



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

VARIACIÓN DEL PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS
PLEURAL SEGÚN EL NIVEL DEL MAR EN PERÚ

VARIATION IN THE EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PLEURAL
TUBERCULOSIS ACCORDING TO SEA LEVEL IN PERU

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

ANTONELLA IVONNE FLORES CARDENAS

LUIS LEONARDO RIVERA AVILES

ASESOR

OSCAR DANILO GAYOSO CERVANTES

CO-ASESOR

CESAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

LIMA - PERÚ

2026

ASESORES DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

DR OSCAR DANILO GAYOSO CERVANTES

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0001-6617-3121

CO-ASESOR

DR CESAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0003-4545-9969

Fecha de aprobación: 16/02/2026

Calificación: Aprobado

DEDICATORIA

A nuestras familias, en especial a nuestros padres y hermanos, por su compañía y apoyo incondicional, por sus consejos y sabiduría, por ser nuestro pilar durante todo nuestro proceso universitario, y por todo el amor que nos brindaron. Este logro también es de ustedes.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestros docentes de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por ser nuestro ejemplo a seguir, por la dedicación y entrega a nosotros, sus alumnos.

Agradecemos a nuestros asesores, Dr. Oscar Gayoso y Dr. Cesar Loza, por su apoyo, orientación y compromiso para el desarrollo de este proyecto.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Se declara que no existe ningún conflicto de intereses en la realización de la presente investigación.

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	FLORES CARDENAS ANTONELLA IVONNE
2.	RIVERA AVILES LUIS LEONARDO

Pertencientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA**, autores del trabajo titulado: **VARIACIÓN DEL PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL SEGÚN EL NIVEL DEL MAR EN PERÚ** el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO** bajo la modalidad de **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	GAYOSO CERVANTES OSCAR DANILO	MEDICINA	ASESOR
2.	LOZA MUNARRIZ CESAR ANTONIO	MEDICINA	CO-ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **13 %**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **trn:oid::1:3485886133**; fecha de entrega: **19-02-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 20 de febrero del 2026.**

 HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA DEPARTAMENTO DE MEDICINA JEFE DE SERVICIO DE ASESOR N° DNI: 07732130 ORCID: 0000-0001-6617-3121	 Firma del Co-asesor N° DNI: 21456043 ORCID: 0000-0003-4545-9969
---	---



TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	8
III. HIPÓTESIS.....	9
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	10
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

ANEXOS

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis (TB) se encuentra dentro de las 10 primeras causas de muerte a nivel mundial. La TB extrapulmonar representa el 20-25% de las infecciones por *M. tuberculosis* y en el Perú la forma más frecuente es la pleural. La relación entre la TB pleural y la altura es actualmente un tema relevante de estudio pues no hay literatura suficiente para determinar una relación. Por otro lado, la relación entre la altura y la TB pulmonar se asocia directamente con un mejor pronóstico. **Objetivos:** El presente estudio es de tipo observacional, analítico, retrospectivo y transversal que evalúa el perfil epidemiológico de pacientes con TB pleural según la altura sobre el nivel del mar. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal utilizando datos del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) en el periodo 2023–2024, clasificando a los pacientes según la altitud en tres grupos (< 500 msnm), (500-2500 msnm) y (> 2500 msnm).

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis pleural, mortalidad, cura, epidemiología, altitud.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is among the top 10 causes of death worldwide. Extrapulmonary tuberculosis accounts for 20-25% of *M. tuberculosis* infections, and in Peru, the most frequent form is pleural TB. The relationship between pleural TB and altitude is currently a relevant area of study, as there is insufficient literature to determine any correlation. On the other hand, the relationship between altitude and pulmonary TB is directly proportional with better prognosis. **Objectives:** This is a retrospective, cross-sectional, analytical, observational study that evaluates the epidemiological profile of patients with pleural TB according to their altitude above sea level. **Materials and methods:** A retrospective, cross-sectional, analytical, observational study was conducted using data from “Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis” (SIGTB) during the period 2023–2024, classifying patients according to altitude into three groups: (< 500 m asl), (500–2500 m asl), and (> 2500 m asl).

KEYWORDS: Pleural tuberculosis, mortality, cure, epidemiology, altitude

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) extrapulmonar sigue siendo una enfermedad que afecta a la población a nivel mundial. Se estima que la incidencia es de 15% de forma global y en nuestro país representa el 18.34% de los casos de TB, destacando la forma pleural, ganglionar y meníngea. (1) Villena et al. evidenciaron que la edad media para el desarrollo de TB extrapulmonar es 44 años, mayor que el observado en personas con TB pulmonar, asimismo, las personas con TB pleural presentan mayor edad dentro del grupo de formas extrapulmonares.(2) Hasta el momento, se conocen algunos factores relacionados con un peor pronóstico y desarrollo de TB extrapulmonar: edad menor de 2 años, alcoholismo, tabaquismo, diabetes, corticoterapia, puerperio, uso de drogas inyectadas, infección por VIH y procesos malignos. (3) Por otro lado, se ha postulado que la desnutrición es un factor de riesgo de la TB y a la obesidad como un factor protector y de mejor pronóstico para la TB extrapulmonar, presentando un OR de 0.66 en un estudio realizado por Leung et al. (4) y de 0.8 en un estudio realizado por Aibana et al. (5) Un grupo de factores conocidos relacionados con la reducción de la incidencia de TB pulmonar son las características geográficas. La altitud es el factor geográfico más estudiado y se ha evidenciado que una mayor altitud se asocia con una reducción de las tasas de incidencia de TB pulmonar (6), sin embargo, no se ha encontrado un efecto en el caso de la TB extrapulmonar (7). Las principales hipótesis relacionadas con esta asociación protectora son la presión de oxígeno más baja y la mayor exposición a rayos UV-B que conduce a niveles más altos de vitamina D y a una mejor respuesta inmunitaria del paciente (8).

TB pulmonar en altura:

Durante muchos años se ha estudiado la relación entre la TB pulmonar y la altura, encontrándose una fuerte interacción inversamente proporcional entre ambas (9).

M. tuberculosis es una bacteria aeróbica obligada que puede adaptarse a condiciones de hipoxia gracias a la modificación del ciclo de ácido tricarboxílico.

Se favorece la síntesis de succinato, que termina con un efecto positivo para el mantenimiento del potencial de membrana, producción de ATP y anaplerosis. (10)

Sin embargo, el efecto no es suficiente para igualar la fisiología bacteriana en condiciones de oxigenación óptimas. En este contexto, puede sobrevivir en zonas con menor concentración de oxígeno, como en altura, pero su supervivencia se ve disminuida.

La disminución de la supervivencia de la micobacteria en altura se presenta como un crecimiento disminuido cuatro veces en comparación con su crecimiento sobre el nivel del mar. (11) Además, este estado de hipoxia se relaciona con la estasis replicativa de la micobacteria, entrando así en un estado de latencia que puede durar hasta años cuando el ambiente sea favorable para la replicación. (12)

Otro factor relacionado al mejor pronóstico de TB pulmonar en altura es el aumento de inmunidad antimicobacteriana mediada por altura. Según Eisen et al. y en base a experimentos realizados en animales en altura la hipoxia puede estimular la vía antimicobacteriana dependiente de vitamina D, lo cual se presenta como una mayor resistencia inmunológica a las micobacterias en altura. Algunos factores no inmunológicos que contribuyen a la reducción de la transmisión de TB en altura pueden ser la presencia de luz ultravioleta que tiene acción germicida y la reducción de la humedad. (11)

TB extrapulmonar en altura:

Según el Centro Nacional de Epidemiología y Control de Enfermedades, la TB extrapulmonar representó el 18.35% de todos los casos de TB. En este grupo, la TB pleural representó el 49.97% de los casos. (1) No se conoce actualmente la distribución geográfica de la TB extrapulmonar en nuestro país; sin embargo, se sabe que la región de la sierra presenta las tasas de incidencia más bajas de TB pulmonar. La TB extrapulmonar y su relación con la altura es motivo de estudio actualmente. Se ha encontrado que el porcentaje de TB extrapulmonar en relación con la TB pulmonar aumenta con la altura; sin embargo, este hallazgo se atribuye solamente al efecto negativo de la altura en la tasa de incidencia de la TB pulmonar, (7) lo cual sugiere que no existiría una relación directa entre la TB extrapulmonar y la altura, a pesar de la disminución de la concentración de oxígeno. Sin embargo, no hay estudios que se centren principalmente en evaluar esta relación y no se conocen datos sobre el efecto de la altura en la evolución de las formas extrapulmonares de TB.

Factores epidemiológicos y TB extrapulmonar:

Se ha encontrado que la TB extrapulmonar se relaciona fuertemente con estados inmunosupresores como la infección por VIH (23), la cual es la principal comorbilidad asociada a TB en Perú durante el año 2019 (58.71%), seguida de diabetes (37.04%) y cáncer (4.24%) (1). En nuestro país, durante el año 2013-2014, los pacientes con diagnóstico de VIH presentaban el doble de porcentaje de casos de TB extrapulmonar (28%) que aquellos sin diagnóstico de VIH, en este grupo predominaban las formas meníngea y ganglionar.(24) Por otro lado, en relación con la diabetes, un estudio realizado en Perú durante el año 2006 encontró

que el tiempo promedio entre diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y el desarrollo de TB fue de 4.2 ± 4 años. Además, en el grupo de pacientes diabéticos el 88.2% presentó la forma pulmonar y el 9.4% presentó la forma extrapulmonar y mixta, en este grupo el 3.5% presentó la forma pleural, 4.7% presentó la forma pleuroparenquimal y 1.2% la forma meníngea.(25) Magée et al. estudiaron el efecto de la diabetes en la mortalidad de TB extrapulmonar, se encontró un RR de 1.19 respecto del riesgo de muerte en pacientes con diabetes y TB extrapulmonar (26), sin embargo, no se ha establecido que los pacientes con diabetes tengan más probabilidades de tener TB extrapulmonar, a diferencia de la TB pulmonar en la que sí se encontró una asociación entre la diabetes y una mayor incidencia de TB pulmonar. (27)

Por otro lado, respecto a la asociación de TB extrapulmonar con las neoplasias, se encontró que un 44% de pacientes con cáncer tenía TB extrapulmonar. (28) En un estudio realizado en Malawi se encontró que el 2.1% de casos que se consideraban cáncer eran en realidad TB extrapulmonar, lo cual significa que el diagnóstico de TB extrapulmonar puede ser eclipsado por condiciones como el cáncer.(29)

Asimismo, el antecedente de TB previa podría aumentar los riesgos de cáncer de pulmón y algunos cánceres extrapulmonares mediante la actividad clastogénica en el ADN del epitelio bronquial debido a la inflamación y la transformación neoplásica inducida por *M. tuberculosis* de las células epiteliales bronquiales a través de la transferencia lateral de genes.(30)

Otros factores de riesgo para el desarrollo de TB son las enfermedades autoinmunes, sobre todo el lupus eritematoso sistémico (LES). Se ha encontrado

que la prevalencia de TB en los pacientes con LES es de 3.59%, asimismo, se asocia el compromiso de la defensa inmunitaria con la susceptibilidad a la TB. Además, se encontró que los pacientes con LES exhiben manifestaciones atípicas de TB, lo cual representa un desafío para el diagnóstico y tratamiento oportuno. (31) Varios estudios han demostrado una mayor frecuencia de afectación extrapulmonar en pacientes con LES (32) Esto podría explicarse por el compromiso inmunitario propio de la patología de base y/o el tratamiento inmunosupresor, del mismo modo se destacan las afectaciones osteoarticulares, renal, de partes blandas y neurológica por TB. (33) Por otro lado, sobre el riesgo de uso de rituximab y reactivación de TB, Amjad Alkadi et al. evidenciaron que no hubo ningún brote de TB tras el tratamiento con rituximab, con lo cual se desestimó la recomendación de realizar pruebas de detección de TB a estos pacientes (34). E. Gazaix-Fontaine et al. reportaron un caso de TB pleural después de un año de tratamiento con rituximab, sin embargo, los autores sugieren que, al ser uno de los pocos casos evidenciados, se debe mantener el tratamiento con rituximab como una alternativa segura a los agentes anti-TNF alfa (35). Evangelatos et al. realizaron una revisión narrativa que incluyó estudios de seguimiento a largo plazo y ensayos clínicos aleatorizados sugiere un aumento significativo de incidencia de enfermedad tuberculosa al estar en terapia con inhibidores de TNF en comparación a terapia inmunosupresora con no inhibidores de TNF. (36)

Con respecto al IMC se encontró que un IMC bajo se relaciona con aumento del riesgo de TB extrapulmonar (37). Y con respecto al sexo se encontró que las mujeres presentaban un porcentaje mayor de TB extrapulmonar, lo cual se puede atribuir a factores genéticos, diferencias de género en la exposición a TB y la

presencia de factores como el tabaquismo, sin embargo, según Ohene et al. la distribución del sitio afectado por TB no sigue un patrón exacto, pues hay un predominio de género diferente en un sitio u otro. En el caso de TB pleural se encontró que el sexo masculino tiene mayor predominancia. (38)

Farmacorresistencia en TB pleural:

La resistencia antibiótica de la TB pleural es aproximadamente 10% para alguna droga de primera línea de tratamiento y 6-10% para la rifampicina. Asimismo, el porcentaje de multidrogorresistentes fue como máximo de 3%, y de extensamente multidrogorresistente fue de un máximo de 1% (39). La información con respecto a la resistencia antimicrobiana de la TB pleural es escasa.

En el siguiente estudio se va a describir perfil epidemiológico de la TB pleural, expresado a través de las características clínicas (curación, mortalidad, abandono del programa, fracaso del tratamiento y perfil de sensibilidad y resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*) y demográficas (edad, sexo, control de contactos y densidad poblacional), y la presencia o ausencia de variación según el nivel de altitud y sus repercusiones.

Por lo expuesto anteriormente, resulta importante determinar la relación entre la altitud y la variación del perfil epidemiológico de los pacientes con TB pleural en Perú. Existe evidencia del efecto protector de la altura en la TB pulmonar; sin embargo, aún se desconoce su impacto en las formas extrapulmonares. Dado que la TB pleural es la forma extrapulmonar más frecuente en nuestro país, es necesario generar evidencia que permita esclarecer esta asociación. Los resultados de este estudio contribuirán a una mejor comprensión del comportamiento clínico y

demográfico de dicha enfermedad según el nivel del mar, lo cual orientará la formulación de estrategias de prevención y manejo en salud pública.

II. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- a. Determinar el perfil epidemiológico de los pacientes con TB pleural según el nivel del mar en Perú entre los años 2023-2024.

Objetivos secundarios:

- a. Describir la edad y sexo de pacientes con TB pleural según el nivel del mar en Perú entre los años 2023 a 2024.
- b. Describir el perfil de sensibilidad y resistencia a Isoniazida y Rifampicina de *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes con TB pleural según el nivel del mar en Perú entre los años 2023 a 2024.
- c. Describir las condiciones de egreso (curado, abandono de tratamiento, transferencia, fracaso y fallecido) de pacientes con diagnóstico de TB pleural según el nivel del mar en Perú entre los años 2023 a 2024.
- d. Determinar la proporción de TB pleural respecto al total de casos de TB notificados según nivel de altitud en Perú entre los años 2023 a 2024.
- e. Estimar la mortalidad de TB pleural según la altitud en Perú entre los años 2023 a 2024.
- f. Describir las comorbilidades asociadas a TB pleural según la altitud en Perú entre los años 2023 a 2024.
- g. Describir la variación de peso en pacientes con TB pleural según la altitud en Perú entre los años 2023 a 2024.

III. HIPÓTESIS

El perfil epidemiológico de la TB pleural, expresado a través de las características clínicas (curación, mortalidad, abandono del programa, fracaso del tratamiento y perfil de sensibilidad y resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*) y demográficas (edad, sexo, control de contactos y densidad poblacional), varía según el nivel de altitud de residencia, comparando pacientes que viven a <500 msnm, 500–2500 msnm y >2500 msnm.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio:

Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal

b. Población:

- Población blanco: pacientes con TB pleural.

Población accesible: son pacientes con TB pleural de la base de datos secundaria anonimizada proveniente del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) y que hayan recibido su tratamiento en la misma ciudad.

Muestra de estudio: son pacientes con TB pleural de la base de datos secundaria anonimizada proveniente del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) en el periodo 2023-2024, que cumplen los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

c. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- i. Personas mayores de 18 años
- ii. Paciente con efusión pleural evidenciada en radiografía de tórax en quien se haya documentado el diagnóstico de TB pleural mediante biopsia, cultivo de líquido pleural, PCR de líquido pleural o tejido pleural, líquido pleural exudativo con ADA positivo o criterio médico-radiológico y/o que el diagnóstico esté documentado en la base de datos secundaria anonimizada proveniente del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) y que haya recibido su tratamiento en la misma ciudad.

iii. Paciente registrado en la base de datos secundaria anonimizada proveniente del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) correspondientes al periodo del 2023-2024.

Criterio de exclusión:

i. Paciente con datos incompletos en SIGTB.

d. Muestra

Se empleará la estrategia de inclusión exhaustiva de todos los casos disponibles que cumplan criterios de elegibilidad dentro del periodo 2023–2024 de la base de datos anonimizada del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB).

e. Cálculo de tamaño muestral

Se realizará una inclusión de todos los casos disponibles que cumplan criterios de elegibilidad dentro del extracto proporcionado de la base de datos secundaria anonimizada proveniente del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) correspondientes al periodo del 2023-2024. El estudio se basa en el análisis secundario de registros administrativos nacionales, por lo que no se realizó cálculo de tamaño muestral a priori.

El tamaño final de la muestra estará determinado por la cantidad de registros contenidos en el extracto institucional entregado para fines de investigación. Los investigadores no tienen acceso directo al universo completo de registros del SIGTB ni a una exploración previa del repositorio. Este enfoque corresponde a un diseño censal retrospectivo basado en datos secundarios.

Se dividirán los grupos en 3 según la altitud: < 500 msnm entre 500 a 2500 msnm y > 2500 msnm

f. Definición operacional de variables

Se considera como variable independiente la altitud, las variables dependientes son el diagnóstico de TB pleural, la cura de TB pleural, la mortalidad, el abandono del programa, el fracaso al tratamiento, y la sensibilidad y resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*; las covariables son la edad, el sexo, el control de contacto TB y la densidad poblacional de la zona. (ver Anexo 2)

La selección de variables se basó en literatura previa que evidencia asociación entre altitud y resultados de TB. Variables como sexo, edad y densidad poblacional fueron incluidas como posibles factores de confusión por su influencia en el pronóstico clínico de TB pleural. Las variables de egreso (cura, mortalidad, abandono) fueron seleccionadas por su relevancia como desenlaces clínicos según la OMS.

g. Procedimientos y técnicas

En la presente investigación se compararán las variables de proporción, cura, mortalidad e incremento de peso según la altitud de ciudades del Perú.

El acceso a la información se realizará mediante solicitud formal dirigida a la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud del Perú con el aval de los asesores del estudio. Se solicitará un extracto anonimizado del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) correspondiente al periodo 2023-2024, que contengan únicamente las variables necesarias para el desarrollo de la investigación. Los investigadores

no tendrán acceso directo a información identificable de pacientes. La base proporcionada será empleada exclusivamente con fines académicos

Manejo de Datos:

La información será obtenida exclusivamente de la base de datos secundaria anonimizada proveniente del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB). Se solicitarán los siguientes datos:

- Sexo y edad del paciente.
- Ciudad de residencia.
- Diagnóstico del paciente.
- Esquema de tratamiento.
- Fecha de inicio de tratamiento y de egreso.
- Peso del paciente al iniciar tratamiento.
- Peso del paciente al culminar la primera y segunda fase del tratamiento.
- Comorbilidades del paciente.
- Localización de la infección (pleural).
- Condición de egreso del paciente (curado, abandono, transferido, fracaso, fallecido).
- Numero total de casos de TB según ciudad.

Base de datos: Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis – SIGTB
(<https://appsalud.minsa.gob.pe/sigtbdata/wflogin.aspx>)

Los datos serán almacenados en equipos protegidos mediante contraseña y accesibles únicamente para los investigadores responsables del estudio. No se

incorporará ni reconstruirá información que permita la identificación de los participantes.

Control de calidad de las variables:

La recolección de datos se realizará por duplicado y será verificada por dos investigadores independientes. Se hará una revisión cruzada aleatoria del 20% de los registros para garantizar consistencia. En caso de discrepancias, se validará con un tercero.

Control de sesgos:

Se minimizará el sesgo de selección incluyendo todos los pacientes registrados en la base anonimizada extraída del SIGTB 2023–2024 que cumplan los criterios. Para reducir el sesgo de información, se verificará el 20% de los datos con doble entrada y se validará el diagnóstico con criterios clínico-radiológicos estandarizados. El sesgo por migración será controlado incluyendo solo pacientes que hayan recibido todo su tratamiento en la misma ciudad. Finalmente, se ajustarán los modelos multivariados por variables como sexo, edad y densidad poblacional para controlar confusión conocida.

h. Procesamiento y análisis estadístico

Estadística descriptiva:

En primer lugar, se describirán las características clínicas y demográficas de la población de estudio en general, luego se describirán las características de la población según los niveles de altitud: < 500 msnm, 500 -2500 msnm y >2500 msnm en tablas y gráficos.

Las variables categóricas se van a describir en proporciones o porcentajes y las variables continuas como medias y desviación estándar, si las variables

tuvieran distribución normal y como medianas y rango intercuartil si las variables no tuvieran distribución normal.

Para la comparación entre grupos según altitud se utilizará la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y ANOVA o Kruskal-Wallis para variables numéricas. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Los datos van a ser analizados con el software Stata versión 18.

Control de efectos de agrupamiento

Si se evidencia agrupamiento de pacientes por región, se evaluará el uso de un modelo de regresión logística multinivel, incorporando la ciudad como nivel jerárquico con intercepto aleatorio.

Manejo de datos faltantes:

Se realizará un análisis previo para identificar la proporción y patrón de datos faltantes en cada variable.

- Si el porcentaje de datos faltantes es menor al 5%, se realizará análisis completo por casos (complete-case analysis).
- Si es entre 5% y 20%, se evaluará si los datos son aleatorios (MCAR) mediante prueba de Little; de ser así, se aplicará imputación múltiple.
- Si es $>20\%$, la variable se excluirá del análisis multivariado y se discutirá como limitación.

En todas las etapas, se reportará la cantidad exacta de datos excluidos por falta de información.

i. Aspectos éticos

Existe un riesgo mínimo con respecto a la confidencialidad de datos personales de los pacientes; sin embargo, los datos de los participantes se colocarán en un tablero de códigos de identificación. El estudio implica un riesgo mínimo al emplear una base de datos secundaria previamente anonimizada. Los investigadores no tendrán acceso a información personal que permita identificar a los participantes. Los datos serán proporcionados de manera anonimizada por el Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) correspondiente al periodo 2023-2024, mediante las solicitudes correspondientes. No se realizará contacto con pacientes en ninguna fase del estudio.

No existe un beneficio directo a los pacientes por lo que no hay interacción directa con los pacientes ni se les otorgará información. Se seguirán las pautas de la Declaración de Helsinki con respecto al uso de los datos. Se enviará el protocolo de investigación al comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su revisión.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Unidad Vigilancia Epidemiológica Daños Hospitalarios. Vigilancia epidemiológica de tuberculosis Perú-2019. Ministerio de salud- Perú; 2020.
2. Villena-Suarez JR, Vicente W, Taxa L, Cuéllar L, Nuñez-Butrón MT, Villegas V, et al. Tuberculosis que imita cáncer: casos derivados al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 5 de abril de 2018;35(1):77.
3. Andueza Orduna J, Pérez Trullén A, Suárez Pinilla FJ, Moreno Iribas C. Factores de riesgo asociados a la tuberculosis respiratoria. Med Integral. 2000;36(7):276.
4. Leung CC. Lower Risk of Tuberculosis in Obesity. Arch Intern Med. 25 de junio de 2007;167(12):1297.
5. Aibana O, Acharya X, Huang CC, Becerra MC, Galea JT, Chiang SS, et al. Nutritional Status and Tuberculosis Risk in Adult and Pediatric Household Contacts. Pai M, editor. PLOS ONE. 11 de noviembre de 2016;11(11):e0166333.
6. Gelaw Y, Yu W, Magalhães RS, Assefa Y, Williams G. Effect of temperature and altitude difference on tuberculosis notification: A systematic review. J Glob Infect Dis. 2019;11(2):63.
7. Pérez-Guzmán C, H Vargas M, Del Rosario Arellano-Macías M, Hernández-Cobos S, García- Ituarte AZ, Serna-Vela FJ. Clinical and epidemiological

- features of extrapulmonary tuberculosis in a high incidence region. *Salud Pública México*. 5 de marzo de 2014;56(2):189.
8. Saito M, Pan WK, Gilman RH, Bautista CT, Bamrah S, Martín CA, et al. Comparison of altitude effect on *Mycobacterium tuberculosis* infection between rural and urban communities in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. julio de 2006;75(1):49-54.
 9. Vargas MH, Furuya MEY, Pérez-Guzmán C. Effect of altitude on the frequency of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. noviembre de 2004;8(11):1321-4.
 10. Eoh H, Rhee KY. Multifunctional essentiality of succinate metabolism in adaptation to hypoxia in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci*. 16 de abril de 2013;110(16):6554-9.
 11. Eisen S, Pealing L, Aldridge RW, Siedner MJ, Necochea A, Leybell I, et al. Effects of ascent to high altitude on human antimycobacterial immunity. *PLoS One*. 2013;8(9):e74220.
 12. Rustad TR, Sherrid AM, Minch KJ, Sherman DR. Hypoxia: a window into *Mycobacterium tuberculosis* latency. *Cell Microbiol*. agosto de 2009;11(8):1151-9.
 13. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Vitamin D. [Updated 2023 Mar 3]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>.

14. Papagni R, Pellegrino C, Di Gennaro F, Patti G, Ricciardi A, Novara R, et al. Impact of Vitamin D in Prophylaxis and Treatment in Tuberculosis Patients. *Int J Mol Sci.* 31 de marzo de 2022;23(7):3860.
15. Talat N, Perry S, Parsonnet J, Dawood G, Hussain R. Vitamin d deficiency and tuberculosis progression. *Emerg Infect Dis.* mayo de 2010;16(5):853-5.
16. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AVS, Kwiatkowski D. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Induces Nitric Oxide Synthase and Suppresses Growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a Human Macrophage-Like Cell Line. Moore RN, editor. *Infect Immun.* noviembre de 1998;66(11):5314-21.
17. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, et al. Vitamin D₃ Induces Autophagy in Human Monocytes/Macrophages via Cathelicidin. *Cell Host Microbe.* septiembre de 2009;6(3):231-43.
18. Mily A, Rekha RS, Kamal SMM, Akhtar E, Sarker P, Rahim Z, et al. Oral intake of phenylbutyrate with or without vitamin D₃ upregulates the cathelicidin LL-37 in human macrophages: a dose finding study for treatment of tuberculosis. *BMC Pulm Med.* diciembre de 2013;13(1):23.
19. Thejaswi SG, Koirala P, Pradhan U, Papanaik H, Bhuyan S. Severe Vitamin D Deficiency as a Risk Factor in Newly Diagnosed Tuberculosis Patients: Comparative Study on Inhabitants of High Altitude Region. *Int J Prev Med [Internet].* agosto de 2023 [citado 10 de junio de 2025];14(1). Disponible en: https://journals.lww.com/10.4103/ijpvm.ijpvm_180_22
20. Daley P, Jagannathan V, John KR, Sarojini J, Latha A, Vieth R, et al.

- Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* mayo de 2015;15(5):528-34.
21. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, Gantsetseg G, Delgerekh B, Enkhmaa D, et al. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. *N Engl J Med.* 23 de julio de 2020;383(4):359-68.
22. Tamara L, Kartasasmita CB, Alam A, Gurnida DA. Effects of Vitamin D supplementation on resolution of fever and cough in children with pulmonary tuberculosis: A randomized double-blind controlled trial in Indonesia. *J Glob Health.* 2022;12:04015.
23. Nissapatorn V, Kuppusamy I, Josephine FP, Jamaiah I, Rohela M, Khairul Anuar A. Tuberculosis: a resurgent disease in immunosuppressed patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006;37 Suppl 3:153-60.
24. MINISTERIO DE SALUD DEL PERU, Direccion General de Epidemiologia. ANALISIS DE LA SITUACIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LA TUBERCULOSIS EN EL PERÚ, 2015 [Internet]. 2016. Disponible en: https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/693981DC3C9D9765052580D6005AC863/%24FILE/1__asistbc.pdf
25. Delgado JL, Seclen S, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. [Internet]. *Rev Med Hered;* 2006. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-

130X2006000300003

26. Magee MJ, Foote M, Ray SM, Gandhi NR, Kempker RR. Diabetes mellitus and extrapulmonary tuberculosis: site distribution and risk of mortality. *Epidemiol Infect.* julio de 2016;144(10):2209-16.
27. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis.* marzo de 2019;25(3):457-64.
28. Aisenberg GM, Jacobson K, Chemaly RF, Rolston KV, Raad II, Safdar A. Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer: *Mycobacterium tuberculosis* disease in patients at a comprehensive cancer center (2001-2005). *Cancer.* 15 de diciembre de 2005;104(12):2882-7.
29. Chisale MRO, Sinyiza F, Kaseka P, Wu JST, Chimbatata C, Mbakaya BC, et al. Cancer obscures extrapulmonary tuberculosis (EPTB) at a tertiary hospital in Northern Malawi. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e3.
30. Chen GL, Guo L, Yang S, Ji DM. Cancer risk in tuberculosis patients in a high endemic area. *BMC Cancer.* diciembre de 2021;21(1):679.
31. Wu Q, Liu Y, Wang W, Zhang Y, Liu K, Chen SH, et al. Incidence and prevalence of tuberculosis in systemic lupus erythematosus patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 22 de julio de 2022;13:938406.
32. Hou CL, Tsai YC, Chen LC, Huang JL. Tuberculosis infection in patients with

systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared. *Clin Rheumatol.* mayo de 2008;27(5):557-63.

33. Gaudio Javier, Botta Cecilia, Graña Diego, Silveira Gonzalo, Goñi Mabel. Enfermedades autoinmunes sistémicas y tuberculosis: una mala asociación. *Rev. Urug. Med. Int.* [Internet]. 2017 Apr [cited 2023 May 01]; 2(1): 32-38. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972017000100032&lng=en.
34. Alkadi A, Alduaiji N, Alrehaily A. Risk of tuberculosis reactivation with rituximab therapy. *Int J Health Sci.* 2017;11(2):41-4.
35. Gazaix-Fontaine E, Ottaviani S, Dieudé P. Pleural tuberculosis under rituximab therapy for anti-synthetase syndrome. *Scand J Rheumatol.* 4 de julio de 2018;47(4):338-9.
36. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* enero de 2020;12:1759720X20930116.
37. Fazal-I-wahid null, Habib-Ur-Rehman null, Ahmad I. Extrapulmonary tuberculosis in patients with cervical lymphadenopathy. *JPMA J Pak Med Assoc.* septiembre de 2013;63(9):1094-7.
38. Ohene SA, Bakker MI, Ojo J, Toonstra A, Awudi D, Klatser P. Extrapulmonary tuberculosis: A retrospective study of patients in Accra, Ghana.

Cardona PJ, editor. PLOS ONE. 9 de enero de 2019;14(1):e0209650.

39. Skouras VS, Kalomenidis I. Drug resistance in patients with tuberculous pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. julio de 2018;24(4):374-9.
40. Perez-Padilla R, Franco-Marina F. The impact of altitude on mortality from tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. noviembre de 2004;8(11):1315-1320(6).

ANEXOS

ANEXO 1: Definición de variables

Variable	Definición operacional	Indicador	Tipo de variable	Escala
Variables independientes				
Altitud	Distancia vertical de un punto de la Tierra con respecto al nivel del mar.	< 500, 500-2500 y > 2500	Cuantitativa, continua	De razón
Variables dependientes				
Paciente con diagnóstico de TB pleural	Paciente con efusión pleural evidenciada en radiografía de tórax en quien se haya documentado el diagnóstico de tuberculosis pleural mediante biopsia, cultivo de líquido pleural, PCR de líquido pleural o tejido pleural, líquido pleural exudativo con ADA positivo o criterio médico-radiológico y/o que esté documentado en la tarjeta	Si / No	Cualitativa, dicotómica	Nominal
Cura	Paciente con TB extrapulmonar que completa tratamiento y presenta resolución clínica y/o radiológica según normativa del MINSA.	Curados / No curados.	Cualitativa, dicotómica	Nominal
Mortalidad	Paciente con TB que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento.	Fallecido / No fallecido	Cualitativa, dicotómica	Nominal
Incremento de peso	Incremento de peso del paciente desde el inicio hasta el final del	Más de 10%, menos de	Cualitativa, continua	De razón

	seguimiento.	10% de variación.		
Abandono del programa	Paciente con TB cuyo tratamiento fue interrumpido durante 2 meses o más	Abandona el programa / No abandona el programa	Cualitativa, dicotómica	Nominal
Tratamiento fallido	Cuando el paciente ha tenido un esquema de tratamiento que necesitaba ser terminado o cambiado permanentemente a un nuevo esquema de tratamiento (fracaso bacteriológico, ausencia de respuesta clínica o radiológica al cambio de fase, reacción adversa medicamentosa o evidencia de drogoresistencia).	Tratamiento fallido / Tratamiento no fallido	Cualitativa, dicotómica	Nominal
Duración de tratamiento	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antituberculoso hasta el alta o fallecimiento del paciente.	6 meses, 6-12 meses, > 12 meses	Cuantitativa, continua	De razón
Reacción adversa a tratamiento	Respuesta nociva y no intencionada que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines terapéuticos.	Presente, ausente	Cualitativa, dicotómica	Nominal
Sensibilidad y resistencia de Mycobacterium tuberculosis	Caso de TB resistente a Isoniazida (TB rH): Se denomina así a la persona con TB causada por M. tuberculosis con resistencia detectada a la Isoniazida (H) y no detectada a la Rifampicina (R).	Sensible, Resistente a Isoniazida, resistente a Rifampicina, TB resistente a Isoniazida,	Cualitativa	Nominal

	<p>Caso de TB resistente a Rifampicina (TB RR): Se denomina así a la persona con TB causada por M. tuberculosis con resistencia detectada a la Rifampicina.</p> <p>Caso de TB multidrogorresistente (TB MDR): Se denomina así a la persona con TB causada por M. tuberculosis con resistencia detectada simultáneamente a la Isoniazida y a la Rifampicina.</p> <p>Caso de TB pre extensamente resistente (TB pre XDR): Se denomina así a la persona con TB que cumple la definición de MDR/RR y resistencia detectada a cualquier fluoroquinolona.</p> <p>Caso de TB extensamente resistente (TB XDR): Se denomina así a la persona con TB que cumple la definición de TB RR/MDR, y con resistencia detectada a cualquier fluoroquinolona y resistencia al menos a un medicamento adicional del Grupo A (Bedaquilina, Linezolid).</p> <p>Caso de TB polirresistente: Se denomina así a la persona con TB con resistencia detectada a más de un medicamento antituberculoso, sin cumplir criterio de TB MDR.</p>	<p>Rifampicina y/o otros medicamentos antituberculosos (incluye MDR, pre XDR, XDR y polirresistente)</p>		
--	---	--	--	--

Covariables				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento del diagnóstico de TB pleural	Valor numérico en años	Cuantitativa, continua	De razón
Sexo	Características biológicas, tanto anatómicas como fisiológicas y genéticas, utilizadas generalmente para dividir en masculino o femenino a un individuo.	Masculino, femenino	Cualitativa, dicotómica	Nominal
Densidad de población en la zona de residencia	Número de habitantes por kilómetro cuadrado de la zona evaluada.	25–50 hab/km ² > 50–100 hab/km ² > 100 hab/km ²	Cuantitativa, continua	De razón

ANEXO 2: Presupuesto

CANTIDAD	UNIDAD DE MEDIDA	DESCRIPCIÓN	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
06	Lapicero	Material para escritura	S/.1	S/.6
03	Laptop	Computadores propios para análisis de información o redacción	S/.2000	S/.6000
03	Internet	Megas de internet necesarios para realizar el trabajo	S/.100	S/.300
TOTAL				S/.6306

ANEXO 3: Cronograma

Diagrama de Gantt: Se realizó el siguiente diagrama de Gantt que describe las tareas del proyecto a cumplir según la cantidad de meses estimados.

ACTIVIDAD	Enero- Febrero 2026	Marzo- Abril 2026	Mayo- Junio 2026	Julio- Agosto 2026	Setiembre 2026
Elaboración del proyecto de investigación					
Presentación y aprobación del proyecto de investigación					
Obtención del permiso de la Dirección de Control y Prevención de Tuberculosis para acceso a base de datos					
Selección de pacientes de la base de datos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión					
Recolección de datos					
Análisis de resultados					
Redacción de informe final					
Revisión y correcciones					
Publicación					