



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**



**TUBERCULOSIS PULMONAR. ENFERMEDAD REEMERGENTE EN
VENEZUELA Y SU COMPORTAMIENTO ACTUAL, ANÁLISIS
EPIDEMIOLÓGICO E *IN SILICO*. SERVICIO DE MEDICINA. CIUDAD
HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”. VALENCIA. 2016-2017.**

**DOCTORANDO: DARIO SATURNO
TUTOR: Dr. ANTONIO EBLÉN**

VALENCIA, VENEZUELA, 2019



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**



**TUBERCULOSIS PULMONAR. ENFERMEDAD REEMERGENTE EN
VENEZUELA Y SU COMPORTAMIENTO ACTUAL, ANÁLISIS
EPIDEMIOLÓGICO E *IN SILICO*. SERVICIO DE MEDICINA. CIUDAD
HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”. VALENCIA. 2016-2017.**

**DOCTORANDO: DARIO SATURNO
TUTOR: Dr. ANTONIO EBLEN**

Trabajo que se presenta ante la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud
de la Universidad de Carabobo para optar al Título de

DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

VALENCIA, VENEZUELA, 2019



ACTA DE DISCUSIÓN DE TESIS DOCTORAL

En atención a lo dispuesto en los Artículos 145,147, 148 y 149 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 146 del citado Reglamento, para estudiar la Tesis Doctoral titulada:

TUBERCULOSIS PULMONAR. ENFERMEDAD REEMERGENTE EN VENEZUELA Y SU COMPORTAMIENTO ACTUAL, ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO E INSILICO. SERVICIO DE MEDICINA, CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA" VALENCIA 2016-2017.

Presentada para optar al grado de **Doctor en Ciencias Médicas** por el (la) aspirante:

SATURNO, DARIO J.

C.I. V- 4863230

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Antonio Eblen C.I. 12030014, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: **14/11/2019**

Dr. (a) Francisco Yegüez (Presidente)

C.I.: 4653406
14/11/19

Dr.(a) Antonio Eblen

C.I. V-12.030.014

Fecha 14/11/2019

Dr. (a) Olivia Chávez

C.I. 5370957

Fecha 14-11-2019

Dr. (a) Zenaida Castillo

C.I. 4449082

Fecha 14-11-2019.

Dr. (a) Harold Guevara

C.I. 7.078.962

Fecha 14/11/2019.

TG-CS:

Yo, **ANTONIO A. EBLEN Z.** en mi carácter de Tutor del Trabajo de Especialización_____ Maestría_____ Tesis_____ Doctoral **X** titulado: **“TUBERCULOSIS PULMONAR. ENFERMEDAD REEMERGENTE EN VENEZUELA Y SU COMPORTAMIENTO ACTUAL, ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO E IN SILICO. SERVICIO DE MEDICINA. CIUDAD HOSPITALARIA “DR ENRIQUE TEJERA”. VALENCIA. 2016 – 2017”**

Presentado por el (la) ciudadano (a) **DARIO JOSÉ SATURNO**

titular de la Cédula de Identidad N° **V-4.863.230**

para optar al título de **DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS** considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometidos a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En Valencia a los **21** días del mes de **Octubre** del año Dos Mil **DIECINUEVE**

Dr. ANTONIO A. EBLEN Z.

C.I. 12.030.014

DEDICATORIA

A los pacientes que han contribuido con sus valiosos aportes en el desarrollo y culminación de la investigación.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por señalarme, abrirme los caminos y ayudarme a alcanzar esta meta

A mi tutor Dr. Antonio Eblen

Al Servicio de Medicina de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera.

Al Servicio de Laboratorio Central de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, en especial a la Lic. Yuraima Escalona.

A la consulta de Salud Respiratoria de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, a la Dra. Lourdes Montilla y el personal de enfermería.

A todos por su apoyo, estímulo y colaboración.

Gracias

ÍNDICE

	Pág.
Dedicatoria.....	VI
Agradecimiento.....	VII
Resumen.....	XII
Summary.....	XIII
Introducción	1
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA.....	4
Planteamiento del Problema.....	4
Objetivos:.....	11
Objetivo General.....	11
Objetivos Específicos.....	11
Justificación e Importancia de la Investigación.....	12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	15
Antecedentes de la Investigación.....	15
Bases Teóricas.....	20
Definición de términos básicos.....	37
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	43
Matriz epistemológica.....	43
Nivel y Tipo de Estudio.....	48
Diseño de la Investigación.....	49
Población y Muestra.....	49
Técnica e Instrumentos de recolección de datos.....	50
Técnica de Análisis.....	52
CAPÍTULO IV. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	57
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	77
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	88
Referencias Bibliográficas.....	91
Anexos.....	100

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución de Pacientes con Tuberculosis Pulmonar de acuerdo al año de su Ingreso. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	58
Tabla 2. Distribución de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados según procedencia por Municipios. Servicio de Medicina Interna. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	59
Tabla 3. Distribución según Grupos Etarios y Género en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	62
Tabla 4. Distribución según el nivel socio económico de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	63
Tabla 5. Distribución según la Ocupación de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	64
Tabla 6. Distribución de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados según antecedentes y enfermedades asociadas. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.	65
Tabla 7. Distribución según Manifestaciones Clínicas en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	66
Tabla 8. Distribución según el Índice de Masa Corporal en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	67
Tabla 9. Distribución según Método de Diagnóstico realizado en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	68

Tabla 10. Distribución según Hallazgos Radiológicos en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	69
Tabla 11. Distribución según resultado del control Bacteriológico en los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	70
Tabla12. Distribución según la Condición al Final del Tratamiento en los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	71

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1. Distribución de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados según procedencia por Municipios. Servicio de Medicina Interna. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017.....	60
Gráfico 2. Mapa de geoposicionamiento de los sitios de habitación de pacientes portadores de TBP agrupados por localidad.....	61
Gráfico 3. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT sensible a tratamiento ($RO=1$).....	72
Gráfico 4. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT sensible al tratamiento, pero sin recibirlo ($RO=5$).....	73
Gráfico 5. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT sensible a tratamiento, pero sin recibirlo ($RO=5$).....	74
Gráfico 6. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT multiresistente al tratamiento ($RO=4$).....	75
Gráfico 7. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT multiresistente al tratamiento ($RO=4$).....	76



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**



Tuberculosis Pulmonar. Enfermedad reemergente en Venezuela y su comportamiento actual, Análisis Epidemiológico e *In Silico*. Servicio de Medicina. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Valencia. 2016-2017.

**Autor: Darío Saturno
Tutor: Dr. Antonio Eblen
Año: 2019**

RESUMEN

Se realizó un análisis epidemiológico e in silico de tipo descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal, de la Tuberculosis pulmonar (TBP) como enfermedad reemergente en Venezuela y su comportamiento actual en el Servicio de Medicina de la Ciudad Hospitalaria (CHET) “Dr. Enrique Tejera” de Valencia, durante el período 2016-2017, en el que se estudiaron 238 pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico confirmado de TBP, que ingresaron al servicio de Medicina Interna de la CHET durante el período antes señalado, obteniéndose los siguientes resultados: el 40,3% de la muestra estudiada ingreso en el año 2016 y un 59,7% lo hizo en el 2017, procedían del Municipio Valencia (47,5%), eran varones (79,6%), (41,6%) estaban entre 18 y 29 años de edad y se ubicaron en el estrato IV de la Escala de Graffar (87 %). Un 30,3 % eran obreros, un 94,2 % tenían cicatriz por aplicación de la BCG, la tos fue el síntoma que predominó (97,8 %), 63,8%, tenía bajo peso, en el 100% de ellos se realizó diagnóstico clínico y radiológico, se observaron cavernas en las radiologías de tórax del 82,8% de los pacientes, el (95,4 %) tenía positivo el estudio bacteriológico al ingreso y al final del tratamiento 84,0% curó. En el análisis in silico se obtuvo que todos los casos susceptibles que recibieron tratamiento curaron, aumentó la mortalidad en el grupo de susceptibles que no reciben tratamiento y en aquellos con multirresistencia, Se concluye que la aplicación de un adecuado tratamiento en los casos susceptibles disminuye la morbimortalidad y que la simulación, es una herramienta que ofrece diferentes visiones para la toma de decisiones.

Palabra clave: tuberculosis, enfermedad reemergente, análisis in silico.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS**



Pulmonary tuberculosis Re-emerging disease in Venezuela and its current behavior, Epidemiological and In Silico Analysis. Medicine Service Hospital City "Dr. Enrique Tejera ". Valencia. 2016-2017.

**Autor: Darío Saturno
Tutor: Dr. Antonio Eblen
Año: 2019**

SUMMARY

An epidemiological and in silico analysis of a descriptive, prospective, longitudinal type, of pulmonary Tuberculosis as re-emerging disease in Venezuela and its current behavior in the Medical Service of the Hospital City (CHET) "Dr. Enrique Tejera "from Valencia, during the period 2016-2017, in which 238 patients over 18 years of age were studied, with a confirmed diagnosis of TBP, who were admitted to the Internal Medicine service of the CHET during the aforementioned period, obtaining the following results: 40.3% of the sample studied income in 2016 and 59.7% did it in 2017, came from the municipality of Valencia (47.5%), were male (79.6%), (41.6%) were between 18 and 29 years of age and were located in stratum IV of the Graffar Scale (87%). 30.3% were workers, 94.2% had a scar due to the application of BCG, cough was the symptom that predominated (97.8%), 63.8%, had low weight, in 100% of them a clinical and radiological diagnosis was made, cavities were observed in the chest radiography of 82.8% of the patients, the (95.4%) had a positive bacteriological study at admission and at the end of the treatment 84.0% healed. In the insilico analysis it was obtained that all the susceptible cases that received treatment healed, mortality increased in the group of susceptibles that do not receive treatment and in those with multiresistance, It is concluded that the application of an adequate treatment in the susceptible cases diminishes the morbidity and mortality and that simulation is a tool that offers different visions for decision making.

Key words: tuberculosis, re-emerging disease, in silico analysis

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB), es la enfermedad infecciosa, trasmisible, pandémica y curable, responsable del mayor número de muertes en la historia de la humanidad, especialmente reemergente en aquellos países donde la pobreza, la inequidad, discriminación y exclusión son males sociales.

La alta morbimortalidad de la TB, a pesar de los avances médicos y tecnológicos logrados en las últimas décadas para su control y eliminación, han hecho de esta enfermedad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un problema sanitario importante para el individuo, la familia, la comunidad y la sociedad.

La reemergencia de la tuberculosis, ampliamente demostrada por la persistencia de elevadas tasas de incidencia en todas las regiones del planeta y el repunte hacia las regiones geográficas más empobrecidas, impone en la actualidad un abordaje proactivo a los servicios de salud, el fortalecimiento del diagnóstico y seguimiento de los casos, así como el tratamiento y control de los pacientes sintomáticos respiratorios, poniendo hincapié en la necesidad de impulsar las medidas preventivas e incrementar la capacidad integral de los trabajadores de la salud en la estratificación de los factores de riesgo, así como en la

actualización de programas de análisis novedosos que tomen en cuenta la incidencia de tuberculosis pulmonar en su integración holística con los aspectos biomédicos.

En ese orden de ideas, en la presente investigación se analizan las características clínicas, epidemiológicas, reales e *in silico* de los pacientes con TB Pulmonar como enfermedad reemergente en Venezuela a fin de obtener información de utilidad para la evaluación epidemiológica y multiparamétrica de dicha enfermedad en términos de morbimortalidad, este trabajo de investigación doctoral, se encuentra inserto en la línea de investigación de enfermedades infecto-contagiosa, y adscrito a la Unidad de investigación del Departamento Clínico Integral del Sur de la Universidad de Carabobo.

En tal sentido, se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y de corte longitudinal el cual se desarrolló en seis capítulos: en el capítulo I se plantea la problemática respecto al tema objeto del estudio, se detallan los objetivos generales y específicos de la investigación y se destaca su justificación e importancia.

En el capítulo II, se hace mención a algunos estudios que sirvieron como referentes a la presente investigación, se desarrolló el marco teórico pertinente y se definieron algunos términos básicos, para seguidamente en el capítulo III, describir los parámetros de la metodología en la que se sustenta el estudio y permitió en los capítulos IV y V llevar a cabo

la presentación, discusión y análisis de los resultados que conllevaron en el capítulo VI a la emisión de conclusiones y recomendaciones derivadas de la investigación, para finalmente concluir con las referencias bibliográficas y anexos pertinentes.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

En los últimos años, han reaparecido en el mundo muchas enfermedades que durante décadas tuvieron determinados niveles de control y que ahora se muestran con incidencias cada vez más altas convirtiéndose en problemas sanitarios de primera magnitud, tanto en los países desarrollados como en los en vías de desarrollo^{1,2}. Estas enfermedades, consideradas como reemergentes, surgen como resultado de la aparición de fallas en los sistemas de defensa del ser humano o de los controles sanitarios responsables de evitar su aparición y/o cambios genéticos en microorganismos y a menudo cobran proporciones epidémicas^{3,4}.

Entre las enfermedades reemergentes de los últimos años, la Tuberculosis Pulmonar (TB), es una enfermedad infecto contagiosa que en el pasado fue una de las más temidas y por ello fuertemente combatida, reduciéndose notablemente su impacto, pero que en la actualidad ha resurgido como un problema de salud mundial que afecta a una tercera parte de la población en todo el mundo, siendo responsable de cerca de dos millones de muertes según la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁵

Por su alta incidencia e importante morbi-mortalidad, la TB constituye un problema clínico preocupante en el ejercicio médico diario, dado el intenso y amplio impacto en la población, sus complicaciones y en el acortamiento de la supervivencia.

Lo antes señalado, es en la actualidad motivo de preocupación para los sistemas de salud de muchos países donde la pobreza, la falta de acceso a los servicios de salud, así como los bajos índices de vacunación, la falta de políticas públicas de prevención y la irrupción del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) favorecen el resurgimiento de la Tuberculosis pulmonar (TB)⁶.

De allí, el interés como profesionales de la salud en Venezuela, por aportar información que permita identificar los casos de tuberculosis oportunamente, caracterizarlos, predecir comportamiento de la infección en la población venezolana y orientar a la comunidad para evitar el contagio. Por ello el presente estudio evalúa la TB pulmonar (TBP) como enfermedad reemergente en Venezuela y su comportamiento actual desde la perspectiva del Servicio de Medicina de la Ciudad Hospitalaria (CHET) “Dr. Enrique Tejera” de la ciudad de Valencia.

La TB, es una enfermedad infecciosa y contagiosa producida por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (MT) que afecta preferiblemente a los pulmones originando la

TB Pulmonar. La TB es la patología que produce más muertes en humanos en todo el mundo, la afección se transmite de persona a persona a través del aire, es curable y se puede prevenir⁷. Las personas infectadas por el MT tienen un diez por ciento de riesgo de enfermarse a lo largo de la vida y este riesgo es mucho mayor para las personas cuyo sistema inmunitario está dañado.⁸

Los pacientes con TBP activa, son la fuente de MT, el cual está contenido como infección latente asintomática en más del 90 por ciento de las personas infectadas con MT. Estudios recientes plantean la posibilidad de que algunas personas adquieran y eliminen la infección aguda con MT. El riesgo de enfermedad activa es estimado en cinco por ciento en los 18 meses después de iniciar la infección y en cinco por ciento para el tiempo de vida restante.^{9,10}

La TB, es la enfermedad infecciosa que ocupa el segundo lugar como causa de muerte después del SIDA. En el mundo hay 2.000 millones de personas con infección latente por el MT. En condiciones normales sólo un 10% de ellas acaban padeciendo TB activa. Al menos un tercio de los 38,6 millones de personas que hay en el mundo infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) también están infectadas por el MT.^{11,12}

Desde una perspectiva global, la magnitud del problema de la TB parece gigantesca, esto lleva implícito que todos los gobiernos tengan acciones específicas contra la TB buscando disminuir el impacto que ocasionaría en las políticas sanitarias locales y con ello el costo que llevaría en el área de la salud. En la región de las Américas, algunos factores han estado creando condiciones para el empeoramiento de la tuberculosis, entre estos se mencionan: el incremento de la pobreza, el crecimiento de las poblaciones marginales y las migraciones hacia las ciudades en busca de mejor calidad de vida aumentando el hacinamiento.^{13,14}

A lo antes señalado, se suma el debilitamiento de los programas de control que al hacerse menos eficientes en sus acciones ha determinado en algunos países la emergencia de la resistencia a las drogas antituberculosas, sin dejar de lado al surgimiento de la pandemia del virus de inmunodeficiencia humana.¹⁵

Se estima, que el 95 por ciento de los casos de TB se producen en los países en desarrollo y solo el cinco por ciento en los países industrializados.¹⁶ La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha estimado que anualmente se producen cerca de 8 millones de casos de TB, de estos, el mayor número de casos (unos cinco millones), parece encontrarse en Asia. Sin embargo, las tasas más elevadas se presentan en África.¹⁷

Por otra parte, en América Latina, la TB no ha dejado de ser un problema de salud pública, anualmente se notifican alrededor de 230.000 casos de la enfermedad al año, aunque la verdadera incidencia podría ser de 500.000 casos al año, haciéndose estimaciones en ascenso cada año, las cuales se ven afectadas en América Latina por los sub registros y en muchos casos por el poco acceso a los centros para recoger la información de la enfermedad como a la realización de las pruebas para su diagnóstico que se ve afectado por sus costos.¹⁸

Cabe destacar, que el incremento en la incidencia de la TB y la aparición cada vez más frecuente de cepas de MT resistentes y multirresistentes a fármacos, aunados a problemas sociales como el incremento de la pobreza urbana, el consumo de drogas ilícitas, así como la desaparición de los servicios para la atención de la TB y el deterioro de la situación socioeconómica, confirman que en la actualidad la TB constituye en Latinoamérica un problema sanitario de primer orden¹⁹.

Venezuela no escapa de esta situación, de hecho, desde el año 2004, está clasificada en el grupo de países de la región de las Américas con mediana carga de TB. La TB en Venezuela, como en otros países es considerada como un problema de salud pública, una enfermedad reemergente. Varios factores contribuyen a esta situación de reemergencia de la TB: la epidemia de VIH-Sida, el incremento de poblaciones marginales, precarias

condiciones sanitarias, desnutrición, hacinamiento y pobreza como la población de personas privadas de libertad y las etnias indígenas; las fallas y descuidos de los programas de salud pública y la resistencia creciente del MT a los fármacos²⁰.

La cada vez más frecuente existencia de cepas de MT resistente a los fármacos usados para su tratamiento²⁰ constituye un nuevo reto para la epidemiología de esta enfermedad, ya que en el modelo epidemiológico se incrementa el número de casos de pacientes portadores, expuestos y con curso natural, complicando así el escenario epidemiológico y dificultando la toma de medidas sanitarias y la evaluación temprana de sus resultados en términos de eficiencia y eficacia.

Es allí, donde los programas de simulación de epidemias y propagación de enfermedades infecciosas (*in silico*), muestran una enorme utilidad para la evaluación epidemiológica multiparamétrica que incluya las cepas resistentes de MT, así como las diferentes medidas sanitarias y sus resultados en términos de mortalidad, portadores y los diversos grados de severidad de la enfermedad, puesto que los mismos (el modelado, la simulación y la visualización) permiten la posibilidad de simular con precisión procesos biológicos reales en un entorno virtual y realizar la descripción de procesos biológicos y médicos por medio de ordenadores.

De acuerdo a información de la Coordinación Regional de Salud Respiratoria y Tuberculosis, dependiente del Instituto de Salud del Estado Carabobo, en el año 2013, se reportaron un total de 284 casos de tuberculosis, en el año 2014, hubo un reporte de 442 casos, luego con un leve descenso en el 2015, de 379 casos, pero para el 2016, se presenta un ascenso de 443 casos y para el 2017, se reportan 763 casos, lo que obliga a considerar a esta patología como enfermedad reemergente y a emprender acciones que favorezcan la disminución de casos y con ello lograr disminuir en los próximos años su morbimortalidad²¹.

En ese orden de ideas, dado que los servicios de Medicina de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET), son el área principal de hospitalización de pacientes de ambos sexos con diagnósticos de diferentes patologías en el Estado Carabobo, entre ellas: los pacientes con infecciones respiratorias y de que dicho servicio dispone de 70 camas de hospitalización, en la cual de rutina se efectúa la búsqueda del diagnóstico de TB, surge la idea de realizar la presente investigación con la finalidad de analizar las características clínicas, epidemiológicas, reales e *in silico* de los pacientes con TBP como enfermedad reemergente en Venezuela.

En tal sentido, la realización de la presente investigación en una muestra de la población carabobeña empleando datos médicos reales acerca de la TBP en un grupo

concreto de pacientes, junto con la asignación a los parámetros obtenidos de los métodos *in silico*, permitirán hacer una predicción razonable respecto al comportamiento y control epidemiológico de dicha enfermedad a nivel regional y supondrá un paso importante hacia la aplicación clínica de herramientas bioinformáticas para evitar la reemergencia de la TBP a nivel nacional.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Analizar las características clínicas, epidemiológicas reales e *in silico* de los pacientes con tuberculosis pulmonar como enfermedad reemergente en Venezuela.

Objetivos Específicos

1. Identificar los casos de tuberculosis pulmonar que ingresan a la ciudad hospitalaria Dr. Enrique Tejera, en el bienio 2016-2017.
2. Evaluar la distribución de los pacientes con tuberculosis pulmonar según sexo y grupos de edad.
3. Evaluar el geoposicionamiento habitacional en los municipios del estado Carabobo de los pacientes con tuberculosis pulmonar.
4. Determinar los antecedentes y enfermedades asociadas de los pacientes con tuberculosis pulmonar.

5. Determinar nivel socio económico y ocupación de los pacientes con tuberculosis pulmonar.
6. Determinar las características clínicas de los pacientes con tuberculosis pulmonar.
7. Evaluar los resultados de laboratorio y radiología de los pacientes con tuberculosis pulmonar.
8. Verificar la respuesta y curso temporal del tratamiento antituberculoso según pauta del Ministerio del Poder Popular para la Salud.
9. Generar un modelo *in silico* del comportamiento epidemiológico de los casos de tuberculosis pulmonar con los parámetros regionales bajo condiciones de MT sensible con tratamiento ($R_0=1$); MT sensible sin tratamiento ($R_0=5$) y MT multirresistente al tratamiento ($R_0=4$).

Justificación e Importancia de la Investigación

La presente investigación apoya su ejecución, en lo publicado en diversos reportes epidemiológicos a nivel mundial que muestran claramente que cada año aparecen unos 8,4 millones de casos nuevos de tuberculosis y 1,9 millones de personas mueren por causa esta enfermedad²², lo cual no solo destaca la importancia de la TB como problema de salud pública en la región de las Américas, sino que obliga a los profesionales sanitarios de la región a mantenerse alerta ante un posible resurgimiento de la misma, sobre todo en

aquellos países como Venezuela, donde la información oficial sobre la incidencia de esta enfermedad a nivel nacional es limitada y dispersa^{23,24}.

En lo académico, lo realizado en este estudio se considera importante pues puede servir de marco referencial para los estudios que a futuro busquen aplicar la biotecnología en la superación de las debilidades existentes respecto a la aplicación de medidas que eviten la propagación de la tuberculosis a nivel mundial.

Por lo antes señalado, esta investigación justifica su desarrollo en el aporte que desde el punto de vista clínico epidemiológico representa como primer paso para mostrar datos estadísticos actualizados que permitan observar el comportamiento de la tuberculosis pulmonar en una muestra de la población carabobeña como reflejo de la situación actual de la TB a nivel nacional.

Por otra parte, el presente estudio sustenta su importancia en el hecho de que como muchos de los pacientes con TB en lugar de ser diagnosticados en consultas de pesquisa se detectan casualmente en centros asistenciales de mayor complejidad (salas de hospitalización, UCI o emergencias), esta investigación hace un llamado de atención a las autoridades sanitarias del país hacia la necesidad de reforzar las medidas preventivas y de control epidemiológico para evitar el repunte de casos de TB ante el innegable deterioro de

las condiciones de vida de la población venezolana durante los últimos años, especialmente en los sectores más vulnerables del país.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes de la Investigación

La alarmante evidencia mundial de la presencia de TB en países donde las condiciones socioeconómicas son desfavorables o existe abandono de los programas de prevención o control de la enfermedad con un consecuente aumento de su morbimortalidad ha convertido a la reemergencia de la tuberculosis en una de las preocupaciones médicas que más ha motivado el interés de los investigadores sanitarios y en tal sentido, son varios los estudios epidemiológicos sobre el tema, realizados dentro y fuera de país.

En un estudio descriptivo, de corte transversal, realizado por Mendoza²⁵, en Ecuador, con el propósito de determinar las características epidemiológicas de los usuarios con tuberculosis en un centro de salud de la ciudad de Guayaquil, se encontró que en una muestra de 53 pacientes, el 68 % eran del sexo masculino, 36 % eran mayores de 40 años, 38 % tenían un nivel secundario de educación, 42 % vivían en unión libre, el 38 % tenía un empleo, 47 % reciben tratamiento en fase dos, el método diagnóstico empleado en el 89 %

de los casos fue la baciloscopia, solo el 3 % eran desnutridos, siendo el VIH (32 %) la patología médica mayormente asociada.

Asimismo, en Colombia, López²⁶, reportó los resultados de un estudio observacional, descriptivo, realizado con el objetivo de conocer el comportamiento de la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis en dicho país durante ese año, donde encontró que de 14.480 casos reportados de todas las formas de tuberculosis, el 64,3 % pertenecían al sexo masculino, el 20 % mayores de 65 años de edad, el 20 % estaban privados de libertad, un 83,3 % padecía la forma pulmonar de la TBC, el 41,7 % fueron hospitalizados y que en el 79 % de los casos la baciloscopia fue el método diagnóstico utilizado y el 90,2 % eran casos nuevos y en un 11,1 % hubo confección con VIH.

Por su parte, Bioco,²⁷ en Angola, publicó los resultados de un estudio descriptivo de corte transversal, llevado a cabo en el Servicio de Medicina Interna de un centro hospitalario, realizó la caracterización clínica, radiológica y microbiológica de la tuberculosis pulmonar, en una muestra de 135 pacientes con diagnóstico de TB, donde obtuvo que el 29,6 % de los pacientes estaban en una edad entre 35 y 44 años de edad, el 57,7 % eran del sexo masculino, de ocupación comerciantes (31,6 %).

En el pre citado estudio, el analfabetismo estuvo presente en el 52,2 % de los pacientes, habitar en condiciones higiénicas inadecuadas en el 77,1, el hacinamiento en el 44,4 %, el VIH-SIDA solo en 15,6 %, la tos, en 57,7 % de la muestra, las lesiones radiológicas típicas de la TB en el 79,2 % y la baciloscopia positiva en el 70,3 %. Esos resultados, llevó a la conclusión de que la tuberculosis pulmonar es una patología que ataca a las poblaciones más vulnerables y se manifiesta con características clínicas, radiológicas y bacteriológicas similares, independientemente del país en el que se estudie.

Por otro lado, Baldomá²⁸ en Argentina, con el objetivo de realizar una evaluación nutricional de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que ingresaron en el Hospital Intendente Carrasco, realizó un trabajo prospectivo, observacional, analítico y de corte transversal en el que estudiaron a un total de 29 pacientes con diagnóstico de TB y encontró que el 72,4 % eran de sexo masculino, el 48,2 % tenía primaria incompleta, la edad promedio era de $41,3 \pm 15,5$ años, donde el 34,5 % eran desocupados.

En su estudio, Baldomá reportó que el 62,1 % de la muestra estudiada eran fumadores, el VIH/SIDA es la enfermedad asociada más frecuente (31 %), la TB pulmonar la forma de presentación que predomina (69 %), al 27,5 % se les confirmó resistencia antibiótica, 72,4 desnutrición severa, lo que llevó a la autora a concluir que la evaluación nutricional es un pilar fundamental en el abordaje integral de la TB.

De igual manera en Cuba, Romero y col²⁹, publicaron los resultados obtenidos en un estudio descriptivo, de corte transversal, llevado a cabo con el objetivo de caracterizar los aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos de los casos de tuberculosis ocurridos en el Hospital Provincial Docente Clínico quirúrgico "Saturnino Lora Torres "durante el período 2007-2011, en el que encontraron que: en una muestra de 323 casos nuevos con diagnóstico confirmado de tuberculosis, la mayor tasa de incidencia ocurrió entre los pacientes de 25-34 años de edad (24,8 %) y de sexo masculino (79,0 %).

Asimismo, en este estudio, se reportó que la tuberculosis pulmonar, fue la forma de presentación más frecuente (81,0 %) y la baciloscopia (56,6 %), el procedimiento diagnóstico mayormente realizado. Los resultados obtenidos llevaron a los autores de este estudio a concluir que la incidencia de esta afección en el territorio es marcadamente superior ante condiciones de vida menos favorables, y que el sexo masculino y la tuberculosis pulmonar fueron las características epidemiológicas más importantes.

Por otro lado, Figueroa y col³⁰, en su investigación, estudio observacional sobre la prevalencia, caracterización clínica y epidemiológica de la tuberculosis en el personal de salud de San Salvador, en el que estudiaron a 52 pacientes diagnosticado en todas las formas de TB, entre 2009 y 2014, reportaron un ascenso en el número de casos

diagnosticados anualmente, estando la mayoría de los pacientes (25 %) ubicados en el grupo de edades entre 24 y 35 años de edad, con una media aritmética de 46 años de edad.

En dicho estudio, la TBC se presentó mayormente en el sexo femenino (67,3 %), predominando el estado civil soltero (40,4 %) la residencia urbana (96,2 %), la ocupación enfermera (21,2 %), ser sintomático respiratorio, la localización pulmonar de la TBC y el diagnóstico mediante la baciloscopia estuvieron presentes en el 80,8 % de la muestra mientras que en el 73 % se reportó una ausencia de comorbilidades crónicas. Estos resultados los llevó a concluir que tener una ocupación en el sector salud incrementa el riesgo de padecer TBC de dos a 5,54 veces en relación al resto de otras profesiones.

Por otra parte, en Venezuela, Cañas y col³¹, en un estudio analítico observacional y descriptivo, realizado para analizar la epidemiología de la tuberculosis en los últimos 10 años a la fecha de realización de dicho, revisaron 475 historias médicas, correspondientes a pacientes con edad mayor o igual a 14 años de edad y diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo, encontraron que la edad promedio del grupo total fue $38,97 \pm 15,97$ con un predominio del género masculino en 60.6 %.

El estrato socioeconómico, fue predominantemente IV de la clasificación de Graffar. Pocos sujetos tenían enfermedades debilitantes crónicas predisponentes y la más

importante fue la desnutrición, lo que los llevó a concluir que la desnutrición es una patología muy frecuente en el grupo estudiado, a la que hay que considerar.

Los estudios anteriores fueron seleccionados como antecedentes para la presente investigación ya que en ellos se toman en cuenta variables que serán consideradas para enriquecer la discusión de los resultados obtenidos aquí.

Bases Teóricas

Epidemiología de la Tuberculosis.

La tuberculosis (TB), es una enfermedad infecto contagiosa cuya mayor prevalencia se presenta en los países con menor renta per cápita (asiáticos y africanos), en los que la situación se agrava además al coincidir con una tasa elevada de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para una prevalencia global de 140 casos por 100.000 habitantes, siendo las zonas más afectadas África y el Sudeste Asiático, mientras que, en el extremo contrario, se sitúan Europa y América ³².

La tuberculosis, representa en la actualidad, un problema de salud pública a nivel mundial, puesto que para el año 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que había 8,8 mil millones de individuos infectados (N), equivalentes a 128 casos por

100.000 habitantes³³. En las Américas, la tasa de incidencia estimada es de 43 casos por cada 100.000 habitantes. Adicionalmente, se reportaron 1,37 millones de nuevos casos de TBC asociados a pacientes VIH positivos³⁴.

El 18 de septiembre del año 2018, la OMS en sus reportes de datos y cifras de la tuberculosis, registra que la TB es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo, en el año 2016, 10,4 millones de personas enfermaron de TB y 1,7 millones murieron de esta enfermedad. Más del 95 % de las muertes se producen en países de ingresos bajos y medianos. Siete países acaparan el 64 % de la mortalidad total; encabezada esta triste lista por la India, seguida de Indonesia y China.

Se estima, que en el 2016 enfermaron de tuberculosis un millón de niños y 250.000 murieron por esta causa (incluidos los niños con tuberculosis asociada a VIH). La tuberculosis multirresistente sigue constituyendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según estimaciones de la OMS hubo 600.000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (fármaco de primera línea más eficaz)³⁵.

En Venezuela, hasta el 2010, se pensaba que la tuberculosis era una enfermedad controlada debido a las políticas sociales y de salud promovidas por los gobiernos a partir de 1958, sin embargo, en la actualidad, el deterioro de las condiciones socioeconómicas y

la deficiencia en los programas de control de los últimos años presumen un incremento de los casos de TBC, aunque es difícil conseguir cifras oficiales actualizadas sobre la incidencia de este problema³⁶.

En el perfil de tuberculosis de la República Bolivariana de Venezuela, reportada por la OMS para el año 2017, estimaciones de la carga de TB, mortalidad 800 casos (excluye TB/VIH) y mortalidad con TB/VIH: 26 casos. La incidencia incluyendo TB/VIH: 13000 casos y reporta una incidencia TB multidroga resistente: 420 casos, con una tasa de 1,3 x100.000 habitantes. De los casos notificados, el 89 %, correspondió a TB pulmonar, en lo referente al tratamiento, este resultó, el 80 % con cobertura y 82 % de éxito.³⁷

Un parámetro epidemiológico, la tasa de reproducción básica (R_0), puede ser derivada de un modelo matemático en la transmisión dinámica de la enfermedad infecciosa. George MacDonald formalmente introdujo el uso del R_0 en 1952, analizando el equilibrio en la transmisión de Malaria. La R_0 representa el número (promedio) de casos secundarios adquiridos por un caso primario introducido en una población susceptible. Por lo tanto, la magnitud de la R_0 indica la severidad de la epidemia.

El R_0 de la TB, ha sido derivado de un modelo matemático que refleja la biología de la transmisión dinámica de la TB. El modelo incluye los siguientes tres procesos

biológicos que conlleva al desarrollo de la TB activa: 1) progresión directa de una infección adquirida recientemente (progresión primaria), 2) reactivación endógena de una infección latente, 3) recaída después de una TB activa y haber sido curada.

Para los casos de progresión primaria aproximadamente 5 % de personas infectadas con MT desarrollan TB en el primer año después de infectados. La reactivación endógena de una infección latente significa la curación de una infección primaria con MT y el subsecuente desarrollo de dicha enfermedad años después.

El riesgo de desarrollo de una infección por TB de una infección latente que ha progresado muchos años después de la infección inicial es aproximadamente el cinco por ciento en toda la vida. Por lo tanto, el R_o agregado, es la suma de los R_o para las tres rutas de TB: 1) la R_o para los individuos susceptibles quienes desarrollan infección de TB rápido y no recaen ($R_o^{\text{rápido}}$); 2) la R_o para los individuos susceptibles quienes desarrollan la infección de TB latente y no hacen recaída (R_o^{lenta}) y 3) el R_o para los susceptibles quienes desarrollan infección por TB después de una recaída ($R_o^{\text{recaída}}$).

$$R_o = R_o^{\text{rápido}} + R_o^{\text{lento}} + R_o^{\text{recaída}}$$

Cada uno de los tres componentes de la R_0 , es el producto de tres factores: 1) Promedio de número de casos susceptibles de infecciones que se infectan por unidad de tiempo, 2) el tiempo promedio durante el cual un caso de TB es infeccioso (esto dependerá del camino por el cual la persona ha desarrollado la TB), y 3) la probabilidad que un individuo infectado desarrollará la infección de TB por una ruta en particular que podría ser: a) rápido sin recaída, b) lento sin recaída y c) rápido o lento con recaída³⁸.

Definición de la Tuberculosis

La Tuberculosis (TB), es una enfermedad transmisible, causada por un organismo denominado *Mycobacterium tuberculosis* (MT), también conocido como bacilo de Koch³⁹.

Manifestaciones Clínicas de la Tuberculosis.

Entre las manifestaciones clínicas de la tuberculosis se pueden mencionar: tos con expectoración, fiebre, malestar general, pérdida de peso, sudoración nocturna, cansancio o debilidad, adenomegalias, hemoptisis, derrame pleural, disnea, cefalea, poliartralgias y otros síntomas según el órgano afectado⁴⁰.

Transmisión

La tuberculosis, se transmite a los individuos sanos por vía aérea, mediante las gotas de saliva que contienen el bacilo de Koch proveniente principalmente de una persona enferma, las cuales también mediante los episodios de tos que produce la enfermedad expulsan flema que contiene los bacilos, los cuales son visibles al realizar el seriado de baciloscopía (BAAR positivo).

Otras formas de transmisión del bacilo tuberculoso, se produce mediante el manejo de objetos contaminados, la introducción artificial del bacilo bajo de la piel, son muy raras y sin importancia epidemiológica.⁴¹

Se necesita una exposición prolongada de un enfermo bacilífero para infectarse, esto significa vivir en la misma casa o trabajar juntos y pasar horas con el enfermo. El hacinamiento y la poca ventilación favorecen la transmisión.

Formas de TB

La tuberculosis es una enfermedad que afecta habitualmente a los pulmones, aunque puede dañar también cualquier órgano o tejido de la economía. El bacilo de Koch, se disemina de la lesión primaria pulmonar a otras partes del organismo por los sistemas sanguíneo, linfático, a través de los bronquios o por continuidad y de ésta forma puede afectar otros órganos.⁴²

De manera general, la tuberculosis puede clasificarse en pulmonar y extra pulmonar. La Tuberculosis pulmonar, afecta en más del 80 % a los pulmones, generalmente es positiva por baciloscopia en adultos y altamente infecciosa. La forma extra pulmonar afecta varios órganos y tejidos como la pleura, (derrame pleural) ganglios linfáticos, huesos y articulaciones, tracto urogenital, sistema nervioso (meningitis TB), gastrointestinal, entre otras.⁴³

El diagnóstico de la tuberculosis extra pulmonar a menudo es difícil y debe hacerse por un médico, con conocimientos sobre tuberculosis, muchas veces mediante métodos diagnósticos utilizados con poca frecuencia como anatomía patológica, cultivo, entre otros. Los pacientes con tuberculosis extra pulmonar, pero sin componente pulmonar, casi nunca

diseminan la enfermedad. Las formas más graves de este tipo de presentación son la tuberculosis miliar y la meningitis tuberculosa.⁴⁴

Factores de riesgo

Con el transcurrir de los años se han ido describiendo condiciones o factores diversos que favorecen la aparición de la TB pulmonar, entre los que se incluyen: el analfabetismo, la marginalidad, la pobreza, desnutrición, vejez, inaccesibilidad a los servicios de salud, hacinamiento, neoplasias, virus de inmunodeficiencia humana, inmunosupresión, alcoholismo, drogadicción, entre otros.

Aunque cualquier persona puede contagiarse con el bacilo de Koch, existe mayor riesgo de contagiarse de Tuberculosis si una persona tiene un estado de nutrición e inmunidad deficientes, en el caso de personas que padecen de enfermedades como diabetes mellitus, cáncer, silicosis, las y los fumadores crónicos, aquellas personas que tienen adicción al alcohol o a las drogas, las personas viviendo con VIH y SIDA, entre otras de características similares⁴³. Un grupo que merece mención especial son las personas privadas de libertad, que están expuestas a muchos factores de riesgo que los hacen vulnerables ante las enfermedades infecto contagiosas como TB y SIDA^{43,44}.

El cultivo, es una prueba que se utiliza para: Identificar que el BAAR es *Mycobacterium tuberculosis*, detectar tuberculosis de muestras paucibacilares o confirmar tuberculosis en muestras extra pulmonares, el cultivo constituye una importante herramienta en el diagnóstico de la tuberculosis, puesto que permite el aislamiento y la identificación de las micobacterias a partir de especímenes clínicos^{43,45}.

Comúnmente, se utilizan medios de cultivos sólidos a base huevo (Lowestein Jensen), también se pueden usar medios líquidos. Los medios de cultivos sólidos tienen la ventaja de que permiten observar la morfología de las colonias, aspecto importante en la orientación diagnóstica. La prueba de sensibilidad (PS) es la parte final de las pruebas que hace el laboratorio para detectar y diagnosticar pacientes que puedan tener Tuberculosis multidroga resistente y permite saber si los bacilos que tiene el paciente son resistentes o no a los medicamentos antituberculosos^{46,47,48}.

La radiografía de tórax, suele ser anormal (infiltrados o cavernas) en el 85 % de los pacientes con TB, aunque no pueden confirmar el diagnóstico, mientras que las pruebas inmunológicas (PPD), se utiliza como apoyo al diagnóstico de la Tuberculosis, sobre todo en menores de 15 años. La radiología de tórax, continúa siendo esencial para el diagnóstico de sospecha de tuberculosis y habitualmente se utiliza de manera conjunta con las manifestaciones clínicas y el laboratorio.

Una radiología normal tiene un alto valor predictivo negativo para la presencia de tuberculosis activa. No obstante, existe un 1 % de falsos negativos entre la población inmunocompetente y un siete a 15 % entre individuos positivos para el virus de inmunodeficiencia humana^{49,50,51,52}

Tipos de Pacientes con TB.

Los pacientes con tuberculosis pueden ser:

Nuevos: Aquellos pacientes que nunca han recibido tratamiento contra la Tuberculosis ni han tomado medicamentos antituberculosos por un periodo menor de 30 días.

Antes tratado: Aquellos pacientes que han sido tratados con esquemas completos para Tuberculosis anteriormente o que recibieron tratamiento por 30 o más días consecutivos y luego lo abandonó (con recaídas, abandono recuperado, fracaso).

Principios Éticos

Esta investigación, se basa en los principios éticos en medicina. Los principios éticos más utilizados en medicina son proporcionados por la teoría de los principios, se basa en cuatro principios, propuestos por Beauchamp y Childress^{53,54}.

1) Autonomía: este principio pide ver a los individuos como agentes con la capacidad de tomar sus propias decisiones, cuando cuenten con la información necesaria sobre los procedimientos a los que se van a someter, sus propósitos y sus posibles riesgos y beneficios, así como las alternativas que tienen. Es importante tener presente que se puede hacer cualquier pregunta sobre los procedimientos, y que se puede abandonar en cualquier momento.

Dicho de otra forma, es la potestad que tiene toda persona de tomar decisiones en torno a su vida personal, tratándose de un ser racional y consciente, con capacidad de discernimiento para orientar sus acciones y objetar aquellas instrucciones y mandatos contrarios a su conciencia. Es un reto personal, ya que requiere un proceso de madurez interna para establecer una integración o equilibrio entre lo que piensa, cree, se siente, se dice, se decide y finalmente hace.

2) Beneficiencia: las investigaciones desarrolladas tienen siempre que tener el propósito de beneficiar a los participantes o a los pacientes futuros. En el mismo espíritu de fraternidad y solidaridad humana se estimula a las personas y las comunidades hacer el bien, ocupa un puesto de honor en la vida humana. La experimentación con humanos, animales y otros organismos vivos, solo podrá realizarse legítimamente para mejorar la calidad de vida de los sujetos de estudio y la sociedad presente y futuro.

El propósito de estudio en ciencias de la salud, será la búsqueda de una mejor comprensión de la etiología y de los procesos sucesivos que caracterizan los procesos enfermizos, a fin de mejorar las acciones para la promoción de la salud, prevención de la enfermedad y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

3) No maleficiencia: minimizar los posibles daños a los participantes, este principio establece que es inaceptable la realización de proyectos de investigación cuando se presuma la posibilidad de daño para cualquier forma de vida impactos desfavorables en el ambiente o sus componentes, o sobre la diversidad cultural.

4) Justicia: se deben de distribuir los bienes y servicios, buscando proveer el mejor cuidado de la salud según sus necesidades. Reconocer y aplicar el concepto de equidad proporcionando las oportunidades que le correspondan a cada sujeto de estudio; este principio requiere que: a) toda decisión que afecte a los sujetos de investigación debe tener la previsión de evitar discriminaciones de cualquier índole por lo tanto hay imparcialidad. b) el bien de la persona, sujeto de estudio, se entiende dentro de un contexto y sentido colectivo, facilitando la justa ponderación entre el bien personal del individuo y el interés de la colectividad^{53, 54}.

En el Código de Ética para la Vida, se incorpora un nuevo principio, que es el principio de Responsabilidad: ser responsable es mantener una actitud permanente de atención en la ejecución de los compromisos que se han adquirido y significa responder ante las consecuencias de las actuaciones, omisiones, decisiones y demás maneras de desempeño humano. La responsabilidad proporciona independencia respecto a coacciones y coerciones y se ejerce vinculada con otros principios y valores éticos.

La persona, elige su actuación en virtud no solo de sus intereses personales o colectivos, sino de las exigencias del ideal ético que orienta su vida. Por ello, ser responsable es tener autonomía ética⁵⁴. La nueva orientación ética lanzada en materia de tuberculosis por la organización mundial de la salud tiene por objeto ayudar a que los países que aplican la estrategia fin de la tuberculosis cumplan unas normas éticas bien elaboradas con miras a proteger los derechos de todos los afectados por la enfermedad.

La carga más pesada recae en las comunidades, ya que padecen dificultades socioeconómicas: migrantes, refugiados, prisioneros, minorías étnicas y otras personas que viven o trabajan en entornos peligrosos y personas en situación de marginación. En la nueva orientación ética de la OMS, se abordan cuestiones controvertidas como el aislamiento de los pacientes contagiosos, los derechos de los pacientes de TB en prisión, las políticas discriminatorias contra los migrantes con TB.

También se ponen de manifiesto cinco obligaciones éticas para los gobiernos, trabajadores de salud, proveedores de atención sanitaria, organizaciones no gubernamentales, investigadores y otras partes interesadas: prestar al enfermo el apoyo social que necesitan para atender sus responsabilidades; evitar aislar a los enfermos de TB mientras haya opciones que permitan un cumplimiento terapéutico, y si se aíslan solo hacerlo en condiciones concretas; hacer que las poblaciones claves accedan al mismo nivel de atención que se ofrece a otros ciudadanos; hacer que todo el personal sanitario trabaje en un ambiente seguro y divulgar con rapidez las conclusiones de las investigaciones.

La protección de los derechos humanos, la ética y la equidad es el principio sobre el que se apoyan las estrategias de la OMS para dar fin a la tuberculosis. Su aplicación en la práctica no es fácil: los enfermos, las comunidades, el personal sanitario encargado de la formulación de políticas y otras partes interesadas suelen enfrentarse en contradicciones y dilemas éticos. La crisis actual de la TB multiresistente y la amenaza para la seguridad sanitaria que supone agravan aún más la situación.

Solo cuando las intervenciones probadas y eficaces se apoyen en un marco ético bien elaborado y en el respeto de los derechos humanos se podrá alcanzar la ambiciosa meta de acabar con la epidemia de tuberculosis y conseguir una cobertura sanitaria universal⁵⁵.

Los simuladores, son una potente herramienta en medicina, que hace posible que los investigadores de las mismas pueden aprender y planificar sobre los factores que influye en las distintas áreas de la salud; tomando decisiones, alcanzando metas y poniendo a prueba ideas de manera creativa sin exponerse a los riesgos propios de una situación real. Los participantes tienen que manejar información y fijarse objetivos que podrán alcanzar total o parcialmente.

Los simuladores, no pueden ofrecer una experiencia real, pero ofrecen lo más parecido a la misma, una experiencia indirecta de carácter casi adictivo por la fuerte motivación que genera en los participantes. Ayuda a comprender y a solucionar problemas complejos de la vida real. A su vez son herramientas de aprendizaje que pueden ayudar a emprender habilidades, estrategias y comprender el proceso de toma de decisiones. El uso de simulador en medicina trae una serie de ventajas, tanto para el médico como para el paciente.

Desde una perspectiva ética, el daño a los pacientes como producto de la simulación o falta de experiencia está justificado sólo después de extremar las medidas que no ponen en riesgo a los pacientes. La simulación de enfermedades pulmonares permite mejorar el diagnóstico y tratamiento de las mismas⁵⁶. La aplicación de los principios ético universales y los derechos humanos en la investigación en áreas del conocimiento cuyos especialistas

no tratan directamente con sistemas vivos; pero que; no obstante, diseñan, planifican y realizan intervenciones que los afecta directa o indirectamente.

Es preciso desarrollar la alteridad, la sensibilidad social y el sentido de la responsabilidad, ya que toda aplicación del conocimiento o implementación tecnológica supone riesgo y consecuencias para el organismo, ambiente y comunidades. La alteridad se fundamenta en el precepto de la independencia de los organismos entre sí y entre las colectividades que integran.

Asimismo, el ejercicio de una responsabilidad activa supone asumir tareas y obligaciones con prudencia, reflexionar sobre sus posibles consecuencias y anticipar posibles daños o perjuicios que determinadas acciones, decisiones o intervenciones puedan ocasionar.

Un desempeño bioético, consciente y socialmente adecuado en estas áreas del conocimiento y su aplicación requiere: promover el flujo de información entre los participantes, hacia los potenciales usuarios o afectados por la investigación o la implementación tecnológica que se vaya a emplear. Estudiar el impacto directo de la investigación o desarrollo sobre grupos o poblaciones⁵⁴.

Definición de términos básicos

Enfermedades emergentes: Son aquellas enfermedades cuya incidencia se ha incrementado desde las pasadas dos décadas o amenaza con incrementarse en un futuro.

Enfermedades reemergentes: Se refieren al resurgimiento de enfermedades que ya habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia disminuida.

Bacilífero: paciente con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva (si tiene solo cultivo positivo no es bacilífero).

Tuberculosis: es una enfermedad causada por un organismo denominado *Mycobacterium tuberculosis*, también conocido como bacilo de Koch.

Recaída: es el paciente con un nuevo episodio de actividad tuberculosa, después de haber completado un tratamiento exitoso (curado), hasta 10 años

Fracaso: persistencia de bacteriología positiva al sexto mes de tratamiento.

Abandono: paciente que por un lapso consecutivo de 30 días no acude a recibir tratamiento.

Inasistencia al tratamiento: no asiste al servicio a recibir tratamiento según lo programado (tres inasistencias sucesivas).

Tuberculosis multirresistente: Se define como la TB resistente a la Isoniazida y la Rifampicina, con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea.

Tuberculosis ultrarresistente: TB resistente al menos a Isoniazida y la Rifampicina y algún tipo de Fluoroquinolona, así como a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea (Amikacina, Capreomicina, Kanamicina).

Curación: Paciente con TB pulmonar baciloscopia positiva que al final del tratamiento (más el 90 % de cumplimiento de la dosis programadas) la baciloscopia es negativa.

BCG: vacuna de bacilos vivos atenuados liofilizado. Su principal acción es proteger contra las formas graves de tuberculosis diseminadas (miliar) y la meningitis tuberculosa, en niños vacunados al nacer. Su nombre es en honor a quienes describieron la técnica Albert Calmette y Camille Guérin en 1908.

Sintomático Respiratorio: todo consultante de primera vez, de 15 años o más, que manifiesta presentar tos con expectoración y/o hemoptisis de más de dos semanas de evolución.

PPD: derivado proteico purificado de bacilos de la tuberculosis, el cual administrado por vía intradérmica determina una reacción local que indica infección por micobacterias. Es un examen para detectar infección por tuberculosis en personas no vacunadas con BCG⁵⁷.

Escala Graffar-Méndez: es un método utilizado para clasificar socio-económicamente a la sociedad venezolana, para resolver los problemas de la constitución familiar y su sustento, es decir, de quienes se hacen responsables del núcleo familiar (padre, madre). Creado por el Belga Marcel Graffar, un especialista en estratificación y modernizado por Hernán Méndez Castellano. Se usa para conocer los problemas básicos de la sociedad respecto a la educación, alimentación y condiciones de vivienda. Clasifica a la sociedad según sus problemas y necesidades socioeconómicas, transforma una realidad de acuerdo a las posibles soluciones que preste el profesional a quien necesite el estudio socioeconómico⁵⁸.

Modelo in silico: Los científicos emplean el término *in silico* para describir el modelado, la simulación y la visualización de procesos biológicos y médicos por medio de ordenadores.

Dicho de otra forma, *in silico*, se refiere a cualquier aplicación de tecnologías informáticas, como algoritmos, sistemas y análisis o minería de datos.

SEIR: Modelo matemático de simulación de epidemias creado en 1927, por W. O. Kermack y A. G. McKendrick, su nombre deriva de los factores S (susceptibles), E (expuestos), I (infectados) y R (recuperados) que incluidos en un sistema de ecuaciones diferenciales junto a otros parámetros de contagiosidad (R_0) permite calcular la evolución de una epidemia aportando los casos individuales de SEIR. Constituye el modelo más aceptado y usado *in silico* para estudio epidemiológico⁵⁶.

R_0 : En epidemiología, el número básico de reproducción (a veces llamado ritmo básico de reproducción, ratio reproductiva básica y denotadas por R_0 de una infección) es el número promedio de casos nuevos que genera un caso dado lo largo de un período infeccioso.

Operacionalización de las Variables

Variable I.

Definición operacional: Se refiere a

Variable II:

Definición Operacional: Se refiere a

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable I.

Definición operacional: Se refiere a

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Edad	Años desde el nacimiento al momento actual	Rango y media de edades 18-29.....80-89
Genero	Genero	Distinción Genotípica y Fenotípica del ser humano	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Procedencia	Procedencia	Área geográfica donde reside el paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Urbana • Rural
Enfermedades asociadas a la TB	Comorbilidades	Patologías que padece el paciente, distintas a la TB	Tipo de patología
	Escolaridad	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de estudio del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Analfabeta. • Primaria completa. • Primaria incompleta • Secundaria • Superior.
Variables socio-demográficas	Estado Civil	<ul style="list-style-type: none"> • Vinculo personal 	<ul style="list-style-type: none"> • Soltero • Casado, • Divorciado, • Viudo • Concubino
	Ocupación	<ul style="list-style-type: none"> • Ama de casa • Estudiante • Trabajador • Desocupado 	SI - NO
Respuesta al tratamiento anti TB del MPPS	Evolución de la enfermedad con el tratamiento anti TB	<ul style="list-style-type: none"> • Favorable • Desfavorable 	<ul style="list-style-type: none"> • SI – NO • SI - NO

Fuente: Saturno D. 2018

Variable II.**Definición operacional:** Se refiere a

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
<i>Ro</i>	Número básico de reproducción	Número promedio de casos nuevos que genera un caso dado lo largo de un período infeccioso	1 a 8
Suceptibles	Suceptibles	Número de personas que no posee suficiente resistencia contra un agente patógeno determinado que le proteja contra la enfermedad si llega a estar en contacto con el agente.	0 a 10^7
Expuestos	Expuestos	Número de personas en contacto con un agente patógeno determinado	0 a 10^7
Infectados	Infectados	Número de personas con invasión y multiplicación de agentes patógenos en sus tejidos.	0 a 10^7
Recuperados	Recuperados	Número de personas infectadas con el agente patógeno que se curan.	0 a 10^7

Fuente: Saturno D. 2018

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Matriz Epistemológica

La matriz epistemológica, es la fuente de origen de una cosmovisión ideología, paradigma, método, técnica o estrategia adecuada para investigar la naturaleza de una realidad natural o social.⁵⁹ Esta investigación se sustenta en la matriz epistémica positivista, el paradigma positivista hunde sus raíces más antiguas en las formas del pensamiento del vivir burgués que ya desde el siglo XI comienza a tomar forma. Esta corriente históricamente origina una forma de pensar y actuar cultural, diferente al modo teológico y dogmático religioso precedente, propio de la época feudal.

No hay fechas ni personajes referentes exactos en estos primeros inicios, más bien momentos y elementos que transcurren y que consustanciados en su carácter diferente y transformador demarcan cambios en la forma de ser los hombres y mujeres respecto a las formas de ser precedentes. Posteriormente en el siglo XV, fundamentalmente en Europa el siglo más representativo de emergencia de la matriz de pensamiento denominado Empírico-Analítico. Este pensamiento particular gira alrededor de revoluciones (Revolución

Francesa, Revolución Industrial) y reformas religiosas importantes que a fin de cuentas cimienta un nuevo concepto de ser humano, que es llamado modernidad.

El objetivismo, se fundamenta en la idea de que todo lo aprendido es independiente del sujeto que aprehende y legaliza que la realidad y el significado de la realidad poseen autonomía propia fuera de la conciencia. Con todo lo anterior, se comienza a vislumbrar los primeros esbozos del método científico en tanto método inductivo en sus inicios y método deductivo en momentos posteriores. Es el periodo en que la discusión en torno a la epistemología, se hace presente y que más adelante cobrará cada vez más fuerza en el ámbito científico.

La epistemología, en la actualidad le da un valor fundamental a la comprensión de las condiciones generativas del conocimiento científico., lo que a su vez, conecta a la noción de matriz epistémica empírico-analítico como soporte de pensamiento teórico y cultural del paradigma positivista⁶⁰. Entre las piezas claves por sus obras y pensamientos en estos primeros inicios para el desarrollo de este paradigma se encuentran entre otros: Nicolás Copérnico, Francis Bacon, Galileo Galilei, Rene Descarte, entre los siglos XV y XVIII.

Estos pensadores y teóricos soportan una visión del mundo y de la realidad a través de una orientación altamente mecánica, reduccionista y un sistema de ideas sobre un mundo que puede ser conocido sólo si se le da importancia a la experiencia y con ella solo a lo observable y palpable de la naturaleza. También destacan como seguidores de esta corriente, Ernst Mach y Karl Pearson entre los siglos XIX y XX. Sin embargo, es el filósofo y matemático Francés Auguste Comte quien postula formalmente el positivismo.

Comte, afirmaba que el ser humano debía renunciar a conocer la naturaleza misma de las cosas y someterse a las verdades provenientes de la experiencia sensorial a través de la observación y experimentación. La observación para razonar los fenómenos tal como se presentan a los sentidos, sin variarlos y sin intervenir en su presentación, debía ser sistemática y controlada con el fin de lograr confianza crítica en los resultados. Mientras que la experimentación era una intencionalidad de manipular las condiciones en que se presenta el objeto de estudio por parte del investigador, quien debe evitar la subjetividad a través de pruebas independiente.

El positivismo de Comte, es un relativismo gnoseológico, por que afirma que sólo la ciencia suministra verdadero conocimiento. No hay metafísica alguna que pudiera dar al hombre una verdad absoluta.⁵³

El consenso entre los investigadores, es que no hay un método único ni reglas fijas e inmutables que guíen la producción de conocimiento científico. Para los investigadores en ciencias de la salud que orientan su indagación a través de este método, su proceder no debe ser ahora tan irrestricto, y que estos deben tomar en cuenta las nuevas tendencias discursivas y activas, y como expresada por Torres y Parra, cuando dicen que: “el método científico no puede verse simplemente como la aplicación de un recetario de normas inviolables y disecadas”.

Ya no puede, entonces, el paradigma positivista de enfoque cuantitativo, abrogarse la norma de que la única forma de investigación que puede denominarse científica es aquella que cumple con los pasos del método científico. En líneas generales, la gran mayoría de los investigadores actuales coinciden en que todos los métodos que se empleen para lograr el conocimiento científico se pueden denominar métodos científicos o estrategias científicas, sin importar qué procesos cognitivos se lleven a cabo para lograrlo. Lo importante es que tales métodos o vías sean sistemáticos, ordenados y presentados en visiones aproximativas coherentes para su valoración ⁶¹.

En ese orden de ideas, dado que la tuberculosis, es una importante enfermedad que ha afectado a la humanidad a través de los siglos con diferentes presentaciones clínicas y que su magnitud, como problema de salud que ha afectado a la población mundial,

parece gigantesco desde una perspectiva global, pues en los últimos años se ha presentado con una alta incidencia en países subdesarrollados por el descuido, entre otros factores, de las políticas sanitarias y el aumento de la marginalidad, se realizó esta investigación cuantitativa sobre la base que se señala una realidad y su tendencia con sus repercusiones.

Por tanto, como la tuberculosis, es considerada la causa mundial más importante de defunción por un solo agente infeccioso y su impacto repercute en el desarrollo de los países, en esta investigación, se adoptó una actitud científica; que fundamentada en el positivismo busca centrarse en los hechos y las leyes de los fenómenos, y por ello se hizo una revisión exhaustiva de los antecedentes en el marco del tema seleccionado para la investigación con búsqueda bibliográfica actualizada y se establecieron bases teóricas sólidas.

En los estudios cuantitativos, se establecen una o varias hipótesis, en la recolección de los datos se utilizaron encuestas y procedimientos médicos evaluables y medibles estandarizados para asegurar su veracidad y confiabilidad por lo que aquí se presentaron los datos obtenidos de la recolección de la información y posteriormente se analizaron para obtener una conclusión acerca de lo planteado inicialmente.

Además, se generaron resultados de lo que ocurre en una parte de la población, como son los pacientes con tuberculosis pulmonar, para que estos sean utilizados para establecer estrategias y metas para lograr disminuir la morbi-mortalidad de tan temible enfermedad que viene afectando a la población en su mayoría productiva, con grandes repercusiones en el área de la salud.

Tipo de investigación

El presente, es un estudio de tipo descriptivo, ya que según Hernández, Fernández y Baptista⁶², "este tipo de estudios busca describir aspectos importantes de personas, grupos, comunidades o cualquier otro fenómeno que sea sometido a análisis", tal y como se hizo en la presente investigación donde se analizó la Tuberculosis pulmonar como enfermedad reemergente en Venezuela y su comportamiento actual en el Servicio de Medicina de la Ciudad Hospitalaria (CHET) "Dr. Enrique Tejera" de Valencia, durante el período 2016-2017. La investigación fue circunscrita dentro del marco de la Línea de Investigación del Doctorado en Ciencias Médicas: **Enfermedades Infectocontagiosas en diferentes etapas de la vida** y adscrita al Departamento Clínico Integral del Sur de la Universidad de Carabobo.

Diseño de la Investigación

El diseño de la presente investigación es no experimental, de campo, ya que en este tipo de estudios “la investigación está enfocada en un problema o necesidad que provee al estudio datos generados de la situación estudiada”⁶², es prospectivo y de corte longitudinal

Población y Muestra:

La población, que según Ballestrini⁶³ "es el conjunto de elementos de los que se quiere conocer o investigar alguna o algunas características"^(p 40), en este estudio está representado por todos los pacientes (238 pacientes), mayores de 18 años, de ambos géneros, con diagnóstico epidemiológico, clínico y radiológico de sospecha de TB, que ingresaron desde enero 2016 a diciembre 2017 al Servicio de Medicina de la Ciudad Hospitalaria (CHET) “Dr. Enrique Tejera” de Valencia y a los cuales se les practico BK (Bacilo de Koch) de esputo.

La muestra, que según el autor antes citado, ““es una parte representativa de la población, cuyas características deben reproducirse en ella lo más exactamente posible”^(p 40), en este trabajo fue de tipo no probabilística, y está conformada por la totalidad de la población seleccionada para el estudio (238 pacientes) que cumplió con los criterios de

inclusión y exclusión que se describen a continuación: género masculino o femenino, diagnóstico confirmado de TB Pulmonar con BK de esputo positivo y hospitalizados en el Servicio de Medicina de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera “de Valencia durante el periodo 2016-2017; no participaron en la investigación pacientes con diagnóstico de TB pulmonar e historia clínica incompleta.

Técnica e instrumento para la recolección de los datos

La técnica que se usó en la presente investigación, fue la observación directa, mientras que el instrumento que se empleó para la recolección de los datos fue una ficha de captación de información elaborada por el autor de esta investigación en donde se consignó, previo consentimiento informado y firmado por los pacientes (anexo), los datos obtenidos respecto a aspectos socio demográficos de pacientes a estudiar, así como los obtenidos del interrogatorio de los mismos, de las historias clínicas y del examen físico respectivo.

En cada paciente, se recolectó las siguientes variables: edad (años), hábitos, antecedentes personales, signos vitales, enfermedades de base, tratamiento de base, tiempo de inicio de los síntomas de la enfermedad actual, BK, cultivo de BK, radiología de tórax, dirección precisa de habitación, dirección precisa de trabajo, numero de grupo familiar y examen de laboratorio con valores de hematología completa.

Además, se realizó medida de peso (kg), usando una balanza médica calibrada, el índice de masa se calculó después de medir el peso corporal y la estatura de los pacientes con ropa ligera y sin calzado según la fórmula: $IMC = \frac{\text{peso en kg}}{\text{talla en m}^2}$, se clasificó como bajo peso menos de 18,49, normal de 18,5 a 24,9 y sobrepeso mayor de 25. A los pacientes se les aplicó la escala de estratificación social de Graffar-Méndez.

A los pacientes que conformaron la muestra del presente estudio se les tomaron 2 muestras (dos días sucesivos) de esputo para determinar la presencia directa del MT o Bacilo de Kock (BK) en tres etapas: al ingreso, a los tres y a los seis meses del ingreso, además se les solicitó el cultivo respectivo a los seis meses para evaluar la respuesta al tratamiento. La radiología de tórax fue practicada a su ingreso al hospital.

Tanto el proyecto como la propia investigación fueron sometidos a evaluación por parte del comité de Bioética de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Una vez aprobado se elaboró un consentimiento informado para los pacientes que se incorporaron al estudio. Se garantizó, en todo momento, la privacidad de los datos de cada uno de los pacientes del estudio.

Técnica de Análisis

Una vez recopilada la información, se sistematizó en una tabla maestra en Microsoft Excel, donde posteriormente se procesaron en el programa estadístico PAST en su versión 3.17. Se procesó la información y los resultados fueron presentados en tablas de distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Las direcciones de habitación serán convertidas a coordenadas de latitud y longitud mediante el recurso Google Maps, y se elaborarán mapas Kernel geográficos bi y tridimensionales de las densidades de localización de los pacientes estudiados en los sitios de habitación usando el programa libre PAST v3.22.

Análisis *in silico*

Características geográficas de la ciudad de Valencia.

La ciudad de Valencia, se ubica geográficamente en 68°07' y 67°48' O y 10°14' y 9°49' N, cuenta con 623 Km², su temperatura media anual es de 26,7°C, la precipitación promedio anual es de 1.138,2 mm con el período lluvioso de Mayo a Noviembre y un máximo en el mes de Agosto (Bosco et al, 2004; IGVSB, 2014).

Programa de Simulación

InfluSim v1.1, es un modelo determinístico comportamental, basado en un sistema de 1081 ecuaciones diferenciales creado por Eichner y col⁶⁴. El simulador extiende el modelo dinámico SEIR (Susceptibles – Expuestos – Infectados – Recuperados) clásico con los parámetros clínicos y demográficos relevantes para la planificación de intervenciones para una epidemia, así como los postulados de modelaje estático.

Este modelo, permite generar cursos temporales y valores acumulativos de casos de infección, visitas ambulatorias, dosis aplicadas de tratamiento antibiótico, hospitalizaciones, muertes y días de trabajo perdidos debido a la enfermedad y sus costos. Reproduce la dinámica de infección ofreciendo gran reproducibilidad, por cuanto se basa en un modelo determinístico, con alto rendimiento computacional a pesar del complejo sistema de ecuaciones diferenciales que utiliza para obtener las soluciones, y operatividad^{65,66}.

El modelo, se ajustó a las características poblacionales del Estado Carabobo y de las cepas de MT sensible y resistente para evaluar el curso temporal del número de individuos susceptibles, expuestos, asintomáticos, enfermos moderados (hospitalizados en sala general), graves (cuidados intensivos), muertos e inmunes, el costo económico por días

laborables perdidos, consultas, hospitalizaciones, tratamiento antibiótico y totales, así como momento, pico y duración de una epidemia en tres escenarios:

1. MT sensible y 100% disponibilidad de tratamiento con $R_o = 1$.
2. MT sensible sin tratamiento $R_o = 5$ (según Ozcaglar et al, 2012)⁶⁷.
3. MT multirresistente $R_o = 4$ (según Ozcaglar et al, 2012).

El tiempo de simulación fue de 20 años = 7300 días dadas las características promedio de progresión de la enfermedad (según Ozcaglar et al, 2012).

Finalmente, se contrastó los requerimientos calculados para la atención pública durante la epidemia con la capacidad instalada de atención sanitaria en la ciudad para el año 2012, año del que se dispone de cifras epidemiológicas completas.

Parámetros de simulación

- Población de Valencia: Población menor (menores de 15 años): 206.351 (24,87%), Población económicamente productiva (15-64 años): 571.785 (68,09%), Población mayor (mayores de 64 años): 51.720 (6,23%) para un Total de 829.856 habitantes (INE, 2011)^{68,69}.

- Las personas infectadas por el bacilo Tuberculoso tienen un riesgo a lo largo de la vida de enfermarse de TB del 10 por ciento, sin embargo; este riesgo es mucho mayor en las personas con inmunosupresión. Un enfermo Tuberculoso puede infectar a unos 10 a 12 personas por contacto estrecho⁷⁰.
- Contagiosidad: Medido por el coeficiente R_0 (con valor para cepas sensibles y resistentes). El valor reportado fue entre 0,25 y 1.⁷⁰
- Costos Canasta Básica Familiar (Abril 2016) BsF. 17.833,00 (US\$ 50,00).
- Salario Mínimo (Abril2016) Bs F. 11.577,79 (US\$ 38,00)⁷⁰.
- Costo del Tratamiento antibiótico BF. 35.000 (US\$100,00) por 6 meses de tratamiento.
- *Enfermedad*: Duraciones, promedios, Severidad de la enfermedad, Fracción de casos hospitalizados/Casos severos, Tasa de Letalidad Global: 16 %; siendo la tasa de letalidad en Venezuela de 1,8/100.000 habitantes para el año 2014^{70,71,72}.

Estadística

El procesamiento estadístico se realizó con el programa libre PAST, utilizándose la media como medida de tendencia central y los percentiles 25 y 75 como medidas de

dispersión. La comparación entre los mapas de distribución de casos se realizó mediante la técnica z score considerándose como significativos valores de $P < 0,05$.

Se realizó un estudio dentro del paradigma cuantitativo, este enfoque representa un conjunto de procesos, es secuencial y probatorio. Cada etapa precede a la siguiente y no se pueden eludir pasos. Parte de una idea que va acortándose y una vez delimitada se derivan objetivos y preguntas de investigación, se revisa extensamente la literatura y se construye un marco teórico.

El paradigma cuantitativo en esta investigación es deductivo, se recolectaron datos para evaluar modelos, hipótesis o teorías preconcebidas, se enfatizó sobre lo válido posible de observación; la composición de la muestra está representada por casos que en conjunto son estadísticamente representativos, la naturaleza de los datos es cuantitativamente confiable.

Los datos se obtuvieron por observación, medición y documentación, se utilizaron instrumentos con validez y confiabilidad. La recolección se efectuó en instrumentos estandarizados uniformes en todos los casos. En los resultados de esta investigación se enfatizó sobre la validez, la confiabilidad hasta encontrar su generalización por vía de la estadística, los datos fueron presentados en forma de números, En el análisis de los datos hay objetividad y confiabilidad

CAPÍTULO IV

PRESENTACION DE LOS RESULTADOS.

A continuación, se presentan los resultados del procesamiento estadístico realizado a partir de los datos obtenidos con el instrumento utilizado para analizar las características clínicas, epidemiológicas reales e *in silico* de los pacientes con tuberculosis pulmonar como enfermedad reemergente en Venezuela.

En primer lugar, se procedió a organizar la información para luego clasificar la misma siguiendo los objetivos de la presente investigación. Posteriormente se procesaron los datos utilizando frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), media, desviación estándar, que finalmente fueron presentados en tablas y gráficos debidamente identificadas para facilitar su posterior descripción, discusión y análisis.

TABLA 1. Distribución de Pacientes con Tuberculosis Pulmonar de acuerdo al año de su Ingreso. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Año Ingreso	Frecuencia	%
2016	96	40,3
2017	142	59,7
Total	238	100

Fuente: Saturno D., 2018.

Como puede apreciarse en la Tabla 1, en esta investigación de los 238 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que ingresaron al Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera durante el período estudiado, 96 pacientes (40,3%) correspondieron al año 2016 y 142 pacientes (59,7%) al año 2017.

TABLA 2. Distribución de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados según procedencia por Municipios. Servicio de Medicina Interna. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Municipios	Frecuencia	Porcentaje %
Valencia	113	47,5
Libertador	63	26,5
Guacara	14	5,9
Los Guayos	14	5,9
Carlos Arvelo	9	3,8
Diego Ibarra	5	2,1
Juan José Mora	5	2,1
San Diego	4	1,7
Naguanagua	4	1,7
Puerto Cabello	2	0,8
San Joaquín	2	0,8
Bejuma	2	0,8
Miranda	1	0,4
Total	238	100

Fuente: Saturno D., 2018.

***Porcentaje calculado con respecto al total (238 pacientes).**

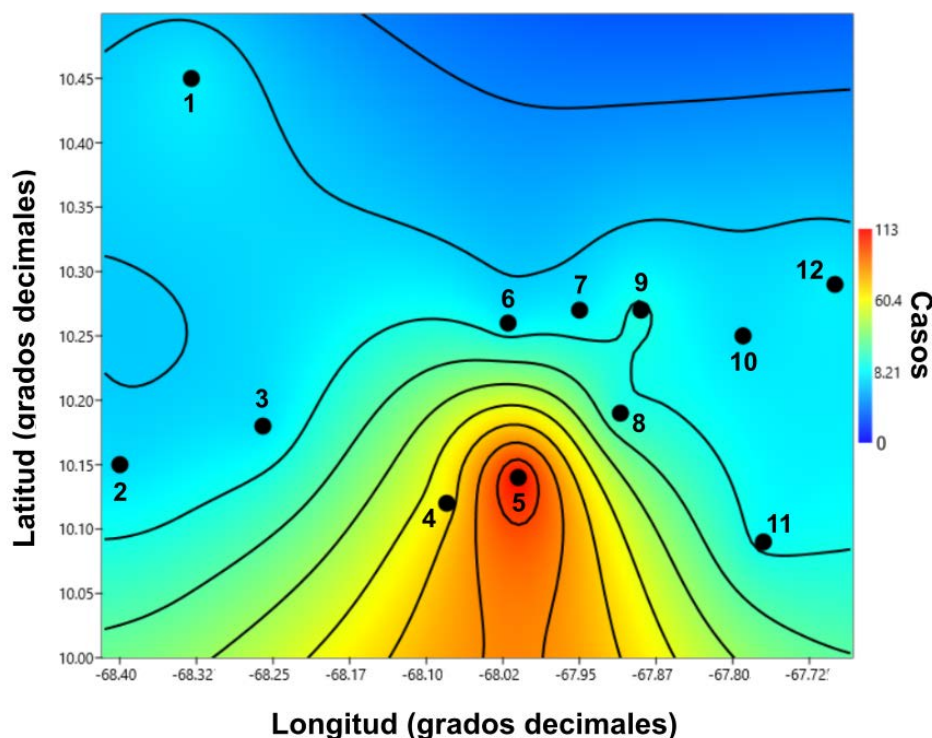
GRÁFICO 1. Distribución de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados según procedencia por Municipios. Servicio de Medicina Interna. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017



Fuente: Saturno D., 2018.

*Porcentaje calculado con respecto al total (238 pacientes).

GRÁFICO 2. Mapa de geoposicionamiento de los sitios de habitación de pacientes portadores de TBP agrupados por localidad, graficados según coordenadas de longitud y latitud con representación interpolada mediante el método Kriging en matriz de 100x100 puntos. Pseudocolores indican número de casos según escala. Las líneas sólidas indican los contornos de separación de número de casos interpolados. Mapa con validación estadística cruzada por el método de Jacknife ($p < 0.05$). Localizaciones: 1: Juan j Mora; 2: Bejuma; 3: Miranda; 4: Tocuyito; 5: Valencia; 6: Naguanagua; 7: San Diego; 8: Los Guayos; 9: Guacara; 10: San Joaquín; 11: Güigüe; 12: Mariara.



Fuente: Datos aportados por Saturno D., 2018.

Según a lo reportado en la Tabla 2 y Gráficos 1 y 2, al realizar la distribución según la procedencia por municipios de los casos con tuberculosis pulmonar ingresados en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Doctor Enrique Tejera” (CHET),

durante el período 2016-2017, se encontró que la mayoría de ellos procedían del Municipio Valencia (47,5%), seguidos por el municipio Libertador con un 26,5 % de los casos, Guacara y los Guayos con un 5,9 %.

TABLA 3. Distribución según Grupos Etarios y Género en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Grupos Etarios	Género		Total
	Masculino	Femenino	
18-29	82 (30,5)	17 (7,1)	99 (41,6)
30-39	42 (17,6)	12 (5,0)	54 (22,7)
40-49	19 (8,0)	8 (3,4)	27 (11,3)
50-59	21 (8,8)	9 (3,8)	30 (12,6)
60-69	12 (5,0)	1 (0,4)	13 (5,5)
70-79	7 (2,9)	3 (1,3)	10 (4,2)
80-89	4 (1,7)	1 (0,4)	5 (2,1)
Total	187 (76,6)	51 (23,4)	238

Fuente: Saturno D., 2018.

Media Aritmética: 38,39; **Desviación Estándar:** 16,17

Como puede observarse en la Tabla 3, la distribución de la muestra estudiada según el género y sexo, mostró que el mayor número de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en este estudio, se ubicó en el grupo de edades entre 18 y 29 años (41,6%), seguido del grupo de 30 a 39 años con el 22,7%, con una media de edad de 38,4, siendo el sexo masculino predominante en el total de la muestra con un 76,6 por ciento de los casos.

TABLA 4. Distribución según el nivel socio económico de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Estratificación (Graffar)	Frecuencia	Porcentaje %
II	3	1,3
III	9	3,8
IV	207	87,0
V	19	8
Total	238	100

Fuente: Saturno D., 2018.

Al revisar lo reportado en la Tabla 4, se observa que; al realizar la distribución de la muestra estudiada según el nivel socioeconómico, se encontró que la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar estudiados estaban ubicados en el estrato IV de la Escala de Graffar (87 %).

TABLA 5. Distribución según la Ocupación de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje (%)
Obrero	72	30,3
Del Hogar	34	14,2
Albañil	29	12,2
Comercio	25	10,5
Técnico	21	8,8
Mecánico	12	5,0
Estudiante	10	4,2
Vigilante	9	3,8
Chofer	9	3,8
Agricultor	6	2,5
Desempleado	4	1,7
Médico	3	1,3
Electricista	2	0,8
Chef	1	0,4
Docente	1	0,4
Total	238	100

Fuente: Saturno D., 2018.

Según lo que se observa en la Tabla 5, al realizar la distribución de los pacientes con tuberculosis pulmonar estudiados según su ocupación, se encontró que la ocupación obrera,

resultado ser la más frecuente con un 30,3 %, seguida por oficios del hogar con 14,2 %, albañil 12,2 % y el comercio con el 10,5 %.

TABLA 6. Distribución de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados según antecedentes y enfermedades asociadas. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Antecedentes Patológicos	Frecuencia	Porcentaje %
Cicatriz BCG	224	94,2
Sintomático Respiratorio	181	76,0
Anemia	168	70,6
Desnutrición	130	54,6
Contacto TB	128	53,8
Tabaco	113	47,5
Alcohol	103	43,3
Drogas	79	33,2
Hacinamiento	78	32,8
Privados Libertad	74	31,1
TB	30	12,6
Diabetes	19	7,9
VIH	18	7,6
Micosis Profundas	4	1,7
Inmunosupresores	3	1,3
Otros	9	3,8

Fuente: Saturno D., 2018.

***Porcentaje calculado con respecto al total 238.**

Como puede observarse en la Tabla 6, al realizar la distribución de la muestra estudiada según los antecedentes y enfermedades asociadas en los pacientes con tuberculosis pulmonar estudiados, se observó que el antecedente que más se reportó fue la presencia de cicatriz de aplicación de la BCG con un 94,2 % (224 pacientes), seguida por el antecedente de ser sintomático respiratorio (76 %) y la desnutrición con un 54,6 %.

TABLA 7. Distribución según Manifestaciones Clínicas en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Manifestaciones Clínicas	Frecuencia	Porcentaje %
Tos	233	97,8
Fiebre	213	89,5
Disnea	168	70,6
Expectoración	163	68,5
Hemoptisis	77	32,6
Hiporexia	50	21,0
Sudoración	45	18,9
Otros	15	6,3

Fuente: Saturno D., 2018.

***Porcentaje en relación a 238 (Total Pacientes)**

Tal y como se reporta en la Tabla 7, cuando se realizó la distribución de la muestra estudiada según las manifestaciones clínicas se encontró que la tos fue en síntoma que más se observó (97,8 %), seguido por la fiebre con un 89,5 y la disnea con 70,6 %, siendo las de menor reporte la hemoptisis con 32,6 %, la hiporexia en 21 % y la sudoración con el 18,9 % respectivamente.

TABLA 8. Distribución según el Índice de Masa Corporal en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Índice Masa Corporal	Frecuencia	Porcentaje (%)
Bajo Peso	152	63,8
Normo Peso	83	34,9
Sobrepeso	3	1,3
Total	238	100

Fuente: Saturno D., 2018.

De acuerdo a lo reportado en la Tabla 8, al realizar la distribución de los pacientes con tuberculosis pulmonar estudiados según el índice de masa corporal total, se reportó que

un 63,8 % de los pacientes que conformó la muestra tenían bajo peso, seguidos por un 34,9 % de pacientes normo peso.

TABLA 9. Distribución según Método de Diagnóstico realizado en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Método Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Clínico	238	100
Radiológico	238	100
Bacteriológico	227	95,4

Fuente: Saturno D., 2018.

***Porcentaje en base al Total de Pacientes: 238**

Según lo reportado en la tabla 9, los métodos de diagnóstico clínico y radiológico fueron realizados en el 100 % de los pacientes estudiados, mientras que el método bacteriológico se aplicó a un 95,4 % de los mismos.

TABLA 10. Distribución según Hallazgos Radiológicos en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Hallazgos Radiológicos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cavernas	197	82,8
Bilateral	132	55,5
Unilateral	106	44,5
Vértice	100	42,0
.Otras	72	30,3

Fuente: Saturno D., 2018.

***Porcentaje en base al Total de Pacientes: 238**

De acuerdo al reporte de la tabla 10, al revisar la radiología de los pacientes estudiados, se encontró que en el 82,8 % de ellos, se reportaron cavernas e imágenes que en el 55,5 % de los casos eran bilaterales y en el 42 % se localizaban en el vértice.

TABLA 11. Distribución según resultado del control Bacteriológico en los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Control Bacteriológico	Resultados			Total
	Positivo	Negativo	No Registrado	
Inicio	227 (95,4)	-----	11 (4,6)	238
3 Meses	21 (8,8)	195 (81,9)	22 (9,2)	238
6 Meses	1 (0,4)	209 (87,8)	28 (11,8)	238

Fuente: Saturno D., 2018.

***Porcentaje en base al Total de Pacientes: 238**

Tal y como se observa en la Tabla 11, en la mayoría de los pacientes estudiados, se reportó positivo (95,4 %) el estudio bacteriológico al inicio del tratamiento y negativo a los tres (81,9 %) y a los seis meses (87,8 %) del mismo.

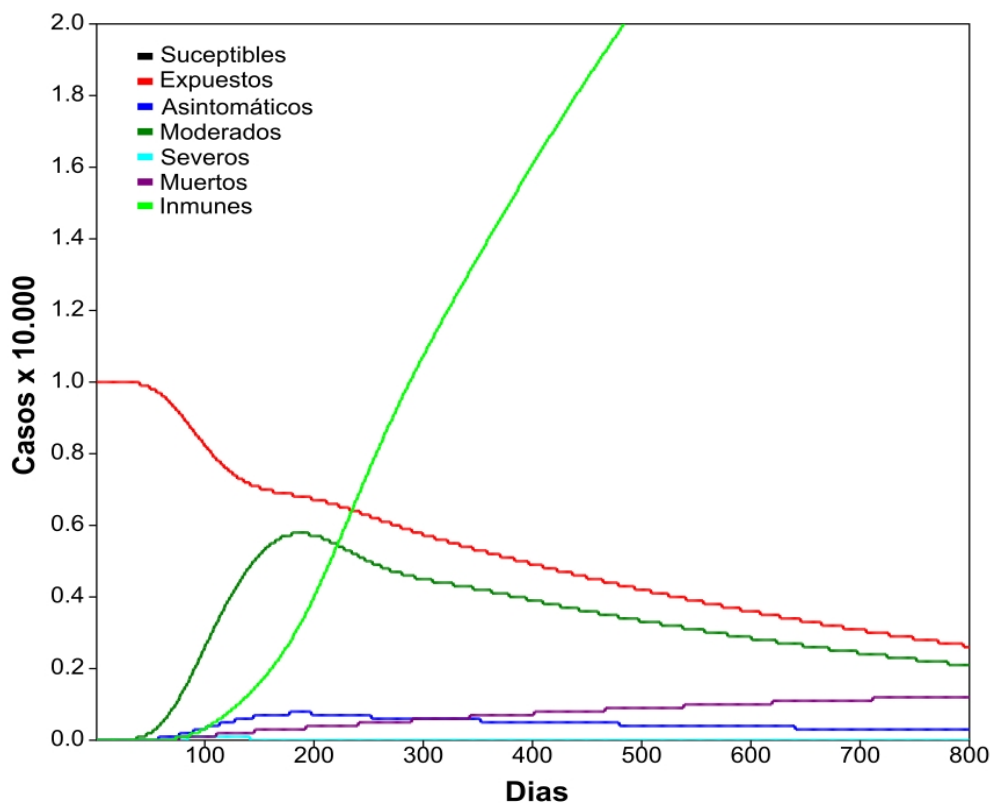
TABLA 12. Distribución según la Condición al Final del Tratamiento en los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar estudiados. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Servicio de Medicina Interna. Valencia. Enero 2016 – Diciembre 2017

Condición Final Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje %
Curado	200	84,0
Abandono	11	4,6
Fallecido	11	4,6
Recaída	10	4,2
Fracaso	3	1,3
Resistencia	3	1,3
Total	238	100

Fuente: Saturno D., 2018.

Según se reporta en la Tabla 12, al final del tratamiento la mayoría de los pacientes que conformaron la muestra del presente estudio (84 %), estaban curados, (4,6 %) abandonaron el tratamiento e igual porcentaje de ellos fallecieron. Hubo un 4,2 % de recaídas y un 1,3 % de resistencia y fracaso.

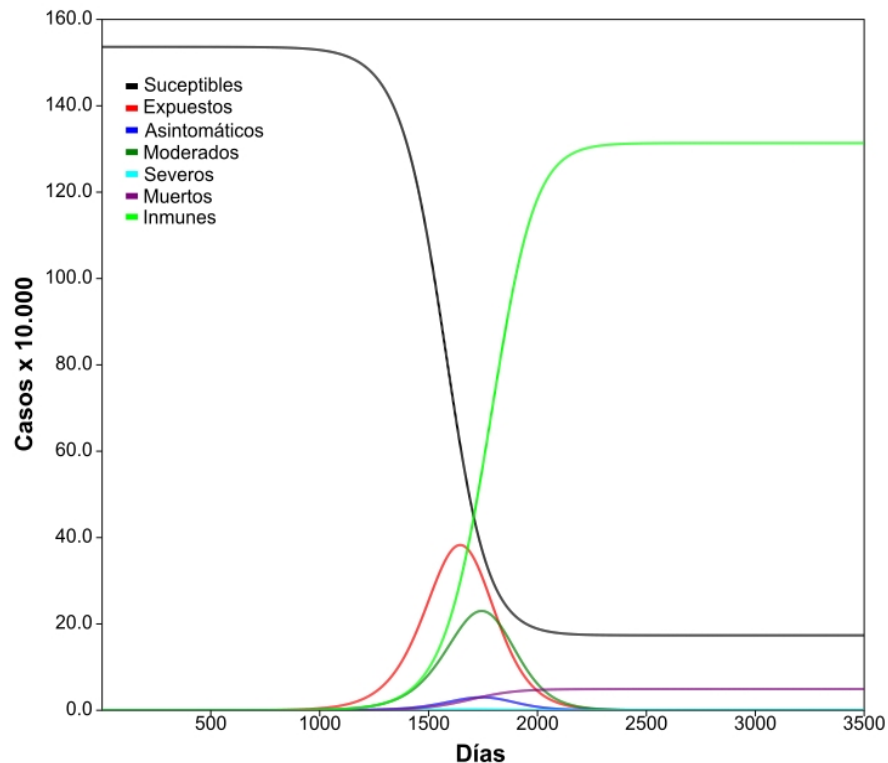
GRAFICO 3. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT sensible al tratamiento recibido ($RO=1$).



*Modelo *in silico* con parámetros descritos en el Capítulo III, Marco Metodológico, sección análisis *in silico*.

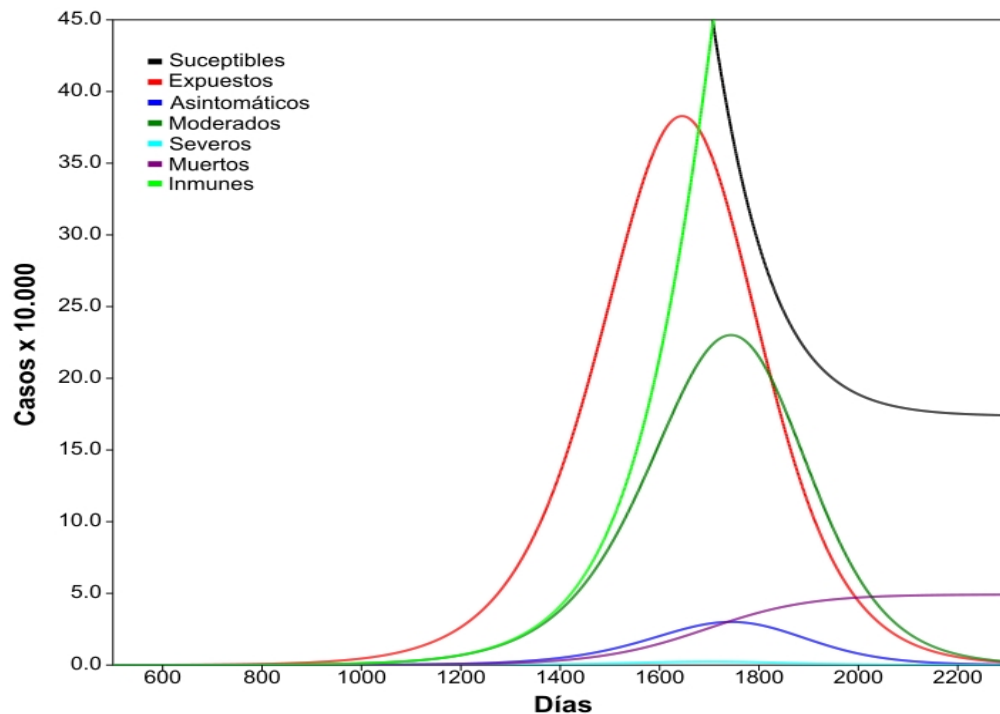
La aplicación del modelo SEIR para TBP con MT sensible al tratamiento recibido ($RO=1$), sugiere un descenso progresivo y continuo en el número de sujetos expuestos (rojo), un aumento notable en los casos de sujetos inmunes (verde claro) a partir del día 100 de la simulación, un máximo a los 200 días de simulación en los casos de enfermos moderados seguido de un descenso gradual. Los portadores asintomáticos alcanzan un máximo menor a 0,1 casos por 10.000 habitantes poco antes de los 200 días de simulación para luego descender. La mortalidad se incrementa progresivamente a partir del día 100 alcanzando 0,1 por 10.000 habitantes a los 800 días de simulación. Los casos severos son escasos a lo largo de este escenario.

GRAFICO 4. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT sensible al tratamiento, pero sin recibirlo ($RO=5$).



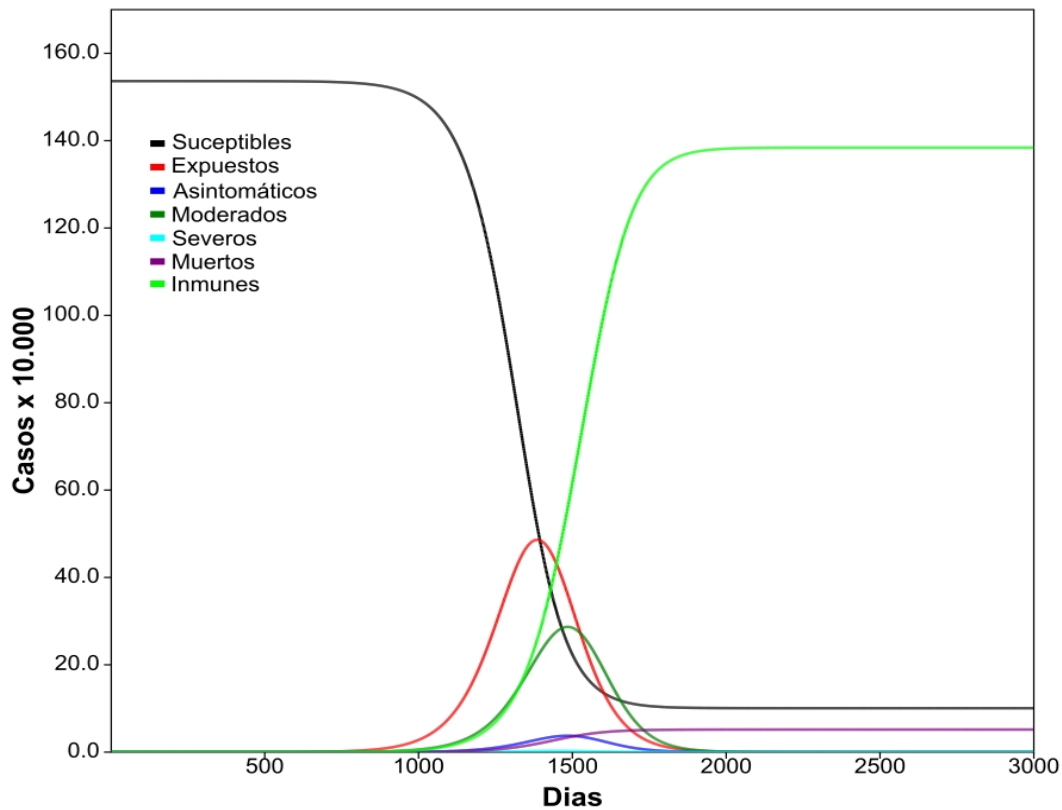
El escenario *in silico* SEIR para TBP con MT sensible a tratamiento, pero sin recibirlo ($RO=5$), muestra un incremento en cerca de un orden de magnitud en el número de casos en cada categoría y un aumento en 4 veces de la duración de la simulación. El máximo en el número de sujetos expuestos (rojo) ocurre cerca de los 1600 días de simulación con un aumento de 35 veces en la cantidad de casos. Los sujetos inmunes (verde claro) aumentaron exponencialmente, pero más tardíamente que con el escenario de MT sensible con tratamiento, a partir del día 1500 que se estabiliza a los 2000 días de simulación. A los 1750 días de simulación ocurrió el máximo de casos de enfermos moderados. Los portadores asintomáticos alcanzan su máximo (menor a 10 casos por 10.000 habitantes) a los 1750 días de simulación para luego descender. La mortalidad se incrementa progresivamente a partir del día 1200 alcanzando <5 por 10.000 habitantes a los 1750 días de simulación. Los casos severos se mantienen < 2 por 10.000 habitantes a lo largo de este escenario.

GRAFICO 5. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT sensible a tratamiento, pero sin recibirlo ($RO=5$)



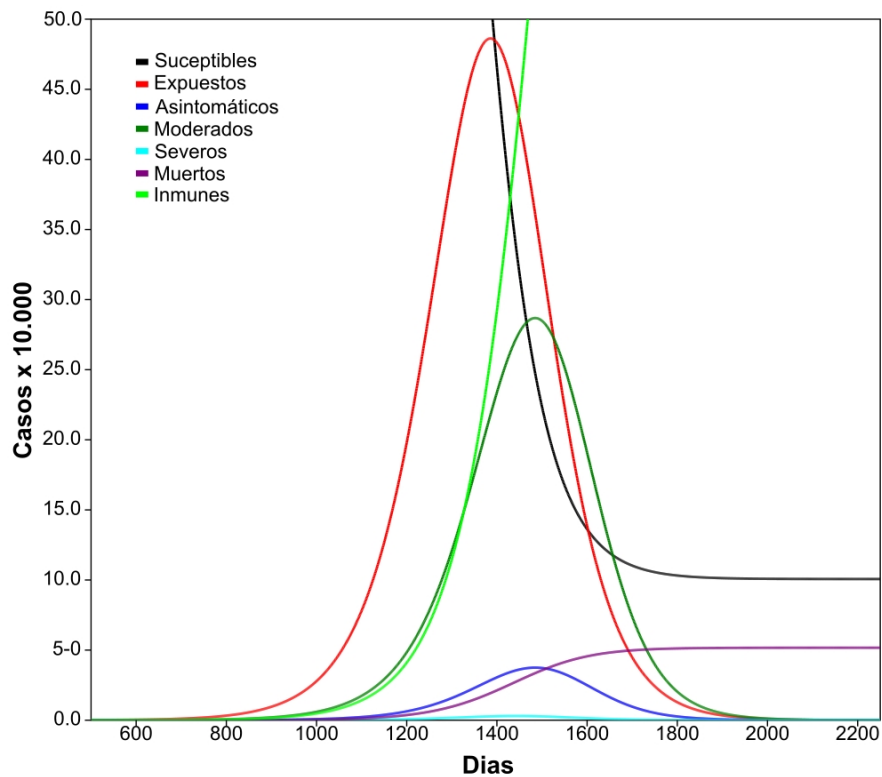
El Gráfico 5 corresponde al escenario de simulación TBP con MT sensible a tratamiento, pero sin recibirlo ($RO=5$) similar al Gráfico 4 pero con una ampliación de la escala de las ordenadas entre los valores 0 a 45 casos por 10.000 habitantes, para permitir observar con mayor detalle el curso temporal de las diferentes grupos de pacientes cercanos a los valores máximos de número de casos expuestos, asintomáticos, moderados, severos y muertos, los cuales ocurren entre los 1400 y 2200 días de simulación. Estos máximos ocurren entre 2 a 3 veces más tarde a los obtenidos en el escenario $RO=1$, pero con valores 35 veces más altos en el número de casos.

GRAFICO 6. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT multirresistente al tratamiento ($RO=4$).



El escenario de simulación con TBP y MT multirresistente al tratamiento ($RO=4$) se muestra en los gráficos 6 y 7 (a mayor escala), los cuales revelan resultados similares a los obtenidos con el escenario $RO=5$, es decir con MT sensible, pero sin tratamiento, sin embargo, con máximos para todos los grupos con valores entre 20 y 25% mayores y ocurriendo más tempranamente en la simulación (aproximadamente a los 1400 días).

GRAFICO 7. Curso temporal del Modelo SEIR en la población del Estado Carabobo ante TBP con MT multirresistente al tratamiento ($RO=4$)



En el Gráfico 7 se presenta el mismo escenario que el reportado en el gráfico 6 pero, ampliando la escala de las ordenadas en el rango de 0 a 50 casos por 10.000 habitantes para permitir observar con mayor detalle el curso temporal de los diferentes grupos de pacientes cercanos a los valores máximos de casos expuestos, asintomáticos, moderados, severos y muertos, los cuales ocurren entre los 1000 y 1800 días de simulación.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Después del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la Tuberculosis (TB), corresponde a la segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa en el mundo y a pesar de los esfuerzos para su control, se estima que cerca de una tercera parte de la población mundial ha sido infectada por TB y que cerca de tres millones de personas mueren cada año por causa de esta enfermedad⁷¹, razón por la cual esta enfermedad continúa siendo un problema de gran magnitud y preocupación socio sanitario a nivel mundial⁷³.

En la Región de las Américas, Venezuela, ha sido clasificado en el grupo de países con mediana carga de Tuberculosis (TB) y la constante detección de casos positivos y el descuido de los programas de control para esta enfermedad han llevado a la TB a ser considerada en este país como una enfermedad reemergente (OMS)⁷⁴.

Lo antes señalado, es concordante con lo reportado en la presente investigación en la que al realizar la distribución de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que ingresaron al Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique

Tejera durante el período 2016-2017, se observó que, el número de casos con TB ascendió desde un 40,3 % en el año 2016, a un 59,7 % en el año 2017, lo cual no solo sugiere un aumento del número de casos en el estado Carabobo sino también un repunte de la enfermedad a nivel nacional y un retroceso en los esfuerzos de la OMS por erradicar a la TB en la región de las Américas.

Por otra parte, al revisar la distribución según la procedencia por municipios de los casos con tuberculosis pulmonar en el presente estudio, se observó que la tuberculosis, como problema de salud socio ambiental, presenta un número de casos diferencial importante en determinados espacios geográfico-poblacionales del estado Carabobo, donde el mayor número de casos de TB reportados corresponden a los municipios Valencia (47,5 %), Libertador (26,5 %) y Guacara (5,9 %).

Dichos municipios tienen en común la presencia de factores medio ambientales adversos como: la existencia de barrios con un marcado deterioro del fondo habitacional, niveles considerables de pobreza y condiciones de vida insatisfactorias, que favorecen la transmisión del agente de forma rápida y efectiva, la presencia de inmuebles multifamiliares («*residencias*»), tiendas, industrias, instituciones educativas, entre otras, donde cohabitan varios pacientes bacilíferos, que a menudo se convierten en fuente recurrente de transmisión del bacilo a la comunidad, lo que sumado a estilos de vida

perjudiciales a la salud pudieran influir en el repunte de la enfermedad en dichos municipios.

Si bien la Tuberculosis es una enfermedad que puede presentarse tanto en hombres como en mujeres, cabe destacar que al igual que fue reportado por Mendoza ²⁵ y por Romero²⁹; en la presente investigación, se encontró que el número de casos de TB fue mayor en el sexo masculino (76,6 %) que en el femenino.

En relación al género, algunos autores^{73,74} han considerado que el predominio de los casos de TB en el sexo masculino sobre el femenino, podría ser atribuido a que los hombres suelen estar expuestos con mayor frecuencia y de forma exacerbada, al agotamiento físico y al estrés, además, de encontrarse influenciados por condicionantes psicosociales e interpersonales, que intervienen en la adopción de estilos de vida no saludables y a factores de riesgo como la promiscuidad y el alcoholismo, entre otros.

Aunque el riesgo de adquirir tuberculosis está presente a cualquier edad, es preocupante observar la presencia de esta enfermedad en poblaciones jóvenes, como ocurrió en esta investigación, donde se encontró un mayor número de casos en el grupo de edades entre los 18 y 29 años (41,6%), este hallazgo, que es coincidente con lo encontrado en Argentina por Bossio y col⁷⁵, supone además un debilitamiento de los sistemas de defensa en la población con la edad de mayor productividad.

Es necesario resaltar que el hecho de que el mayor número de casos de TB en esta investigación se haya reportado en los grupos etéreos económicamente más productivos, denota la importancia de luchar por alcanzar un mayor control y manejo de la enfermedad y permite dibujar lo que sería el futuro para la población venezolana en el caso contrario, al impedir a este grupo poblacional aportar su mayor esfuerzo para alcanzar un mejor nivel de vida para sí mismo y su grupo familiar.

Por otra parte, respecto al nivel socioeconómico, es importante destacar que la existencia de bajos recursos económicos y un bajo nivel de pobreza han sido señalados como factores propiciadores de la TB, en la presente investigación, la mayoría de los pacientes de la muestra estudiada estaban ubicados en el nivel IV de la escala de Graffar, lo cual es coincidente con lo reportado por Cañas y col.⁷⁶, quienes en un estudio sobre las características epidemiológicas de la tuberculosis practicado en el Hospital General del Oeste, en Caracas, también reportaron un predominio del número de pacientes ubicados en este nivel de la escala de Graffar.

En cuanto a la ocupación, cabe destacar que la mayor parte de los pacientes en este estudio, eran obreros (30,33 %), lo cual determina el contacto con un gran número de personas contribuyendo con ello a la propagación de la enfermedad, lo que coincide con

autores que interpretan a la vulnerabilidad socioeconómica de ciertos factores de la población como determinantes de la presencia de TB ^{73,74}.

Ahora bien, cuando se realizó la distribución de la muestra estudiada según los antecedentes y enfermedades asociadas en los pacientes con tuberculosis pulmonar, se observó que el antecedente que más se reportó fue la presencia de cicatriz de aplicación de la BCG con un 94,2 % (224 pacientes), lo cual es perfectamente esperable puesto que la aplicación de la dicha vacuna es parte fundamental dentro del esquema de vacunación de la población infantil en Venezuela desde hace muchos años.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la TB, está demostrado que estas pueden variar desde cuadros con signos y síntomas muy llamativos hasta los casos con manifestaciones leves que pueden pasar inadvertidas. En el presente estudio se encontró que la tos (97,8 %) y la fiebre (89,5 %), fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, coincidiendo con lo reportado por Biocco²⁷, sin embargo, hay que estar conscientes de que estos síntomas no necesariamente representan los más frecuentes en la presentación de la TB, puesto que cada individuo reacciona distinto ante la infección por el mycobacterium, de allí la necesidad de educar a la población sobre la importancia de prevenir dicha enfermedad.

Dado que la evaluación nutricional constituye un pilar fundamental en el abordaje integral del paciente con TB, y aunque no hay consenso sobre cuál es el mejor método para evaluarla, el Índice de Masa Corporal (IMC), ha sido considerado como una herramienta útil y de sencilla aplicación para ser utilizado como método diagnóstico del estado nutricional y en base a ello, fue empleado con tales intenciones en el presente estudio^{77,78,79}.

Numerosos autores^{73,75,76} consideran al IMC como una herramienta valiosa inversa entre el estado nutricional y el riesgo de padecer TB, considerándolo como un indicador pronóstico de morbimortalidad, puesto que se considera que una adecuada nutrición facilita la defensa contra las enfermedades mientras que la inadecuada nutrición, adelgaza la membrana pulmonar facilitando con ello la entrada de bacterias y microorganismos indeseados, además de que predispone a una falla del sistema inmunitario.

En relación a lo antes señalado, en el presente estudio coincidiendo con lo reportado por Baldomá²⁸, se encontró un predominio en el número de casos con un IMC compatible con bajo peso, lo que sugiere no solo un cierto grado de desnutrición en los pacientes del estudio, sino un mayor riesgo para su salud.

Si bien el diagnóstico de tuberculosis se realiza principalmente con la detección de la micobacteria, bien sea mediante la baciloscopia, el cultivo o PCR, se considera que entre

un 10 a un 20 % de los casos con TB todas esas técnicas pueden resultar negativas, a pesar de que se correspondan con una TB.

Por tal razón, el diagnóstico de TB no solo debe sustentarse en la baciloscopia, sino que también debe basarse en la clínica, la epidemiología y técnicas de imagen como la radiología, tal y como se hizo en esta investigación donde, tanto el método clínico como el radiológico fueron practicados en el 100 % de los pacientes estudiados y la baciloscopia fue practicada a un 95,4 % de ellos.

Es necesario señalar que, la radiología, que es un método sencillo y de rentabilidad diagnóstica favorable, reveló la presencia de lesiones en su mayoría bilaterales (55,5 %), en forma de cavernas en el 82,6 % y ubicadas en el vértice (42,0 %) demostrando que es un método útil en la búsqueda de TB.

Ahora bien, dado que el control bacteriológico mediante la prueba de Zielh Neelsen, continúa siendo hoy por hoy la base del diagnóstico y seguimiento de la TB debido a su sencillez, rapidez, bajo costo, reproducibilidad en todos los ámbitos y elevada especificidad dicha prueba fue practicada a la totalidad de los pacientes de este estudio a los tres y a los seis meses del tratamiento y resultó ser negativo en la mayoría de los pacientes estudiados.

En consecuencia, aunque una baciloscopia negativa no descarta la TB, los resultados obtenidos si sugieren una respuesta satisfactoria al tratamiento recibido y supone la presencia en ellos de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles a las drogas de primera y/o segunda línea recibidas, el apego irrestricto al tratamiento indicado por parte de los pacientes es una garantía para el control de la tuberculosis a nivel regional.

En concordancia con lo antes mencionado, si se toma en consideración que en este estudio al revisar la condición de los pacientes con TB al final del tratamiento se encontró que, la mayoría de ellos curaron (84 %) y solo un 4,6 % abandonaron o fallecieron, se puede inferir una buena respuesta al tratamiento recibido y un menor riesgo de diseminación de la enfermedad, lo que fortalece la idea de que la meta de erradicación de la tuberculosis propuesta por la OMS es perfectamente alcanzable en el estado Carabobo.

En la presente investigación, al utilizar el Programa de simulación *in silico* Influsim 1.1 se modeló el comportamiento de la TBP en tres escenarios: uno donde a la población de pacientes con tuberculosis pulmonar estudiada portadoras de un micobacterium tuberculosis (MT) susceptible, se les aplicó tratamiento adecuado, en el cual se obtuvo que todos los casos presentaron un respuesta satisfactoria, con lo cual se demostró la efectividad del tratamiento cuando se aplica en forma correcta, al mejorar las manifestaciones clínicas y sus complicaciones no aumentando con ello la mortalidad.

En un segundo escenario, se encuentra aquel grupo de pacientes con TBP con MT sensible a quienes no se les aplicó tratamiento y donde se presentó un aumento de la mortalidad. Por último, se obtuvo un tercer escenario representado por una población multirresistente al tratamiento que se comportó como si no se aplicara el mismo, resultando con un aumento de la mortalidad.

Obviamente que los resultados arrojados por la simulación en la presente investigación, en el segundo y tercer escenario, suponen resultados completamente desfavorables para el sistema socio sanitario del país dado el lógico aumento de los días de hospitalización y de los costos que ello genera, así como por el consecuente aumento del absentismo laboral y de la morbimortalidad, sin dejar de lado la pesada carga que representa para la economía familiar, regional y nacional y avalan los esfuerzos de diversos organismos nacionales e internacionales por tratar de diagnosticar oportunamente a esta enfermedad, prevenir su aparición y complicaciones y sobre todo tratar de erradicar a la tuberculosis del escenario mundial.

La magnitud del problema de la tuberculosis parece gigantesca desde una perspectiva global, la presentación de la tuberculosis actualmente es mayor de lo que se estimaba anteriormente, este hecho está reflejado en los nuevos datos obtenidos en los

diferentes países donde se llevan registros adecuados y con buena vigilancia epidemiológica.

La investigación llevada a cabo durante dos años en la Ciudad Hospitalaria Doctor Enrique Tejera, permitió determinar la importancia de plantear la TB en los pacientes que acuden con las distintas manifestaciones que se pueden presentar en esta enfermedad, lo cual causa un gran impacto en los desafíos del diagnóstico en ciertas poblaciones con riesgo de padecer tuberculosis como fueron mencionados a lo largo de la investigación.

Uno de los logros obtenidos en dicho centro hospitalario desde que se planteó realizar el estudio, era contar con la realización del método diagnóstico habitual como es el estudio del esputo (BK de esputo), que no se practicaba en el centro y ello ocasionaba inconvenientes en la toma y procesamiento adecuado de la muestra, lo cual se cristalizó con la puesta en marcha en el área de bacteriología, en el laboratorio central, del procesamiento de las muestras para la pesquisa de la TB con los medios adecuados, contribuyendo esto a facilitar las estrategias de la lucha emprendida desde los diferentes organismos locales y mundiales contra la tuberculosis para disminuir su morbilidad y mortalidad.

Las simulaciones usando el modelo SEIR⁶⁴ en diversos escenarios con parámetros para TBP con MT sensible a tratamiento^{70,71,72} y para la población de Valencia^{68,69,70} aportan información acorde a los reportados previamente^{65,66,67}.

Es particularmente interesante que los resultados *in silico* reportados en el presente estudio sugieren que, en el escenario de MT sensible sin tratamiento ($RO=5$) hay un incremento de 35 veces en el número de casos en todos los grupos de pacientes (susceptibles, expuestos, asintomáticos, enfermos moderados, enfermos severos, muertos e inmunes) y un aumento en 4 veces de la duración en la afectación poblacional en comparación a la infección tratada adecuadamente. Este escenario es muy probable dada la escases de recursos en el sistema de salud a lo cual se suma las crecientes dificultades de la población para acceder a los alimentos de la cesta básica.

La evaluación *in silico* del efecto TBP con MT multirresistente al tratamiento ($RO=4$), si bien guardan cierta similitud a los resultados de infecciones de MT sensible sin tratamiento, sugieren un incremento de 20 a 25% en los casos de todos los grupos de pacientes que ocurren más tempranamente en la población, lo cual establece una diferencia entre los escenarios de MT sensible con tratamiento y MT multirresistente, que puede ser explicada por la interacción compleja entre el huésped y el microorganismos. Adicionalmente estos resultados *in silico* sugieren la participación de otros factores epidemiológicos de efecto no lineal sobre las respuestas poblacionales.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones:

El estudio epidemiológico realizado en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Doctor Enrique Tejera (CHET), durante el período 2016-2017 refleja que la tuberculosis pulmonar continúa siendo un grave problema de salud en el estado Carabobo dado el enorme gasto que representa tanto para la familia como para el sistema socio sanitario del país.

Desde el punto de vista demográfico los pacientes que formaron la muestra del presente estudio se caracterizaron por ser en su mayoría del sexo masculino, de edades entre 18 y 29 años de edad, predominantemente de ocupación obrera y estar ubicadas en el nivel IV de la escala de Graffar.

El diagnóstico clínico, radiológico se practicó en la totalidad de los pacientes estudiados y el bacteriológico a un 95,4 % de la muestra. Siendo la baciloscopia positiva en la mayoría de los pacientes al inicio del tratamiento y negativa a los tres y a los seis meses del mismo. Desde el punto de vista radiológico, se observaron cavernas en el 82,6 por ciento de los pacientes, se constataron imágenes radiológicas bilaterales en la mayoría de ellos con un predominio de ubicación en el vértice (42%).

En relación a los antecedentes y manifestaciones clínicas se observó que la cicatriz en el sitio de inyección fue el antecedente que más se reportó y que la tos fue el síntoma clínico que refirió la mayoría de los pacientes.

En cuanto a la respuesta al final del tratamiento, hay que destacar que la mayoría se reportó curado (84%).

Al revisar los resultados en la simulación se obtuvo que:

1. En el escenario de la población de TBP con MT susceptible que se le aplicó tratamiento, presentó un comportamiento satisfactorio demostrando efectividad del tratamiento, sin mortalidad.
2. En la simulación de TBP con MT sensible que no se le aplicó tratamiento se presentó un notable aumento de la mortalidad.

3. El escenario de TBP con MT multirresistente al tratamiento, mostró un compartimiento similar en patrón mostrado con MT sensible sin tratamiento, pero con 20 a 25% mayor en el número de casos para todos los grupos de pacientes mismo, resultando con un aumento de la mortalidad.
4. La simulación es una herramienta que ofrece diferentes visiones para la toma de decisiones, estudiando los diferentes parámetros a través de los periodos de tiempo.

Recomendaciones:

1. Implementar medidas adecuadas y urgentes en educación para la salud respecto a la TB para minimizar los riesgos de infección y propagación de la enfermedad.
2. Facilitar medios de diagnósticos más eficaces a los niveles de atención secundario y terciario en relación a la TB.
3. Optimizar la pesquisa de signos de alarma para el diagnóstico de TB en la población general.
4. Mantener vigilancia del cumplimiento del tratamiento, garantizando con ello eficacia del mismo.
5. Realizar estudios con simuladores como instrumento de apoyo para el análisis del comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad y así mejorar la calidad y seguridad en atención de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci A. Emerging and re-emerging infectious diseases: the perpetual challenge to global health. Program and abstracts of the Infectious Diseases Society of America. Annual Meeting. 2004.
2. Alimuddin Z, Raviglione M, R Hafner, von Reyn CF. Tuberculosis. NEJM 2013; 368; 8:745-755.
3. Arredondo B. A. y Amores C. J. Enfermedades reemergentes; Factores causales y vigilancia. Revista Archivo Médico de Camagüey. 2009;13(2):1-7.
4. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. (CDC). Tuberculosis. Disponible en: <http://www.cdc.com>. Consultado: 14-02-2015.
5. Organización Mundial de la Salud (WorldHealthOrganization). Día Mundial de la Tuberculosis. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_tuberculosis_day/es/ (visitado el 13 de marzo de 2012).
6. Timothy L, Todd M, Robert D A, Muhammad B, Lilian M, Mecky L et al. Recurrent Tuberculosis Risk Among HIV Infected Adults in Tanzania With Prior Active Tuberculosis. Clin Infect Dis 2013;56:151-8.
7. Andrews JR,, Nouvary F,, Walensky RP,, Farzad N, Rodrigo C, Elena Let al .Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with Mycobacterium Tuberculosis. Clin Infect Dis 2012; 54:784-91.
8. Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM. Tuberculosis y otras infecciones micobacterianas. Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2011, p. 321-38.

9. Pedraza, L. Caracterización de pacientes con tuberculosis y tuberculosis resistente a múltiples medicamentos en instituciones de tercer nivel de Bogotá D.C. Colombia. 2011. Documento en línea. Disponible en: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/eglobal.11.1.128721/128261>. Consultado 10/11/2018.
10. Región de Salud TACNA. Análisis de la Situación de Salud. Tacna. 2011. Disponible en: http://www.tacna.minsa.gob.pe/uploads/epidemiologia/ASIS/ASIS-TACNA_2011.pdf. Consultado 10/11/2018.
11. Reyes I, Álvarez M, Abreu M, Peña Ana L., Guerra J. Variables clínicas y epidemiológicas de la Tuberculosis, La Habana - Cuba. 2010. Disponible en: <http://files.sld.cu/boletincnscs/files/2011/09/variables-clinicasepidemiologicas-de-latb.pdf>. Consultado 11/11/2018.
12. MINSA. Plan Estratégico Multisectorial de la Respuesta Nacional a la Tuberculosis en el Perú 2010 – 2019. Lima. 2010. Disponible en: <http://www.care.org.pe/websites/fondomundial/boletines%20anterioresboletin%20mayo%202010/pdf/PEM%20TB%202010-2019.pdf>. Consultado 14/11/2018.
13. WHO. Global Tuberculosis control. WHO/HTM/TB/2012.393. Geneva: World Health Organization; 2012. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2012/en/index.html. Consultado 14/11/2017.
14. Palmero, D. Día mundial de la tuberculosis. Organización Mundial de la Salud 2012. Documento en línea. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=75051>. Consultado 14/11/2017.
15. Banco Mundial. BM. Reporte Del Banco Mundial 2010. Documento en línea. Disponible en: <http://www.tradingeconomics.com/nicaragua/incidence-of-tuberculosis-per-100-000-people-wb-data.html>. Consultado 05/4/2015.
16. Méndez M.V. La Tuberculosis Pulmonar: Pasado, Presente y futuro en Venezuela. Salus. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo 2011; 15(3): 37-41.

17. WHO. Global tuberculosis control: Who report 2011. Geneva. 2011. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf. Consultado 10/10/2017.
18. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions. *Indian J Tuberc* 2010;57: 180-191.
19. Alcaide F, Coll P. Advances in rapid diagnosis of tuberculosis disease and antituberculosis drug resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011, supl 1:34-40.
20. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. (CDC). Tuberculosis. Disponible en: <http://www.cdc.com>. Consultado 14-02-2015.
21. Oletta J, Carvajal A., Peña S. Datos Epidemiológicos de la tuberculosis en Venezuela. Asociación integral de políticas públicas. Documento en línea. Disponible en: <http://www.Asociación de Políticas Públicas.com>. Consultado 02-02-2015.
22. Organización Mundial de la Salud. 2009. Control de la TB. Global.Reporte2007. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/globrep>. Marzo 2009.
23. Global tuberculosis control. Disponible en la página web:http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html. Consultado: Abril 2010.
24. Sánchez-Padilla E, Dlamini T, Ascorra A, Rusch-S G, Tefera ZD, Calain P et al. High prevalence of multidrug resistant tuberculosis, Swaziland, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:29-37.
25. Mendoza V., A O. Caracterización epidemiológica de los usuarios con tuberculosis que acuden a un centro de salud de la ciudad de Guayaquil. Trabajo Especial de Grado presentado ante la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil para optar al título de Licenciada en Enfermería, Guayaquil, Ecuador, 2017.Documento en línea. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/7588>. Consultado el 20/12/18.

26. López P., Martha P. Informe de evento tuberculosis, Colombia 2017. Instituto Nacional de Salud.2018;3(4):6-21. Documento en línea. Disponible en:<https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202017.pdf>
27. Bioco, N A. Caracterización Clínica, radiológica y microbiológica de la tuberculosis pulmonar en pacientes atendidos en el Hospital Provincial de Cabinda, Angola. Revista Científica Dominio de las Ciencias.2016;2(1): 3-17. Documento en línea. Disponible en: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>.
28. Baldomá M., Evaluación nutricional en tuberculosis. Trabajo especial de grado presentado ante la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina, 2016, para optar al Grado de Especialista en Clínica Médica. Documento en línea, disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/Melisa-Baldoma.pdf>. Consultado el 24/12/2018.
29. Romero G. Lázaro I., Bacardí Z. Pedro A., Yordanys P. Candelaria., Gondres L. Karima M y Bandera J. Digna de la C. (2016): Morbilidad por tuberculosis: aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos. Santiago de Cuba. 2007-2011.MEDISAN vol.20 no.10 Santiago de Cuba oct. 2016. Documento en línea, disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016001000006. Consultado el 24/12/2018.
30. Figueroa C. Rubén A. y Domínguez M, Andrés A. Prevalencia, caracterización clínica y epidemiológica de la Tuberculosis en el personal de salud en El Salvador. Trabajo especial de grado presentado ante la Facultad de Ciencias de la Salud Doctor Luís Edmundo Vásquez de la Escuela de Medicina de la Universidad Dr. José Matías Delgado, San Salvador, 2015, para optar al título de Doctor en Medicina. Documento en línea. Disponible en:https://webquery.ujmd.edu.sv/siab/bvirtual/BIBLIOTECA_VIRTUAL/TESIS/07/MED/0002088-ADTESFP.pdf. Consultado el 20/12/2018.
31. Cañas C, K G, Ahmad M, Navas T, Tuberculosis: Características epidemiológicas en un hospital tipo IV. Med Interna (Caracas) 2015; 31 (1): 31-43.

32. Aguado JM, Rufí G, García JF, Solera J, Moreno S. Tuberculosis. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/> (visitado el 13-3-2015).
33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/planTuberculosis.pdf>. Consultado 13/3/15.
34. WHO. Global tuberculosis control: Who report 2011, Geneva. 2011. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf. Consultado el 18/4/2015.
35. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tuberculosis Datos y cifras 2018. Documento en línea. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>. Consultado: 12 -11-2018.
36. Organización Mundial de la Salud. Perfiles de países. Consultado: 11 -11-2018. Disponible en: who.int/tb/country/data/profiles/es/
37. Organización Mundial de la Salud. 2009. Control de la TB. Global. Reporte 2007. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/globrep>. Marzo 2015.
38. Sanchez M and Blower M. Uncertainty and Sensitivity Analysis of the Basic Reproductive Rate. *Am J Epidemiol*. 1997;145(12):1127-1137.
39. Global tuberculosis control. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html. Abril 2015.
40. Alcaide F, Coll P. Advances in rapid diagnosis of tuberculosis disease and antituberculosis drug resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011. supl 1:34-40.
41. Pineda C, Ruiz D. La tuberculosis, un problema social reemergente. Trabajo especial de grado para optar al título de Especialista en Salud Pública. *Rev. Salus. hist. sanid. on-line* 2012;7(1):95-99. documento en línea, disponible en: Disponible

en: <http://www.histosaluduptc.org/ojs-2.2.2/index.phpjournal=shs>. Consultado en: 08/05/2015.

42. Zúñiga M. La eliminación de la tuberculosis como problema de Salud Pública: Situación de Chile en el año 2008. *Rev. chil. enferm. respir.* 2009; 25(2): 117-126.
43. González A, García J, Lobo D. *Tuberculosis*. 2 da edición. Caracas. Disinlimed. 2002.
44. Ernst JD, Trevejo-Nuñez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest* 2007; 117: 1738-1745
45. Nicol M, Wilkinson RJ. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102: 955-965.
46. Salmaan K, and Paul F. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. *NEJM* 2012; 367:931-936.
47. Ciphaz M. Valoración médico legal de las personas privadas de libertad. *Med. Leg.* 2016; 33(2):20-30.
48. Sanchez E, Merker M, Beckert P, Jochims F, Dlamini T, Kahn P et al. Detection of Drug resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland. *NEJM* 2015; 372; 12:1181-1182.
49. Pérez- Padilla R. la tuberculosis en México. *Deuda añeja de salud Pública. Gac Med. Mex* 2011; 137(1): 92-94.
50. Sanchez E, Dlamini T, Ascorra A, Rusch-s Ge, Tefera ZD, Calain Petal. High prevalence of multidrug resistant tuberculosis, Swaziland, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:29-37.
51. Castañeda A, López MR, Rodríguez P, Liñares I. Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis. *Med Intgr.* 2002; 39(5): 171-239.

52. Lahey T, Mackenzie T, Arbert RD, Bakari M, Matei L, Matee M et al Recurrent Tuberculosis Risk Among HIV Infected Adults in Tanzania With Prior Active Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2013; 56:151-8.
53. Beauchamp T, Childress J. *Principios de Ética Biomédica*. Barcelona: Masson; 1999.
54. Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedia. Gobierno Bolivariano de Venezuela. *Código de Ética para la Vida*. Caracas. 2010.
55. OMS. *Orientación Ética para defender los derechos de los enfermos con Tuberculosis*. 27 marzo 2017. Consulta: 10 de noviembre 2018. Disponible: [who-issues-ethics-guidance-to-protect-rights-of-tb-patients](http://www.who.int/news-room/press-releases/2017/03/ethical-guidance-to-protect-rights-of-tb-patients).
56. Serna-Ojeda, JC, Borunda-Nava, D, Domínguez-Cherit, G. La simulación en medicina. La situación en México. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2012; 80 (3):301-305. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66223280016>.
57. Ministerio del Poder Popular para la Salud. *Norma oficial venezolana del programa nacional integrado de control de la Tuberculosis*. Caracas. 2004.
58. Benites M, Dunia M. *Evaluación del método de estratificación social Graffar-Méndez Castellano*. Universidad Católica Andrés Bello. 2011. Caracas. Consultado: 12-11-2018, Disponible: <http://biblioteca2.ucab.edu.ve/anexos/biblioteca/marc/texto/AAS1798.pdf>.
59. Leal J. *La autonomía del sujeto investigador*. 2da ed. Venezuela: impresión azul intenso C.A; 2009.
60. Díaz L. *Visión investigativa en Ciencias de la Salud*. Venezuela: IPAPEDI; 2015.
61. León F. *Teoría del Conocimiento*. 3ra ed. Venezuela: U.C. 2014.
62. Hernández, Fernández C, Batista M. *Metodología de la Investigación*. 6ta ed. México: McGraw-Hill; 2014.

63. Ballestrini, M Como se elabora un Proyecto de Investigación. 2011; Caracas, Venezuela
64. Eichner M, Schwehm M, Duerr HP, Broockmann S. The Influenza pandemic preparedness planning tool Influenza Sim: pharmaceutical and non pharmaceutical interventions. BMC Infectious Diseases 2007; 7:17-21.
65. Duerr HP, Bromkman S, Piechotowski I, Schwehm M, Eichner M. Influenza Pandemic intervention planning using Influenza Sim: pharmaceutical and non pharmaceutical interventions. BMC Infectious Diseases 2007; 7:76-89.
66. Chu CH, Lee J, Choidh, Youn S-K, Lee J-k. Sensitivity Analysis of the Parameters of Korea's Pandemic Influenza Preparedness Plan. Osong Pub Health Res Persp. 2011; 2:201-2015.
67. Ozcaglar, C., Shabbeer, A., Vandenberg, S. L., Yener, B., & Bennett, K. P. Epidemiological model of Mycobacterium tuberculosis complex infections. Mathematical Biosciences 2012; 236(2): 77-96.
68. Instituto Geográfico de Venezuela Simón Bolívar (IGVSB). Disponible en: <http://sia.geoportalsb.gov.ve/sia>. Acceso 15 agosto 2014.
69. Instituto Nacional de Estadística (INE), Censo 2011. Gerencia de Estadísticas Ambientales. Informe Geoambiental 2011. Estado Carabobo Municipio Valencia. 162-172.
70. Country meters. Info./es/Venezuela.....Población de Venezuela 2018. Disponible en: <https://countrymeters.info/es/Venezuela>. Revisado el 21 de marzo de 2018.
71. Datos demográficos de Venezuela documento en línea disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Datos_demogr%C3%A1ficos_de_Venezuela.
72. Malpica B, Eblen A. Simulación de una Explosión nuclear en Valencia, Venezuela. Análisis Biofísico y Médico. Interciencia 2004; 29:485-489.
73. Herrera, T. Grupos de riesgo para Tuberculosis en Chile. Rev Chil de Infectol 2015; 32(1):15-18.

74. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tuberculosis y género [citado 18 Jul 2017]. Disponible en: http://www.who.int/tb/challenges/gender/page_1/es/
75. Bossio JC, Arias SJ, Fernández HR. Tuberculosis en Argentina: desigualdad social y de género. *Salud Colectiva*. 2012; 8 (Supl 1): 77-91.
76. Cañas C Karen G, Ahmad Y M y Navas T. Tuberculosis: Características epidemiológicas en un hospital tipo IV. *Medicina Interna (Caracas)*, 2015; 31(I):31-43.
77. WHO Guideline: Nutritional Care and support for patients with tuberculosis. Geneva. World Health Organization. 2013 (internet). Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publication/guidelines/nutcare_support_patients_with_tb/en/.
78. Lonroth k, Williams BG. A consistent to linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *International Journal of epidemiology* 2010; 39:149-155(internet). Disponible en: <http://www.ije.oxfordjournals.org>.
79. Villamayor B. L, Llimera G, Vidal J. valoración nutricional al ingreso hospitalario: iniciación al estudio entre diversas metodologías. *Nutr.Hos* 2006; 21(2):163-72 (Internet) Disponible en: [www. Scielo.isciii.es/pdf/nh/21nz/original16.pdf](http://www.Scielo.isciii.es/pdf/nh/21nz/original16.pdf).

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ de: _____ años de edad,
C:I: _____, acepto participar de carácter voluntario en la investigación que lleva por título “Tuberculosis Pulmonar, Enfermedad Reemergente , en Venezuela. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera”, años 2016-2017, Valencia, llevado a cabo por el Dr. Darío Saturno, en la cual intervendré aportando datos de antecedentes personales, clínicos, toma de muestras de esputo y de laboratorio, con el compromiso de preservar la confiabilidad y veracidad de los datos, así como la privacidad de la participación, reconocer públicamente su participación y contribución, conservando libertad de decidir retirarme del estudio en cualquier nivel de la investigación. Los datos obtenidos serán presentados y discutidos en el Doctorado de Ciencias Médicas de la Universidad de Carabobo. De esta manera contribuiré al desarrollo de esta investigación que se dará a conocer en publicaciones y presentaciones científicas, resguardando el carácter anónimo de la información que aporte, y del cual obtendré conocimientos de los resultados al finalizar el estudio.

Firma del Voluntario**Firma del Responsable**_____
Firma del Testigo

CI.

Dr. Darío Saturno

CI.

FICHA TUBERCULOSIS.

FECHA: _____

NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO _____

ESTADO _____ MUNICIPIO _____ PARROQUIA _____

TELEFONO _____ OCUPACION _____

DIRECCION HABITACION: _____

DIRECCION TRABAJO: _____

ANTECEDENTES:

CICATRIZ BCG: ___ SIDA/VIH : ___ CONSUMO ALCOHOL: ___

TBC: ___ DIABETES: ___ CONSUMO DROGAS: ___

CONTACTO TBC: ___ DESNUTRICION: ___ INMUNOSUPRESORES: ___

SINTOMATICO REPIRATORIO: ___ MICOSIS PROF: ___ OTROS: _____

DATOS CLINICOS

SIGNOS Y SINTOMAS :ASINTOMATICO: ___ SINTOMATICO: ___ DIAS: ___ DISNEA: ___ TOS ___

FIEBRE ___ HEMOPTISIS ___ OTROS: _____

PESO: ___ TALLA: ___ IMC ___ VACUNACION:SI ___ NO ___

DIAGNOSTICO:

BACTERIOLOGICO: RADIOLOGIA: SI ___ NO ___

___ DIRECTO POSITIVO SIN LESION ___ CAVERNAS: ___

___ DIRECTO NEGATIVO LESION UNILATERAL ___ OTROS: ___

___ CULTIVO POSITIVO LESION BILATERAL ___

___ CULTIVO NEGATIVO. ADA: ___ PCR: _____

___ NO PRACTICADO. HISTOLOGIA: ___ OTROS: _____

LOCALIZACION:

PULMONAR: ___ HEMITORAX D: ___ IZQ: ___ LOBULO: _____ AMBOS HEMITORAX: ___

HB: ___gr% HTO: ___% LEUCOCITOS: _____ N: ___ L: ___ EO: ___ MONO: ___ otros: _____.

PROTEINA C reactiva: _____ ESPIROMETRIA NORMAL: ___ OBSTRUCTIVA: ___

TRATAMIENTO:

INICIO: _____

AMBULATORIO ___ HOSPITALIZADO ___ TOTALMENTE SUPERVISADO _____

CONTROL BACTERIOLOGICO:

MESES TRATAMIENTO:

RESULTADO BACTERIOLOGICO:

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

6 _____

CONDICION AL FINAL DEL TRATAMIENTO:

NEGATIVO ___

MUERTE ___ POR TBC: ___ OTRA CAUSA: ___

CURADO: ___

FRACASO: ___

ABANDONO ___ EN QUE SEMANA: ___ TRANSFERENCIA: ___ A QUE ESTADO: _____.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO: SI ___ NO: ___

CLASIFICACION GRAFFAR-MENDEZ –CASTELLANO:

ESTRATO I: ___ ESTRATO II: ___ ESTRATO III: ___ ESTRATO IV: ___ ESTRATO V : ___

Nombre de la Paciente: _____
 N° de historia: _____

1. PROFESION DEL JEFE DE LA FAMILIA

1.	PROFESION UNIVERSITARIO, FINANCIERA, BANQUEROS, EMPRESARIOS, COMERCIANTES, TODO DE ALTA PRODUCTIVIDAD OFICIALES DE F.A. SI TIENEN RANGO DE EDUCACION SUPERIOR
2.	PROFESION TECNICO SUPERIOR, MEDIANOS COMERCIANTES O PRODUCTORES
3.	EMPLEADOS SIN PROFESION UNIVERSITARIA CON TECNICA MEDIA, PEQUEÑOS COMERCIANTES O PRODUCTORES PROPIETARIOS
4.	OSEROS ESPECIALIZADOS (PRIMARIA COMPLETA Y PARTE DE TRABAJADORES DEL SECTOR INFORMAL DE LA ECONOMIA)
5.	OBJETOS NO ESPECIALIZADOS (SIN PRIMARIA COMPLETA) PARTE DE TRABAJADORES DEL SECTOR INFORMAL.

1.	FORTUNA HEREDADA O ADQUIRIDA
2.	GANANCIAS, BENEFICIOS, HONORARIOS PROFESIONALES
3.	SUELDO MENSUAL
4.	SALARIO SEMANA, POR DIA, ENTRADA A DESTAJO
5.	DONACIONES DE ORIGEN PUBLICO O PRIVADO

3. PRINCIPAL FUENTE DE INGRESO DE LA FAMILIA

2. NIVEL DE INSTRUCCION DE LA MADRE ENCUESTADAS

1.	ENSEÑANZA UNIVERSITARIA O SU EQUIVALENTE
2.	ENSEÑANZA SECUNDARIA COMPLETA, TECNICA SUPERIOR
3.	ENSEÑANZA SECUNDARIA INCOMPLETA, TECNICA MEDIA
4.	ENSEÑANZA PRIMARIA O ALFABETA CON ALGUN GRADO DE INSTRUCCION PRIMARIA
5.	Analfabeta

4. TIPO DE VIVIENDA DE LAS FAMILIAS

1.	VIVIENDA CON OPTIMAS CONDICIONES SANITARIAS Y AMBIENTALES CON GRAN LUJO (VIVIENDA TIPO 1)
2.	VIVIENDA CON OPTIMAS CONDICIONES SANITARIAS, ESPACIOSAS Y AMBIENTALES CON LUJO PERO SIN EXCESO (VIVIENDA TIPO 2)
3.	VIVIENDA CON BUENAS CONDICIONES SANITARIAS Y ESPACIOS REDUCIDOS O NO SIN LUJO (VIVIENDA TIPO 3)
4.	VIVIENDA CON AMBIENTES ESPACIOSOS O REDUCIDOS Y DEFICIENCIA EN ALGUNAS CONDICIONES SANITARIAS (VIVIENDA TIPO 4)
5.	RANCHO O VIVIENDA CON CONDICIONES SANITARIAS INADECUADAS Y HACIMIENTO Y/O PROMISCUIDAD (VIVIENDA TIPO 5)

Estrato I: 4,5,6 Estrato II: 7,8,9 Estrato III: 10,11,12
 Estrato IV: 13,14,15,16 Estrato V: 17,18,19,20

DISTRIBUCION IN SILICO

DISTRIBUCION EDAD: 2017

Total: 32.734.203

Mas: 16.420.204

Fem: 16.314.000

0-14 (29.5%); 15-64 (65.1%) 65 Y MAS (5.4%)

NUMERO DE INDIVIDUOS:

NIÑOS: 9.656.590 TRABAJANDO: 21.309.966 MAYOR: 176765

PORCENTAJE ALTO RIESGO:

NIÑOS: 20 TRABAJANDO: 40 MAYOR: 40

MATRIZ DE CONTACTO

DE NIÑOS A: NIÑOS: 70% TRABAJANDO: 20% MAYOR: 10%

DE TRABAJANDO A: TRABAJANDO: 65% MAYOR: 35%

DE MAYOR A: MAYOR: 55%

COSTOS:

17.000 \$ a 482.000 \$

SEMANA TRABAJO PERDIDO _____ salario mínimo promedio 6 \$ al mes, 1.5\$
por semana

HOSPITALIZACION _____

PACIENTE EXTERNO _____

TRaTAMIENTO_17.000 \$ sin complicaciones hasta 482.000 \$ con
resistencia _____

HORARIO MEDICO (PROGRAMACION) %

DISPONIBILIDAD __60% _____

BUSCANDO AYUDA MEDICA __168 _____ DESPUES DE INICIO. (HORAS

TRTAMIENTO POSIBLE HASTA __72 _____ DESPUES DE INICIO (HORAS

TRATAMIENTO CASOS SEVEROS

FRACCION DE TRATAMIENTO: 100 _____

COMENZAR EL DIA _10 _____

TERMINAR EL DIA __80 _____

TRTAMIENTO DE CASOS EXTREMADAMENTE ENFERMOS:

FRACCION DE TRATAMIENTO: ____100 _____

COMENZAR EL DIA ____100 _____

TERMINAR EL DIA __80 _____

EFFECTO DEL TRATAMIENTO. %

REDUCCION DE CONTAGIO POR: ____80__

REDUCCION DE LA DURACION DE LA ENFERMEDAD POR__80__

REDUCCION DE LA HOSPITALIZACION POR: __60__

CONTAGIO DURANTE LA PRIMERA MITAD DEL PERIODO INFECCIOSO

FRACCION: __10__%

CONTAGIOSIDAD RELATIVA EN COMPARACION CON CASOS
MODERADAMENTE INFECCIOSO:

PERIODO PRODROMICO: _6__

CASOS ASINTOMATICO __6__

CASOS SEVEROS____10

AISLAMIENTO PARCIAL. % :

CASOS MODERADAMENTE INFECCIOSOS __8__

CASOS SEVEROS (CASA) __10__

CASOS SEVEROS (HOSPITAL) 10

REDUCCION GENERAL DE CONTACTOS.:

REDUCCION DE CONTACTOS POR__5__

COMENZAR DIA _____

TERMINAR DIA_____

CIERRE DE GUARDERIAS Y ESCUELAS:

CONTACTOS INFANTILES EN LA ESCUELA __10__

COMENZAR EL DIA _____

TERMINAR EL DIA_____

REDISTRIBUCION DE CONTACTOS_____

CANCELACION DE EVENTOS DE REUNION MASIVA:

REDUCCION DE CONTACTOS POR__12__

COMENZAR EL DIA _____

TERMINAR EL DIA_____.

DURACION PROMEDIO:

ETAPA LATENTE (DIA) 120 días (activación) TODAS LAS EDADES

ENFERMEDAD ASINTOMATICA Y MODERADA: NIÑOS: 30 días TRABAJANDO:
120

MAYOR: 30

ENFERMEDAD SEVERA (DIA) NIÑOS: 15 días TRABAJANDO: 30 días MAYOR:
20

Reconvalecencia: Trabajando: 20 días

SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

CASOS ASINTOMATICOS (%) 10

CASOS SEVEROS ENTRE ASINTOMATICOS (%) 15

FRACCION DE CASOS HOSPITALIZADOS EN CASOS GRAVES NO TRATADOS:

GRUPO DE BAJO RIESGO (%)__20_____

GRUPO DE ALTO RIESGO____40_____

LETALIDAD:

PORCENTAJE DE CASOS EXTREMADAMENTE GRAVES NO TRATADOS (%)

NIÑOS_____ TRABAJANDO _____MAYOR_____

$R_0 = 5$ (sin tratamiento)

$R_0=1$: Cepas sensible a ttoconvencional

$R_0=2$: cepaspre-resistentes a multiples drogas

$R_0=3$: CepasMDR

$R_0=4$: Cepaspost-MDR