



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“TENDENCIAS Y PROYECCIONES DEL
COMPORTAMIENTO DE LA
TUBERCULOSIS EN UN
ESTABLECIMIENTO DE PRIMER
NIVEL DE ATENCIÓN 1999-2012”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

LUPE YSABEL VIDAL VALENZUELA

LIMA - PERÚ

2021

ASESOR

Mg. Cesar Antonio Loza Munarriz

JURADO DE TESIS

DRA. CORALITH MARLINDA GARCIA APAC

PRESIDENTE

MG. JORGE ENRIQUE OSADA LIY

VOCAL

MG. JOSE LUIS ROJAS VILCA

SECRETARIO

DEDICATORIA

Dedico la tesis a la fuente de amor y sabiduría eterna.

A todos aquellos que me inspiraron.

A mis padres y familia.

A mi amado esposo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los problemas
que se han convertido en bendiciones y
lo inesperado en regalos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

SUMMARY

I. INTRODUCCIÓN	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
III. MARCO TEÓRICO	5
IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	11
V. OBJETIVOS	12
VI. METODOLOGÍA	13
– DISEÑO DEL ESTUDIO	
– POBLACIÓN	
– MUESTRA	
– OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	
– PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	
– CONSIDERACIONES ÉTICAS	
– PLAN DE ANÁLISIS	
VII. RESULTADOS	18
VIII. DISCUSIÓN	29
IX. CONCLUSIONES	35
X. RECOMENDACIONES	36
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
XII. ANEXOS	

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad antigua, prevenible y curable, aunque sigue siendo un problema y un reto para la salud pública. Se ha reportado a escala mundial y nacional un descenso del número de casos de tuberculosis pulmonar BK positivo.

Objetivo: Determinar la tendencia y proyección de los casos de tuberculosis en un establecimiento de primer nivel de atención entre 1991 y 2012.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de series temporales en la ES-TBC del Centro de Salud Mirones desde 1991 a 2012.

Resultados: En el periodo de estudio, ingresaron 1463 casos. En el primer trimestre del año, se presentó la mayor frecuencia (26.8 %) de los casos. El sexo masculino representó el 59.1 %, la etapa joven (18-29 años) involucró al 41.5 %, el 84.4 % de los casos fueron nuevos, con localización pulmonar 82.1 %, y el 68.3 % de los pacientes evidenció una prueba de laboratorio positiva al bacilo de Koch. El tratamiento frecuentemente usado fue 2RHZE / 4R2H2 en el 80.3 % de los casos. Las patologías asociadas con tuberculosis fueron: VIH, 4.2 %; farmacodependencia, 0.6 %; diabetes, 0.5 %; el 82.4 % de los egresos fue curado. A partir del año 1997, se manifestó una tendencia descendente, se estableció un modelo ARIMA(2,0,0) para predecir futuros casos. Además, el modelo ARIMAX(2,0,0) mostró que la disminución de los casos en el futuro serán explicadas por el promedio de edad y condición nuevos al ingreso del ES-PCT .

Conclusiones: La tendencia de los casos de tuberculosis es descendente, y no tiene una estacionalidad.

Palabra clave: tuberculosis, tendencia, proyección, series temporales

SUMMARY

Tuberculosis (TB) is an ancient, preventable and curable disease, yet it remains a public health problem and challenge. A decline in the number of cases of BK-positive pulmonary tuberculosis has been reported globally and nationally.

Objective: To determine the trend and projection of TB cases in a first-level care facility 1991-2012

Material and Methods: A descriptive time series study at the Mirones Health Center's ES-TBC from 1991 to 2012.

Results: A total of 1,463 cases were admitted during the study period. The highest frequency of cases was presented in the first trimester of the year, the male was (59.1%), the young (18-29 years) was 41.5%, 84.4% of the cases were new, 82.1% with pulmonary location, 68.3% of the patients showed a positive laboratory test to the Koch bacillus. The most frequently treatment was 2RHZE / 4R2H2 in 80.3%. The pathologies associated with tuberculosis were: HIV 4.2% and drug dependence 0.6%, diabetes 0.4 %. A 82.4% of the discharges were cured. Since 1997 there is a downward trend, an ARIMA(2,0,0) model was established to predict future cases. the ARIMAX(2,0,0) model showed that the decrease in the number of cases will be explained by the average age and no history of tuberculosis at ES-PCT admission.

Conclusions: The trend of tuberculosis cases is downward and does not have a seasonality.

Key word: Tuberculosis, Trend, Forecast, Time series.

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una infección bacteriana antigua, crónica, prevenible y curable causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, a pesar de existir un tratamiento disponible de fácil alcance, continúa siendo un problema de salud pública en el Perú y todo el mundo (1).

La tuberculosis generalmente se localiza en los pulmones, pero puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano. El contagio de esta enfermedad generalmente ocurre por vía aérea; la persona enferma con tuberculosis pulmonar elimina la bacteria con la tos, solo entre el 5% y 15% de los contactos desarrollan la enfermedad (2).

El método de diagnóstico comúnmente usado es la observación por microscopio de la bacteria en muestras del esputo; sin embargo, por el aumento de la TB multirresistente (MDR-TB), se han desarrollado pruebas diagnósticas de sensibilidad rápida para detectar la resistencia a isoniacida (H) y rifampicina (R), como son los métodos: Genotype MTBDRplus, nitrato reductasa (Griess) y MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility) geneXpert (2) (3).

A escala mundial, la tasa de incidencia de TB está disminuyendo en aproximadamente 2% por año, mientras la mortalidad ha caído en alrededor de 3% anual (3).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Perú, la TB ha obligado al estado y a la sociedad civil a un trabajo conjunto y multisectorial para disminuir la morbimortalidad por esta enfermedad (4). En el año 2014, el Perú reportó el 15 % de todos los casos registrados de tuberculosis en la región de las Américas, y la tasa de incidencia estimada fue de 104.6 por cada 100 000 habitantes. Asimismo, en Lima se encontró la mayor tasa de tuberculosis pulmonar frotis positivo (TBP FP), que fue de 84.35 x 100 000 habitantes, mientras la tasa en el ámbito nacional fue de 61.9 x 100 000 habitantes. En la distribución de esta enfermedad, a escala nacional, las Direcciones de Salud de Lima y Callao reportaron al Ministerio de Salud el 58 % de casos de TB, 82 % de tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR) y 93 % de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) (5).

En el país, desde 1997 hasta 2014, se han detectado más de 15 000 casos de TB MDR, aunque el mayor número de casos se registraron desde 2005 en adelante, cuando el promedio por año superó los 1100, con una tendencia creciente en los últimos cuatro años. Además, Lima concentra el 83.1% siendo mayor porcentaje de los casos (5).

La Dirección de Red de Salud Lima Ciudad, como unidad ejecutora con independencia administrativa, estuvo conformada por 13 distritos: Lima Cercado, Breña, La Victoria, Lince, Jesús María, San Luis, Pueblo Libre, San Miguel, Magdalena, San Isidro, Miraflores, San Borja y Surquillo, los cuales abarcaron 33 establecimientos de salud de manera conjunta (entre 25 centros de salud y 8 puestos de salud). En 2017, se creó la Dirección de Redes Integradas de Salud (DIRIS) Lima

Centro, conformada por las exredes de salud Lima Ciudad y San Juan de Lurigancho.

Durante el periodo 2013-2015, se notificó 3796 casos de tuberculosis, correspondiente el 35.4 % (1343 casos) al registro realizado en 2013, 34.6 % (1314 casos) a 2014 y 30.0 % (1139 casos) a 2015. Asimismo, en 2015, la tasa de incidencia acumulada fue de 87.3 casos de tuberculosis por cada 100 000 habitantes, una disminución de 12.5 casos respecto a 2014 y de 13.7 casos en relación al 2013 (5). El 63.6 % de los casos correspondió a los varones, mientras el 36.4 % a las mujeres, y se evidenció que el mayor número correspondió a las etapas de vida joven (37.9 %) y adulto (36 %). El tipo de diagnóstico con mayor proporción vino a ser la TB pulmonar con confirmación bacteriológica, que representó el 59.1 % del total, seguido del diagnóstico de TB extrapulmonar (17.2 %), TB sin confirmación bacteriológica (9.5 %) y TB MDR (7.4 %), mientras los otros tipos de tuberculosis no superaron el 2.5 % sobre el total de casos (6). Los distritos que presentaron las mayores tasas de incidencia de tuberculosis por cada 100 000 habitantes fueron La Victoria (188.2), San Luis (86.9) y Lima (86); en tanto los que tuvieron las menores tasas fueron Miraflores (14.5) y San Isidro (12.7) (6). Comparando las tasas de incidencia por distritos, notamos que La Victoria tiene una incidencia de tuberculosis 14.8 veces mayor que la de San Isidro y 13 mayor que la de Miraflores. Y aunque la tendencia decreció de 2009 a 2011, hubo un incremento desde 2012 y lo mismo para 2014 (5).

De otro lado, en la Dirección de Red de Salud Lima Ciudad existen problemas de stock de medicamentos de primera línea. Así que en junio de 2012 se emitió el memorando 667-2012-DEMID-DAUM/DISA_V_L_C para comunicar la

existencia de 7799 frascos de rifampicina 100 mgm/5 ml x 60 ml susp. con fecha de vencimiento en septiembre de 2012, y se solicitó su rotación para evitar su pérdida. En julio del mismo año, se emitió el memorando 718-2012-DEMID-DAUM/DISA_V_L_C para comunicar la existencia de 65 000 tabletas de Isoniazida de 100 mg por vencerse en octubre de 2012 y 50 000 unidades con vencimiento en enero de 2013, por lo que se solicitó su rotación. Además, se observó la disminución en 34 551 unidades en su consumo promedio mensual respecto a 2011.

Asimismo, en el año 2000, se realizó la Cumbre del Milenio de las Naciones Unidas de todos los Estados, donde se comprometieron conjuntamente a realizar acciones para avanzar en las sendas de la paz y el desarrollo humano. Este compromiso quedó perpetuado en la Declaración del Milenio, que derivó en la aprobación de ocho Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM). Dentro de estos ODM, el Perú acordó, como una de las metas del Objetivo 6, detener y reducir para 2015 las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la tuberculosis y reducir la proporción de casos de tuberculosis detectados y curados con el tratamiento bajo observación directa; además de asegurar como desafío el abastecimiento adecuado y oportuno de los medicamentos antituberculosos en los centros de salud para alcanzar una reducción en la incidencia de 73 x 100 000 habitantes; es decir, una reducción del 10% comparada con la de 2009 (7). Actualmente, los ODM han pasado a ser Objetivos de Desarrollo Sostenible, entre los cuales el Objetivo 3 es de salud y bienestar, siendo una meta la reducción de la incidencia de tuberculosis (8).

III. MARCO TEÓRICO

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa causada por la *Mycobacterium tuberculosis*, conocida también como bacilo de Koch en honor a su descubridor, el científico alemán Roberto Koch. Esta bacteria, transmisible por vía aérea, se caracteriza por formar tubérculos o nódulos en los órganos infectados. Entre ellos, los pulmones son los órganos más afectados, lo que produce en el paciente tos seca, fiebre, expectoraciones sanguinolentas y pérdida de peso. Puede atacar cualquier órgano y ser mortal si no se trata adecuadamente o a tiempo. El diagnóstico se realiza mediante la identificación inmediata de la *Mycobacterium tuberculosis* con una tinción específica (Ziehl-Neelsen o auramina) o con el aislamiento e identificación del bacilo en medios de cultivo. El bacilo de crecimiento lento puede demorar más de ocho semanas en desarrollarse en los medios de cultivo (9).

En el Perú, la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del Ministerio de Salud es la responsable de establecer la doctrina, normas y procedimientos para el control de la tuberculosis. Así, a través de la “Norma técnica de salud (NTS) para la atención integral de la persona afectadas por tuberculosis” —documento de cumplimiento obligatoria en los establecimientos de salud públicos, privados o mixtos—, fija los criterios técnicos y procedimientos de las intervenciones sanitarias de prevención y control de la tuberculosis en del país. Con esa finalidad, el Centro de Salud Mirones es uno de los establecimientos que trabaja directamente con la población y da cumplimiento a la referida norma técnica (10).

Entre los antecedentes de esta investigación, González y colb. describieron la variación y tendencia de las notificaciones de casos nuevos de tuberculosis en La Habana desde 1995 hasta 2010, así como su proyección y ocurrencia para el lapso 2011-2013. Ellos, luego de analizar la variación total y media anual de las tasas y las proyecciones mediante el aislamiento exponencial con dos parámetros, encontraron una disminución de la tasa de nuevos casos de tuberculosis notificados de 16.8 en 1995 hasta 9.5 por 100 000 habitantes en 2010 (43.5 % y 2.9 % de variación total y variación media anual, respectivamente). Pronosticaron además un ligero incremento para el trienio 2011-2013 (9.5, 10 y 10.5, respectivamente) y un continuo aumento del número de casos con coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana. Concluyeron finalmente que la tuberculosis muestra una tendencia descendente casi sostenida en La Habana de 1995 a 2010, con una reducción importante en el periodo bajo estudio. Sin embargo, observaron una tendencia creciente de los casos de tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana/sida (11).

Zheng Y-L. y colb. analizaron la morbilidad tuberculosa de enero de 2004 a junio de 2014 en Xinjiang para predecir la morbilidad por tuberculosis, un total de 465 960 casos fueron considerados en el periodo de estudio El año 2005 fue el año en que se reportaron más casos: 119.932 por 100 000 habitantes. La serie de tiempo mostró un gradual aumento y una variación estacional con el modelo ARIMA(2, 1, 0)(0, 1, 1)₁₂ se seleccionó entre varios modelos ARIMA plausibles. El error cuadrado medio residual del modelo de combinación de regresión de red neuronal generalizada (GRNN)-ARIMA y el modelo ARIMA fueron de 0.4467 y 0.6521, respectivamente. El error absoluto medio y el error porcentual absoluto del modelo

híbrido también fueron menores que el modelo ARIMA sugiere el modelo ARIMA (1, 1, 2)(1, 1, 1) 12-ARCH (1) para proporcionar vigilancia de la tuberculosis al proporcionar estimaciones sobre las tendencias de morbilidad de la tuberculosis en Xinjiang, China (12).

Traebert J. y colb. utilizando los datos del Sistema Nacional de Notificación y el Sistema de Información de Mortalidad, describieron la tendencia de morbilidad en Santa Catarina, Brasil, entre 2002 y 2009. Identificaron así una disminución de 0.9 % en la reducción de la incidencia anual de tuberculosis usando un modelo de regresión *joinpoint* en el que la variable dependiente fue la tasa estandarizada, mientras que los años de estudio fueron considerados como la variable dependiente (13).

Moosazadeh M. y colb. para pronosticar la incidencia de tuberculosis en Irán, usaron datos de 2005 hasta 2011, un periodo de 84 meses, con 63 568 pacientes, con un promedio mensual de 756.8 ± 11.9 pacientes. Cuatro modelos fueron evaluados con pruebas de bondad y ajuste AIC y BIC. El modelo SARIMA(0,1,1) (0,1,1)₁₂ mostró el menor valor, y fue el más adecuado para predecir la incidencia del año 2014 (14).

Chen Y. y colb. para pronosticar la incidencia de tuberculosis en Qian'an, China, usaron datos mensuales de 2004 a 2010 y la metodología de Box-Jenkins para construir el modelo ARIMA. La incidencia de la tuberculosis pulmonar durante el periodo de estudio fue de entre 1.45 por 100 000 y 10.50 por 100 000. Las incidencias máximas ocurrieron entre marzo y mayo de cada año, y las más bajas entre noviembre y enero del siguiente año. Observaron un patrón estacional con

estacionalidad de periodo 12. El mejor modelo fue $ARIMA(0,1,1)_{12}$ para predecir la incidencia mensual del año 2011 (15).

Wah W. y colb. para predecir los casos de tuberculosis en Singapur, usaron los datos de 40 046 casos de tuberculosis confirmada desde 1995 a 2011. El riesgo de TB se observó en el mes de julio, y se informaron relativamente más casos en marzo, julio y octubre. El mejor modelo fue $ARIMA(2,0,1)$ para predecir los casos de residentes y el modelo $ARIMA(1,1,1)$ para no residentes. El riesgo de tuberculosis entre los no residentes de la población disminuía significativamente linealmente a un ritmo de 3 % por año, mientras en los residentes no encontraron una tendencia lineal creciente o decreciente en el riesgo a tuberculosis (16).

Ade S. y colb. estudiaron 54 303 casos de tuberculosis desde 2000 a 2014 en Benin (en África occidental) para conocer los cambios epidemiológicos. El modelo $ARIMA(0,0,1)(1,0,0)$ pronosticó los casos para los siguientes cinco años. El número de casos de TB en los últimos 15 años en Benin ha disminuido entre hombres y adultos jóvenes, y el número de casos de TB pronosticados para los próximos cinco años también disminuirá (17).

Chowdhury R. y colb. evaluaron la estacionalidad de la TB en la zona rural de Bengala Occidental usando 1507 casos nuevos de tuberculosis registrados desde enero de 2008 a diciembre de 2011. El 3.4 % de los casos fueron de menores de 15 años, mientras que el 96.6 % fueron mayores. Entre los meses de marzo y junio se reportó el mayor número de casos, y fue en marzo cuando se registró 24.4 %, cifra mayor a la de los meses típicos, que disminuyó entre octubre y diciembre, mostrando una variación estacional. Desarrollaron un modelo $SARIMA(0,0,0)(1,2,0)_{12}$ (18).

Aryee G. y colb. Estimó los casos en un hospital de Ghana que fueron 7676 durante el periodo 2008-2017, divididos en 120 periodos mensuales. Los datos no mostraron un nivel muy similar entre 2008 y 2012, pero comenzó a disminuir lentamente con varias fluctuaciones irregulares, con un pico en octubre y un mínimo en marzo. Utilizaron el modelo ARIMA(1,0,1) o ARMA(1,1) para estimar el número de casos mensuales esperados de TB en este hospital (19).

Bras A. y colb. para caracterizar, modelar y predecir las tasas de incidencia mensual de tuberculosis en Portugal, usaron datos de 2000 a 2010 y desarrollaron un modelo SARIMA(0,1,1)(0,1,1)₁₂; sin embargo, este no fue adecuado para explicar el comportamiento, por lo cual las tasas probablemente tienen una tendencia a la disminución y un probable comportamiento estacional (20).

Patowary A. y Barman M. para predecir la incidencia de tuberculosis en Assam, India, usaron datos de 2001 a 2011 y desarrollaron el modelo SARIMA(0,0,0)(1,1,0)₄ para hacer predicciones para 2012, 2013 y 2014. Este modelo se ajustó adecuadamente a los datos históricos. El análisis residual confirmó que no hay violación de los supuestos en relación con la adecuación del modelo. Al comparar la tasa de detección de la observación con la estimación esperada del modelo ajustado, se observa que ambas se aproximan. Así pues, este modelo estimado puede utilizarse en el futuro para proyectar la tasa de detección (21).

Wubuli A y colb. para evaluar la tendencia y estacionalidad de los casos de tuberculosis activa en la provincia China de Xinjiang, usaron datos de 2005 a 2014, que muestran una variación estacional con picos en los meses de marzo y octubre (22).

Dye y colb. para evaluar la tendencia de la incidencia de los casos de tuberculosis en 134 países, emplearon datos de 1997 hasta 2006. La incidencia de tuberculosis varió anualmente dentro de un margen de $\pm 10\%$ y su valor medio disminuyó en 93 países. Asimismo, la tasa se redujo más rápidamente en los países que presentaban un mayor índice de desarrollo humano, una menor mortalidad en la niñez y acceso a mejores sistemas de saneamiento. Además, la incidencia de la enfermedad disminuyó más rápidamente en los países con mayor gasto sanitario (situados en este caso en Europa central y oriental y en el Mediterráneo oriental), en los países de ingresos altos con poca inmigración y en los países con menores tasas de mortalidad en la niñez y de infección por el VIH (en América Latina y el Caribe) (23).

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Por lo expuesto, es necesario realizar este estudio para la determinación de la variación y tendencia de la notificación de los casos nuevos de TB en la jurisdicción del C. S. Mirones entre 1991 y 2012. Asimismo, es importante conocer el número de casos a presentarse en los siguientes años.

El número de casos pronosticados permitirá la mejor planificación de las medidas de prevención y control de la enfermedad, en el pedido y compra de medicamentos antituberculosos y en la compra de insumos de laboratorio para la lectura de las muestras de esputo, así como el uso racional de los recursos y bienes del estado peruano dentro del cumplimiento de los compromisos internacionales del país con la Organización Mundial de la Salud y otros organismos.

La misión de la estrategia de tuberculosis es garantizar su detección, diagnóstico y tratamiento oportuno, supervisado y gratuito, para lo cual se debe asegurar el abastecimiento adecuado y oportuno de los medicamentos antituberculosos e insumos en los centros de salud. Por esta razón, conocer el número de casos del futuro es parte importante para cumplir la misión de la estrategia, lo que contribuirá a la gestión de sus acciones.

Por otro lado, el uso de la técnica de análisis de series de tiempo es una herramienta cuya aplicación es útil en el campo de la salud, y es posible hacer uso de esta metodología para conocer el número de casos probables en el nivel de atención primaria, lo que mejorará la gestión local y contribuirá a la implementación local de las políticas sanitarias nacionales.

V. OBJETIVOS

General

Determinar la tendencia y proyección del comportamiento de la tuberculosis en un establecimiento de primer nivel de atención durante el periodo 1991-2012.

Específicos

- Determinar la tendencia del comportamiento de la tuberculosis en un establecimiento de primer nivel de atención.
- Pronosticar los casos de tuberculosis en un establecimiento de primer nivel de atención.

VI. METODOLOGÍA

- **Diseño del estudio:** Estudio descriptivo observacional de series de tiempo (24).

- **Población**

Pacientes con tuberculosis atendidos por la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis (ES-PCT) de la jurisdicción del C. S. Mirones.

- **Muestra**

- **Marco muestral**

Pacientes que figuraron en los libros de registros de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Tuberculosis en el C. S. Mirones durante el periodo de enero de 1991 a diciembre de 2012.

- **Unidad de análisis**

Un paciente con tuberculosis atendido por la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis (ES-PCT) del C. S. Mirones.

- **Tamaño de la muestra**

Se tomó en consideración todos los pacientes del marco muestral.

- **Operacionalización de variables**

Véase anexo N° 1.

- **Procedimientos y técnicas**

Para la presente investigación, se pidió autorización a la Dirección de la Red de Salud Lima Ciudad. Con dicha aprobación, se solicitó al jefe del

establecimiento del C. S. Mirones acceso a los libros de registros y a las historias clínicas de los pacientes atendidos por la ES-PCT.

Es importante señalar que los datos registrados en la ES-PCT del C. S. Mirones usados en la presente investigación tienen su origen en el ingreso de un paciente con un resultado de baciloscopia positiva o una hoja de derivación de un establecimiento de salud a la ES-PCT del C. S. Mirones, donde se abre una historia clínica que es llenada por el médico responsable de la estrategia; el paciente firma el consentimiento informado para su tratamiento antituberculoso y se solicita los exámenes auxiliares, la evaluación de contactos, la administración de medicamentos y la evaluación por parte de la asistente social y las áreas de psicología, planificación familiar y enfermería. Se lleva a cabo luego el seguimiento y evaluación de la evolución de la enfermedad y su tratamiento, en cumplimiento de la norma técnica de salud para la atención de personas con tuberculosis (10).

- **Consideraciones éticas**

El presente estudio no implicó una intervención o exposición del paciente a algún tipo de riesgo; por el contrario, solo se revisó y analizó la información recabada en su historia clínica y de los libros de registros de la ES-PCT del C. S. Mirones. La presente investigación también fue aprobada por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y contó con la autorización del área de Docencia e Investigación de la Dirección de Salud Lima Ciudad. Además, para asegurar la confidencialidad y anonimato de los pacientes, se usó un código por paciente.

- **Plan de análisis**

La información consignada para el presente estudio se recolectó en una base de datos diseñada en el programa Microsoft Office Excel, la cual fue codificada de acuerdo al tipo y escala de medición de la variable. Al final del ingreso de los datos, se procedió a realizar el control de calidad para asegurar que los datos transcritos correspondieran a lo registrado. Luego la información fue exportada al software estadístico STATA v13 con licencia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Posteriormente, se llevó a cabo el análisis exploratorio de los datos con la finalidad de observar el comportamiento de las variables, para luego aplicar las estadísticas descriptivas de las variables categóricas que se representaron en tablas de frecuencias absolutas y relativas; asimismo, las variables numéricas fueron representadas con medidas de tendencia central y de dispersión.

Para el análisis de las series de tiempo (conjunto de datos numéricos que se obtienen en periodos regulares a través del tiempo), cuya unidad de tiempo considerado fue el trimestre, se obtuvo 88 periodos de tiempo y se hizo observaciones comprendidas desde el primer trimestre de 1991 hasta el último de 2012. Con este análisis, se extrajo el patrón de comportamiento contenido en las observaciones sucesivas de los datos a lo largo del tiempo.

Las características de la serie de tiempo se evaluaron a través de la tendencia (movimientos persistentes ascendentes o descendentes a través del tiempo), las variaciones estacionales (fluctuaciones periódicas en lapsos de tiempo cuya frecuencia es menor a un año, aproximadamente en las mismas fechas

y casi con la misma intensidad), los movimientos o variaciones cíclicas (que se producen en un intervalo superior al año) y los movimientos irregulares o al azar (esporádicos o de corto plazo). Luego se descompuso la serie de tiempo en sus respectivos componentes siguiendo las etapas de la metodología de Box-Jenkins para el análisis de series de tiempo: (a) identificación, (b) estimación, (c) verificación y (d) pronóstico. En el análisis de estacionariedad para conocer la distribución y los parámetros (media y varianza de la serie constantes en el tiempo) y sin tendencia, se aplicó la prueba de Dickey-Fuller aumentada (*augmented Dickey-Fuller using GLS*), la serie de tiempo se transformó a través de una regresión de mínimos cuadrados generalizados (GLS) antes de realizar la prueba. Posteriormente, se identificó el tipo de modelo autorregresivo integrado de medias móviles de orden p,d,q ARIMA(p,d,q) univariante; para ello se buscó que la serie fuera estacionaria; es decir, que la media y la varianza de la frecuencia de casos no debían de cambiar en el tiempo, y sin tendencia. La letra I (d) en el proceso ARIMA indica el orden de integración de la serie, o sea, cuántas veces esta debe ser diferenciada para que sea una serie estacionaria. La letra AR (p), autorregresivo, es un proceso en el que las observaciones de un tiempo dado son vaticinadas a partir de las observaciones previas, y (p) representa el número de rezagos y el orden del modelo autorregresivo. Por último, la letra MA (q), media móvil, es un proceso en que el valor actual puede vaticinarse a partir de los errores actuales y anteriores, y (q) representa el número de rezagos del error considerados; y a la vez, es el orden del modelo de media móvil cuya media,

varianza y autocovarianzas son independientes del tiempo. En resumen, se buscó un modelo ARIMA y el orden de los parámetros “p”, “d” y “q”. El parámetro “p” es el orden de la parte del proceso autorregresivo, el “d” es el grado de diferenciación requerida y el “q” es el proceso promedio-móvil. Por tal razón, se ajustó a diferentes modelos ARIMA, se evaluó los residuos y posteriormente se realizó estimaciones pronósticas con el modelo. Finalmente se encontró el proceso ARIMA(2,0,0)(2,0,0) (modelos autorregresivos integrados de medias móviles) generador de datos.

Por último, se elaboró las proyecciones para el año 2013 usando el modelo univariado ARIMA. Además se realizó un modelo ARIMAX (el modelo de media móvil autorregresivo que variables exógenas), considerado como una extensión de un modelo ARIMA que incorpora variables exógenas que otorga valor explicativo al modelo. Para evaluar la capacidad predictiva del modelo encontrado, se usó el coeficiente de Theil, cuyo valor a medida que se acerca a cero confiere al modelo una adecuada capacidad predictiva. En el modelo final se encontró el valor de 0.03. La sintaxis del análisis realizado en el programa Stata v13 se encuentra en el anexo N° 2.

VII. RESULTADOS

Entre 1991 y 2012, ingresaron 1463 casos a la estrategia de tuberculosis del C. S. Mirones. En el periodo 1991 a 1997 se aprecia un incremento de casos de tuberculosis, para posteriormente tener una tendencia descendente en forma sostenida, siendo el año 2012 con el menor número de ingresos a la estrategia: 34 casos (Gráfico 1). Por otro lado, durante el año 1991 se presentaron 62 casos y al final del periodo del estudio 34 casos observándose una tendencia a la baja, esta disminución fue de 45 %.

En cuanto a las características sociodemográficas, el predominio de sexo fue el masculino (59.1 %), y en el tiempo la variable sexo no presentó tendencia ni variación significativa. Se observó en el 2008 un mayor porcentaje de ingresos del sexo masculino (69 %), mientras que en el 2002 y el 2006 el predominio fue del femenino (56.2 % y 57.9 %, respectivamente). Según las etapas de vida planteadas por el MINSA (25), la etapa más afectada por tuberculosis fue la etapa joven (18-29 años), con 41.5 %; seguida por la etapa adulta (30-59 años) con 34.5 %; mientras las menos afectadas fueron la niñez (0-11 años) con 6.5 %, la adolescencia (12-17 años) con 9.1 % y la etapa del adulto mayor (60 a más años) con 8.4 %. No obstante lo referido, en los últimos tres años del tiempo de estudio, esta última superó a la etapa de la niñez (Tabla 1).

Del total de pacientes con TB que acudieron a su tratamiento durante el periodo de estudio fue el primer trimestre (q1), correspondiente a los meses de verano, el de mayor frecuencia de casos, 26.8 %. Asimismo, sobre la base de la condición de ingreso, se aprecia que el 84.4 % de los casos fueron nuevos, el 11.3 % recaídas, el 2.9 % abandonos recuperados y el 1.4 % fracasos. Los años 1992, 2003, 2009 y

2012 tuvieron la mayor frecuencia de casos nuevos (91.3 %, 90 %, 94.7 % y 91.2 %, respectivamente) y 1997, la menor frecuencia (76.1 %). La segunda condición frecuente de ingreso fueron las recaídas, siendo 2007 el año de mayor frecuencia (20 %) y el año 1991 se evidencio ningún caso. La tercera condición de ingreso fueron los abandonos recuperados, con el 0.3 % de los casos para el año 2010, mientras que en los años 1999, 2006, 2007, 2009 y 2012 no ingresaron casos con esta condición. En cuanto a condición de ingreso de fracaso, desde 2001 hasta 2012, no ingresaron más pacientes con esta condición (Tabla 2).

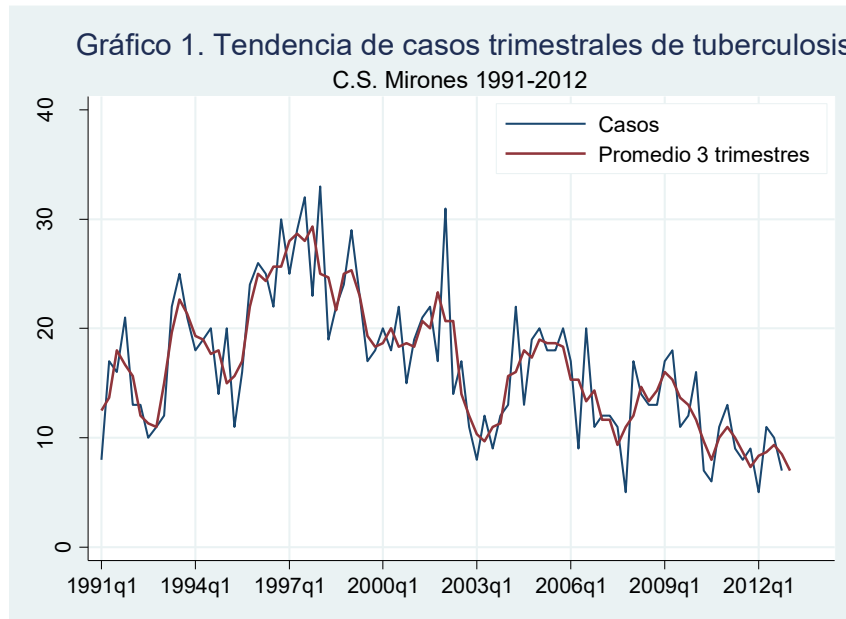
Respecto a la localización de la tuberculosis en los pacientes que ingresaron a la estrategia de tuberculosis, el 82.1 % presentó predominio pulmonar y el 17.9 % en la zona extrapulmonar. Es importante señalar que durante el año 1991 la localización pulmonar fue de 98.4 % de los casos, mientras que el 2011 fue el periodo con menor proporción 69.2 % de localización pulmonar. Además, durante el año 1991 se presentó 1 caso de localización extrapulmonar y al final del periodo del estudio 10 casos observándose una tendencia al alza de 90 %.

Respecto a la baciloscopia, el 68.3 % de los pacientes evidenció una prueba de laboratorio positiva al bacilo de Koch (Bk en esputo positivo, cultivo o biopsia). La prueba de esputo bacilo de Koch (BK) fue positiva en el 65 % de los ingresos y negativa en el 17.4 %, mientras que no se realizó la prueba de Bk en el 14.3 %; en su mayoría eran tuberculosis extrapulmonares que contaban con pruebas de laboratorio (ADA) o afectaban a menores de edad (Tabla 2). El tratamiento frecuentemente usado fue 2RHZE / 4R2H2 en el 80.3 % de los casos y 2RHZES / 6RHE en el 11.1 %, mientras que el 8.6 % restantes de los tratamientos fueron con 2RHZE/5R2H2E2 o 2HRZ/3H2R2, usados antes del año 2006. Las patologías

asociadas con tuberculosis fueron: VIH (4.2 %), farmacodependencia (0.6 %) diabetes (0.5 %), accidente cerebrovascular (0.1 %) y cáncer (0.1 %). El 94.1 % no presentó patologías asociadas. También hubo condiciones asociadas no patológicas, como la gestación en el 0.4 % de los ingresos (Tabla 2).

El egreso de los pacientes en la ES-PCT del C. S. Mirones en su condición de curado, es decir, su capacidad para obtener la curación, fue de 82.1 %; en tanto 6.5 % abandonó, 3.8 % falleció, 3.3 % fracasó y 4.3 % fue transferido. Asimismo, en 1994, la condición de egreso más alta fue la de los curados, con una proporción de 94.4 %, mientras el 2008 mostró la proporción más baja con solo el 61.4 %. Por otro lado, el año 2010 muestra una mayor cantidad de abandonos 17.9 %, seguido de los años 1992, 2008, 1991 y 2005, con 15.2 %, 12.1 %, 11.3 % y 9.2 %, respectivamente. La condición de egreso fracaso tuvo la frecuencia más baja en los años 2011, 2005, 2009 y 2008 con 10 %, 9.2 %, 8.8 % y 8.6 % de casos, respectivamente (Tabla 3).

En el análisis de la serie de tiempo, un primer paso fue visualizar la serie de casos de TB con la finalidad de determinar su tendencia. Se apreció así que a partir de 1997 fue ligeramente descendente, lo cual indica que la serie era no estacionaria. Para el modelado de una serie de tiempo, es requisito que la serie sea estacionaria (estable en el tiempo; es decir, cuando la media y varianza no varían en el tiempo el pasado se mantiene “parecido” al presente, lo que permite predecir el futuro). De esta manera, para obtener una serie temporal estacionaria, se creó una nueva serie utilizando el promedio del valor anterior, el presente y el siguiente en cada trimestre. A pesar del ajuste de los datos (curva de color rojo), vemos que la tendencia descendente se mantuvo (Gráfico 1).



El gráfico 2 de la serie temporal descompuesta en sus componentes —tendencia, estacionalidad y aleatoriedad—, se observó una tendencia descendente, mientras en la estacionalidad la serie repitió patrones similares, es decir, presentó estacionalidad. Asimismo, el componente aleatorio no pareció tener un patrón definido; es decir, fue aleatorio o ruido blanco.

Los resultados de la prueba de Dickey-Fuller aumentada (*augmented Dickey-Fuller using GLS*) sugirieron que el máximo número de lags fue 11, seleccionado por el criterio de Schwert, aunque el lags óptimo con el criterio de Ng-Perron fue el lags 8, mientras con el SC fue el lag 1 y con MAIC (*modified akaike information criteria*) el lags 2. En el valor absoluto de DF-GLS mu, fue mayor el t-crítico al 10%. Entonces, en la hipótesis nula de raíz unitaria fue rechazado el lag 1; es decir, si ajustamos un modelo con 1 lag habremos eliminado la no -estacionariedad. Aunque el criterio MAIC sugiere que con 2 lags la serie fue transformada a estacionaria, confirma que la serie temporal transformada fue estacionaria (Tabla 4).

Tabla 3. Características del egreso de casos de tuberculosis. C.S Mirones 1991-2012

	1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		Total	
Tipo de egreso	62	%	46	%	81	%	71	%	70	%	105	%	108	%	97	%	88	%	75	%	79	%	73	%	40	%	68	%	76	%	56	%	40	%	58	%	57	%	39	%	40	%	34	%	1463	%
Curado	43	69.4	37	80.4	72	88.9	67	94.4	63	90	89	84.8	91	84.3	80	82.5	72	81.8	66	88	73	92.4	58	79.5	34	85.0	57	83.8	53	69.7	47	83.9	34	85	36	62.1	44	77.2	23	59	32	80	30	88.2	1201	82.1
Abandono	7	11.3	7	15.2	8	9.9	1	1.4	1	1.4	2	1.9	6	5.6	7	7.2	8	9.1	3	4	2	2.5	7	9.6	2	5.0	2	2.9	7	9.2	2	3.6	2	5	7	12.1	4	7.0	7	17.9	2	5	1	2.9	95	6.5
Transferencia	6	9.7		0.0		0.0	2	2.8	2	2.9	6	5.7	7	6.5	2	2.1		0		0	2	2.5	2	2.7	2	5.0	4	5.9	5	6.6	2	3.6	1	2.5	8	13.8	3	5.3	5	12.8	2	5	2	6	63	4.3
Fallecido	3	4.8	1	2.2	1	1.2		0.0	4	5.7	6	5.7	2	1.9	4	4.1	7	8.0	4	5.3	1	1.3	3	4.1	2	5.0	3	4.4	4	5.26	5	8.9	1	2.5	2	3.4	1	1.8	2	5.1		0		0	56	3.8
Fracaso	3	4.8	1	2.2		0.0	1	1.4		0	2	1.9	2	1.9	4	4.1	1	1.1	2	2.7	1	1.3	3	4.1		0.0	2	2.9	7	9.2		0	2	5	5	8.6	5	8.8	2	5.1	4	10	1	2.9	48	3.3

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2. Descomposición aditiva de la serie

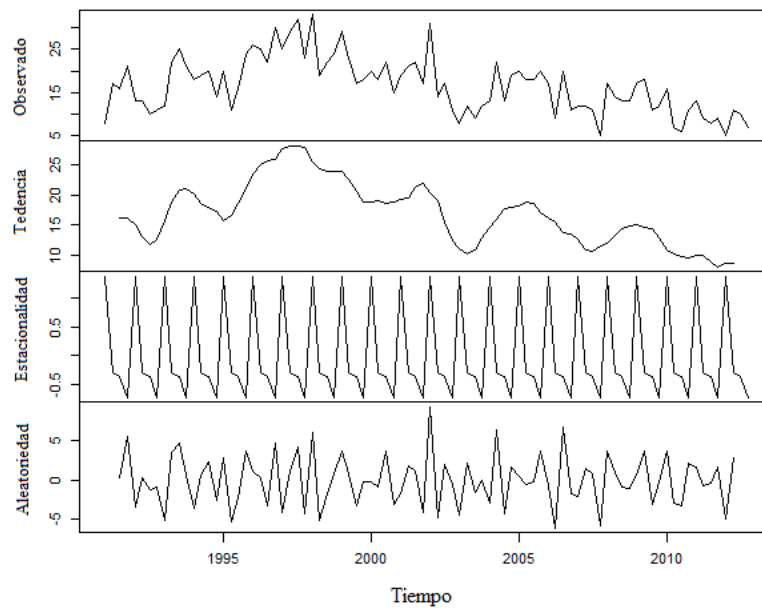


Tabla 4. Prueba de Dickey-Fuller aumentado con mínimos cuadrados generalizados de los casos de tuberculosis

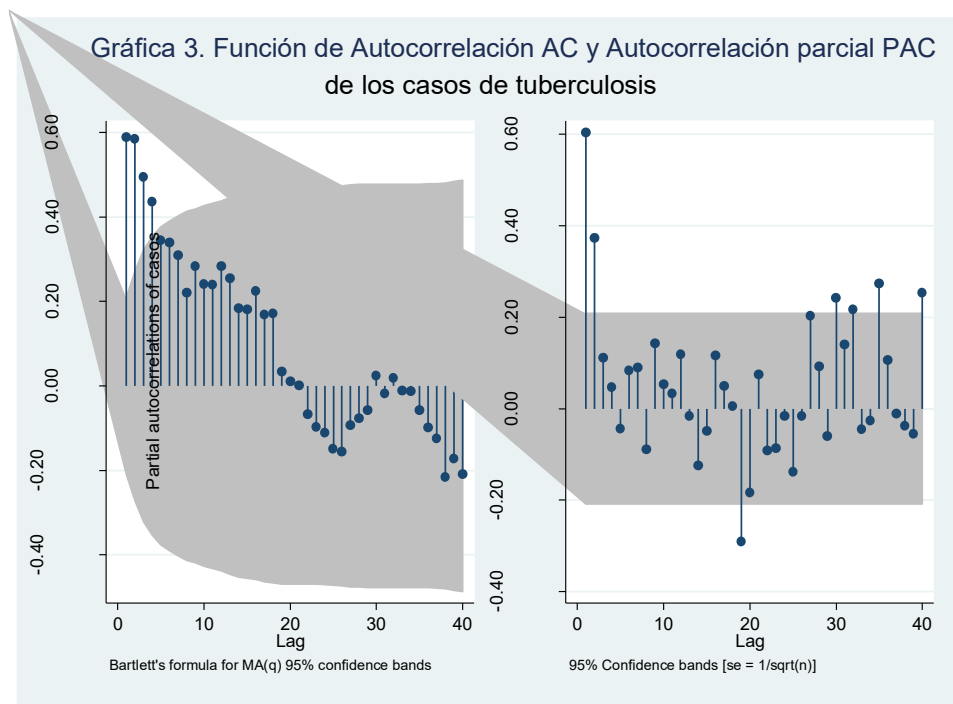
[lags]	DF-GLS mu Test Statistic	1 % Critical value	5 % Critical value	10 % Critical value
11	-0.959	-2.605	-2.0	-1.7
10	-1.058	-2.605	-2.0	-1.7
9	-1.103	-2.605	-2.0	-1.7
8	-1.205	-2.605	-2.0	-1.7
7	-1.419	-2.605	-2.1	-1.76
6	-1.362	-2.605	-2.1	-1.8
5	-1.476	-2.605	-2.1	-1.8
4	-1.557	-2.605	-2.1	-1.8
3	-1.519	-2.605	-2.1	-1.8
2	-1.638	-2.605	-2.1	-1.8
1	-1.932	-2.605	-2.2	-1.8

Opt Lag (Ng-Perron seq t) = 8 with RMSE 4.452139

Min SC = 3.226508 at lag 1 with RMSE 4.741107

Min MAIC = 3.195394 at lag 2 with RMSE 4.611653

Para identificar los términos del modelo del modelo, se aplicó las funciones de autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC). Así, el gráfico 3 indicó que en las primeras dos autocorrelaciones parciales fueron estadísticamente diferentes de cero; es decir, al menos debemos considerar un proceso AR(2), mientras que en la gráfica de autocorrelación la caída fue sostenida, por lo que no fue necesario considerar la media móvil ($q = 0$); entonces se estableció un modelo autorregresivo AR(1/2) o, lo que fue lo mismo, ARIMA(2,0,0).

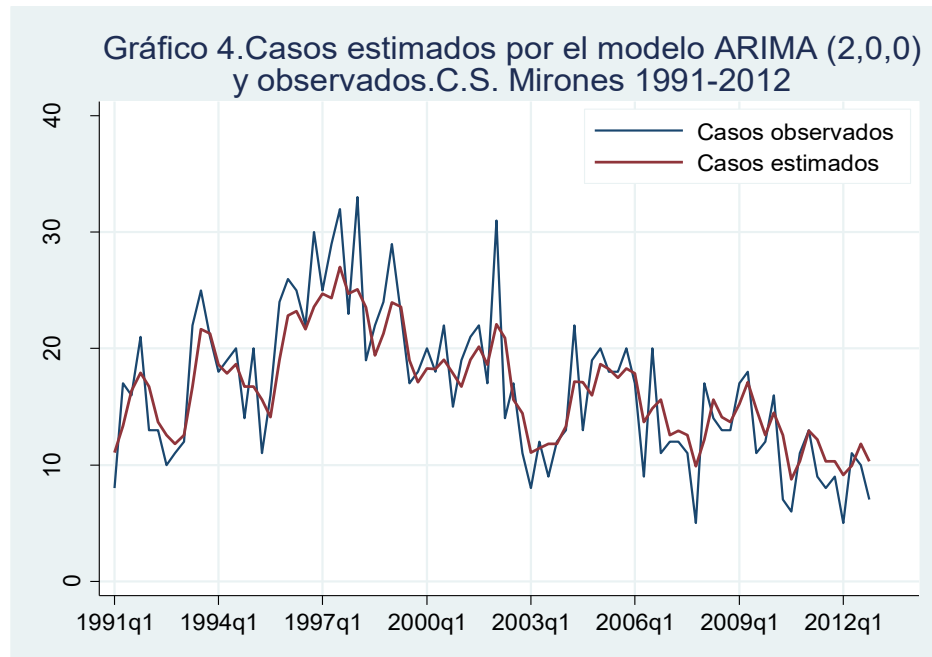


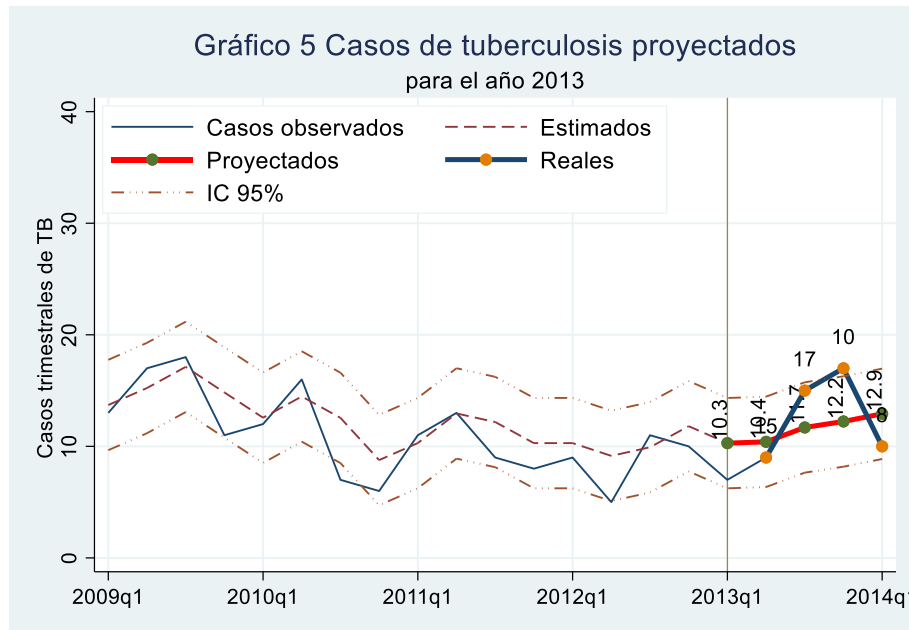
En la Tabla 5 se observa que ambos retrasos fueron muy significativos; igualmente la constante del modelo ($p < 0.01$). Un requisito importante para la adecuación de este modelo fue que sus residuales no estén correlacionados; deben ser ruido blanco (*white noise*). Para esto se aplicó la prueba del estadístico portmanteau Q, donde se obtuvo que para cada lag del modelo propuesto sus residuales fueron ruido blanco; es decir, no estuvieron autocorrelacionados ($p < 0.05$).

Tabla 5. Modelo autorregresivo ARIMA(2,0,0) de los casos de tuberculosis. C. S. Mirones 1991-2012

Casos	Coef.	Std. Err.	z	p	[95% conf. interval]	
_cons	15.93	2.07	7.71	0.001	11.88	19.99
Ar						
L1.	0.38	0.09	4.11	0.001	0.2	0.56
L2.	0.38	0.1	3.78	0.001	0.18	0.57
/sigma	4.75	0.44	10.83	0.001	3.89	5.61

El Gráfico 4 muestra los casos de TB a lo largo del periodo de estudio y también el modelo autorregresivo ARIMA(2,0,0), que se ajusta adecuadamente a los datos. En el Gráfico 5 en las proyecciones del número de casos de tuberculosis para el periodo 2013 y parte de 2014, se obtuvo que en el primer trimestre de 2013 se pronosticaron 10.4 casos, para el segundo trimestre 11.7, para el tercer trimestre 12.2 y el cuarto trimestre 12.9, lo que hace un total de 47.2 casos. Para 2013, ES-PCT del C.S. Mirones reportó 50 casos.





Se evaluó las variables exógenas a través de un modelo ARIMAX para explicar la aparición de los casos de tuberculosis a través de la influencia de las variables exógenas. Solamente el promedio de edad y la proporción de casos nuevos tuvieron un efecto significativo ($p < 0.05$). Estas variables estuvieron correlacionadas negativamente con el número de casos de tuberculosis; es decir, a través del tiempo la disminución de los casos de tuberculosis estuvo explicada por la edad promedio y el porcentaje de pacientes nuevos que ingresen a la ES-PCT del C.S. Mirones (Tabla 6). La notación matemática de los modelos ARIMA(2,0,0) y ARIMAX(2,0,0) fueron las siguientes:

$$y_i = 15.9347 + 0.3809y_{i-1} + 0.3780y_{i-2} + \varepsilon_i$$

$$y_i = 31.4238 - 0.1893(\text{promedio de edad}) - 0.1075(\% \text{ nuevos}) + 0.3535y_{i-1} + 0.3650y_{i-2} + \varepsilon_i$$

**Tabla 6. Comparación del Modelo
ARIMA(2,0,0) y ARIMAX**

Variable	ARIMA(2,0,0)	ARIMAX
Casos		
Edad		-0.19
P > z		0.02
Nuevo		-0.11
P > z		0.04
_cons	15.9	31.4
P > z	0.001	0.001
ARMA		
AR		
L1.	0.381	0.354
P > z	0.001	0.001
L2.	0.378	0.365
P > z	0.001	0.001
Sigma		
_cons	4.75	4.54
P > z	0.001	0.001
Estadística		
AIC	533	529
BIC	543	543

VIII. DISCUSIÓN

La TB es una enfermedad que preocupa a la salud pública. A pesar de conocerse las medidas de prevención e intervención para controlar o reducir el número de enfermos, aún es un problema global, si bien la tendencia a escala mundial de la incidencia de tuberculosis está disminuyendo en 2 % al año (3). En el Perú, la incidencia de esta enfermedad durante el año 2008 fue de 103.8 x 100 000 habitantes y en el año 2015 de 86.4 x 100 000 habitantes (1), el descenso es similar al del resto del mundo (3). El C.S. Mirones, establecimiento del primer nivel, también ha tenido el mismo comportamiento, aunque la disminución de los casos es marcada desde el año 1997 hasta 2010, y a partir de este año los casos se han mantenido sin variaciones importantes. En tal sentido, para continuar con el descenso se requiere de nuevos enfoques o estrategias.

En el presente estudio, la etapa de vida con mayor número de casos fue la etapa joven (18-29 años) con 41.5 %, superior a lo que sucede en Etiopía, cuyo grupo de 15 a 29 años representa el 32.1 % (26); de igual forma sucede en Lahore-Pakistán, donde el grupo más frecuente es de 15 a 24 años con el 31.5 % (27). En Estados Unidos el grupo afectado es entre 25 a 44 años de edad con 36.2 % (28), en Portugal la mayor frecuencia es en el grupo etario de 35 a 44 años, con 24.4 % (20); en Xinjiang, China el grupo de 45 a 64 años es el más afectado con una frecuencia de 33.6 % (22). En ese contexto, el caso más extremo es el Japón, donde el grupo etario más afectado son los mayores de 70 años, con 44.5 % (29). Mientras tanto, en el ámbito nacional, el grupo entre 15 a 24 años representa el 29 % (1). Por lo demás, aunque los grupos etarios son de diferentes rangos de edades, esta es acorde a los objetivos de los programas de cada país o a los

objetivos de atención integral, como sucede en el Perú. En general, el grupo de los menores de 30 años es el más afectado, por lo cual las estrategias de intervención en la prevención y diagnóstico deben ser dirigidos al grupo entre los 19 y 29 años, que corresponde a los estudiantes universitarios, preuniversitarios, trabajadores a tiempo parcial o adolescentes tardíos.

En el presente estudio, se observó que el primer trimestre se presenta la mayor proporción de pacientes con diagnóstico de tuberculosis (26.8 %), correspondiente a los meses de verano, similar a lo encontrado en Etiopía (26), Japón (29) (30), Pakistán (27) e India (31); pero distinto de lo que sucede en Nueva York (28), donde el mayor número de casos se presenta en primavera, al igual que en Portugal (20), Xinjian (China) (22) e Irán (14). Por su parte, Corea reporta un doble comportamiento: entre 2006 y 2012 en verano y entre 2013 y 2016 en primavera, lo mismo que en el norte de Irán (14). En dos revisiones sistemáticas se evidencian que los picos de los casos de tuberculosis se dan en primavera y verano (32) (33). De otro lado, estudios de análisis de series de tiempo aplicados en Benin-África, reportan que la estacionalidad se da en los meses de verano y para predecir nuevos casos usaron el modelo $ARIMA(0,0,1)(1,0,0)_{12}$ (17). Lo mismo ocurre en la ciudad de Qian'an, provincia de Hebei, China, con el modelo $ARIMA(0,1,1)_{12}$; y Singapur, donde el modelo aplicado es $SARIMA(1,0,0)(2,0,0)$ (15) (16). Asimismo, en Amdanga, una región de Bengal, en India, el modelo $ARIMA(0,0,0)(1,2,0)_{12}$ muestra una estacionalidad en los meses de primavera y verano (18), mientras que en el distrito de Dibrugarh, también en la India, la estacionalidad se da en los meses de verano aplicando el modelo $ARIMA(0,0,0)(1,1,0)_4$ (21). Entre tanto, en Irán la estacionalidad es en los meses de

primavera con el modelo $ARIMA(0,1,1)(0,1,1)_{12}$ (14). Asimismo, el modelo de series de tiempo aplicado en los Estados Unidos presenta una estacionalidad en el mes de marzo, que corresponde a la estación de primavera (28). El modelo ARIMA de la presente investigación no mostró estacionalidad en los periodos de verano, a pesar que la gráfica de descomposición de la serie evidencia una estacionalidad, solo un aumento en el número de casos en los meses de verano. Otros estudios acusan un incremento de casos en los meses de verano o primavera, comportamiento que no se observó en el presente estudio, posiblemente por el número de casos y la cantidad de periodos de tiempo, que fueron en este estudio 1463 casos y 84 periodos, respectivamente, quizá demasiado pequeños. Se sabe que el modelo ARIMA se ve influenciado por el tamaño de muestra para poder apreciar dicho comportamiento; o quizás el hecho de que las estaciones son muy marcadas en los países mencionados, a diferencia de las estaciones de la ciudad de Lima, cuyo cambio es gradual, lo que podría estar ocasionando que no se aprecie la estacionalidad de los datos.

La presentación cíclica de casos tiene explicaciones plausibles como hipótesis planteadas sobre el patrón estacional de la tuberculosis; entre ellas, se postula el periodo preclínico, el cual, desde la infección a la presentación de la enfermedad activa, puede demorar desde uno a 24 meses (9) (32) (33). También, es frecuente encontrar personas con tuberculosis en los periodos de invierno, especialmente en zonas pobres, hacinadas y con poca ventilación.

La transmisión de la enfermedad se inicia cuando el enfermo expulsa pequeñas gotitas (llamadas gotitas de Flügge) con los bacilos tuberculosos cuando tose, habla o canta. Desde la inoculación al desarrollo de la enfermedad, el proceso puede durar desde unas

pocas semanas hasta varios meses (9). Los entornos que contribuyen a la sobrevida y transmisión de *M. tuberculosis* son los periodos de invierno que comúnmente las personas se encuentran dentro de ambientes cerrados, donde aumenta la humedad, disminuye la cantidad de luz ultravioleta, hay menos iluminación y bajo flujo de aire. Otra posible explicación para que el pico de casos de tuberculosis observados durante las estaciones de primavera y verano son consecuencia de la transmisión de *M. tuberculosis* durante los meses de invierno (9) (32) (33). También se ha observado que el nivel de vitamina D aumenta en los meses de verano y primavera, mientras que disminuye gradualmente en el otoño y el invierno. Este evento se ha asociado a un deterioro de las defensas del sistema inmune en las estaciones frías, con la consecuente susceptibilidad o la reactivación de la tuberculosis (34). Se ha propuesto por eso al metabolito de la vitamina D, el 25-hidroxivitamina D, como mediador en la defensa contra la tuberculosis, a través de la supresión del crecimiento de *M. tuberculosis* mediante la inducción de la producción de óxido nítrico por parte de los macrófagos. Los pacientes con tuberculosis padecen deficiencia de vitamina D; sin embargo, existen ensayos clínicos sobre la suplementación con vitamina D que no mostraron beneficio en los resultados asociados con la enfermedad. Aún se esperan resultados de estudios que esclarezcan las controversias acerca de la vitamina D en la salud y en la enfermedad (34). En resumen, se desconoce las razones del patrón estacional de las tasas altas de notificación en estas dos estaciones; por ello es necesario continuar investigaciones sobre la transmisibilidad, patogenicidad y susceptibilidad del humano determinada por la carga genética, inmunológica, nutricional, entre otros factores.

Para el tratamiento de los casos con tuberculosis la ES-PCT realiza una programación de materiales en la primera quincena de julio de cada año, la cual comprende el requerimiento de medicamentos, jeringas, agujas, agua destilada, reactivos, frascos de esputo, formatos para registros de seguimiento y actividades de detección y otros materiales de bioseguridad, de tal manera que se asegure el tratamiento constante y se garantice la ejecución de actividades. El cálculo se inicia con los casos esperados de tuberculosis, que se obtiene del promedio de casos de los últimos tres años; este número de pacientes es multiplicado por el paquete del esquema de tratamiento acorde a la normativa ES-PCT 2006 (10). Más allá de estas recomendaciones, que se encuentran en el *Manual de capacitación para el manejo de la tuberculosis* (35), no existe ninguna norma o directiva sanitaria. El modelo planteado con el análisis de series de tiempo en esta investigación es una alternativa para el cálculo de los casos futuros y, por ende, para el requerimiento de medicamentos y materiales para la continuidad sin interrupción del tratamiento de la ES-PCT.

El abordaje en el financiamiento de la tuberculosis en nuestro país sigue siendo un asunto esencial y decisivo para la promoción, prevención, diagnóstico, atención y tratamiento de los casos existentes. Asimismo, ocurre igual en las actividades para conseguir estos objetivos: diagnóstico y seguimiento con evaluación médica de enfermería, baciloscopia de esputo, cultivo y prueba de sensibilidad rápida y convencional, tratamiento con medicinas para tuberculosis sensible y tuberculosis multidrogoresistente, control de contactos intradomiciliarios con baciloscopias de esputo y quimioprofilaxis para contactos directos en menores de 19 años, entre otras actividades. Las perspectivas para el financiamiento requieren de un soporte

metodológico y técnico para solicitar y programar medicamentos e insumos, en el cual los modelos de series de tiempo juegan un papel importante; en consecuencia, estos pueden servir de fundamento para pronosticar los gastos futuros de la estructura de costos y realizar las reservas económicas correspondientes para la ES-PCT. Apoyando a la gestión de la financiación de la ES-PCT que es un gasto para el erario público, evitando realizar gastos innecesario dado que los recursos son limitados y escasos.

El presente estudio tiene limitaciones, entre las que se puede señalar: los resultados de esta investigación son válidos para este establecimiento de salud, por lo que no son extrapolables a otros; y no establece causalidad, por no ser posible determinar la temporalidad de las variables; solo determina una asociación entre variables, y no permite diferenciar las variables de riesgo de las de pronóstico. Al ser un estudio ecológico de serie de tiempo, solo puede proporcionar una asociación en lugar de inferencias causales entre las variables. Además, las conclusiones no se pueden extrapolar a escala individual. Otra limitación es la fisiopatología de la tuberculosis en los infectados, pues el inicio de los síntomas es inmediato en algunos casos y en otros hay un periodo de latencia prolongada que no permite precisar el inicio de los síntomas después del contagio.

IX. CONCLUSIONES

- La tendencia de los casos de tuberculosis en un centro de salud de primer nivel es descendente, y no tiene una estacionalidad.
- La disminución de los casos de tuberculosis de un establecimiento del primer nivel de atención en el futuro es explicada por el promedio de edad y el porcentaje de pacientes sin antecedentes de tuberculosis que ingresen a la ES-PCT.
- El modelo de series temporales es una alternativa para el análisis de casos de tuberculosis.

X. RECOMENDACIONES

- Sería conveniente que este estudio se replicara en zonas de mayor número de casos de la enfermedad, como en la Estrategia de Prevención y Control de Tuberculosis de las DIRIS, en vista que para realizar el análisis de series de tiempo se requiere un tamaño de muestra grande.
- El modelo propuesto requiere ajustes con otras variables como: tiempo de enfermedad, antecedentes familiares y localización geográfica de la dirección habitual del caso índice.
- Es conveniente continuar la investigación en tuberculosis con modelos de series de tiempo, análisis espacio temporales y otros modelos como: redes neuronales, redes neuronales convolucional temporal, modelos híbridos de series de tiempo y redes neuronales etc.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis in Perú: Epidemiological situation, progress and challenges for its control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):299–310.
2. Glaziou P, Floyd K, Raviglione MC. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(3):271–85.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Ginebra, Suiza WHO/HTM/TB [Internet]. 2017 [citado 2020 diciembre 19]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
4. Ministerio de Salud. Plan estratégico multisectorial de la respuesta nacional a la tuberculosis en el Perú PEM-TB. 2° Ed. Lima: MINSa; 2011. [citado 2019 dic 25]. Disponible en: www.minsa.gob.pehttp://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/newtb/materiales/PEM_TB.pdf
5. Dirección de Red de Salud Lima Ciudad. Análisis de Situación de Salud ASIS 2015. MINSa. Lima; 2016.
6. Red de Salud Lima Ciudad. Actualidad sobre tuberculosis. *Boletín Epidemiológico*. 2015;8(3):1–4.
7. Perú, Presidencia del Consejo de Ministros. Perú: tercer informe nacional de cumplimiento de los objetivos de desarrollo del milenio. Lima: PCM; 2013.
8. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Línea de base de los principales indicadores disponibles de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) 2016. INEI; 2017 [citado 2019 dic 25]. Disponible en: <https://sinia.minam.gob.pe/documentos/peru-linea-base-principales-indicadores-disponibles-objetivos>
9. García-González R, Cervantes-García E, Reyes-Torres A. Tuberculosis, un desafío del siglo XXI. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2016;63(2):91–9.
10. Perú, Ministerio de Salud Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por TB. Resolución Ministerial N° 715-2013/MINSa del 8 de noviembre del 2013. Lima: MINSa; 2013.

11. González A, Sánchez L, Armas L, Rodríguez L, Salgado A, Borrero H, et al. Tendencias y pronósticos de la tuberculosis, desafíos en etapa de eliminación en La Habana. *Rev Cubana Med Trop.* 2012;64(2):163-175.
12. Zheng YL, Zhang LP, Zhang XL, Wang K, Zheng YJ. Forecast model analysis for the morbidity of tuberculosis in Xinjiang, China. *Plos One.* 2015 Mar 11;10(3):e0116832. doi: 10.1371/journal.pone.0116832.
13. Traebert J, Ferrer G, Nazário N, Schneider I, Silva R. Tendência temporal da morbidade e mortalidade por tuberculose no estado de Santa Catarina, Brasil, no período entre 2002 e 2009. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):771-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600014>
14. Moosazadeh M, Nasehi M, Abbas Bahrapour ;, Khanjani ; Narges, Sharafi S, Ahmadi S. Forecasting Tuberculosis Incidence in Iran Using Box-Jenkins Models. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(5):11779.
15. Chen YP, Wu AP, Wang CL, Zhou HY, Feng SX. Time Series Analysis of Pulmonary Tuberculosis Incidence: Forecasting by Applying the Time Series Model. *AMR.* 2013;709:819–22. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amr.709.819>.
16. Wah W, Das S, Earnest A, Kang Yang Lim L, Bin Eng Chee C, Richard Cook A, et al. Time series analysis of demographic and temporal trends of tuberculosis in Singapore. *BMC Public Heal.* 2014; 14: 1121. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1121>
17. Ade S, Békou W, Adjobimey M, Adjibode O, Ade G, Harries AD, et al. Tuberculosis Case Finding in Benin, 2000–2014 and Beyond: A Retrospective Cohort and Time Series Study. *Tuberc Res Treat.* 2016;2016:1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/3205843>
18. Chowdhury R, Mukherjee A, Naska S, Adhikary M, Lahiri S. Seasonality of tuberculosis in rural West Bengal: A time series analysis. *Int J Heal Allied Sci.* 2013;2(2):95.
19. Aryee G, Kwarteng E, Essuman R, Nkansa Agyei A, Kudzawu S, Djagbletey R, et al. Estimating the incidence of tuberculosis cases reported at a tertiary hospital

- in Ghana: A time series model approach 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. BMC Public Health. 2018 Nov 26;18(1):1292. doi: 10.1186/s12889-018-6221-z.
20. Bras A, Gomes D, Filipe P, De Sousa B, Nunes C. Trends, seasonality and forecasts of pulmonary tuberculosis in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct;18(10):1202-10. doi: 10.5588/ijtld.14.0158.
 21. Patowary AN, Barman MP. Development of a SARIMA model to forecast tuberculosis detection rate in the Dibrugarh district of Assam, India. *IJARCSSE*. 2017;8(7):984–8. doi: 10.26483/ijarcs.v8i7.4424
 22. Wubuli A, Li Y, Xue F, Yao X, Upur H, Wushouer Q. Seasonality of active tuberculosis notification from 2005 to 2014 in Xinjiang, China. *PLoS One*. 2017;12(7):1–12.
 23. Dye C, Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bull World Health Organ*. 2009 Sep;87(9):683-91. doi: 10.2471/blt.08.058453.
 24. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Publica Mex*. 2000;42(6):533–8.
 25. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 538-2009/MINSA. Clasificación de grupos objetivos para los programas de atención integral. *El Peruano* 2009 p. 441155.
 26. Bodena D, Ataro Z, Tesfa T. Trend Analysis And Seasonality Of Tuberculosis Among Patients At The Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia: A Retrospective Study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019 Dec 11;12:297-305. doi: 10.2147/RMHP.S228659.
 27. Khaliq A, Batool SA, Chaudhry MN. Seasonality and trend analysis of tuberculosis in Lahore, Pakistan from 2006 to 2013. *J Epidemiol Glob Health*. 2015 Dec;5(4):397-403. doi: 10.1016/j.jegh.2015.07.007.
 28. Willis MD, Winston CA, Heilig CM, Cain KP, Walter ND, Kenzie WR. Seasonality of Tuberculosis in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1553-60. doi: 10.1093/cid/cis235
 29. Kohei Y, Sumi A, Kobayashi N. Time-series analysis of monthly age-specific

- numbers of newly registered cases of active tuberculosis in Japan from 1998 to 2013. *Epidemiol Infect.* 2016 Aug;144(11):2401-14. doi: 10.1017/S0950268816000546.
30. Manabe T, Takasaki J, Kudo K. Seasonality of newly notified pulmonary tuberculosis in Japan, 2007-2015. *BMC Infect Dis.* 2019 Jun 6;19(1):497. doi: 10.1186/s12879-019-3957-8.
 31. Narula P, Sihota P, Azad S, Lio P. Analyzing seasonality of tuberculosis across Indian states and union territories. *J Epidemiol Glob Health.* 2015 Dec;5(4):337-46. doi: 10.1016/j.jegh.2015.02.004
 32. Fares A. Seasonality of tuberculosis. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):46–55. *J Glob Infect Dis.* 2011 Jan-Mar; 3(1): 46–55. doi: 10.4103/0974-777X.77296
 33. Tedijanto C, Hermans S, Cobelens F, Wood R, Andrews JR. Drivers of seasonal variation in tuberculosis incidence: insights from a systematic review and mathematical model. *Epidemiology.* 2018 Nov; 29(6): 857–866. doi: 10.1097/EDE.0000000000000877
 34. Ramírez-Ramos C, Salamanca-Montilla J, Correa S, Torres-Restrepo J, Ramírez-Méndez D, Rivera-Marín J, et al. Tuberculosis y vitamina D: una relación intrigante. *Rev ACE [Internet].* 2019 [citado 2020 abr 11];6(2). Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/487>
 35. Creswell J, Castilla-Vicente T. Manejo de Medicamentos y Suministros para TB [Internet]. Lima; Perú. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis; 1 ed; 2006. 66 p. ilus.(Manuales de Capacitación para el Manejo de la Tuberculosis, 4).

XII. ANEXO N.º 1

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona hasta la fecha actual.	Edad del paciente registrado al ingreso a la ES-PCT.	Numérica discreta Razón	Años
Sexo	Es un conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que define a los seres humanos como hombres o mujeres.	Persona catalogada como perteneciente al género femenino o masculino; información obtenida de la ficha clínica para el paciente con tuberculosis.	Categoría dicotómica nominal	Masculino Femenino
Tipo de tuberculosis	Ubicación de la enfermedad tuberculosa en los órganos del ser humano.	Diagnóstico de tuberculosis al ingreso a la ES-PCT; obtenido de la ficha clínica para el paciente con tuberculosis.	Categoría dicotómica nominal	Tuberculosis pulmonar Tuberculosis extrapulmonar
Fecha de ingreso	Tiempo de ocurrencia en el que ingresa un paciente al ES-PCT.	Se consideró el día, mes y año del ingreso al ES-PCT; obtenidos de la ficha clínica para el paciente con tuberculosis.	Numérica discreta Razón	Día/Mes/Año
Condición de ingreso a la ES-PCT	Admisión de los pacientes a la ES-PCT para el tratamiento médico.	Se consideró como un caso nuevo a todo paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso, abandono a los pacientes que dejaron de recibir tratamiento por 30 días a más, fracaso a aquellos pacientes que después de cuatro meses de tratamiento se tornaban positivos después de un periodo de negativización y como recaída aquellos pacientes que en algún momento de su vida recibieron tratamiento y terminaron antituberculosos.	Categoría politómica nominal	Nuevo Abandono Fracaso Recaída
Esquema de tratamiento	Tratamiento medicamentoso estándar asignado a los pacientes con tuberculosis.	Se consideró el tratamiento de acuerdo a los medicamentos y tiempo que los recibieron; obtenido de la historia clínica del paciente con tuberculosis.	Categoría politómica nominal	1RHZES-2RHZE/5R2H2E2, 2HRZ/3H2R2, 2RHZE / 4R2H2, 2RHZES / 6RHE
Comorbilidad	Presencia de una o más patologías adicionales a la tuberculosis	Diagnóstico adicional en pacientes con tuberculosis, obtenido de la ficha clínica del paciente con tuberculosis.	Categoría politómica nominal	HIV, diabetes, uso de drogas, otros
Diagnóstico de egreso	Alta de los pacientes a la ES-PCT luego del tratamiento médico.	Obtenido de la ficha clínica del paciente con tuberculosis.	Categoría politómica nominal	Curado, fracaso, fallecido.

ANEXO N.º 2

```
*****
*SINTAXIS DEL ANALISIS DE DATOS DE TUBERCULOSIS SERIES DE TIEMPO
*****
*Convertir las variables en variables alfanumericas
encode sexo,gen(sex)
encode tbcl, gen(tipotbc)
encode tbc, gen(tbctot)
encode ingr, gen(ingreso)
encode egre, gen(egreso)
encode enf, gen(enfer)
encode der, gen(deriva)
order der, before(sex)
order edad, before(sex)

*variable fecha
gen fechain = date(fechaingr, "DMY")
format fechain %td

*extraer año y mes
gen mes=month(fechain)
gen anio= year(fechain)

*generar una variable con mes y año
gen aniomes=ym(anio,mes)

format aniomes %tm

*generar variable trimestre
gen yq=qofd(fechain)
format yq %tq
label variable yq "Trimestre"

* dicotomizamos ingreso en Nuevo=1 Otros=0
gen ing2=.
replace ing2=1 if ing==3
replace ing2=0 if ing2==.
label variable ing2 "Ingreso"
label define ingd 1 "Nuevo" 0 "Otros"
label values ing2 ingd

* dicotomizamos egreso en Curado=1 Otros=0
gen egre2=.
replace egre2=1 if egre==2
replace egre2=0 if egre2==.
label variable egre2 "Egreso"
label define egrd 1 "Curado" 0 "Otros"
label values egre2 egrd
format yq %tq

# delimit;
collapse
  (count) casos=id
  (mean) edad
  (mean) masc=sexo pulm=tipo nuevo=ing2 cura=egre2 der,
  by(yq)
```

```

;
# delimit cr

* damos etiquetas a las nuevas variables
label variable casos "Casos de TB"
label variable edad "Edad promedio"
label variable masc "Hombres %"
label variable pulm "TB pulmonar %"
label variable nuevo "Nuevos %"
label variable cura "Curados %"
label variable der "Derivados %"

* los convertimos a %
replace masc=masc*100
replace pulm=pulm*100
replace nuevo=nuevo*100
replace cura=cura*100
replace der=der*100

* y les damos formato a 1 decimal
format %9.1f edad
format %9.1f masc
format %9.1f pulm
format %9.1f nuevo
format %9.1f cura
format %9.1f der

local new = _N + 5
set obs `new'

replace yq = quarterly("2013q1","YQ") in 89
replace yq = quarterly("2013q2","YQ") in 90
replace yq = quarterly("2013q3","YQ") in 91
replace yq = quarterly("2013q4","YQ") in 92
replace yq = quarterly("2014q1","YQ") in 93

*****
* Modelo de los casos de TB - ARIMA
*****

* Configuramos la variable tiempo
tsset yq

* Graficamos los casos de TB
# delimit;
  tsline casos, lcolor(cranberry)
  ysize(1.8) xsize(2.6)
  ytitle("Casos trimestrales de TB") xtitle("")
  yscale(titlegap(1)) xscale(titlegap(2))
  xline( 124(12)211, lp(dash) lc(gs10))
  xlabel(124(12)211)
;
# delimit cr
tssmooth ma smtb = casos, window(1 1 1)

* graficamos tanto casos como smtb que es su suavizado
#delimit ;
  tsline casos, clwidth(medium) ||
  tsline smtb, clwidth(medthick) ||
  , ylabel(0(10)40)

```

```

        ytitle("Casos trimestrales de TB ")
        tttitle("")
        tlabel(124(12)211, grid )
        legend( position(1) ring(0) rows(2) region(lcolor(none))
        label(1 "Casos") label(2 "Promedio 3-meses" )
        ;
#delimit cr
        generate rough = casos - smtb
        label variable rough "Residuales"
        #delimit ;
        tsline rough, tttitle("")
        yline(0, lcolor(red) lwidth(vv. thin))
        tlabel(124(9)211, grid labsize(small))
        ;
#delimit cr

dfgls casos, notrend
corrgram casos, lags(13)
ac casos, ysize(1.8) xsize(2.6) yscale(titlegap(1))
pac casos, ysize(1.8) xsize(2.6) yscale(titlegap(1))

xcorr edad casos, lags(25) yline(0) xline(0) ysize(1.8) xsize(2.6)
xcorr nuevo casos, lags(25) yline(0) xline(0)

xcorr edad casos, lags(25) table
xcorr nuevo casos, lags(25) table
arima casos, arima(2,0,0) nolog

predict tbhat
format %9.1f tbhat
label variable tbhat "predicted Casos"
predict tbres, resid
label variable tbres "residual Casos"
predict stdp, stdp
label variable stdp "error estandar de tbhat"

gen l_sup=tbhat +1.96*stdp
gen l_inf=tbhat -1.96*stdp
#delimit ;
        tsline casos, clwidth(medium) ||
        tsline F.tbhat if yq <=tq(2012q4), clwidth(medthick) ||
        , ylabel(0(10)40)
        ytitle("Casos trimestrales de TB ")
        tttitle("")
        tlabel(124(12)211, grid )
        legend( position(1) ring(0) rows(2) region(lcolor(none))
        label(1 "Casos observados") label(2 "Casos estimados" )
        ;
#delimit cr

#delimit ;
        tsline L.casos if yq >=tq(2009q1), clwidth(medium) ||
        tsline tbhat if yq >=tq(2009q1) , clwidth(medium) lpattern(dash solid) ||
        tsline tbhat if yq >=tq(2013q1), clwidth(thick) lcolor(red)
        recast(connected) mlabel(tbhat) mlabposition(12) mlabsize(medsmall)
        mlabcolor(black) mlabangle(90) mlabgap(3) ||
        tsline L.real if yq>=tq(2013q1), clwidth(thick) lcolor(navy)
        recast(connected) mlabel(real) mlabposition(12) mlabsize(medsmall)
        mlabcolor(black) mlabangle(0) mlabgap(3) title("Gráfico 5 Casos de
tuberculosis proyectados") subtitle("para el año 2013")||

```

```

    tsrline l_sup l_inf if yq>=tq(2009q1), lpattern(dash_3dot) lcolor(sienna)
clwidth(medium)||
, ylabel(0(10)40)
ytitle("Casos trimestrales de TB ")
tttitle("") tlabel(196(4)215, grid )
legend( size(medium) position(10) ring(0) rows(3) region(lcolor(none) )
label(1 "Casos observados") label(2 "Estimados") label(3 "Proyectados")
label(4 "Reales") label(5 "IC 95%"))
tline(2013q1, lcolor(brown) lwidth(thin))
ysize(1.8) xsize(2.6)
;
#delimit cr

* consideraremos un modelo con predictores
estat ic

```