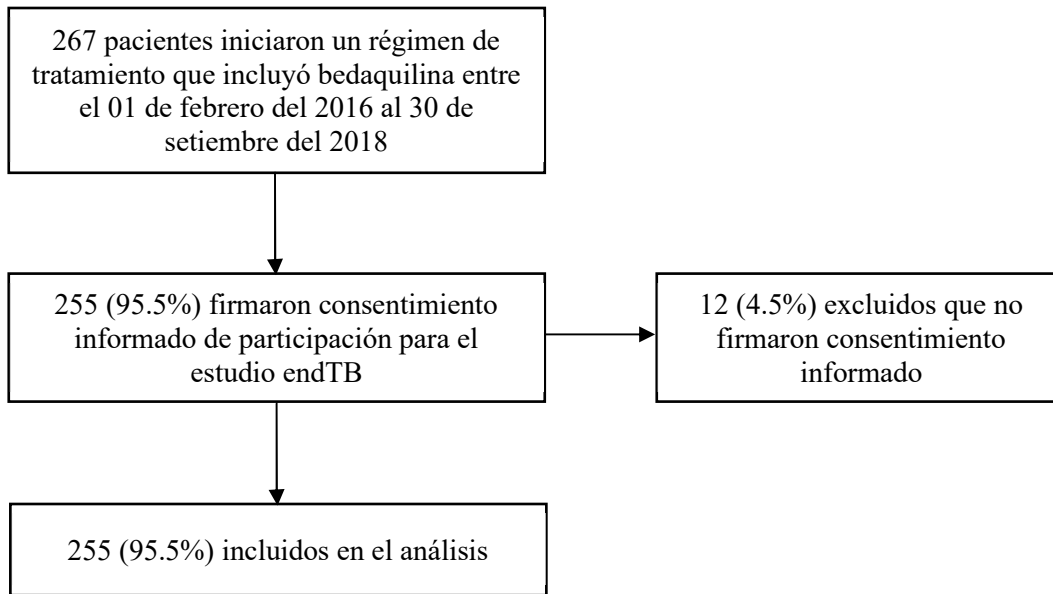
## **CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **4.1. Resultados**

#### **4.1.1. Análisis descriptivo de resultados**

En el marco del estudio endTB, 267 personas afectadas con TB multirresistente iniciaron un tratamiento antituberculoso que incluyó bedaquilina, dentro del periodo comprendido entre el 01 de febrero del 2016 al 30 de setiembre del 2018; concluyendo, la última persona, dicho tratamiento en el año 2020.

De esta cohorte, 12 personas no fueron incluidas en este estudio debido a que no habían firmado el consentimiento informado de participación en el estudio observacional endTB, resultando en 255 personas las que fueron incluidas en la presente investigación (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la población del estudio

En relación a las características demográficas de los pacientes, se encontró que la mediana de la edad fue 29 años con un rango intercuartílico entre 23 a 39 al momento de iniciar el tratamiento, el 65.1% son varones, 52.9% son solteros, 35.7% se encontraban desempleados y el 20% había estado recluido en prisión, de los cuales el 14.9% eran personas privadas de su libertad en el Establecimiento Penitenciario de Lurigancho al iniciar el tratamiento antituberculoso que incluyó bedaquilina (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características demográficas de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)

<b>Características demográficas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Edad al inicio del tratamiento, mediana (RIC; rango)	29 (23-39; 15-77)	
Sexo		
Masculino	166	65.1
Femenino	89	34.9
Estado civil		
Casado o conviviente	95	37.3
Soltero	135	52.9
Divorciado o separado	20	7.8
Viudo	4	1.6
Otro	1	0.4
Ocupación		
Con empleo	27	10.6
No puede trabajar	65	25.5
Estudiante	23	9.0
Desempleado	91	35.7
Trabajo en casa (tareas del hogar)	8	3.1
Pensionista	3	1.2
Persona privada de su libertad	38	14.9
Estancia en prisión		
Nunca	204	80.0
En el pasado	13	5.1
Al inicio del tratamiento	38	14.9

RIC: rango intercuartílico

Respecto a las características clínicas, en la Tabla 4 se muestra que, cerca del 95% ya habían recibido previamente drogas de segunda línea y el perfil de resistencia TB-XDR se encontró en 41.9% de los pacientes. El 70.3% presentaba cavidades pulmonares, 57.2% presentaba una enfermedad bilateral y en el 63.2% se encontró fibrosis. Se encontró un IMC anormal en el 39.2% de los pacientes. Se observó que, el 48.2% presentó un cultivo basal positivo, de los

cuales, se reportó que un 79% experimentó conversión bacteriológica dentro de los 2 primeros meses de tratamiento. El 19% presentó una enfermedad extensa (cavidades pulmonares más baciloscopia de 3+).

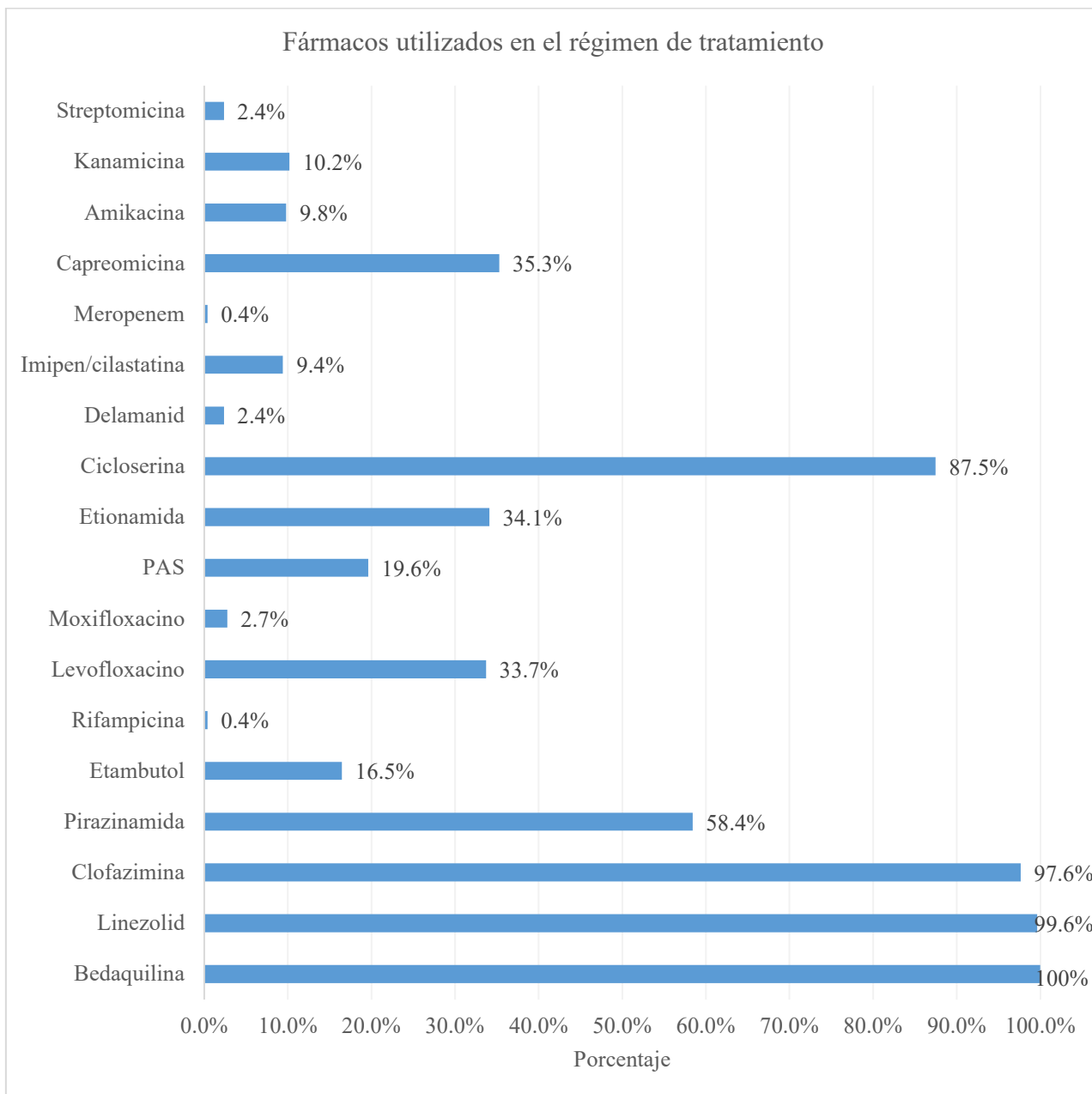
**Tabla 4.** Características clínicas de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)

<b>Características clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Comorbilidad</b>		
Infección por VIH	10	3.9
Diabetes mellitus	22	8.6
No presenta comorbilidad	223	87.5
<b>IMC</b>		
18.5 - 24.9	155	60.8
< 18.5	31	12.2
> 24.9	69	27.1
Hemoglobina, mediana (RIC; rango; N=254)	13.3 (11.8-14.6; 7.4-17.4)	
Hemoglobina glicosilada, mediana (RIC; rango; N=200)	5.3 (5.05-6; 4.1-12.9)	
<b>Historia previa de TB</b>		
Nunca tratado	7	2.7
Previamente tratado con drogas de primera línea	7	2.7
Previamente tratado con drogas de segunda línea	241	94.5
<b>Clasificación según historia de TB</b>		
Nuevo	7	2.7
Recaída	9	3.5
Tratamiento después de abandono	7	2.7
Tratamiento después de fracaso	89	34.9
Otros previamente tratados	143	56.1
<b>Perfil de resistencia (N=253)</b>		
Resistencia a H	1	0.4
Resistencia a R	1	0.4
TB-MDR	20	7.9
TB pre-XDR (FQ)	46	18.2
TB pre-XDR (Iny)	79	31.2
TB-XDR	106	41.9

<b>Características clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Extensión de la enfermedad, según RX tórax (N=238)		
Normal	2	0.8
Enfermedad unilateral	100	42.0
Enfermedad bilateral	136	57.2
Enfermedad cavitaria (N=236)		
Sin cavidades	70	29.7
< 5 cm	106	44.9
≥ a 5 cm	60	25.4
Presencia de fibrosis (N=231)		
Ninguna	85	36.8
En 1 lóbulo o menos	87	37.7
En más de 1 lóbulo	59	25.5
Baciloscopía basal		
Negativo	151	59.2
1 - 9 BAAR	6	2.4
+	30	11.8
++	17	6.7
+++	51	20.0
Cultivo basal (N=253)		
Negativo	131	51.8
Positivo	122	48.2
Enfermedad cavitaria y BK (N=236)		
No enfermedad cavitaria, BK < 3+	67	28.4
Enfermedad cavitaria, BK < 3+	121	51.3
No enfermedad cavitaria, BK 3+	3	1.3
Enfermedad cavitaria, BK 3+ (enfermedad extensa)	45	19.1
Número de medicamentos en el régimen de tratamiento, mediana (RIC; rango)	6 (6-7; 4-8)	
Tiempo de toma de BDQ en semanas, mediana (RIC; rango)	24 (24-47; 1-84)	
Tiempo de conversión de cultivo en meses (N=115)		
> 2 meses	28	24
≤ 2 meses	87	76

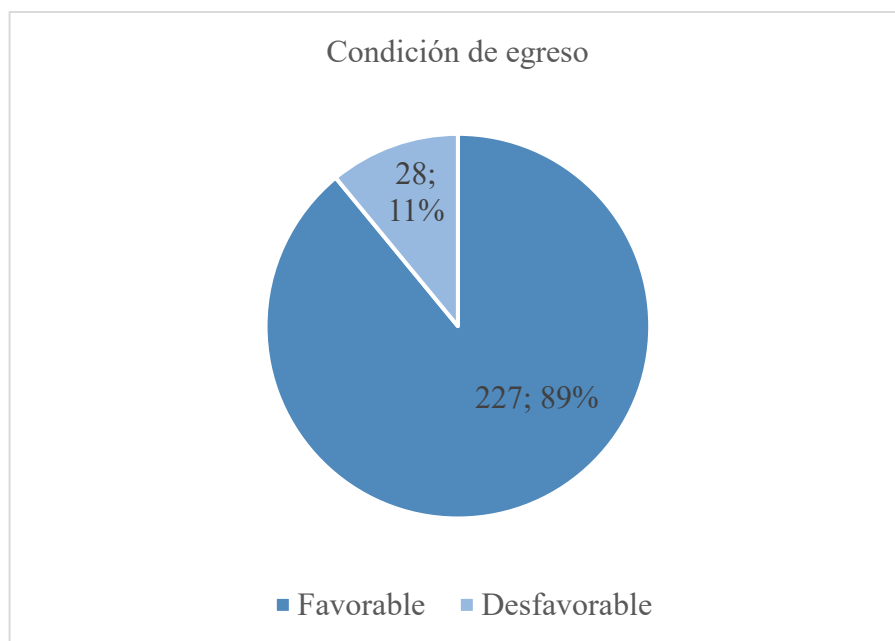
VIH: virus de inmunodeficiencia humana, IMC: índice de masa corporal, RIC: rango intercuartil, H: isoniacida, R: rifampicina, MDR: multidrogorresistente, FQ: fluoroquinolonas, Iny: inyectables, XDR: extremadamente drogorresistente, RX: radiografía, BAAR: bacilo ácido alcohol resistente, BK: baciloscopía, BDQ: bedaquilina

Como parte del régimen de tratamiento, el 100% recibió bedaquilina. Clofazimina, linezolid y bedaquilina fue la combinación más frecuente dentro del régimen de tratamiento que los pacientes recibieron (Figura 2).



**Figura 2.** Proporción de fármacos elegidos para diseñar el régimen de tratamiento

Al término del tratamiento antituberculoso, tal como se observa en Figura 3 y Tabla 5, se evidenció una tasa de éxito o condición de egreso favorable del 89% (82.7% curados y 6.3% tratamiento completo).



**Figura 3.** Distribución de la condición de egreso categorizado según resultado del tratamiento

**Tabla 5.** Condición de egreso de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)

Condición de egreso	n	%
Curado	211	82.7
Tratamiento completo	16	6.3
Fallecido	9	3.5
Fracaso	8	3.1
Abandono	11	4.3

#### 4.1.2. Prueba de hipótesis

En el análisis de estadística inferencial bivariada se encontró que, para las características demográficas, una edad >40 años al inicio del tratamiento ( $p = 0.009$ ; OR = 2.87) y el sexo masculino ( $p = 0.019$ ; OR = 3.59) se asociaron con la condición de egreso desfavorable en los pacientes (Tabla 6).

**Tabla 6.** Características demográficas de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina, estratificados por condición de egreso en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)

Características demográficas	Condición de egreso		p valor <sup>†</sup>	OR (IC 95%)
	Desfavorable	Favorable		
Edad al inicio del tratamiento				
> 40	12 (42.9)	47 (20.7)	<b>0.009</b>	2.87 (1.27 - 6.49)
≤ 40	16 (57.1)	180 (79.3)		
Sexo				
Masculino	24 (85.7)	142 (62.6)	<b>0.019</b>	3.59 (1.21 - 10.70)
Femenino	4 (14.3)	85 (37.4)		
Estancia en prisión				
Si	9 (32.1)	42 (18.5)	0.089	2.09 (0.88 - 4.94)
No	19 (67.9)	185 (81.5)		

<sup>†</sup>Prueba Chi cuadrado de Pearson, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

En relación a las características clínicas, en la Tabla 7 se observa que los pacientes no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la comorbilidad con diabetes mellitus, hemoglobina, hemoglobina glicosilada, historia previa de TB, perfil de resistencia, enfermedad bilateral, enfermedad cavitaria, presencia de fibrosis, baciloscopía basal, tiempo de conversión del cultivo. Sin embargo, la condición de egreso desfavorable se presentó con mayor



frecuencia en pacientes con infección por VIH ( $p = 0.016$ ; OR = 6.14) y con IMC  $< 18.5$  ( $p = 0.003$ ; OR = 4.47).

**Tabla 7.** Características clínicas de pacientes que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina, estratificados por condición de egreso en Lima-Perú, 2016-2020. (N=255)

Características clínicas	Condición de egreso		p valor <sup>†</sup>	OR (IC 95%)	
	Desfavorable	Favorable			
Infección por VIH					
Si	4 (14.3)	6 (2.6)	<b>0.016</b>	6.14 (1.62 - 23.29)	
No	24 (87.7)	221 (97.4)			
Diabetes mellitus					
Si	3 (10.7)	19 (8.4)	0.719	1.31 (0.26 - 4.76)	
No	25 (89.3)	208 (91.6)			
IMC					
$< 18.5$	9 (32.1)	22 (9.7)	<b>0.003</b>	4.47 (1.71 - 11.68)	
18.5 - 24.9	13 (46.4)	142 (62.6)			ref
$> 24.9$	6 (21.4)	63 (27.8)			1.04 (0.38 - 2.86)
Hemoglobina (N=254)					
$< 12.5$ mg/dL	14 (50.0)	74 (32.7)	0.070	2.05 (0.93 - 4.53)	
$\geq 12.5$ mg/dL	14 (50.0)	152 (67.3)			
Hemoglobina glicosilada (N=200)					
$\geq 6.5\%$	2 (8.7)	16 (9.0)	1.000	0.96 (0.21 - 4.46)	
$< 6.5\%$	21 (91.3)	161 (91.0)			
Historia previa de TB					
Anteriormente tratado por TB	26 (92.9)	222 (97.8)	0.173	0.29 (0.05 - 1.59)	
Nunca tratado	2 (7.1)	5 (2.2)			
Perfil de resistencia (N=251)					
TB-MDR	1 (3.7)	19 (8.5)	0.270	ref	
TB pre-XDR (FQ)	7 (25.9)	39 (17.4)			3.41 (0.39 - 29.74)
TB pre-XDR (Iny)	5 (18.5)	74 (33.0)			1.28 (0.14 - 11.65)
TB-XDR	14 (51.9)	92 (41.1)			2.89 (0.36 - 23.33)
Enfermedad bilateral (N=236)					
Si	18 (69.2)	118 (56.2)	0.204	1.75 (0.73 - 4.21)	
No	8 (30.8)	92 (43.8)			
Enfermedad cavitaria (N=236)					
Si	17 (65.4)	149 (71)	0.558	0.77 (0.33 - 1.83)	
No	9 (34.6)	61 (29)			
Presencia de fibrosis (N=231)					

Características clínicas	Condición de egreso		p valor <sup>†</sup>	OR (IC 95%)
	Desfavorable	Favorable		
Ninguna	9 (36.0)	76 (36.9)	0.158	ref
En más de 1 lóbulo	10 (40.0)	49 (23.8)		1.72 (0.65 - 4.54)
En 1 lóbulo o menos	6 (24.0)	81 (39.3)		0.63 (0.21 - 1.84)
Baciloscopia basal				
> 1+	11 (39.3)	57 (25.1)	0.110	1.93 (0.85 - 4.36)
≤ 1+	17 (60.7)	170 (74.9)		
Cultivo basal (N=253)				
Positivo	16 (57.1)	106 (47.1)	0.316	1.50 (0.68 - 3.31)
Negativo	12 (42.9)	119 (52.9)		
Enfermedad extensa (Cavidad, BK3+; N=236)				
Si	6 (23.1)	40 (19.0)	0.625	1.28 (0.48 - 3.38)
No	20 (76.9)	170 (81.0)		
Tiempo de toma de BDQ en semanas				
< 24 semanas	3 (10.7)	6 (2.6)	0.064	4.42 (1.04 - 18.77)
≥ 24 semanas	25 (89.3)	221 (97.4)		
Tiempo de conversión de cultivo en meses (N=115)				
> 2 meses	2 (18.2)	26 (25.0)	1.000	0.67 (0.14 - 3.29)
≤ 2 meses	9 (81.8)	78 (75.0)		

<sup>†</sup>Prueba Chi cuadrado de Pearson, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, VIH: virus de inmunodeficiencia humana, IMC: índice de masa corporal, MDR: multidrogresistente, FQ: fluoroquinolonas, Iny: inyectables, XDR: extremadamente drogorresistente, BK: baciloscopia, BDQ: bedaquilina

### Prueba de hipótesis específica 1

**Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):** No existe una asociación entre índice de masa corporal y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

**Hipótesis alterna (H<sub>1</sub>):** Existe una asociación entre índice de masa corporal y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

**Nivel de significancia:** Error Tipo I (valor alfa) = 0.05

**Estadístico de prueba:** Chi cuadrado ( $X^2$ )

**Lectura del error:** El valor p encontrado fue de  $p = 0.003$ , el cual se encuentra dentro del área de rechazo de la  $H_0$ .

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,770	2	0.003

**Toma de decisión y conclusión:** Siendo el valor  $p = 0.003$  menor al valor alfa, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula. Al 95% de confianza, podemos afirmar que el IMC se asocia con la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante 2016 al 2020 en Lima, Perú.

### **Prueba de hipótesis específica 2**

**Hipótesis nula ( $H_0$ ):** No existe una asociación entre infección por VIH y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

**Hipótesis alterna ( $H_1$ ):** Existe una asociación entre infección por VIH y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

**Nivel de significancia:** Error Tipo I (valor alfa) = 0.05

**Estadístico de prueba:** Chi cuadrado ( $X^2$ )

**Lectura del error:** El valor p encontrado fue de  $p = 0.016$ , el cual se encuentra dentro del área de rechazo de la  $H_0$ .

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,967	1	0.003	
Prueba exacta de Fisher				0.016

**Toma de decisión y conclusión:** Siendo el valor  $p = 0.016$  menor al valor alfa, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula. Al 95% de confianza, podemos afirmar que el VIH se asocia con la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante 2016 al 2020 en Lima, Perú.

### Prueba de hipótesis específica 3

**Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):** No existe una asociación entre enfermedad extensa y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

**Hipótesis alterna (H<sub>1</sub>):** Existe una asociación entre enfermedad extensa y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.

**Nivel de significancia:** Error Tipo I (valor alfa) = 0.05

**Estadístico de prueba:** Chi cuadrado ( $X^2$ )

**Lectura del error:** El valor  $p$  encontrado fue de  $p = 0.625$ , el cual se encuentra dentro del área de aceptación de la H<sub>0</sub>.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,239	1	0.625

**Toma de decisión y conclusión:** Siendo el valor  $p = 0.625$  mayor al valor alfa, por lo tanto, se

acepta la hipótesis nula. Al 95% de confianza, podemos afirmar que la enfermedad extensa no se asocia con la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante 2016 al 2020 en Lima, Perú.

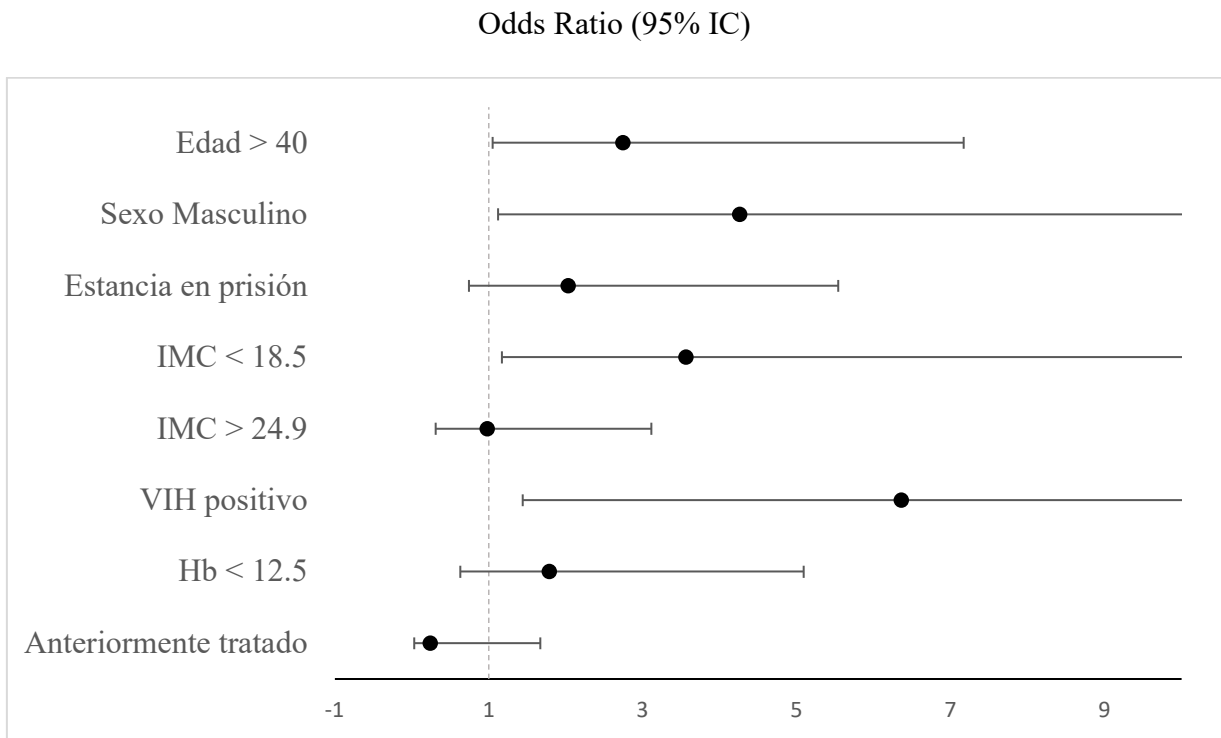
### **Análisis multivariado**

Con aquellas variables basales que resultaron con un valor  $p < 0.20$  y se consideraron importantes, se realizó un análisis de regresión logística multivariada; encontrando que la edad  $> 40$  años ( $p = 0.039$ ; AOR 2.75), sexo masculino ( $p = 0.033$ ; AOR = 4.26), IMC  $< 18.5$  ( $p = 0.025$ ; AOR = 3.56) y la presencia de comorbilidad VIH ( $p = 0.015$ ; AOR = 6.36) se asociaron independientemente con la condición de egreso desfavorable (Tabla 8 y Figura 4).

**Tabla 8.** Factores de riesgo asociados independientemente a condición de egreso desfavorable, determinado por regresión logística multivariada

<b>Variable</b>	<b>p valor</b>	<b>AOR</b>	<b>IC 95%</b>
Edad $> 40$	<b>0.039</b>	<b>2.75</b>	<b>1.05 - 7.17</b>
Sexo Masculino	<b>0.033</b>	<b>4.26</b>	<b>1.12 - 16.14</b>
Estancia en prisión	0.168	2.03	0.74 - 5.54
IMC $< 18.5$	<b>0.025</b>	<b>3.56</b>	<b>1.17 - 10.79</b>
IMC $> 24.9$	0.975	0.98	0.31 - 3.11
VIH positivo	<b>0.015</b>	<b>6.36</b>	<b>1.44 - 28.12</b>
Hb $< 12.5$	0.277	1.79	0.63 - 5.09
Anteriormente tratado por TB	0.149	0.24	0.03 - 1.67

AOR: Odds ratio ajustado, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, VIH: virus de inmunodeficiencia humana



**Figura 4.** Forest plot para los factores asociados con la condición de egreso desfavorable

#### 4.1.3. Discusión de resultados

Por lo general se ha reportado que los pacientes con TB-XDR presentan un mayor riesgo de tener un resultado de tratamiento desfavorable en comparación con aquellos pacientes cuyo perfil de resistencia es menor (6). En esta cohorte de personas afectadas con TB multirresistente que recibieron un régimen de tratamiento en el cual se incluyó bedaquilina, se reportó una tasa de resultado de tratamiento favorable (curado y tratamiento completo) de 89%, habiendo aún incluido en esta cohorte a pacientes de grupos de riesgo como personas privadas de su libertad, uso previo de drogas de segunda línea en tratamientos anteriores, alta drogoresistencia, comorbilidad DM y VIH. Este resultado indicaría que, el añadir bedaquilina al régimen de

tratamiento, proporcionaría una oportunidad de mejorar los esquemas de tratamiento haciéndolos más eficaces, inclusive para estos pacientes, incrementando la posibilidad de un resultado de tratamiento favorable en condiciones programáticas, lo que es consistente con otros estudios con bedaquilina que reportaron resultados prometedores (15, 24, 29, 30). Cabe señalar, que es alentador que no se encontraron diferencias significativas en la condición de egreso entre los pacientes con TB-XDR y TB pre-XDR y MDR lo cual se alinea con lo reportado en otros estudios (15, 24, 29).

Sin embargo; la edad mayor a 40 años, sexo masculino, índice de masa corporal menor a 18.5 kg/m<sup>2</sup> y la comorbilidad con VIH se asociaron de forma independiente con la condición de egreso desfavorable.

Se observó que, en los pacientes mayores de 40 años se incrementa la chance de presentar resultados desfavorables en casi 3 veces más que en los de menor edad; esto es similar a lo encontrado por otros investigadores (2, 21) y podría explicarse con la pérdida progresiva de la integridad fisiológica lo que conduce a una disminución de la respuesta inmunitaria a medida que la edad va avanzando (48).

El sexo de los pacientes se asoció significativamente con la condición de egreso. Los pacientes de sexo masculino presentaron 4 veces más la chance de tener un resultado desfavorable en comparación con los de sexo femenino. Esta asociación coincide con lo encontrado por Parmar et al. (28) en su investigación y podría sustentarse en el hecho de que los cromosomas sexuales y las hormonas podrían modular la respuesta inmune al *M. tuberculosis* influyendo en el resultado al tratamiento. Esto hace que sea más probable que los varones sean afectados por la

inflamación inducida por infecciones respiratorias en comparación con las mujeres y que respondan de manera diferente al proceso infeccioso o al tratamiento antituberculoso que reciben (49). Es importante continuar las investigaciones para determinar a profundidad variables importantes como la edad y sexo que pudieran obstaculizar el desarrollo de intervenciones terapéuticas e interferir en el logro de resultados de tratamiento exitosos.

El índice de masa corporal  $<18.5 \text{ kg/m}^2$  se asoció con condición de egreso desfavorable. En los pacientes con IMC  $< 18.5$  se incrementó la chance de presentar un resultado desfavorable en 3.5 veces más que quienes se encontraban dentro de los valores normales. Este hallazgo es consistente con los reportados por otros estudios en los que también se utilizó bedaquilina, como los realizados por Gao, et al. (24) y Kang, et al. (25) y otros (16, 23, 25,28, 31) que reportaron el IMC  $< 18.5$  como factor asociado a resultados desfavorables. Es conocido que el bajo peso o desnutrición se asocia frecuentemente con resultados desfavorables al tratamiento antituberculoso, lo cual se evidenció en el presente estudio. Se sabe que la desnutrición interfiere en la inmunidad mediada por células y en la farmacocinética de los medicamentos, incluyendo los antituberculosos, esto reduce los niveles del fármaco en la sangre disminuyendo su efecto terapéutico (50). Esto llama a continuar los esfuerzos para no perder de vista la valoración nutricional en los pacientes que ingresan a tratamiento, establecer intervenciones específicas y realizar el seguimiento regular que ayude a conseguir que los pacientes, en su mayoría, egresen favorablemente.

La comorbilidad con VIH se encontró como factor asociado a condición de egreso, observando que quienes son positivos tienen 6 veces más la chance de resultar en una condición de egreso desfavorable en comparación con aquellos que son negativos. Esto guarda consistencia con lo



reportado por Getie et al. (2) y otros investigadores (21, 23, 27). Esto puede deberse a que los pacientes positivos a VIH son menos inmuno competentes que quienes no presentan esta comorbilidad, favoreciendo una progresión más rápida de la enfermedad debido a la presencia de cepas resistentes, malabsorción de los fármacos antituberculosos ocasionando resistencia a éstos. Es importante tomar atención en la interacción que pueda ocurrir entre antiretrovirales y antituberculosos; por ejemplo, se sabe que efavirenz induce CYP3A4, que disminuye los niveles de bedaquilina en la sangre (51). Estas son consideraciones a tomar en cuenta al momento de diseñar el régimen de tratamiento para los pacientes con VIH y buscar otras opciones adecuadas basados en las pruebas de sensibilidad.

La presencia de cavidades no se encontró como un factor asociado a resultados desfavorables lo cual contrasta con lo reportado por Mbuagbaw, et al. (15) y otros estudios (16, 19) como el de Soeroto, et al. (22) que encontraron que las lesiones cavitarias disminuyen en un 40.5% la posibilidad de un resultado exitoso del tratamiento antituberculoso. Asimismo, no se observó la presencia de enfermedad extensa como factor asociado a resultados desfavorables, a diferencia de lo reportado por Imperial, et al. (52) y que se conoce que en las cavidades pulmonares se dificulta la penetración de los fármacos antituberculosos, lo cual incrementa las tasas de recaída, la resistencia a los fármacos y el fracaso al tratamiento (22)

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. Conclusiones**

Se encontró que el índice de masa corporal  $< 18.5$  y la presencia de co-infección por VIH, se asociaron independientemente a la condición de egreso desfavorable, así como también la edad mayor de 40 años, el sexo masculino.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la enfermedad extensa y la condición de egreso.

La alta tasa de resultados favorables pone de manifiesto la eficacia de un régimen de tratamiento al cual le ha sido añadido la bedaquilina, considerando la variabilidad de características de la población en estudio como la presencia de comorbilidades, alta drogoresistencia, uso previo de drogas de segunda línea para TB, personas privadas de su libertad; que han recibido el tratamiento en condiciones de rutina o programáticas. Esto resalta la importancia de continuar brindando la oportunidad de acceder a un esquema de tratamiento que incluya bedaquilina a aquellas personas afectadas con tuberculosis RR/MDR/XDR.

## **5.2. Recomendaciones**

Es recomendable continuar con el enfoque de atención integral y centrada en la persona, asegurando una completa evaluación que permita identificar la presencia de alguna característica o factor de riesgo que pudiera interferir en su tratamiento para la TB, y logre un resultado de éxito del tratamiento lo que beneficiará a la persona, familia y su comunidad; y, a nivel de la salud pública, redunde en la disminución de la mortalidad e incidencia de TB, contribuyendo así al logro de los objetivos de la estrategia Fin de la TB.

Es necesario el seguimiento continuo a los pacientes con TB, en especial a los que presentan factores de riesgo como índice de masa corporal bajo y en aquellos con co-infección por VIH, para establecer intervenciones en relación a una adecuada nutrición, así como la atención a las interacciones entre fármacos antirretrovirales y antituberculosos, que ayuden a mejorar la respuesta al tratamiento.

En el tratamiento de la tuberculosis, además del manejo terapéutico, de la parte clínica, sería importante tomar en cuenta otros aspectos individuales en cada paciente como su contexto socioeconómico y aspectos psicoemocionales que podrían influir en su evolución frente a la enfermedad y que, a nivel estatal se formulen programas que puedan abordar la problemática desde todas sus aristas.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. [Internet]; 2021 [Citado 23 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Getie A, Alemnew B. Tuberculosis Treatment Outcomes and Associated Factors Among Patients Treated at Woldia General Hospital in Northeast Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020; 13:3423-3429. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S275568>
3. Gautam S, Shrestha N, Mahato S, Nguyen T, Mishra S, Berg-Beckhoff G. Diabetes among tuberculosis patients and its impact on tuberculosis treatment in South Asia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021; 11, 2113. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81057-2>
4. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR) en Las Américas. [Internet]; 2016 [Citado 04 Dic 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12129:tuberculosis-multidrogorresistente-tb-mdr-en-las-americas&Itemid=40721&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12129:tuberculosis-multidrogorresistente-tb-mdr-en-las-americas&Itemid=40721&lang=es)
5. Organización Mundial de la Salud. Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en tuberculosis. Ginebra: OMS; 2015. [Internet] [Citado 04 Dic 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204279/9789243549132\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204279/9789243549132_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva. [Internet]; 2019 [Citado 04 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/global-tuberculosis-report-2019>

7. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en Las Américas. Informe regional 2020. Washington, D.C. [Internet]; 2021 [Citado 23 Dic 2021]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55047/9789275324479\\_spa.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55047/9789275324479_spa.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
8. Ministerio de Salud - Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis. Sala Situacional. Perú. [Internet]; 2019 [Citado 05 Dic 2020]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>
9. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: WHO; 2020. [Internet] [Citado 05 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
10. Medecins Sans Frontieres. First new TB drugs in half a century reach just 2% of people who need them. [Internet]. Cape Town: 3 December 2015 [Citado 31 Jul 2021]. Disponible en: <https://msfaccess.org/first-new-tb-drugs-half-century-reach-just-2-people-who-need-them>
11. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, De los Ríos J, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med [Internet]. 2014; 371:723–732. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
12. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: WHO; 2013. [Internet] [Citado 05 Dic 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf?sequence=1)
13. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2019. [Internet] [Citado 19 Dic 2020]. Disponible en:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

14. Franke MF, Khan P, Hewison C, Khan U, Huerga H, Seung KJ, et al. Culture Conversion in Patients Treated with Bedaquiline and/or Delamanid. A Prospective Multicountry Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021; 203(1):111-119. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0135OC>
15. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, Bakare N, Bastard M, Caumes E, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019; (5):936-943. Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/5/18-1823\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/5/18-1823_article)
16. Koo HK, Min J, Kim HW, Lee J, Kim J, Park J, et al. Prediction of treatment failure and compliance in patients with tuberculosis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020; 20:622. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05350-7>
17. Organización Mundial de la Salud. THE END TB STRATEGY: Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva. [Internet]; 2016 [Citado 05 Dic 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1)
18. Ministerio de Salud. Compendio normativo sobre prevención y control de la tuberculosis en el Perú. Perú. [Internet]; 2019 [Citado 05 Dic 2020]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4872.pdf>
19. Resolución Ministerial N° 591-2018/MINSA, que aprueba las Prioridades Nacionales de Investigación en Tuberculosis en Perú 2018-2021. Perú. [Internet]; 2018 [Citado 05 Dic 2020]. Disponible en: [https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/ogitt/prioridades\\_investigacion\\_salud/en\\_peru\\_2018\\_2021/resolucion\\_ministerial\\_n\\_591-2018\\_minsa.PDF](https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/ogitt/prioridades_investigacion_salud/en_peru_2018_2021/resolucion_ministerial_n_591-2018_minsa.PDF)

20. Informe Técnico N° 001-2018 DIGEMID-DFAU-UFURM/MINSA, sobre utilización del medicamento bedaquilina. Perú. [Internet]; 2018 [Citado 05 Dic 2020]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Acceso/SEMETS/InformeTecnico/2018/01\\_INFORME\\_01\\_2018.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Acceso/SEMETS/InformeTecnico/2018/01_INFORME_01_2018.pdf)
21. Soeroto AY, Pratiwi C, Santoso P, Lestari BW. Factors affecting outcome of longer regimen multidrug-resistant tuberculosis treatment in West Java Indonesia: A retrospective cohort study. PLoS ONE [Internet]. 2021; 16(2): e0246284. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246284>
22. Zhang MW, Zhou L, Zhang Y, Chen B, Peng Y, Wang F, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Zhejiang, China. Eur J Med Res [Internet]. 2021; 26(1):31. Disponible en: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40001-021-00502-0.pdf>
23. Van L, Phu P, Vinh D, Son V, Hanh N, Nhat L, et al. Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: a retrospective study. BMC Infect Dis [Internet]. 2020; 20:164. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4887-1>
24. Gao M, Gao J, Xie L, Wu G, Chen W, Chen Y, et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicenter study. Clinical Microbiology and Infection [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.004>
25. Kang H, Jo K, Jeon D, Yim J, Shim T. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. Respir Med [Internet]. 2020; 167:105956. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105956>

26. Jaber A, Ibrahim B. Evaluation of risk factors associated with drug-resistant tuberculosis in Yemen: data from centres with high drug resistance. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019; 19:464. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4069-1>
27. Bhering M, Duarte R, Kritski A. Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000-2016. *PLoS ONE* [Internet]. 2019; 14(11): e0218299. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218299>
28. Parmar MM, Sachdeva KS, Dewan PK, Rade K, Nair SA, Pant R, et al. Unacceptable treatment outcomes and associated factors among India's initial cohorts of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients under the revised national TB control programme (2007-2011): Evidence leading to policy enhancement. *PLoS ONE* [Internet]. 2018; 13(4): e0193903. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193903>
29. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero LR, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J* [Internet]. 2017; 49:1700387. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
30. Pym A, Diacon A, Tang S, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2016; 47: 564–574. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/47/2/564.full.pdf>
31. Del Rio-Mendoza J, Del Rio-Mendoza JA, Gómez-Donayre M, Buleje-Medina F, Montalvo-Valdez H. Factores de riesgo que influyen en el fracaso al tratamiento individualizado de tuberculosis multidrogoresistente en la provincia de Ica 2000-2014. *Rev méd panacea* [Internet]. 2018; (3): 83-88. Disponible en: <https://doi.org/10.35563/rmp.v7i3.17>



32. Ministerio de Salud – Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). Análisis de Situación de Salud del Perú, 2018. Lima. [Internet]; 2019 [Citado 19 Dic 2020]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1226900/498920200811-2899800-lz3da6.pdf>
33. Ministerio de Salud – Dirección General de Salud de las Personas – Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Modificatoria de la Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima. [Internet]; 2018 [Citado 19 Dic 2020]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.pdf>
34. World Health Organization. Introduction of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis at country level: implementation plan. Geneva: WHO; 2015. [Internet] [Citado 30 Jul 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/tb/publications/2015/Bedaquiline\\_implementation\\_plan.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/publications/2015/Bedaquiline_implementation_plan.pdf?ua=1)
35. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2020. [Internet] [Citado 30 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>
36. Pan American Health Organization. Handbook for the bacteriologic diagnosis of tuberculosis. Part 1 Smear microscopy update. 2° ed. [Internet]; 2018 [Citado 19 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/file/52180/download?token=mXwiyXKx>
37. Ministerio de Salud – Dirección General de Salud de las Personas – Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima. [Internet]; 2014 [Citado

- 19 Dic 2020]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
38. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis. Parte 2 Cultivo. [Internet]; 2008 [Citado 19 Dic 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=17475&Itemid=270&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=17475&Itemid=270&lang=es)
39. Organización Panamericana de la Salud. Guía técnica para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte 3 Pruebas de Sensibilidad. [Internet]; 2019 [Citado 19 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/52178/download?token=vP-oXQZE>
40. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: WHO; 2021. [Internet] [Citado 30 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
41. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva. [Internet]; 2021 [Citado 19 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
42. Nardell E, Tierney D. Tuberculosis (TBC). [Internet]; 2018 [Citado 19 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/micobacterias/tuberculosis-tbc>
43. Nachiappan A, Rahbar K, Shi X, Guy E, Mortani E, Shroff G, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of radiology in diagnosis and management. RadioGraphics [Internet]. 2017; 37: 52–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/rg.2017160032>

44. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis. Ginebra: OMS; 2013. [Internet] [Citado 19 Dic 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111016/9789243505343\\_spa.pdf;jsessionid=5292A2A7E9BB1120770AB169642217CC?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111016/9789243505343_spa.pdf;jsessionid=5292A2A7E9BB1120770AB169642217CC?sequence=1)
45. Ayala F. La evolución de un evolucionista [Internet]. España: Universidad de Valencia; 2006. [Citado 26 Dic 2021] Disponible en: <https://books.google.com/books?id=apaTqemao0UC&printsec=frontcover&dq=la+evolucion+de+un+evolucionista&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwiBjbnM5IH1AhX4ppUCHZuzDPUQ6wF6BAgDEAE>
46. Hernández R, Fernandez C, Baptista M. Metodología de la investigación [Internet]. Sexta edición. México: Mc Graw Hill; 2014. [Citado 26 Dic 2021] Disponible en: <https://booksmedicos.net/metodologia-de-la-investigacion-hernandez-sampieri-6a-edicion/>
47. Rendón-Macías M, Villasís-Keever M. El protocolo de investigación V: el cálculo del tamaño de muestra. Rev Alerg Mex [Internet]. 2017; 64(2): 220–227. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i2.267>
48. López-Otín C, Blasco M, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Rev Cell [Internet]. 2013; 153 (6): 1194–1217. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
49. Hertz D, Schneider B. Sex differences in tuberculosis. Rev Semin Immunopathol. [Internet]. 2019; 41(2):225-237. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361803/>
50. Central TB Division - Ministry of health and Family Welfare. Guidance document: Nutritional care and support for patients with Tuberculosis in India. [Internet]; 2017 [Citado

21 Feb 2022]. Disponible en:

<https://tbcindia.gov.in/index1.php?sublinkid=4731&level=3&lid=3277&lang=1>

51. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N. Drug-Resistant Tuberculosis and HIV infection: Current Perspectives. *HIV AIDS (Auckl)* [Internet]. 2020; 13;12:9-31. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/HIV.S193059>
52. Imperial M, Nahid P, Phillips P, Davies G, Fielding K, Hanna D, et al. A patient-level pooled analysis of treatment shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *Rev Nat Med* [Internet]. 2018; 24: 1708–1715. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0224-2>

## **ANEXOS**

## Anexo 1. Matriz de Consistencia

Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico
<p>Problema General</p> <p>¿Cuál será la asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú?</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar la asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.</p>	<p>Hipótesis General</p> <p>Existe una asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.</p>	<p>Variable 1</p> <p>Características clínico-epidemiológicas de las personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina.</p> <p>Variable 2</p> <p>Condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina</p>	<p>Tipo de Investigación</p> <p>Aplicada. <b>Alcance:</b> Correlacional.</p> <p>Método y diseño de la investigación</p> <p>Hipotético - deductivo. No experimental, transversal retrospectiva.</p> <p>Población Muestra</p> <p><b>Población:</b> 267 personas afectadas con tuberculosis multirresistente, que recibieron tratamiento antituberculoso con un régimen que incluyó bedaquilina durante los años 2016 a 2020 en Lima, Perú y que fueron incluidos a este tratamiento en el marco de la iniciativa Expandiendo las nuevas drogas para tuberculosis-</p>
<p>Problemas Específicos</p> <p>¿Cuál será la asociación entre índice de masa corporal y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú?</p>	<p>Objetivos Específicos</p> <p>Identificar la asociación entre índice de masa corporal y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.</p>	<p>Hipótesis Específica</p> <p>Existe una asociación entre índice de masa corporal y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.</p>	<p>Condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina</p>	<p>Población Muestra</p> <p><b>Población:</b> 267 personas afectadas con tuberculosis multirresistente, que recibieron tratamiento antituberculoso con un régimen que incluyó bedaquilina durante los años 2016 a 2020 en Lima, Perú y que fueron incluidos a este tratamiento en el marco de la iniciativa Expandiendo las nuevas drogas para tuberculosis-</p>
<p>¿Cuál será la asociación</p>	<p>Identificar la asociación</p>	<p>Existe una asociación entre</p>		

Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico
<p>entre infección por VIH y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú?</p> <p>¿Cuál será la asociación entre enfermedad extensa y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú?</p>	<p>entre infección por VIH y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.</p> <p>Identificar la asociación entre enfermedad extensa y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.</p>	<p>infección por VIH y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.</p> <p>Existe una asociación entre enfermedad extensa y condición de egreso de personas afectadas con TB-MDR que recibieron un régimen de tratamiento que contiene bedaquilina durante los años 2016 al 2020 en Lima, Perú.</p>		<p>endTB.</p> <p>Para el estudio se consideró el análisis de la información de toda la población, aplicando el criterio de inclusión.</p> <p><b>Muestra:</b> n = 255</p>

## Anexo 2: Aprobación del Comité de Ética



### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN

Lima, 25 de enero de 2022

Investigador(a):  
PEREA MORENO, SARA DE GUADALUPE  
Exp. N° 1485-2022

---

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: "CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS ASOCIADAS A CONDICIÓN DE EGRESO DE PERSONAS AFECTADAS CON TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE QUE RECIBIERON BEDAQUILINA DURANTE 2016-2020 EN LIMA-PERÚ" V01, el cual tiene como investigador principal a PEREA MORENO, SARA DE GUADALUPE.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la APROBACIÓN DEL PROYECTO de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



---

Yenny Marisol Bellido Fuentes  
Presidenta del CIEI- UPNW



### **Anexo 3: Formato de consentimiento informado**

Para la presente investigación no se aplicó un formulario de consentimiento informado, ya que se analizaron los datos previamente recolectados de participantes en el estudio Expandiendo las Nuevas Drogas para tuberculosis, para el cual los participantes si firmaron un consentimiento informado autorizando la recolección de la información clínica.

## Anexo 4: Carta de aprobación de la institución para la recolección y uso de los datos

Se adjunta correo electrónico, mediante el cual se recibió el dataset con la información solicitada para realizar la presente investigación.

26/12/21 20:18 Correo: Sara Perea - Outlook

« Responder a todos ✉ Eliminar 🔒 No deseado 🚫 Bloquear ...

**Re: Aprobación de proyecto :)**

Respondió el Vie 17/12/2021 08:34.

**MF** Molly Franke 👍 ↶ ↷ → ...  
Jue 16/12/2021 22:43  
Para: Sara Perea  
CC: carole\_mitnick@hms.harvard.edu; Elna Osso

Hola Sara,  
Acabo de compartir una carpeta de dropbox con los datos para tu tesis (felices fiestas! jaja). Incluye 3 versiones de la misma dataset. 1 es de stata, 1 es de CSV con datos codificados (numeros), y 1 es de CSV con datos etiquetados (letras). Además hay un diccionario y un documento que vincula la tabla que enviaste con los variables en el ds.  
Me dices que dudas tienes. Si mantengas los datos guardados en el dropbox están seguros.  
saludos,  
Molly

On Wed, Nov 24, 2021 at 4:51 PM Sara Perea <[sperea\\_ses@pih.org](mailto:sperea_ses@pih.org)> wrote:  
Hola Molly, Elna, Dra. Carole


Espero se encuentren bien.  
Quería consultarles, cuando podrían por favor enviarme la base de datos?

Les comento que ya pude avanzar con el examen del nivel de inglés que es requisito para la obtención de grado, entonces ya he dado inicio a mi solicitud para asignación de asesor que es el primer paso para presentar mi Proyecto de tesis.

Muchas gracias 😊

---

**Lic. Sara Perea M.**  
Coordinadora de Componente TB-MDR  
-Fondo Mundial-  
Tlf. +51 943229046

**Partners In Health**  **Socios En Salud**

---

**De:** Sara Perea <[sperea\\_ses@pih.org](mailto:sperea_ses@pih.org)>  
**Enviado:** lunes, 18 de octubre de 2021 16:16  
**Para:** Molly Franke <[molly.franke@gmail.com](mailto:molly.franke@gmail.com)>; carole\_mitnick@hms.harvard.edu <[carole\\_mitnick@hms.harvard.edu](mailto:carole_mitnick@hms.harvard.edu)>

**Anexo 5: Informe del porcentaje del Turnitin. (Hasta el 20% de similitud y 4% de fuentes primarias)**

## TB

### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>5%</b>	<b>6%</b>	<b>0%</b>	<b>2%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.uwiener.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>4%</b>
<b>2</b>	<b>revistas.unica.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>www.tuberculosis.minsa.gob.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>4</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 40 words

Excluir bibliografía

Activo