



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA

Baciloscopía al inicio del tratamiento anti-tuberculoso como factor pronóstico de la condición de egreso de pacientes con tuberculosis pulmonar tratados en el Hospital Cayetano Heredia en el período 1973-2012

Bacilloscopy at the beginning of tuberculosis treatment as a prognostic factor of the outcome of patients with pulmonary tuberculosis treated at the Cayetano Heredia Hospital in the period 1973-2012

INVESTIGADOR:

Ascarza Saldaña, Jhonnathan Ciro

ASESOR:

Accinelli Tanaka, Roberto

2018

TABLA DE CONTENIDOS:

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
4. MATERIALY MÉTODOS.....	7
5. RESULTADOS.....	9
6. DISCUSIÓN.....	11
7. CONCLUSIONES.....	13
8. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	13
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
10. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	18

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis es una enfermedad endémica responsable de alrededor de 1.5 millones de muertes cada año. Desarrollar dicha enfermedad depende de factores exógenos que determinan la progresión de exposición a infección, y endógenos que juegan el principal rol entre la infección y la enfermedad activa. La evolución clínica depende además de otros factores, como la carga bacilar en el esputo y su variación con el tratamiento, que guarda relación hasta con la letalidad. **Objetivo:** Determinar si la baciloscopía al inicio del tratamiento anti-tuberculoso es un factor pronóstico de la condición de egreso en pacientes con tuberculosis pulmonar. **Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo a partir del análisis secundario de la base de datos del estudio “Evaluación del tratamiento del programa de control de tuberculosis en un hospital de III nivel en Lima - Perú del año 1972 al 2012”. Tras los criterios de selección se obtuvo una población de 1635 pacientes. **Resultados:** Del total, el 24.16% presentó baciloscopía negativa, y el 75.84% baciloscopía positiva al inicio del tratamiento, dentro del cual se encontró que la carga bacilar al inicio del tratamiento fue 1+ en el 50.96%, 2+ en el 27.17%, y 3+ en el 21.85% restante. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de baciloscopía de inicio positiva y negativa en pacientes curados ($p=0.0029$). Así también, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes curados que presentaron alta carga bacilar (3+) y los que presentaron 1+ y 2+ (1+ vs 2+ $p= 0.0057$; 2+ vs 3+ $p= 0.0062$). **Conclusiones:** La presencia de baciloscopía negativa al inicio del tratamiento antituberculoso está asociada a una mayor probabilidad de curación. La baciloscopía al inicio del tratamiento es un factor pronóstico de la condición de egreso.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis pulmonar, *Mycobacterium tuberculosis*, esputo, baciloscopía, condición de egreso.

ABSTRACT:

Introduction: Tuberculosis is an endemic disease responsible for around 1.5 million deaths each year. Developing this disease depends on exogenous factors which determine the progression of exposure to infection, and endogenous factors that play the main role between infection and active disease. Besides, the clinical progress depends on other factors, such as the bacillary load in the sputum and its variation with the treatment, which is related to the lethality. **Objective:** To determine if smear microscopy at the beginning of anti-tuberculous treatment is a prognostic factor of the condition of discharge in patients with pulmonary tuberculosis. **Material and methods:** Retrospective cohort study from the secondary analysis of the study database "Evaluation of the treatment of tuberculosis control program in a hospital of III level in Lima - Peru from 1972 to 2012". After the application of selection criteria, a population of 1635 patients was obtained. **Results:** 24.16% patients presented smear negative and 75.84%, smear positive at the beginning of the treatment. The bacillary load at the beginning of the treatment was 1+ in 50.96%, 2+ in 27.17%, and 3+ in the remaining 21.85%. A statistically significant difference was found between the presence of smear positive and negative in patients with cured as a treatment outcome ($p = 0.0029$). Likewise, a statistically significant difference was found between the cured patients who presented high bacillary load (3+) and those who presented 1+ and 2+ (1+ vs 2+ $p = 0.0057$, 2+ vs 3+ $p = 0.0062$). **Conclusions:** The presence of negative bacilloscopy at the beginning of antituberculous treatment is associated with a higher probability of cure. Bacilloscopy at the beginning of treatment is a prognostic factor of the treatment outcome.

KEY WORDS: Pulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, sputum, treatment outcome

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa endémica en países en vías de desarrollo, la cual según la Organización Mundial de la Salud (OMS) registra alrededor de 1.5 millones de muertes cada año alrededor del mundo, siendo la mayoría jóvenes y adultos.(1) Se estima que mil millones de personas han muerto por tuberculosis en los últimos 200 años.(2) La incidencia de esta enfermedad ha aumentado significativamente después de la aparición de la pandemia VIH.(1) En el Perú la tuberculosis es una de las quince primeras causas de muerte, y aunque se estima que tanto la tasa de incidencia como de morbilidad han disminuido (entre 2 y 3% por año entre el periodo 2011-2015: de 97,4 a 87,4 en incidencia, y de 109,7 a 99.5 en morbilidad), aún sigue siendo un problema sanitario prioritario.(3)

El desarrollo de tuberculosis pulmonar activa es un proceso que ocurre esquemáticamente en dos etapas: De la exposición a la infección, y de esta a la enfermedad activa. El paso por cada una de estas etapas se rige por factores exógenos, que determinan la progresión de exposición a infección, como son la carga bacilar en el esputo de los contactos tuberculosos, proximidad y tiempo de exposición; y factores endógenos que determinan la progresión de infección a enfermedad activa.(4) Estos son clásicamente la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la malnutrición (4,5) y el componente genético (6). Así también se ha demostrado más recientemente que la diabetes mellitus tipo 2, el alcohol y el tabaco son factores de riesgo importantes asociados a mayor susceptibilidad de desarrollar enfermedad.(7,4,5,8)

La historia natural de esta enfermedad inicia con la inhalación del patógeno, tras lo cual este es capturado por los macrófagos pulmonares (9), y en la mayoría de los casos, es controlado por la inmunidad innata, con o sin participación de la inmunidad adaptativa, ocurriendo de este modo solo una infección latente asintomática.(10,11) Esta infección eventualmente puede convertirse en una enfermedad activa dependiendo del estado o condición inmune del paciente, involucrando necesariamente la inmunidad adaptativa en dicho caso.(12,13) La participación de este tipo de inmunidad puede evidenciarse mediante una prueba que manifieste una respuesta de hipersensibilidad retardada, como es el caso de la técnica de Mantoux (11) en la que se inocular un derivado proteico purificado (PPD: *purified protein derivative*) del *M. tuberculosis*. El resultado positivo es

producto de la infiltración de monocitos y linfocitos T y B en la piel, mediante el reconocimiento por células Th1 locales de las proteínas inoculadas incluidas en el PPD administrado por vía subdérmica.(6) Esto representa sin duda el desarrollo de algún grado de inmunidad adquirida a los productos micobacterianos, con los que el sistema inmune ha interactuado previamente (6), por lo que un resultado positivo no distingue si se trata de una infección latente o una enfermedad activa.(11)

Se estima que los pacientes que llegan a desarrollar enfermedad activa son aproximadamente el 10% de los infectados con un PPD positivo, y que de cada 8 enfermos uno desarrollará enfermedad agresiva.(10,14) Si bien lo común es desarrollar enfermedad en los primeros años que siguen a la infección, no es infrecuente que la enfermedad se manifieste mucho tiempo después de ocurrida la primoinfección.(10) Al estar establecida la enfermedad tuberculosa, se deduce que el paciente se encuentra en evidente desventaja, pues de alguna manera su sistema inmune no ha sido capaz de retener y controlar la infección, lo que hace que la antibioticoterapia sea estrictamente necesaria.(12) La evolución clínica de estos pacientes dependerá de muchos factores, como adherencia al tratamiento, comorbilidades, drogorresistencia del patógeno, y de la carga bacilar al inicio y durante el tratamiento.(15,16) Por lo tanto, son la presencia y la interacción de estos factores las que nos ayudan a predecir cuáles pacientes potencialmente podrían fracasar durante el tratamiento.(17)

Así también, se ha visto que la baciloscopía al inicio del tratamiento guarda relación con la condición de egreso, pues múltiples estudios han encontrado que una baciloscopía negativa previa al tratamiento es un factor de buen pronóstico.(18,19) En contraparte, otros estudios afirman que la presencia de una baciloscopía positiva con alta carga bacilar está mas bien asociada a una condición de egreso desfavorable. (19,20) Así como la baciloscopía de inicio, también se ha estudiado la conversión baciloscópica, pues se ha descrito que la no conversión del frotis de esputo a los dos meses de tratamiento está asociada a edad superior a 40 años y a la presencia de alta carga bacilar (3+) en el esputo previo al tratamiento.(16) Se ha visto que esto constituye un predictor de resistencia a múltiples fármacos (21), y resultados desfavorables al final del tratamiento.(22)

Es evidente que en nuestro país la tuberculosis aún sigue siendo un problema sanitario importante, y con gran repercusión en múltiples esferas de la persona que padece la

enfermedad. En general, esta enfermedad predominantemente afecta a la población económicamente activa más joven (el 52% tiene entre 15 y 35 años) (23,24). Reportes de la Unidad de Estadística del Ministerio de Salud del Perú (MINSA) publicados en el año 2015 estiman que en los años 2013 y 2014 se tuvo tasas de incidencia de 90.3 y 88.8 respectivamente, por lo que se infiere el poco control que se tiene sobre ella. (23) Lima es el departamento que concentra más casos de tuberculosis en el país. (23)

En conclusión, es de gran importancia prestar atención a la carga bacilar y su evolución desde la instauración del tratamiento, debido a que constituye probablemente el factor pronóstico más relevante para predecir la condición de egreso de un paciente con tuberculosis pulmonar, a fin de que puedan tomarse las medidas necesarias y oportunas para reducir la amenaza de salud y economía que esta enfermedad representa. Así mismo, se espera que los resultados obtenidos de este proyecto de investigación contribuyan a generar futuras hipótesis orientadas a la optimización de la prevención y el control de la tuberculosis.

El objetivo principal del estudio fue determinar si la baciloscopía al inicio del tratamiento anti-tuberculoso es un factor pronóstico de la condición de egreso de los pacientes con tuberculosis pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva a partir del análisis secundario de la base de datos del estudio “Evaluación del tratamiento del programa de control de tuberculosis en un hospital de III nivel en Lima - Perú del año 1972 al 2012”, realizado por el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, cuyo manuscrito se encuentra en preparación. (26) Se incluyeron todos los pacientes ingresados al programa de Tuberculosis del Hospital Cayetano Heredia durante el período 1973 y 2012, que tuvieron diagnóstico de tuberculosis pulmonar y baciloscopía de inicio consignada. Se excluyeron a aquellos pacientes que no tuvieron una condición de egreso consignada, y aquellos que tuvieron la condición de ingreso “fracaso”. La población total

fue de 3012 pacientes, de los cuales 1358 fueron excluidos, obteniéndose una población de estudio de 1654 pacientes.

Se consideraron las siguientes definiciones para las variables principales de estudio basadas en la Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis emitida por el Ministerio de Salud del Perú.

- **Tuberculosis pulmonar:** Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o prueba molecular).
- **Baciloscopía al inicio del tratamiento:**
 - **Baciloscopía negativa:** Se observan menos de 10 bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en un total de 100 campos observados.
 - **Baciloscopía positiva:** Se observan al menos 10 BAAR en un total de 100 campos observados. Se pueden clasificar según el número de cruces.
 - **BK +:** Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados (10 a 99 bacilos en 100 campos).
 - **BK 2+:** De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos.
 - **BK 3+:** Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados.
- **Condición de egreso:**
 - **Curado:** Paciente con confirmación bacteriológica al inicio, que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con baciloscopía de esputo negativa en el último mes de tratamiento.
 - **Fracaso:** Paciente que ingresa a un nuevo tratamiento luego de haber sido declarado como fracaso terapéutico de un esquema con medicamentos de primera o segunda línea.
 - **Fallecido:** Paciente que fallece por cualquier razón durante el tratamiento de la tuberculosis.
 - **Abandono:** Paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa, y a los retiros voluntarios.

a. Procedimientos y técnicas

El presente estudio estuvo basado en la recopilación de información de la base de datos del estudio “Evaluación del tratamiento del programa de control de tuberculosis en un hospital de III nivel en Lima - Perú del año 1972 al 2012”, realizado por el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. A partir de ello se obtuvieron las variables de estudio, incluyendo las condiciones de egreso que fueron consignadas en su momento por el médico tratante. Posteriormente se reorganizaron los datos en tablas de frecuencia, y se ingresó la información al programa estadístico STATA versión 13 para el respectivo análisis estadístico.

b. Plan de análisis

Se realizó un análisis descriptivo de la población de estudio. Las variables cualitativas están presentadas con números y porcentajes mientras que las variables cuantitativas están presentadas como media y desviación estándar o mediana, y rango intercuartílico de acuerdo a la normalidad. Se determinó la normalidad de la distribución de variables cuantitativas con el test de Shapiro Wilk, y de acuerdo a esto se usó el test de T de student (distribución normal) o U de Mann-Whitney (distribución no normal). Para el análisis de las variables cualitativas se usó el test de chi cuadrado y se aplicó una medida de asociación entre éstas, la V de Crammer.

RESULTADOS

De los pacientes con tuberculosis pulmonar tratados en el Hospital Cayetano Heredia durante el período 1973-2012 se pudieron obtener 3012 fichas correspondientes a la población general con tuberculosis. De estos, se extrajeron aquellos pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, y se excluyeron aquellos que no contaban con baciloscopía previa al tratamiento y aquellos que tenían como condición de ingreso “fracaso” o no estaba consignada. La muestra de estudio obtenida fue de 1635 pacientes, los cuales se muestran según edad y sexo en la Tabla 1.

Del total de 1635 pacientes con tuberculosis pulmonar, se obtuvo que el 24.16% presentó baciloscopía negativa, y el 75.84% baciloscopía positiva al inicio del tratamiento, dentro

del cual se encontró que la carga bacilar al inicio del tratamiento fue 1+ en el 50.97%, 2+ en el 27.18%, y 3+ en el 21.85% restante del grupo los pacientes que presentaron baciloscopía positiva. Si bien la mayor cantidad de casos con alta carga bacilar (3+) se presentó en la población comprendida entre los 15 y 64 años, la mayor proporción de alta carga bacilar fue presentada por aquellos pacientes con edad mayor a 64 años. El grupo de pacientes cuya edad fue menor de 15 años presentaron un 52.81% de casos con baciloscopía negativa al inicio del tratamiento. Tabla 2.

Por otro lado, se encontró que el 91.44% del total de pacientes presentó como condición de egreso “curado”. Las condiciones de egreso desfavorables: fracaso, fallecido y abandono, fueron presentados en el 3.12%, 2.57% y 2.87% respectivamente. De los pacientes que terminaron el tratamiento como “curados”, aquellos menores de 15 años tuvieron el más alto porcentaje, 96.51%. Se encontró que el 90.71% de pacientes del sexo masculino curaron, siendo el 92.47% en el caso de las mujeres. La condición de egreso según edad y sexo se detalla en la Tabla 3.

Por otro lado, se obtuvo que de los pacientes que iniciaron tratamiento con una baciloscopía negativa, el 95.19% logró la curación al final del tratamiento, y el 4.81% restante tuvo una condición de egreso desfavorable. De los pacientes que tuvieron baciloscopía positiva al inicio del tratamiento, el 90.24% logró curarse, dentro de los cuales, la mayor proporción la conforman aquellos con carga bacilar 1+ y 2+. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la baciloscopía de inicio y la condición de egreso curado ($p=0.0029$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre una condición de egreso desfavorable y la presencia de baciloscopía negativa o positiva al inicio del tratamiento. Tabla 4

Dentro del grupo de pacientes que presentaron baciloscopía positiva, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes curados que presentaron alta carga bacilar (3+) y los que presentaron 1+ y 2+ (1+ vs 2+ $p= 0.0057$; 2+ vs 3+ $p= 0.0062$). Así también, se encontró que el tiempo promedio para la conversión baciloscópica fue de 4 semanas independientemente de la carga bacilar, sin embargo, se vio que el intervalo de confianza aumentaba a medida que la carga bacilar era más alta. Tabla 5

DISCUSIÓN

Los pacientes con baciloscopía de inicio negativa presentaron mayor proporción de pacientes con condición de egreso curado con respecto a los que tuvieron baciloscopía positiva (95.16% vs 90.24% $p=0.0029$), lo cual ya ha sido descrito por Melese A. y col (20), y reportado en otros estudios recientes. (18,19) La presencia de baciloscopía negativa, o con baja carga bacilar al inicio del tratamiento, está claramente asociada a mayor probabilidad de curación. (18,19,20) Algunos de los factores involucrados en la presencia de baciloscopía negativa al inicio del tratamiento, y la condición de egreso curado, son el tiempo de enfermedad transcurrido hasta la realización de la baciloscopía (27), y la edad. (28)

Análogamente, según autores una baciloscopía positiva 2+ y 3+ al inicio del tratamiento se encuentra asociada también a una condición de egreso desfavorable, principalmente fracaso y muerte, y dicha asociación va tomando mayor fuerza a medida que la carga bacilar es más alta. (18,19,20,29,30)

La incidencia de fracaso terapéutico y muerte encontrada en la población fue de 3.12% y 2.57% respectivamente, cifras inferiores a las encontradas por Mohamed E. y col. en una cohorte retrospectiva (6.25% y 5.6% respectivamente), (29) y por Melese A. y col. (3.5% y 5.6% respectivamente). (20)

La incidencia de abandono de tratamiento fue de 2.87%, inferior a la reportada por estudios previos, cuyas cifras son superiores a 6%.(18,29) No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los que tuvieron baciloscopía negativa y positiva con respecto a esta condición de egreso. Kigozi y col, describieron que los pacientes con baciloscopía de inicio negativa tenían más probabilidad de abandono de tratamiento. (31) Además, describen también que los casos sometidos a retratamiento tuberculoso, aquellos con baciloscopía negativa de inicio, y los que la negativizan durante la fase intensiva tienen mayor probabilidad de incumplir con el tratamiento y abandonarlo. (31)

El tiempo de conversión fue relativamente similar en todos los pacientes con baciloscopía de inicio positiva, es decir, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las distintas cargas bacilares. Sin embargo, se vio que el intervalo de confianza aumentó proporcionalmente a la carga bacilar en las regresiones cuantílicas. Zohreh Azarkar y col. encontraron que el tiempo promedio de conversión bacilosκόpica fue 1.99 +/- 1.06 meses, (32) llegándose a requerir eventualmente hasta el doble de tiempo para la conversión

bacilosκόpicamente en pacientes con Bk 3+, con respecto a los que presentaron Bk 1+ al inicio del tratamiento. (32) Parikh y col. reportaron que el tiempo promedio de la conversión bacilosκόpicamente fue al término de la quinta semana de tratamiento. (33) Se ha visto que el tiempo de conversión fue significativamente mayor en el sexo masculino (32), y que el compromiso cavitario, la alta carga bacilar al inicio del tratamiento y el antecedente de enfermedad tuberculosa pueden retrasar, e incluso, imposibilitar la conversión bacilosκόpicamente. (33)

Los pacientes con baciloscopía de inicio 2+ y 3+ presentaron menores tasas de conversión de baciloscopía tanto la final de la fase intensiva como al final del tratamiento (15,22). Rieder describió que la conversión de la baciloscopía al final de la fase intensiva del tratamiento fue de 90.9%, 77.9% y 61.7% en pacientes con carga bacilar inicial 1+, 2+ y 3+ respectivamente. (34) Estudios más recientes reportan cifras en proporciones similares. (15,22,34) Djouma y col. en un estudio de cohortes retrospectivo encontró que la no conversión de la baciloscopía al final de la fase intensiva del tratamiento estaba asociado a la condición de egreso fracaso y fallecido. (22) Estudios similares describen tales asociaciones en diferentes poblaciones. (35) Tiwari y col describen que la tasa de curación es del 90.9% en pacientes que logran la conversión bacteriológica al final de los dos meses de tratamiento, y en quienes no logran la conversión es del 74.3%. (36) Así también, se ha visto que los casos de fracaso terapéutico tienen una alta probabilidad de haber tenido frotis de esputo positivo a los 2 meses de tratamiento de TB, cavidades en la radiografía de tórax basal, enfermedad extensa en la radiografía de tórax basal. (29)

De la población de estudio, el 58.59% fue del sexo masculino, y el 89.42% está en el rango de edad de 15 y 64 años, dentro del cual se encuentra la población económicamente activa (PEA), que como ya se ha descrito, es la población más afectada por esta enfermedad. (23) A nivel mundial se ha observado que el 60% de los casos de tuberculosis pulmonar oscilan entre los 15 y 44 años y, además, la relación de casos hombre:mujer llega a ser de 2:1. (23) Esta diferencia en el género es consistente con diversos estudios previos, y podría explicarse por la diferencia en el riesgo de infección por el distinto grado de exposición según algunos autores. (23,31) La edad promedio de la población de estudio fue 30.12 años, lo cual guarda cierta relación con la estadística nacional que, para el año 2014, reportaron una edad promedio de 35 años con un rango intercuartil entre 21 y 48 años. (23)

Se encontró que el 75.84% de los casos se diagnosticaron con baciloscopía positiva, y el 24.16% restante tuvieron baciloscopía negativa. No se encontró diferencia estadísticamente significativa de predominio de baciloscopía negativa en un sexo u otro. Sin embargo, se ha descrito que en países como Pakistán las mujeres tienen mayor probabilidad de ser notificadas como frotis negativo, y los hombres como frotis positivo. (37) Esto pudiera deberse a predominio de enfermedad paucibacilar en el sexo femenino, o factores socioculturales (37).

Las limitaciones del estudio están relacionadas al diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes con baciloscopía negativa, en quienes el médico tratante hizo el diagnóstico en base a criterios clínicos y/o radiológicos, los cuales llevan inherente un componente subjetivo.

CONCLUSIONES

En conclusión, aquellos pacientes que inician tratamiento antituberculoso con baciloscopía negativa tienen mayor probabilidad de curar. La baciloscopía al inicio del tratamiento es un factor pronóstico de la condición de egreso curado, y constituye una herramienta valiosa para la toma de decisiones, sobre todo en aquellos pacientes que inician terapia antituberculosa con una alta carga bacilar.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara no tener conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boorsu SK, Narasimha VS, Kandati J, Ponugoti ML. Factors affecting sputum and culture conversion in pulmonary tuberculosis patients on directly observed treatment, short-course. *Int J Res Med Sci.* 2016 Nov;4(11): 4922-4927
2. Ko Y., Shin J. H., Lee H.-K., Lee Y. S., Lee S.-Y., Park S. Y., Mo E., Kim Ch., Park Y. B. Duration of Pulmonary Tuberculosis Infectiousness under Adequate Therapy, as Assessed Using Induced Sputum Samples. *Tuberc Respir Dis.* 2017; 80(1): 27–34.
3. Alarcón Valentina, Alarcón Edith, Figueroa Cecilia, Mendoza-Ticona Alberto. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2017 Abr; 34(2): 299-310
4. Narasimhan, P., Wood, J., MacIntyre, C. R., & Mathai, D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulmonary Medicine.* 2013; 2013: 1-11.
5. Behnaz, F., Mohammadzadeh, M., & Mohammadzade, G. Five-Year Assessment of Time of Sputum Smears Conversion and Outcome and Risk Factors of Tuberculosis Patients in Central Iran. *Tuberculosis Research and Treatment.* 2015; 2015: 1-7
6. Druszczynska M, Wlodarczyk M, Kielnierowski G, Seweryn M, Wawrocki S, RUDnicka W. CD14-159C/T polymorphism in the development of delayed skin hypersensitivity to tuberculin. *PLOS ONE.* 2017 Dec; 12(12): 1-19
7. Alim A, Sikder S, Bridson TL, Rush CM, Govan BL, Katheesan N. Anti-mycobacterial function of macrophages is impaired in a diet induced model of type 2 diabetes. *Tuberculosis,* 2017; 102: 47 – 54
8. Janah H., Souhi H., Kouissmi H., Marc K., Zahraoui R., Benamor J., Soualhi M., Bourkadi, J. E. La tuberculose pulmonaire et le tabac: à propos de 100 cas. *Pan Afr Med J.* 2014; 19: 202-203.
9. Lee, J., Repasy, T., Papavinasundaram, K., Sasseti, C., & Kornfeld, H. Mycobacterium tuberculosis Induces an Atypical Cell Death Mode to Escape from Infected Macrophages. *PLoS ONE.* 2011; 6(3): 1-13.
10. Rodríguez JC. Tuberculosis latente. *Rev Chil Enf Respir.* 2012; 28: 61-68.

11. Tang P, Johnston J. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2017; 9(4): 371-379.
12. Rezai MS, Tabrizi R, Haghdoost AA, Afshari M, Abedi S, Akbari M, Bahrami MA, Moosazadeh M. Estimating the prevalence of Positive Tuberculin Skin Test Reactions in General Population and High-risk Groups: A Meta-analysis. *Int J Prev Med.* 2017; 8: 97-103.
13. Lee J., Kornfeld H. Interferon- γ Regulates the Death of M. Tuberculosis-Infected Macrophages. *J Cell Death.* 2010; 3: 1–11.
14. Wang Z, Arat S, Magid-Slav M, Brown JR. Meta-analysis of human gene expression in response to Mycobacterium tuberculosis infection reveals potential therapeutic targets. *BMC Syst Biol.* 2018 Jan; 12(1): 1-18.
15. Caetano M, Carvalho A, Valente I, Braga R, Duarte R. Preditores de conversão tardia dos exames micobacteriológicos direto e cultural de expetoração numa população portuguesa com tuberculose pulmonar. *Rev Port Pneumol.* 2012; 18(2): 72-79.
16. Kuaban C, Bame R, Mouangue L, Djella S, Yomgni, C. Non Conversion Of Sputum Smears In New Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Patients In Yaoundé, Cameroon. *East Afr Med J.* 2009; 86(5): 219-225.
17. Bernabé O, A. Detección temprana de fracasos a tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Med Hered.* 2007; 18(3):123-128.
18. Brahmaurkar KP, Brahmaurkar VK, Zodpey SP. Sputum smear grading and treatment outcome among directly observed treatment-short course patients of tuberculosis unit, Jagdalpur, Bastar. *Journal J Family Med Prim Care.* 2017; 6(2): 293-296.
19. Rajpal S, Dhingra VK, Aggarwal JK. Sputum grading as a predictor of treatment outcome in pulmonary tuberculosis. *Ind. J Tub.* 2002; 49: 139-142.
20. Melese A, Zeleke B, Ewnete B. Treatment Outcome and Associated Factors among Tuberculosis Patients in Debre Tabor, Northwestern Ethiopia: A Retrospective Study. *Tuberc Res Treat.* 2016; 2016:1-8.
21. Fitzwater S.P, Caviedes L, Gilman R.H, Coronel J., LaChira D, Salazar C, Saravia J.C, Reddy K, Friedland J.S, Moore D.A.J. Prolonged Infectiousness of Tuberculosis

Patients in a Directly Observed Therapy Short-Course Program with Standardized Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(4): 371–378.

22. Djouma F, Noubom M, Ateudjieu J, Donfack H. Delay in sputum smear conversion and outcomes of smear-positive tuberculosis patients: a retrospective cohort study in Bafoussam, Cameroon. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 139-145.

23. Ministerio de Salud del Perú – Dirección general de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015. Lima, Perú, 2016.

24. Ministerio de Salud del Perú. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Impacto socioeconómico de la tuberculosis en el Perú 2010. Lima, Perú, 2012.

25. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima, Perú, 2013

26. Accinelli, R; López, M (2018). Evaluación del tratamiento del programa de control de tuberculosis en un hospital de III nivel en Lima - Perú del año 1972 al 2012”. Manuscrito en preparación. Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

27. R Bojovic O, Medenica M, Zivkovic D, Rakocevic B, Trajkovic G, Kistic-Tepavcevic D, Grgurevic A. Factors associated with patient and health system delays in diagnosis and treatment of tuberculosis in Montenegro, 2015-2016. *PLoS One*. 2018; 13(3): 1-12.

28. Tilahun, G., Gebre-Selassie, S. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: a five-year retrospective analysis. *BMC Public Health*. 2016; 16: 612.

29. Mohamed El-Shabrawy, M; El-Shafei, DA. Evaluation of treatment failure outcome and its predictors among pulmonary tuberculosis patients in Sharkia Governorate, 2013–2014. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2017; 66(1): 145-152.

30. Worku S, Derbie A, Mekonnen D, Biadglegne F. Treatment outcomes of tuberculosis patients under directly observed treatment short-course at Debre Tabor General Hospital, northwest Ethiopia: nine-years retrospective study. *Infect Dis Poverty*. 2018; 7(1):16-22.

31. Kigozi G1, Heunis C2, Chikobvu P3, Botha S4, van Rensburg D2. Factors influencing treatment default among tuberculosis patients in a high burden province of South Africa. *Int J Infect Dis*. 2017; 54: 95 – 102.

32. Azarkar Z, Sharifzadeh G, Ebrahimzadeh A, Olumi S. Time to Sputum Smear Conversion in Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis Patients and Factors for Delayed Conversion. *Iran J Med Sci.* 2016; 41(1): 44-47.
33. Parikh R, Nataraj G, Kanade S, Khatri V, Mehta P. Time to sputum conversion in smear positive pulmonary TB patients on category I DOTS and factors delaying it. *J Assoc Physicians India.* 2012; 60: 22-26.
34. Rieder HL. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tuber Lung Dis.* 1996; 77: 124-129.
35. Ukwaja KN, Oshi DC, Oshi SN, Alobu I .Profile and treatment outcome of smear-positive TB patients who failed to smear convert after 2 months of treatment in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014; 108 (7): 431–438.
36. Tiwari S1, Kumar A, Kapoor SK. Relationship between sputum smear grading and smear conversion rate and treatment outcome in the patients of pulmonary tuberculosis undergoing dots--a prospective cohort study. *Indian J Tuberc.* 2012; 59(3): 135-140.
37. Khan MS, Dar O, Sismanidis C, Shah K, Godfrey-Faussett P. Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9577): 1955-1960.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Características generales de la población del estudio en el período 1973-2012

	Total	1635	100.00%
Edad			
<15 años	86		5.26%
15 - 24 años	657		40.18%
25 - 34 años	473		28.93%
35 - 44 años	178		10.89%
45 - 54 años	92		5.63%
55 - 64 años	62		3.79%
>65 años	87		5.32%
Sexo			
Masculino	958		58.59%
Femenino	677		41.41%

Tabla 2. Carga bacilar al inicio del tratamiento anti-tuberculoso según sexo y edad

	BK negativo	BK positivo		
		BK 1+	BK 2+	BK 3+
Todos	24.16% (n=395)	75.84% (n=1240)		
		632 (50.97%)	337 (27.18%)	271 (21.85%)
Edad				
<15 años (n=89)	46 (52.81%)	22 (24.72%)	7 (10.11%)	11 (12.36%)
15-64 años (n=1477)	335 (22.75%)	581 (39.61%)	313 (21.66%)	233 (15.98%)
>64 años (n=88)	14 (15.91%)	29 (34.09%)	17 (19.32%)	27 (30.68%)
Sexo				
Masculino (n=956)	226 (23.85%)	382 (40.38%)	198 (20.40%)	152 (15.37%)
Femenino (n=698)	169 (24.21%)	250 (35.96%)	139 (21.63%)	119 (18.20%)

Tabla 3. Condición de egreso según sexo y edad

Condición de egreso				
	Curado	Fracaso	Fallecido	Abandono
Todos	1495 (91.44%)	51 (3.12%)	42 (2.57%)	47 (2.87%)
Edad				
<15 años (n=86)	83 (96.51%)	0 (0%)	2 (2.33%)	1 (1.16%)
15-64 años (n=1462)	1339 (91.59%)	49 (3.35%)	29 (1.98%)	45 (3.08%)
>64 años (n=87)	73 (83.91%)	2 (2.30%)	11 (12.64%)	1 (1.15%)
Sexo				
Masculino (n=958)	869 (90.71%)	30 (3.13%)	30 (3.13%)	29 (3.03%)
Femenino (n=677)	626 (92.47%)	21 (3.10%)	12 (1.77%)	18 (2.66%)

Tabla 4. Condición de egreso según baciloscopía de inicio

	BK negativo (n=395)		BK positivo (n=1240)		p
Curado	376	95.19%	1119	90.24%	0.0029
Fracaso	5	1.27%	46	3.71%	0.7771
Fallecido	4	1.01%	38	3.06%	0.8152
Abandono	10	2.53%	37	2.98%	0.9399

Tabla 5. Condición de egreso según carga bacilar de inicio

	BK 1+			BK 2+			BK 3+		
	%	(n) 632	p (1vs2)	%	(n) 337	p (2vs3)	%	(n) 271	p (1vs3)
Curado	91.46%	578	0.6683	92.28%	311	0.0062	84.87%	230	0.0057
Fracaso	2.37%	15	0.754	4.45%	15	0.8555	5.90%	16	0.6241
Muerte	2.69%	17	0.8598	1.19%	4	0.683	6.27%	17	0.6136
Abandono	3.48%	22	0.8529	2.08%	7	0.9145	2.95%	8	0.9432
Tiempo de conversión	1 mes (SD 0.1, 95% CI 0.8-1.2)			1 mes (SD 0.13; 95% CI 0.74-1.26)			1 mes (SD 0.146; 95% CI 0.71-1.29)		
p chi2 = 0.002, Crammer's V= 0.0928									