



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A  
TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR  
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2015-2019**

**TESIS  
PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN  
EN MEDICINA INTERNA  
PRESENTADA POR  
GINO PATRÓN ORDÓÑEZ**

**ASESOR  
SIXTO ENRIQUE SÁNCHEZ CALDERÓN**

**LIMA - PERÚ  
2023**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**

**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A  
TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR  
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2015-2019**

**TESIS**

**PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA  
CON MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADO POR  
GINO PATRÓN ORDÓÑEZ**

**ASESOR  
DR. SIXTO ENRIQUE SÁNCHEZ CALDERÓN**

**LIMA, PERÚ  
2023**

## **JURADOS**

**Presidente:** Mauro Rivera Ramírez, doctor en gestión en salud.

**Miembro:** Johnny Francisco Casanova Saldarriaga, doctor en medicina.

**Miembro:** Alberto Alcibíades Salazar Granara, doctor en medicina.

## **DEDICATORIA**

A mi familia, por creer siempre en mí.

A Mari, por ser un impulso en mi vida para empezar nuevos retos y terminarlos.

A mis alumnos, por ser la razón de buscar siempre un motivo para seguir aprendiendo y ser mejor docente.

A mi viejo y querido Hospital Nacional Dos de Mayo, alma mater de la medicina peruana y cuna de la medicina interna.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi asesor, Sixto Enrique Sánchez Calderón, doctor en salud pública quién con mucha paciencia y dedicación hizo posible terminar este trabajo.

A mi amigo y colega Félix Llanos Tejada, médico neumólogo quién me brindó todas las facilidades para hacer realidad este proyecto.

A mis exalumnos, amigos y ahora colegas, Dante y Rafael, por el apoyo brindado en la finalización de este trabajo.

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	7
<b>III. METODOLOGÍA</b>	28
<b>IV. RESULTADOS</b>	35
<b>V. DISCUSIÓN</b>	41
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	45
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	46
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	47
<b>ANEXOS</b>	55
1. Ficha de recolección de datos	55

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo es identificar los factores asociados a la presentación de tuberculosis osteoarticular en pacientes mayores de 15 años atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2015 a 2019. Se realizó un estudio cuantitativo y retrospectivo de tipo analítico de casos y controles. Los casos correspondieron a pacientes con tuberculosis osteoarticular y los controles a pacientes con tuberculosis pulmonar con una relación de 1:2, identificándose a 74 casos y 148 controles. En los resultados, el 79.7 % de casos de tuberculosis osteoarticular fueron de sexo masculino con una edad promedio de presentación de 53.1 años, el tiempo de enfermedad promedio fue de 162.9 días, siendo la localización más frecuente la columna lumbar con 50 %, seguido de la región dorsal con 27 %. En los pacientes con diagnóstico etiológico (16.2 %), el 92.3 % fueron sensibles. El sexo masculino (ORa 2.14; 95 % CI: 1.01-4.54; p=0.047), la edad mayor o igual a 60 años (ORa 5.20; 95 % CI: 2.45-11.05; p=0.000) y la procedencia de regiones fuera de Lima metropolitana (ORa 6.00; 95 % IC: 2.36-15.26; p=0.000) fueron factores asociados a la presentación de tuberculosis osteoarticular. No se encontró asociación con el antecedente de tuberculosis, la infección por VIH, diabetes *mellitus* y enfermedad renal crónica.

**Palabras clave:** Tuberculosis, tuberculosis osteoarticular, *Mycobacterium tuberculosis* (DeCS)

## ABSTRACT

The objective of this work is to identify the factors associated with the presentation of osteoarticular tuberculosis in patients over 15 years of age treated at the Hospital Nacional Dos de Mayo between the years 2015 and 2019. A quantitative and retrospective study of analytical type of cases and controls. The cases corresponded to patients with osteoarticular tuberculosis and the controls to patients with pulmonary tuberculosis with a ratio of 1:2, identifying 74 cases and 148 controls. In the results, 79.7% of the cases of osteoarticular tuberculosis were male with an average age of presentation of 53.1 years, the average disease time was 162.9 days, the most frequent location being the lumbar spine with 50%, followed by the dorsal region with 27%. In patients with an etiological diagnosis (16.2%), 92.3% were sensitive. Male sex (ORa 2.14; 95% CI: 1.01-4.54;  $p=0.047$ ), age greater than or equal to 60 years (ORa 5.20; 95% CI: 2.45-11.05;  $p=0.000$ ) and origin from regions outside from metropolitan Lima (ORa 6.00; 95% CI: 2.36-15.26;  $p=0.000$ ) were factors associated with the presentation of osteoarticular tuberculosis. No association was found with a history of tuberculosis, HIV infection, diabetes mellitus, and chronic kidney disease.

**Keywords:** Tuberculosis, Osteoarticular tuberculosis, Bone tuberculosis, Joint tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis* (MeSH)

NOMBRE DEL TRABAJO

**FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR**

AUTOR

**GINO PATRÓN ORDÓÑEZ**

RECuento de palabras

**16787 Words**

RECuento de caracteres

**90126 Characters**

RECuento de páginas

**62 Pages**

Tamaño del archivo

**307.8KB**

Fecha de entrega

**Jun 14, 2023 8:32 AM GMT-5**

Fecha del informe

**Jun 14, 2023 8:33 AM GMT-5**

● **8% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 8% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Descripción de la situación problemática

La tuberculosis (TB) es una prioridad de salud global, debido a su fácil transmisión, siendo su principal compromiso pulmonar, aunque también pueden darse casos extrapulmonares los cuales varían en severidad.

Aproximadamente, el 25 % de los habitantes en el mundo están infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* y con riesgo de desarrollar una forma activa de la enfermedad, encontrándose una frecuencia estimada de 10 millones de nuevos casos por año antes de la pandemia por la COVID-19. Alrededor del 8 % de ellos, están infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo en los territorios de Asia y África, zonas donde se concentran los dos tercios de los casos a nivel mundial de esta coinfección(1).

La TB se encuentra dentro de las diez causas de fallecimiento en el mundo y es reconocida como la causa más frecuente de deceso por un solo microorganismo, habiéndose producido solo en 2019, 1,4 millones de muertes debidas a esta enfermedad. A pesar de estos datos, la incidencia y la mortalidad se encuentran en descenso, habiéndose observado en 2019 una disminución de 9 y 14 % respectivamente en relación a lo observado en 2015(1).

Otro problema es el aumento de los casos de TB resistente, teniendo un estimado mundial en 2019 de medio millón de habitantes con tuberculosis multidrogo-resistente (TB MDR), esto se suma al impacto de la infección por VIH que se sabe aumenta la probabilidad de resistencia(1).

Del total de casos en el mundo, un 15 % corresponden a TB extrapulmonar, aunque este porcentaje puede aumentar según la región observada, habiéndose reportado de 33 % en Colombia, 28 % en España y 21.1 % en Dinamarca. La localización pleural, linfática, meníngea y osteoarticular son las más comunes con porcentajes variables, observándose como factores asociados a su presentación a la edad, el sexo masculino, la infección por VIH entre otros(1),(2),(3),(4).

De los casos de TB extrapulmonares, la osteoarticular puede producir discapacidad neurológica y musculoesquelética con indicación quirúrgica(5),(6),(7); se ha reportado que en los pacientes que padecen este tipo de TB, existe un porcentaje variable de comorbilidades tales como diabetes e infección por VIH,. Hasta el 28 % de los casos, son drogorresistentes, por lo que es importante un diagnóstico y tratamiento precoces(8),(9),(10),(11).

Diversos estudios han encontrado condiciones que podrían estar asociadas a la presentación de TB extrapulmonar y específicamente osteoarticular, muchos son descriptivos y los resultados varían en frecuencia, identificándose los siguientes factores:

- El sexo masculino: Estudios descriptivos en pacientes con TB osteoarticular han encontrado que más del 60 % de población de estudio corresponde al sexo masculino(8),(12), igualmente en estudios analíticos de TB extrapulmonar se ha identificado al sexo masculino como un factor de riesgo con medidas de asociación que llegan a OR: 1.34, 95 % CI: 1.16-1.55;  $p=0.007$ (13) y ORa 2.71, 95 % CI: 1.72-4.28;  $p<0.001$ (14).
- El grupo etario: Los resultados de estudios descriptivos son variables, encontrándose edades de presentación promedio en casos de TB extrapulmonar y osteoarticular que llegan a los 51 y 61 años respectivamente(8),(15), mientras que otros reportes mencionan edades promedio de 37 y 27 años(9,12). Sin embargo, hay que tener en cuenta la tendencia del aumento progresivo de la población adulta mayor en la pirámide poblacional, siendo importante el estudio de los efectos de la edad en la presentación clínica de la TB(16), donde formas como la osteoarticular pueden ser de difícil diagnóstico por su presentación atípica(17,18).
- El antecedente de haber padecido de TB: Un estudio analítico lo identificó como un factor asociado a la presentación de TB extrapulmonar, mostrando un OR: 9.05, 95 % CI: 6.88-11.9;  $p=0.005$ (13).
- La infección por VIH: A pesar de ser un conocido estado de inmunosupresión que puede condicionar la aparición de infecciones oportunistas, los resultados de los estudios que lo intentaron asociar a la presentación de TB extrapulmonar y osteoarticular son variables, encontrándose trabajos analíticos con medidas de asociación de ORa 1.605, 95 % CI: 1.455-

- 1.770(19) y ORa 2.29, 95 % CI: 1.45-3.62;  $p < 0.001$ (14); otros, sin embargo, encontraron frecuencias menores a 5 % e incluso ningún caso(12,20).
- Padecer de diabetes *mellitus*: Igualmente con datos variables, describiéndose frecuencias de más de 37 % en casos de TB osteoarticular(10,21), sin embargo, investigaciones analíticas no demostraron asociación(19,22). Hay que recordar que en el Perú, se describe una prevalencia de 7 % a nivel nacional y de 5.9 % en personas con TB, este porcentaje llega hasta 12.1 % en regiones como Loreto(23).
  - El antecedente de enfermedad renal crónica: Si bien se han identificado frecuencias poco mayores a 5 % de enfermedad renal crónica en estudios descriptivos de TB osteoarticular(8) e incluso no se ha demostrado asociación(22), existen también reportes que los pacientes con TB pulmonar y enfermedad renal crónica pueden desarrollar formas extrapulmonares hasta en 60-80 % de los casos(24), incluso metaanálisis publicados encontraron una mayor incidencia de TB extrapulmonar (2227/100.000) comparado con la TB pulmonar (1786/100.000) en pacientes con enfermedad renal crónica(25).

Como puede observarse, los datos sobre los factores asociados a TB osteoarticular y extrapulmonar son variables y probablemente se deban a las características únicas de cada población de estudio.

En el Perú, la TB representa la décima quinta causa de muerte, habiéndose presentado una incidencia y prevalencia al 2015 de 87,6 y 99,5 por 100 mil habitantes, estando un 59 % de los casos, en Lima metropolitana y la región Callao. Si bien la incidencia es mucho menor que en años anteriores aún sigue siendo elevada y afecta sobre todo a las zonas más pobres del país, ya que los llamados determinantes sociales de la salud influyen claramente en su presentación(23).

Es preocupante también que el Perú, sea el único país en Sudamérica que se encuentra dentro de los 30 con la mayor casuística de TB MDR en el mundo, mostrándose un ascenso de la incidencia de estos casos desde 2015 hasta 2019 con un promedio anual de 7 % de casos nuevos de TB MDR(1).

La TB extrapulmonar, en el Perú, ha sido poco estudiada, son escasos los estudios descriptivos o analíticos de formas extrapulmonares específicas, sobre

todo de aquellas que dejan secuelas importantes como la del sistema nervioso central y osteoarticular(26); la información, en este último caso, sobre sus características clínicas y factores que se asocian a su presentación en nuestro país son nula.

Por lo expuesto, y al ser la tuberculosis una enfermedad prevalente en el Perú, con formas extrapulmonares como la osteoarticular que pueden traer secuelas importantes a los afectados, se necesita generar información actual sobre el estado de la enfermedad, buscando factores asociados a su desarrollo para así poder implementar o mejorar estrategias de prevención, así como hacer predicción de estas formas para, finalmente, hacer un diagnóstico y tratamiento precoces.

## **1.2 Problema de investigación**

¿Cuáles son los factores asociados a TB osteoarticular en pacientes registrados en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT) del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) del 2015 al 2019?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Identificar los factores asociados a TB osteoarticular en pacientes registrados en la ESNPCT del HNDM del 2015 al 2019.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Definir las características sociales, demográficas y clínicas de los casos de tuberculosis osteoarticular.

Establecer si el sexo masculino es un factor asociado a tuberculosis osteoarticular.

Identificar si la edad  $\geq 60$  años es un factor asociado a tuberculosis osteoarticular.

Determinar si el antecedente de tuberculosis es un factor asociado a tuberculosis osteoarticular.

Establecer si la presencia de infección por VIH, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica, son factores asociados a tuberculosis osteoarticular.

## **1.4 Justificación de la investigación**

### **1.4.1 Importancia de la investigación**

La TB es una enfermedad de importancia mundial, con elevada incidencia y prevalencia en el Perú, ocupa los primeros lugares en América Latina, no solo en frecuencia de la enfermedad, sino también en casos de fármaco resistencia.

De las formas extrapulmonares de TB, la osteoarticular es una de las que mayores secuelas produce al paciente que la padece, pudiendo ser invalidante en algunos casos, por lo que es necesario ahondar en el conocimiento de esta enfermedad, estudiando los factores asociados a su presentación para contribuir a su diagnóstico precoz y así dar un manejo oportuno a los pacientes, en nuestro país los estudios descriptivos y analíticos de esta y otras formas de TB extrapulmonar son casi nulos.

En el Perú, el 59 % de los casos de TB están en Lima metropolitana y la región Callao, Lima Este y Lima Ciudad son las zonas con la mayoría de casos(23). El Hospital Nacional Dos de Mayo se encuentra ubicado en Lima Ciudad y recibe a gran cantidad de pacientes con esta patología justamente de las zonas de mayor prevalencia en el Perú, por lo que los ubicados en esta región constituyen una población representativa si es que se quieren estudiar aspectos de esta enfermedad en todas sus formas de presentación.

### **1.4.2 Viabilidad de la investigación**

Esta investigación fue viable debido a que se contó con los requerimientos necesarios, fue autofinanciada y se tuvo el tiempo suficiente y materiales para realizarla.

Se contó con el visto bueno del HNDM y de su comité de ética para acceder a las fichas de registro de la ESNPCT y al archivo de historias clínicas de donde se sacaron los datos, lo que facilitó realizar el estudio.

Así mismo, se contó con el apoyo informático y estadístico necesarios para el procesamiento y análisis de la información.

### **1.5 Limitaciones del estudio**

Al recurrir a las fichas de registro de la ESNPCT del hospital y a las historias clínicas del archivo, los datos recogidos dependieron de que estas hayan sido adecuadamente llenadas, no se encontraron algunos registros.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

Se presentan los siguientes antecedentes:

Chahboune M publicó, en 2022, un estudio analítico retrospectivo cuyo objetivo fue analizar el perfil epidemiológico y clínico de la tuberculosis en Settat, Marruecos. De 1270 casos estudiados, el 56.22 % correspondió a TB pulmonar mientras que el 43.78 %, a extrapulmonar, la localización extrapulmonar más frecuente fue la ganglionar 18.03 %, seguido de la pleural 16.54 % y peritoneal 2.99 %. De los factores asociados a TB extrapulmonar, se identificó al sexo masculino en 67.46 % de casos de TB pulmonar y 32.54% de TB extrapulmonar ( $p < 0.001$ )(27).

Li L publicó, en 2022, un estudio retrospectivo sobre los características demográficas y clínicas de casos de TB extrapulmonar atendidos en un hospital de China. Se encontró que de un total de 30 893 de la población estudiada el 67.25 % tenían TB pulmonar y el 32.75 %, extrapulmonar, las más frecuentes son las TB pleural 49.44 %, esquelética 27.20 % y linfática 8.55 %. De acuerdo con el sexo, el 66.26 % de casos de TB pulmonar fueron varones, similar al 69.14 % de extrapulmonar. La edad mayor o igual a 65 años se presentó en un 69.64 % de casos de TB pulmonar comparado con un 30.36 % de extrapulmonar, se encontró que los menores de 25 tenían más posibilidad de desarrollar TB extrapulmonar con respecto a los mayores de 65 (ORa 1.372, 95 % CI: 1.226-1.535). Según la procedencia, los pacientes del área rural tenían más posibilidad de desarrollar TB extrapulmonar que los que proceden del área urbana (ORa 1.071, 95 % CI: 1.010-1.136). De las comorbilidades la infección por VIH, fue un factor asociado al desarrollo de TB extrapulmonar (ORa 1.605, 95 % CI 1.455-1.770), mientras que la presencia de diabetes no mostró asociación (ORa 0.789, 95 % CI 0.721-0.862)(19).

Alemu A realizó, en 2022, una revisión sistemática y metaanálisis donde incluyó a 104 estudios con un tamaño de muestra de 1 548 774 pacientes, con el objetivo de estimar la incidencia global de TB en pacientes con ERC. Identificó una alta

incidencia de TB en pacientes con enfermedad renal crónica, siendo la TB extrapulmonar (2 227/100 000) más común que la pulmonar (1786/100 000)(25).

Ozdemir M informó, en 2021, sobre su estudio retrospectivo realizado en Turquía evaluando las características clínicas y demográficos de pacientes con TB musculoesquelética, se estudiaron a 31 de los cuales 45.2 % fueron de sexo masculino y 54.8 % de femenino, la edad promedio fue de  $44.2 \pm 16.7$  años, el 90.3 % correspondió al grupo etario de 18 a 64, mientras que el 19.4 % tenían TB pulmonar concomitante. En cuanto a la localización, la más frecuente fue vertebral con 74.2 % (38.7 % lumbar, 32.3 % torácico), seguido de mano y músculo psoas, ambos con 6.5 %, mientras que el síntoma más frecuente fue lumbalgia con 70.9 %. El 6.5 % eran casos de recurrencia y el 83.8 % completó el tratamiento(28).

Hegazy W divulgó en 2021, un estudio retrospectivo en Omán que evaluaba las características demográficas y clínicas en 115 pacientes con TB osteoarticular. El 57.4 % de los pacientes fueron de sexo masculino. El 30 % tenían coexistencia de TB en otro órgano incluido pulmón. La localización más frecuente fue la vertebral con 66 %, seguido de miembro inferior con 13 % y miembro superior con 8.7 %. La baciloscopia fue positiva en 56 % de los casos; fue necesario el uso de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para confirmar el resto. Se observó un 12.4 % de recaídas luego del tratamiento(29).

Liu Y publicó en 2020, un estudio retrospectivo realizado en China sobre las características clínicas y demográficas de la TB extrapulmonar, se estudiaron a 5624 pacientes con cultivo positivo para TB obtenido de cualquier tejido o líquido corporal. Se encontró que el 10.99 % correspondió a casos extrapulmonares y el 12.96 % padecían concomitantemente TB pulmonar y extrapulmonar. Dentro de los casos de TB extrapulmonar, el 63.27 % fue de localización pleural, 13.75 % osteoarticular y 8.9 % linfática, principalmente. El sexo masculino fue el predominante con 75.73 %, la edad promedio de presentación fue de 30 años. Aplicó análisis multivariado mediante regresión logística, encontró como factores asociados a TB extrapulmonar al sexo masculino (OR: 1.34, 95 % CI: 1.16-1.55;  $p=0.007$ ) y antecedentes de TB (OR: 9.05, 95 % CI: 6.88-11.9;  $p=0.005$ ), además una menor asociación con una edad entre 15 a 29 años (OR: 0.74, 95 % CI: 0.70-

0.79;  $p=0.008$ ) y una procedencia de zona urbana (OR: 0.12, 95 % CI: 0.10-0.15;  $p=0.002$ ), mientras que no se encontró asociación con infección por VIH ( $p=0.709$ ). En cuanto a los casos de TB osteoarticular el 21.8 % presentaba un foco adicional de TB activa, la relación varón: mujer fue 1.28:1 y la edad media 34 años; según el compromiso el 79.89 % fue vertebral (37.43 % torácico, 35.75 % lumbar), 14.53 % articular y 5.58 % de otras localizaciones. Los síntomas más comunes fueron dolor en el 76.47 % y limitación funcional en el 48.24 % de los pacientes. El 95.29 % fue sometido a cirugía o procedimientos invasivos y el 9.41 % quedó con alguna limitación funcional(13).

Zhang J efectuó, en 2020, un estudio retrospectivo caso-control en China con el objetivo de conocer las características clínicas, factores de riesgo y desenlaces en pacientes con TB vertebral en hemodiálisis. Se estudiaron a 12 pacientes con TB vertebral seleccionando a 120 controles. Se encontró que el tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico fue en promedio de 45.4 días. En cuanto a los factores asociados el grupo de los casos presentó un menor nivel de albúmina ( $p=0.03$ ) y hemoglobina ( $p=0.01$ ) al compararlo con el grupo control, por el contrario, no se encontró asociación de diabetes, enfermedad cardíaca y terapia inmunosupresora. La cura fue alcanzada por un 91.7 % de pacientes mientras que el 33.3% requirió intervención neuroquirúrgica(30).

Hajiaheman Y ejecutó, en 2020, un estudio retrospectivo en China, para evaluar la droga resistencia en 69 pacientes diagnosticados con TB osteoarticular utilizándose el sistema BACTEC MGIT 960 para micobacterias. El 34.78 % de las muestras (secreción de absceso o tejido) fueron positivos dentro de las 4 semanas, subiendo este porcentaje a 57.97% cuando el tiempo se amplió a 8 semanas ( $p<0.05$ ). De los cultivos que salieron positivos un 60% fueron identificados como *M. tuberculosis*; 25 %, *M. bovis* y 15 %, micobacterias no tuberculosas, mientras que el porcentaje de resistencia a algunas de las drogas fue de 37.5 %(31).

Wu X realizó, en 2020, un estudio retrospectivo realizado en China sobre las características clínicas de 17 pacientes en terapia de reemplazo renal con TB osteoarticular. Se encontró en cuanto a la forma de presentación que el 82.3 % correspondió a TB vertebral (41.2 % lumbar), 11.7 % a TB de rodilla y 5.9 % a

TB de cadera. El 58.9 % fueron de sexo masculino, con edad media de 61.3 años. En cuanto a la clínica el 100% presento dolor, 58.9 % fiebre y 47.9 % limitación funcional. La demora en el diagnóstico fue punto de estudio encontrándose una media de 30.3 días desde el inicio de los síntomas. En el laboratorio, la mayoría padecían de anemia, hipoalbuminemia y bajos recuentos de linfocitos CD4+. Finalmente, 76.4 % alcanzó la cura, el 17.6 % quedaron con secuelas y el 5.9 % falleció(15).

Wang P publicó, en 2020, un estudio retrospectivo realizado en China sobre las características epidemiológicas de 597 pacientes con diagnóstico de TB vertebral. Se usó un estándar de referencia compuesto categorizando e incluyendo a los pacientes en casos confirmados, probables y posibles de TB vertebral. Se encontró que el 52.43 % fueron de sexo masculino y la edad media fue de 43 años. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue 17 meses. Al diagnóstico 30.65 % presentaban concomitantemente TB pulmonar y 6.37 % otro tipo de TB extrapulmonar, principalmente renal y meníngea. En ninguno de los casos se encontró infección por VIH. Dentro de la clínica presentada el 89.45 % presentó dolor de espalda, 30.82 % diaforesis, 27.84 % debilidad motora, 24.96 % entumecimiento, 23.12 % baja de peso y 22.28 % alza térmica. 29.82% presentaban algún tipo de déficit neurológico. Los estudios de imágenes localizaron el compromiso en 47.30 % a nivel lumbar. En el laboratorio en 49.75 % se encontró anemia y en 10.72 % hipoproteïnemia. El 80.9 % requirió tratamiento quirúrgico(32).

Agashe V divulgó, en 2020, un estudio prospectivo realizado en la India. Se evaluaron a 89 pacientes con TB osteoarticular en tratamiento anti-tuberculoso por al menos 3 meses y que no presentaban respuesta clínica. El 45.18% fueron de sexo masculino y 43.82% fueron de sexo femenino, la edad promedio fue de 24.85 años. Luego de toma de biopsia para cultivo, se encontró que el 91.7% era resistente al menos a un fármaco, 66.7% era MDR y solo 8.3% eran sensibles, en este último grupo se concluyó que la causa de no respuesta al tratamiento era secuestro óseo, lo cual se solucionó quirúrgicamente. No se encontró a ningún paciente con infección por VIH(20).

Fan J publicó en 2020, un estudio retrospectivo realizado en China, el cual evaluó las características epidemiológicas y los factores de riesgo asociados a fármaco resistencia de pacientes con TB esquelética. Se incluyeron a 2979 pacientes de los cuales 55% era de sexo masculino y 45% femenino. La distribución de casos por grupo etario fue de 33.4% para 18-39 años, 32.7% para 40-59 años y 26.8% para  $\geq 60$  años. Un 98.5% no tenían antecedentes de TB, pero un 23.7% presentó TB pulmonar concomitante. En cuanto al compromiso 64.4% era vertebral (51.7% lumbar, 40.6% torácico), 32.1% articular y 3.5% mixto, de los que tenían compromiso articular el 21.5% correspondió a rodilla, 17.9% cadera y 10.3% codo. Solo 16% tenían cultivos positivos. La prevalencia de resistencia fue de 12.5% para TB MDR y de 17.6% para TBC XDR. Durante el análisis bivariado y multivariado usando regresión logística se encontró que en la comparación de grupos etarios los pacientes menores de 18 años tenían menos compromiso vertebral que los mayores de 59 años (OR, 0.29; 95% CI: 0.21-0.41;  $p < 0.001$ ). Así mismo, los pacientes menores de 18 años tuvieron más riesgo de TB MDR que los mayores de 59 años (OR: 20.778, 95% CI: 4.49-96.149;  $p < 0.001$ ), mientras que la prevalencia de TB MDR fue mayor en mujeres (OR: 0.50, 95% CI: 0.27-0.94;  $p = 0.031$ )(33).

McGuire E informó en 2020, un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido, en el que se compararon los casos de TB osteoarticular extraespinal con el resto casos de TB, incluyéndose a 6146 pacientes de los cuales un 2.4% tenían TB osteoarticular extraespinal. No se encontró diferencias entre la edad promedio de presentación de TB entre los 2 grupos (31 y 32 años,  $p = 0.57$ ). En cuanto al sexo de presentación si se encontraron diferencias siendo la TB osteoarticular extraespinal más frecuente en varones con 70.6% comparado con el 59.5% del grupo control ( $p = 0.007$ ). Según la procedencia la TB osteoarticular extraespinal fue más frecuente en aquellos procedentes de Bangladesh y Pakistán mientras que fue menos frecuente en africanos de raza negra ( $p < 0.001$ ). Con las comorbilidades se encontró que 7.6% tenían antecedentes de TB, 4.3% eran inmunosuprimidos no VIH, 13.9% tenían TB pulmonar concomitante y 33.3 % tenían TB extrapulmonar en otra localización. No se encontró ningún caso de infección por VIH. Según la localización la más común fue rodilla con 23.7 % seguido de codo 19.4 %, tobillo 12.9 % y cadera 10.8%, mientras que se encontró

un 4.3% de infecciones protésicas. En cuanto a los síntomas los más frecuentes fueron dolor 93.5 %, aumento de volumen 73.1 %, rigidez articular 64.5 % y pérdida de peso 37.6 %. Así mismo, 12.9 % referían trauma articular previo y 12.9 % presentaban fistulas al diagnóstico. La demora diagnóstica promedio previa y durante la atención médica fue de 16 y 6 semanas respectivamente. En 80 % pacientes se solicitó cultivo para micobacterias siendo positivo en 76 %, de estos 92.9 % fueron pansensibles y 6.9 % monoresistentes; 6.5 % presentó una reacción adversa a drogas. Por último 7.6% requirió cirugía articular(34).

Guillouzoic A publicó en 2020, un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de 17 años realizado en Francia, en pacientes con TB osteoarticular. Se estudiaron 115 pacientes de los cuales 59.5 % tenía TB vertebral (49.3 % lumbar, 31.9 % torácica, 10.1 % toracolumbar) y 40.5 % TB extravertebral (21.3 % cadera, 19.1 % rodilla, 12.8 % hombro). La TB vertebral fue más frecuente en pacientes no nativos ( $p=0.031$ ). El tiempo promedio de demora en el tratamiento fue de 6 meses en TB extravertebral y 4 meses en TB vertebral ( $p=0.017$ ). En cuanto a las comorbilidades, la inmunosupresión no relacionada a VIH se presentó con mayor frecuencia en los afectados con TB extravertebral (21.4 %) que los de TB vertebral (6.2 %) ( $p=0.018$ ), así como la coexistencia de otros focos de TB extrapulmonar ( $p=0.016$ ). En 93.9 % de los casos se reportaron anomalías en los estudios de imágenes (resonancia magnética o tomografía). En más de 80 % de los casos el diagnóstico fue hecho con examen directo y cultivo, en el resto fue necesario el uso de pruebas moleculares. El promedio de tratamiento fue de 12 meses, teniendo una evolución favorable un 91.9 % de los casos(35).

Upadhyay M presentó en 2020, un estudio observacional sobre patrones de resistencia en 252 pacientes con TB vertebral en India, diagnosticados mediante el uso de Xpert MTB/RIF. El sexo predominante fue el masculino con 59.1 %. La localización más frecuente fue la torácica con 55.1 % seguido de la lumbosacra con 34.5%. Todas las muestras de tejido o pus de los pacientes fueron sometidos al análisis de sensibilidad mediante el sistema BACTEC MGIT-960, encontrándose un 43.6 % de casos de TB MDR y 9.5 % de otro tipo de resistencia. Los fármacos con mayor resistencia fueron isoniacida con 91%,

rifampicina con 85 %, estreptomina con 61.9 %, etambutol con 47.2 % y pirazinamida con 44.4 %(36).

Bhosale S presentó en 2020, un estudio retrospectivo observacional realizado en la India en 275 pacientes con diagnóstico de TB vertebral para evaluar patrones de resistencia. De los 275 pacientes en 150 se pudo demostrar el crecimiento de la micobacteria mediante BACTEC MGIT-960 y fueron los únicos incluidos en el estudio, de este grupo un 56% era de sexo masculino, un 44% se encontraba en la tercera década de vida mientras solo un 7.3 % era mayor de 65 años. El perfil de sensibilidad encontró un 28.6 % de droga resistencia, en cuanto a los patrones de resistencia se encontró TB MDR en 16.27 % de los casos y TB XDR en 9.3 %. En cuanto a la resistencia individual un 21.34 % presentaba resistencia a isoniazida, 13.34% a rifampicina, 11.34 % a etambutol y 8.67 % a pirazinamida(11).

Eddabra R divulgó en 2020, un estudio retrospectivo realizado en Marruecos para conocer el perfil epidemiológico de los pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar. Se estudiaron 211 casos de los cuales 63.5 % correspondieron a TB pulmonar y 36.5 % a TB extrapulmonar. Las localizaciones de TB extrapulmonar más frecuente fueron linfáticas 32.47 %, pleural 16.88 % y espinal 15.58 %. De las características asociadas el sexo masculino se encontró en 70.90 % de casos de TB pulmonar comparado con el 39% de casos de TB extrapulmonar (ORa: 0.29, 95 % CI: 0.098-0.54;  $p < 0.0001$ ), la infección por HIV se encontró en 5.2 % de casos de TB pulmonar comparado con el 2.6 % de casos de TB extrapulmonar (ORa: 0.23, 95 % CI: 0.03-1.63;  $p = 0.034$ ), no identificándose asociación con diabetes, enfermedad renal crónica e historia previa de tuberculosis(22).

Banta J realizó en el 2022, un estudio transversal analítico realizado en Estados Unidos comparando las hospitalizaciones de casos de tuberculosis pulmonar vs. extrapulmonar. Se encontró que un 75.5 % correspondió a casos de TB pulmonar, 22.3 % a extrapulmonar y 2.2 % a casos concurrentes. La TB extrapulmonar más frecuente fue la osteoarticular 21.4 %, seguido de miliar 19.3 % y del sistema nervioso central 16.7 %. De acuerdo con el sexo el 61.3 % de los casos de TB pulmonar fueron varones comparado con el 56.9 % de TB

extrapulmonar. Le edad mayor o igual a 65 años estuvo presente en el 36.4 % de casos de TB pulmonar y en 28.8 % de TB extrapulmonar. De las comorbilidades la infección por VIH se encontró en 10.7 % de casos de TB pulmonar comparado con el 15.3% de casos de TB extrapulmonar(37).

Pang Y efectuó en 2020, un estudio retrospectivo sobre casos de TB extrapulmonar admitidos en un hospital en China. Se encontró que, de 19 279 pacientes hospitalizados con TB, 66.6 % tenían TB pulmonar y 33.4 % tenían TB extrapulmonar, siendo las formas extrapulmonares más frecuentes la esquelética 41.1 % y la pleural 26 %. En cuanto a las características demográficas 70.1 % de casos de TB pulmonar fueron de sexo masculino comparado con el 29.9 % de casos de TB extrapulmonar. La edad mayor o igual a 65 años estuvo presente en el 76.5 % de casos de TB pulmonar y en el 23.5 % de casos de TB extrapulmonar. Así mismo el antecedente de tratamiento de TB se presentó en el 85.6 % de casos de TB pulmonar comparado con el 14.4% de casos de TB extrapulmonar (ORa 0.24, 95 % CI 0.20-0.27;  $p < 0.001$ ). De las comorbilidades la diabetes mellitus estuvo presente en el 80.9 % de casos de TB pulmonar y en 19.1 % de casos de TB extrapulmonar (ORa 0.54, 95 % CI 0.41-0.70;  $p < 0.001$ ). En cuanto al método diagnóstico el 88.9% de cultivos fue positivo en TB pulmonar mientras que en TB extrapulmonar solamente el 11.1 % (ORa 0.16, 95 % CI 0.15-0.18;  $p < 0.001$ ). Los casos tanto de MDR y XDR se encontraron en 10.8% de TB extrapulmonares(38).

Ben Ayed H publicó en 2019, un estudio retrospectivo realizado en Túnez, en 2771 pacientes con diagnóstico de tuberculosis con el objetivo de conocer sus características demográficas y clínicas. De la población estudiada el 67.7 % de casos de TB pulmonar fueron de sexo masculino, comparado con el 45.4 % de casos de TB extrapulmonar ( $p < 0.001$ ). En cuanto a la edad de presentación 20.5 % de casos de TB pulmonar tenían 60 años o más, comparado con el 18.5% de casos de TB extrapulmonar(39).

Vaishnav B ejecutó en 2019, un estudio retrospectivo observacional en la India en 100 pacientes con TB vertebral con el objetivo de evaluar sus características clínicas y demográficas. Se encontró que la frecuencia fue mayor entre los 30 y 40 años con 45 %, siendo el 64 % varones, el 72 % tenían un bajo nivel

socioeconómico y el 34 % reportaban antecedentes de TB pulmonar. El promedio de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la evaluación en el hospital fue de  $154 \pm 15$  días. El sitio más afectado fue la columna dorsal en 36 % de los casos, mientras que el déficit neurológico más común fue la paraplejía en el 92 % (40).

Yang S realizó en 2019, un estudio multicéntrico retrospectivo en China en 3137 pacientes con TB vertebral de los cuales un 8.67 % eran TB MDR. El segmento de la columna más afectado fue el toracolumbar con 35.66% siendo el síntoma más frecuente el dolor local con 98.35 %. Dentro de los factores de riesgo para TB MDR, identificados mediante regresión logística, se encontró la procedencia de zona rural (OR: 1.79, 95% CI: 1.33-2.42;  $p < 0.01$ ), la edad mayor de 50 años (OR 1.92, 95 % CI: 1.24-2.98;  $p < 0.01$ ) y el alto grado de educación (OR 2.22, 95 % CI: 1.60-3.07,  $p < 0.01$ ), sin embargo, el sexo femenino se asoció con un menor riesgo de desarrollar TB vertebral MDR (OR 0.48, 95 % CI: 0.37-0.62;  $p = 0.00$ ). En el laboratorio se encontró que los pacientes con TB MDR tuvieron mayores niveles de velocidad de sedimentación globular que los pacientes con TB pulmonar (OR 6.59, 95 % CI: 4.90-8.86,  $p < 0.01$ ). Dentro del perfil de sensibilidad se encontró que la droga con mayor resistencia fue la isoniacida con 68.75 % seguido del levofloxacino con 29.04 % (41).

Broderick C publicó en 2018 un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido sobre las características clínico-epidemiológicas y demora en el diagnóstico de tuberculosis osteoarticular. Se incluyeron a 31 pacientes con cultivos positivos para TB, de los cuales 68 % eran de sexo masculino, con una edad media de 37 años. En cuanto al tipo de compromiso el 32 % fue articular, 26 % vertebral, 19 % de huesos largos y el 26 % multifocal. En cuanto a los síntomas principales el 94 % presentó dolor y el 96 % aumento de volumen de la zona afectada, 56 % pérdida de peso, 21 % fiebre y 14 % diaforesis nocturna. Todos los casos estudiados fueron sensibles al tratamiento y no se reportó ningún paciente con infección por VIH. En el 84 % de los casos los estudios de imágenes reportaron como posibilidad TB aún sin contar con el resultado del cultivo. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento fue de 9 meses, encontrándose que un 37 % esperó un año a más. Se encontró que en aquellos en los que se usaron pruebas rápidas (Xpert MTB/RIF®) para el diagnóstico se

redujo significativamente el tiempo de inicio de tratamiento (8 vs. 36 días,  $p=0.016$ )(12).

Qian Y divulgó en 2018, un estudio retrospectivo realizado en Shanghai, China, sobre las características clínicas, demográficas y de tratamiento de 115 pacientes con TB osteoarticular, comparando la población nativa (de Shanghai) y migrante (de otras provincias de China). La localización más frecuente fue vertebral con 62.22 %, seguido de rodilla 9.57 %. Se encontró que los pacientes nativos a comparación de los migrantes eran de mayor edad (55.89 vs 46.84,  $p=0.003$ ) y padecían mayores comorbilidades como hipertensión (40.74 % vs. 16.39 %,  $p=0.004$ ), diabetes *mellitus* (38.89% vs. 13.11 %,  $p=0.001$ ) y cáncer (31.48% vs. 14.75 %,  $p=0.032$ ). Los pacientes migrantes tuvieron un mayor tiempo de demora en acudir a buscar servicios de salud ( $p=0.007$ ), además mostraron una mayor cantidad de lesiones osteolíticas que los pacientes nativos ( $p=0.031$ ). En cuenta a la tasa de curación se evidencio que los pacientes nativos tuvieron un mejor desenlace (88.24 % vs 75.93 %,  $p=0.009$ )(21).

Held M publicó en 2017, un estudio retrospectivo realizado en Sudáfrica, en el cual se evaluaron las características epidemiológicas de 125 pacientes con diagnóstico confirmado de TB musculoesquelética. Se encontró que la edad media de presentación fue 27 años con picos a los 5, 25 y 65 años. La localización más frecuente fue vertebral con 78%, seguido de rodilla 7 %, cadera 5 % y codo 4 %. Un 23 % padecía infección por VIH la cual no influenciaba en la localización de la enfermedad. En cuanto al perfil de sensibilidad se encontró 4 % de TB MDR(9).

Shetty A efectuó en 2017, un estudio retrospectivo realizado en la India, en 66 pacientes mayores de 60 años con espondilodiscitis tuberculosa, con el objetivo de identificar las formas de presentación, factores asociados a malos resultados y diferencias en el manejo en la población adulta mayor. Se encontró que la edad media fue de 67.9 años, 85 % de los pacientes tenían alguna comorbilidad (42.4 % hipoalbuminemia, 37.8 % diabetes, 36.4 % anemia, 30.3 % hipertensión), no se encontraron pacientes con infección por VIH. El segmento más comprometido fue el lumbar con 45.5 %, seguido del torácico con 41 %. El promedio de tiempo de enfermedad fue de 132 días. En cuenta a las complicaciones 32 % tenían

algún déficit neurológico y 8 % fallecieron durante el tratamiento. Para el diagnóstico en 71 % se hizo mediante la identificación de granulomas en la biopsia de hueso, mientras que el resto fue diagnosticado ya sea por cuadro clínico-radiológico, cultivo o pruebas de reacción en cadena de la polimerasa. El 92 % llegaron a curarse sin presentar recurrencias. No se identificaron casos de drogo resistencia. No se encontraron diferencias significativas entre sexos en cuanto a la severidad y extensión de la enfermedad ni en cuanto a resultados y complicaciones durante el tratamiento(10).

De la Garza R. publicó en 2017, un estudio retrospectivo sobre TB vertebral en 2789 pacientes en Estados Unidos. Se encontró que la edad media de presentación de la TB vertebral fue de 51 años, el 24.4 % fueron mayores de 65 años, siendo el 61 % fueron de sexo masculino. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión con 28.6 %, diabetes con 11.6 %, enfermedad pulmonar crónica con 7.7 %, falla renal con 5.6 %, y enfermedad hepática con 4.9 %. La infección por VIH solo fue encontrada en 4 % de los casos. La estancia hospitalaria promedio fue de 10 días y la mortalidad de 1.9 % la cual subió a 3.2 % en el 20 % de pacientes que requirió intervención quirúrgica(8).

Yone E efectuó en 2013, un estudio transversal analítico realizado en Camerún para conocer los determinantes epidemiológicos de la TB extrapulmonar. De los 984 casos estudiados el 63.9% correspondió a TB pulmonar y el 36.1 % tenía compromiso extrapulmonar siendo las localizaciones más frecuentes la pleural 63.2 %, ganglionar 36.8 % y peritoneal 10.5 %. De las características demográficas el sexo masculino estuvo presente en el 64.5 % de casos de TB extrapulmonar y en el 56.3 % de casos de TB pulmonar (ORa 2.71, 95 % CI: 1.72-4.28;  $p < 0.001$ ). De las comorbilidades se encontró infección por VIH en 52.6 % de casos de TB extrapulmonar y en 26.9 % de casos de TB pulmonar (ORa 2.29, 95 % CI: 1.45-3.62;  $p < 0.001$ )(14).

Gomes T divulgó en 2013, un estudio retrospectivo realizado en Brasil con el objetivo de buscar factores de riesgo asociados a cepas TB. De los resultados epidemiológicos se obtuvo que de 606 casos estudiados el 87% correspondió a TB pulmonar y el 13% a TB extrapulmonar. En cuanto a la edad de presentación, el 5% de casos de TB pulmonar tenía más de 60 años, mientras que en TB

extrapulmonar correspondió al 6%. La infección por VIH estuvo presente en el 27 % de los casos de TB extrapulmonar y solo en el 4% de los casos de TB pulmonar(42).

## 2.2 Bases teóricas

**Definición:** La tuberculosis es una infección causada por microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que tiene tendencia a ser crónica y formar granulomas afectando principalmente a los pulmones, sin embargo, puede afectar a otros órganos y sistemas como el osteoarticular, denominándose tuberculosis extrapulmonar(43).

**Epidemiología:** A nivel mundial se reportan alrededor de 10 millones de casos nuevos y 1,4 millones de muertes anuales siendo la principal causa de mortalidad por un solo agente infeccioso, a pesar de eso se ha observado una disminución en la mortalidad en los últimos años. De las comorbilidades, la infección por VIH está presente en el 8% de los casos(1).

La TB en el Perú es la décimo quinta causa de muerte, con tasas de incidencia y morbilidad total al 2015 de 87,6 y 99,5 por 100 mil habitantes, lo cual se ha visto influenciado por determinantes sociales como pobreza, desnutrición, hacinamiento, empleo, educación y acceso a los servicios de salud. Solo en Lima y Callao se reportan el 59 % de casos a nivel nacional(23).

En cuanto a las formas extrapulmonares se reporta en el mundo que corresponderían al 15 % de los casos, sin embargo, este porcentaje aumenta según la región, reportándose hasta en un 33 % del total, siendo las localizaciones más frecuentes la pleural, linfática, meníngea, osteoarticular y digestiva con porcentajes variables. En el caso de la TB osteoarticular, esta figura dentro de las 3 localizaciones más frecuentes en la mayoría de las series(1),(2),(3),(4),(13).

**Microbiología:** El complejo *M. tuberculosis* abarca hasta el momento 7 especies reconocidas que pueden producir tuberculosis en humanos y animales, estas son: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti* y

*M. pinnipedi*, todas ellas comparten una secuenciación genética idéntica en 99.9 % (43).

*M. tuberculosis* el principal agente en humanos los cuales son su único reservorio, es un bacilo aeróbico estricto, no móvil ni formador de esporas, que posee una gran cantidad de lípidos en su pared celular y es de crecimiento lento (43).

**Patogenia:** La principal vía de transmisión de la enfermedad es mediante microgotas, que son partículas aerosolizadas que contienen al *M. tuberculosis* y que son expulsadas de las vías respiratorias de un sujeto enfermo mediante la tos, el habla y estornudos, estas partículas pueden quedar suspendida en el aire hasta por 30 minutos y posteriormente ser inhaladas por otro sujeto. Otros modos de transmisión son raros (43).

Una vez inhaladas las microgotas, tienen que alcanzar los alveolos para que la micobacteria produzca infección, se sabe que para desarrollar una TB pulmonar activa, no se requiere de una infección única, sino de un contacto continuo de por los menos más de 6 horas al día. En el alvéolo, el macrófago alveolar constituye la primera línea de defensa contra la infección tuberculosa fagocitando al bacilo, sin embargo, el *M. tuberculosis* tiene la capacidad de sobrevivir dentro del macrófago mediante la producción de ESAT-6 (*6kDa early secretory antigenic target*) el cual evita la acción lisosomal, así puede replicarse exponencialmente produciendo finalmente la muerte del macrófago, de esta manera se liberan al extracelular e infectan a otros macrófagos alveolares, lo que produce una respuesta inflamatoria que atrae a neutrófilos, monocitos y linfocitos Th1, estos últimos al producir interferón gamma activan a los macrófagos permitiendo la destrucción de los bacilos. Durante esta respuesta inmune se da la formación de granulomas, además, los macrófagos conteniendo a los bacilos son drenados a los ganglios linfáticos regionales produciéndose una linfadenitis (44), (45), (46).

En la mayoría de los casos, el sistema inmune es capaz de controlar la infección y evita su progresión, llegando las lesiones a calcificarse, denominándose TB latente, pudiendo progresar el cuadro solo en el 10% desde un inicio a una TB activa. En 5-10 % de estos sujetos en los que el cuadro permaneció latente, la

infección puede reactivarse más adelante siendo el riesgo mayor dentro los 2 primeros años, lo cual está ligado a alteraciones en la inmunidad(43),(44),(46).

El grado de respuesta inmune del individuo también influirá en la localización de la lesión pulmonar, ya que en el caso de los adultos inmunocompetentes la TB se localiza en los lóbulos pulmonares superiores, esto debido a que al ser las zonas del pulmón más ventiladas crean un ambiente de hiperoxemia que favorece el crecimiento del *M. tuberculosis*, sumado a que es la zona con menor movimiento durante la respiración, lo cual disminuye el drenaje alveolar y favorece la concentración de bacilos. En el caso de los niños y los inmunocomprometidos, los bacilos no necesitan de la ventaja que les da un lugar de mayor oxigenación, por lo que la localización puede también ser basal(44). Otros factores además de la edad que podrían influenciar en la presentación de la enfermedad son las características genéticas del individuo y el sexo, que influyen en el fenotipo inflamatorio del individuo y podrían favorecer una mayor frecuencia en el sexo masculino(47),(48).

Como puede verse, en la mayoría de los casos la infección se confina al parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos regionales, no obstante, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos, puede darse el caso que, a partir de los focos de linfadenitis, los bacilos puedan liberarse y alcanzar el torrente sanguíneo, llegar al ventrículo izquierdo y diseminarse por vía hematogena a cualquier órgano, produciéndose así la TB extrapulmonar. Debido a sus propias características algunos tejidos serán más susceptibles que otros a la infección tuberculosa, como es el caso del tejido óseo, donde las células endoteliales de sus capilares tienen una mayor permeabilidad y por lo tanto permiten la invasión de las micobacterias, las cuales, al encontrarse en un ambiente con poca concentración de oxígeno son menos activas y se concentran en poca cantidad, por lo que la TB osteoarticular es conocida como paucibacilar(44),(45),(20).

**Características clínicas:** Los síntomas de tuberculosis pulmonar incluyen los siguientes: tos y fiebre persistentes, baja de peso, sudoración nocturna, hemoptisis entre otros, pudiendo variar tanto su presentación clínica como radiológica de acuerdo con el grado de inmunidad del paciente(43),(46).

En cuanto a la TB osteoarticular, está puede presentar los síntomas generales que acompañan a cualquier tipo de TB, añadiéndose síntomas de acuerdo con su forma de presentación, así tenemos que la TB osteoarticular tiene las siguientes formas clínicas(20),(49):

**TB vertebral:** Conocida también como espondilodiscitis tuberculosa, TB espinal o Mal de Pott, es la forma de presentación clínica más frecuente de la TB osteoarticular, es de evolución subaguda a crónica y compromete principalmente los segmentos lumbar y dorsal de la columna, donde afecta inicialmente y favorecida por la circulación, la parte central y anterior de una vértebra, extendiéndose la infección por detrás del ligamento anterior a la vértebra contigua produciendo el compromiso del disco intervertebral. El síntoma más frecuente es el dolor de espalda que varía en intensidad acompañado de los síntomas generales propios de la TB, en casos más severos y por colapso vertebral se evidencia aumento de la cifosis dorsal y paraparesia o paraplejía debido a la compresión del canal medular ya sea por tejido óseo o por colecciones purulentas epidurales, las cuales pueden ser también paravertebrales o localizarse en el psoas, recibiendo el nombre de abscesos fríos(7),(20),(49),(50),(51).

**Artritis periférica:** Es de presentación monoarticular y de evolución subaguda a crónica, afectando principalmente a la rodilla y la cadera, a las que llega por diseminación hematogena vía los vasos sanguíneos sinoviales, produciendo engrosamiento de la membrana sinovial, efusión reactiva y con el tiempo destrucción del cartílago y erosiones óseas. Sus síntomas principales son dolor articular, aumento de volumen y formación de abscesos fríos que pueden llegar a fistulizar. En algunos casos puede observarse en las radiografías la triada de Pnemister, que consiste en la presencia de osteopenia yuxta-articular, erosiones óseas periféricas y disminución gradual del espacio articular. En estadios avanzados lleva a deformidad y anquilosis articular(20),(49),(50),(51),(52).

**Osteomielitis:** Consecuencia de la diseminación hematogena de la micobacteria en las diáfisis de huesos largos y cortos, pudiendo también afectar a las costillas y los huesos del cráneo. Lo más frecuente es el

compromiso unifocal, afectando principalmente al fémur y la tibia, seguido de los metacarpianos, metatarsianos y falanges. Es común la presentación de abscesos fríos adyacentes al sitio de compromiso(43),(49),(50),(51).

**Artritis reactiva:** Conocida también como enfermedad de Poncet, es una artritis mediada inmunológicamente y se presenta como una oligo o poliartritis de miembros inferiores sin evidencia de compromiso articular directo por la micobacteria. Suele acompañarse de una TB extrapulmonar concomitante(40),(49),(51).

**Factores de riesgo de TB osteoarticular:** Múltiples estudios han descrito factores asociados o condiciones descritas con frecuencia en pacientes con TB osteoarticular y extrapulmonar en general, dentro de estos factores podemos mencionar a la edad mayor de 65 años, al sexo masculino, al antecedente de TB y comorbilidades como diabetes mellitus o enfermedad renal crónica,(10), (13),(15),(25),(40),(53).

En el caso de la infección por VIH, a pesar de ser un conocido factor predisponente para el desarrollo de TB, la mayoría de reportes no lo encuentran como un factor asociado a TB osteoarticular(1),(9),(12),(53).

A nivel molecular también han sido identificados factores propios del hospedero que podrían predisponer al desarrollo de TB osteoarticular, tal como el polimorfismo de los genes que codifican al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), una citoquina inmunorreguladora producida por células inflamatorias y que en la infección tuberculosa participa en la activación de la respuesta inmune y en fases crónicas en la formación de las lesiones granulomatosas, los estudios que revisaron esta asociación muestran resultados a favor y en contra probablemente debidos a la variación de los grupos poblacionales(54),(55).

**Métodos diagnósticos:** Para el diagnóstico definitivo de TB pueden usarse las siguientes herramientas laboratoriales y radiológicas que pasamos a describir:

**Tinción ácido-alcohol resistente:** Conocida también como tinción de Ziehl-Neelsen, la cual permite la observación directa de micobacterias en las muestras obtenidas de líquidos corporales o tejidos. Si la muestra es de

esputo la sensibilidad es de 60%, lo cual puede bajar a menos de 20% en otros fluidos corporales, siendo reportado en 38% si se busca en tejido óseo. La sensibilidad de esta prueba puede aumentar si se usa la tinción fluorescente de auramina(7),(20),(43).

**Cultivo para *M. tuberculosis*:** Representa el *gold standar* para el diagnóstico de TB y se puede aplicar en muestras obtenidas ya sea de fluidos corporales o de tejidos dando como resultado además el perfil de sensibilidad completo de la micobacteria. Existen varios tipos medios de cultivo para el aislamiento de *M. tuberculosis* los cuales varían en el tiempo de incubación que se requiere para observar crecimiento, estos son:

Medio sólido con huevo (Lowenstein-Jensen): 3-8 semanas de incubación.

Medio sólido con agar (Middlebrook 7H11): 3-8 semanas de incubación.

Medio líquido (Middlebrook 7H12): 1-3 semanas de incubación.

Además, sobre la base de medios líquidos se pueden aplicar métodos automatizados para la detección del crecimiento de micobacterias, uno de los más usados es el sistema BACTEC MGIT 960 (MGIT - *Mycobacterium Growth Indicator Tube*). Debido a las dificultades técnicas en la obtención de la muestra y naturaleza paucibacilar de la TB osteoarticular, la sensibilidad del cultivo en este tipo de TB es baja, reportándose hasta 10-30%(20),(43).

**Histopatología:** Mediante una biopsia y posterior procesamiento de la muestra, debe buscarse las lesiones característica de TB, tales como los granulomas con o sin presencia de necrosis caseosa, reportándose una sensibilidad de 88.2% y especificidad de 93.4% para los casos de TB vertebral, en los cuales se sugiere que las muestras deben ser obtenidas guiadas por tomografía(20),(56).

**Pruebas moleculares:** La prueba molecular de elección es el GeneXpert MTB/RIF, la cual detecta genes de resistencia a rifampicina, ofrece no solo un diagnóstico rápido de TB (menos de 2 horas), sino también identifica a casos de TB MDR. Para los casos de muestras obtenidas de tejido osteoarticular en búsqueda de TB, la especificidad de esta prueba es de 100% pero la sensibilidad es de 60-70%(7),(20),(57),(58).

**Adenosin deaminasa (ADA):** Su elevación en líquidos corporales como el pleural y cefalorraquídeo ha demostrado utilidad para el diagnóstico de TB. En el caso de TB articular, un valor de más de 76U/L en líquido sinovial podría ayudar a diferenciar una artritis tuberculosis de una artritis no infecciosa, pero no ayudaría a diferenciarla de una artritis séptica no tuberculosa(43),(59).

**Criterio clínico-radiológico:** En los casos en los que las pruebas diagnósticas en tejido osteoarticular como cultivo, examen directo o biopsia no son concluyentes o no pueden realizarse, el médico puede decidir el inicio empírico del tratamiento anti-tuberculoso basado en los hallazgos clínicos y de imágenes. Este criterio es usado en zonas endémicas de TB debido a las dificultades técnicas en la obtención de la muestra y las características paucibacilares de la TB osteoarticular que limitan una adecuada identificación del *M. tuberculosis*. En este sentido, se han desarrollado sistemas de puntuación usando resonancia magnética para diferenciar TB vertebral de espondilitis piógena(20),(60) .

**Categorías diagnósticas de TB osteoarticular:** Basado en la decisión de inicio de tratamiento y los resultados de los métodos diagnósticos y disponibilidad de recursos, podemos categorizar al diagnóstico de TB osteoarticular en 4 tipos(32):

**Diagnóstico confirmado:** Cultivo y/o tinción de Ziehl-Neelsen positiva.

**Diagnóstico probable:** Cultivo negativo, pero con cuadro clínico, radiológico y/o hallazgos histológicos o citológicos sugestivo de TB.

**Diagnóstico posible:** Cultivo y otras pruebas negativas y solamente síntomas y/o signos sugestivos de TB. Para este grupo debe haber respuesta a prueba terapéutica después de 3 meses.

**No diagnóstico de TB:** Cultivo y demás pruebas negativas, con mejoría sin recibir tratamiento para TB.

**Tratamiento:** En cuanto al tratamiento, los fármacos de primera línea como isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol constituyen el mejor tratamiento para la enfermedad, debido a su alto poder bactericida y bacteriostático, además de ser administrados por vía oral y ser bien tolerados, son utilizados en los casos

de tuberculosis sensible. En el caso de la TB osteoarticular, según la última norma técnica peruana actualizada en el 2018, el esquema de tratamiento debería ser de un año, recibiendo los 2 primeros meses dosis diarias de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguido de 10 meses de dosis diarias solo de isoniacida y rifampicina(61).

Para el tratamiento de la TB resistente se usan fármacos como levofloxacino, kanamicina, etionamida y cicloserina en esquemas iniciales como el estandarizado, empírico y acortado, siendo indispensable la obtención de un perfil de sensibilidad para dar un esquema individualizado. En el caso de TB osteoarticular, se ha reportado hasta 66.7 % casos de TB MDR(61),(62).

En casos particulares de TB vertebral podría estar indicada la cirugía, la cual se realizaría con el objetivo de descomprimir la médula espinal, estabilizar la columna o corregir su deformidad(6),(7).

**Complicaciones y secuelas:** La TB osteoarticular está dentro de los tipos extrapulmonares de TB que más secuelas pueden dejar, siendo más frecuentes con TB vertebral donde se reporta hasta 76 % de secuelas neurológicas como paraparesia o paraplejía, las cuales son secundarias al compromiso medular por colapso vertebral o compresión por abscesos fríos. Otras secuelas pueden incluir deformidad ósea y articular dependiendo de la localización de la TB(5),(7),(49).

### 2.3 Definición de términos básicos

**Absceso frío:** Colección purulenta producida por el *M. tuberculosis*, sin mayores signos inflamatorios y de evolución crónica, formado por diseminación hematógena de la micobacteria o por continuidad de un órgano o tejido afectado(20).

**Adenosin deaminasa:** Enzima producida por los linfocitos y cuyas altas concentraciones en líquidos corporales (pleural, cefalorraquídeo, pericárdico, ascítico) se suelen asociar con infección tuberculosa de dicha zona, sin embargo, al ser producida por lo linfocito puede también encontrarse elevada en cualquier proceso inflamatorio crónico(59).

**Bacilo de Koch:** Nombre con el que también se le conoce al *Mycobacterium tuberculosis*, al ser Robert Koch el primero en describirlo en 1882(43).

**Cultivos convencionales:** Pruebas microbiológicas basadas en el uso de medios que favorecen el crecimiento de micobacterias y que permiten su aislamiento y obtención de la sensibilidad, dentro de estas pruebas tenemos a los medios de Löwenstein-Jensen y Middlebrook, pueden tardar alrededor de 4 semanas en arrojar resultados, pero da la sensibilidad a todos los fármacos, de primera y segunda línea(43).

**Granuloma tuberculoso o necrosis caseosa:** Lesión histopatológica característica pero no patognomónica de la infección por *M. tuberculosis*(43).

**GeneXpert® MTB/RIF o Xpert MTB/RIF®:** Prueba molecular que identifica al *Mycobacterium tuberculosis* y busca en su ADN al gen de resistencia a rifampicina, arroja resultados en menos de 2 horas(58).

**Mal de Pott:** Infección tuberculosa de la columna vertebral(49).

**Pruebas de sensibilidad rápida:** Estudios de laboratorio que arrojan la sensibilidad por lo general solo a dos medicamentos antituberculosos: isoniacida y/o rifampicina, pero que dan resultados en menos de 14 días como el MODS (*Microscopic-Observation Drug-Susceptibility*) y en menos de 48 horas como es el caso de las pruebas moleculares (GenoType® MTBDRplus y GeneXpert® MTB/RIF)(43).

**Tinción de auramina:** Técnica basada en anticuerpos fluorescentes que se fijan a la pared de la micobacteria permitiendo su fácil identificación(43).

**Tinción de Ziehl-Neelsen:** Técnica de coloración usada para identificar microscópicamente microorganismos ácido-alcohol resistentes como las micobacterias(43).

**Tuberculosis:** Infección granulomatosa crónica producida por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*(43).

**Tuberculosis del sistema nervioso central:** Infección tuberculosa limitada al cerebro, cerebelo, tronco cerebral o médula espinal(43).

**Tuberculosis extensamente-resistente:** Resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los antibióticos isoniacida, rifampicina, fluoroquinolonas y un inyectable de segunda línea(43).

**Tuberculosis miliar:** Compromiso sistémico por diseminación hematógica del bacilo *Mycobacterium tuberculosis*(43).

**Tuberculosis mono-resistente:** Resistencia a solo un medicamento antituberculoso(43).

**Tuberculosis multidrogo-resistente:** Resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los antibióticos isoniazida y rifampicina(43).

**Tuberculosis latente:** Estado de infección tuberculosa, pero sin evidencia enfermedad activa, ni clínica ni radiológica(43).

**Tuberculosis osteoarticular:** Infección producida por el *M. tuberculosis* con compromiso de huesos o articulaciones(49).

**Tuberculosis poli-resistente:** Resistencia a más de un medicamento antituberculoso mientras no se cumpla la definición de multidrogo-resistente o extensamente-resistente(43).

**Tuberculosis sistémica:** Infección tuberculosa simultánea de dos o más aparatos o sistemas(43).

## 2.4 Hipótesis de investigación

**Hi:** Los factores asociados a tuberculosis osteoarticular son el sexo masculino, la edad mayor o igual a 60 años, el antecedente de tuberculosis, la presencia de infección por VIH, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica.

**Ho:** No son factores asociados a tuberculosis osteoarticular el sexo masculino, la edad mayor o igual a 60 años, el antecedente de tuberculosis, la presencia de infección por VIH, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica.

### III. METODOLOGÍA

#### 4.1 Diseño metodológico

El presente estudio tuvo el siguiente diseño:

**Según el enfoque metodológico:** Cuantitativo, porque se expresa numéricamente y se hizo uso de las estadísticas obteniéndose frecuencias y medidas de asociación.

**Según la intervención del investigador:** Observacional, porque no se realizó ninguna intervención, es decir que no se manipularon las variables, recogiendo los datos tal como estaban consignados en las fichas de registro de la Estrategia Sanitaria Nacional para el Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.

**Según el alcance:** Analítico de tipo casos y controles, ya que se comparó un grupo de personas con TB osteoarticular con un grupo de pacientes que tuvieron TB pulmonar, buscando demostrar una asociación entre esta forma clínica y algunas variables independientes mediante estadística inferencial y medidas de asociación y así comprobar las hipótesis planteadas.

**Según el número de mediciones de las variables:** Longitudinal, porque se evaluó en el tiempo y de forma retrospectiva, la presencia o no en los sujetos de estudio de los posibles factores asociados planteados en la hipótesis y que pudieron haber estado presentes antes del diagnóstico de TB osteoarticular o pulmonar.

**Según la planificación de la toma de datos:** Retrospectivo, debido a que se tomaron datos que ya figuraban en las fichas de registro de la Estrategia Sanitaria Nacional para el Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Con el fin de lograr una potencia adecuada para cada caso se identificó a dos controles (relación 1:2). La definición de casos y controles es la siguiente:

**Casos:** Pacientes con diagnóstico de TB osteoarticular registrados en la Estrategia Sanitaria Nacional para el Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero de 2015 y diciembre de 2019.

**Controles:** Pacientes con diagnóstico de TB pulmonar registrados en la Estrategia Sanitaria Nacional para el Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero de 2015 y diciembre de 2019, pero que no desarrollaron TB osteoarticular.

## **4.2 Diseño muestral**

### **4.2.1 Población universo**

La población universo la constituyeron el total de pacientes con diagnóstico de TB registrados en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT) del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero de 2015 y diciembre de 2019.

### **4.2.2 Población de estudio**

La población de estudio la constituyeron los pacientes con diagnóstico de TB osteoarticular registrados en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero de 2015 y diciembre de 2019.

### **4.2.3 Criterios de elegibilidad**

#### **4.2.3.1 De los casos:**

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con edad igual o mayor a 15 años.
- Pacientes con diagnóstico de TB osteoarticular solamente o TB osteoarticular más TB de cualquier localización.

- Pacientes registrados en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero 2015 a diciembre 2019.

**Criterios de exclusión:**

- Paciente con fichas de registro de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis con datos incompletos.
- Pacientes con historias clínicas con datos incompletos.

**4.2.3.2 De los controles:**

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con edad igual o mayor a 15 años.
- Pacientes con diagnóstico de TB pulmonar pero no desarrollaron la forma osteoarticular.
- Pacientes registrados en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero 2015 a diciembre 2019.

**Criterios de exclusión:**

- Paciente con fichas de registro de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis con datos incompletos.
- Pacientes con historias clínicas con datos incompletos.
- Pacientes con diagnóstico de TB extrapulmonar de cualquier localización.

**4.2.4 Tamaño de la muestra**

**4.2.5 Muestreo o selección de la muestra**

Para la selección de la muestra se utilizó un muestreo aleatorio simple, el cálculo se basó en los factores asociados a TB osteoarticular y extrapulmonar más

representativos encontrados en los antecedentes, tales como sexo masculino(39), edad mayor o igual a 60 años(19) e infección por VIH(14). Los cálculos fueron hechos usando el software gratuito y de código abierto OpenEpi (disponible en: [http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)), hallándose los siguientes valores según la fórmula de Fleiss con corrección de continuidad para un nivel de confianza de 95 %, una potencia de 80% y una razón de controles por caso de 2:

- Variable sexo masculino: Para una proporción hipotética de controles con exposición de 67.7 % y casos con exposición de 45.4 %: 65 casos y 130 controles, con un tamaño total de muestra de 194.
- Variable edad mayor o igual a 60 años: Para una proporción hipotética de controles con exposición de 69.64 % y casos con exposición de 30.35 %: 22 casos y 44 controles, con un tamaño total de muestra de 66.
- Variable infección por VIH: Para una proporción hipotética de controles con exposición de 26.9 % y casos con exposición de 52.6 %: 47 casos y 94 controles, con un tamaño total de muestra de 141.

De lo mostrado, la variable de mayor tamaño muestral es el sexo masculino con 65 casos y 130 controles con un total de muestra de 194, sin embargo, al ser 91 los diagnósticos registrados de TB osteoarticular en el hospital en el período de tiempo del estudio y a fin de asegurar una potencia mínima de 80% y compensar pérdidas de información por fichas o historias con datos incompletos se incrementó el número de casos y controles en 40 % quedando finalmente 91 casos y 182 controles con un total de muestra de 273, siendo los controles elegidos por muestreo probabilístico aleatorio simple.

#### **4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

En primer lugar, se solicitó la aprobación del plan de investigación a la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Aprobado el plan en la universidad, se procedió con lo mismo en la Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Una vez obtenidos los permisos correspondientes tanto de la universidad como del hospital, se procedió a la recolección de datos, para lo cual se revisaron las fichas de registro de pacientes de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo correspondientes al período de enero de 2010 a diciembre de 2019, de ser necesario se complementó la información con datos de las historias clínicas.

Los datos recogidos fueron vaciados en la ficha de recolección de datos elaborada para esta tesis donde se muestran todas las variables motivo de estudio.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Posterior a la recolección de datos estos se registraron en una hoja de cálculo del programa Excel (versión 2021), siendo luego exportados al programa estadístico Stata (versión 17) procediéndose a su análisis de estadística descriptiva e inferencial.

Para la estadística descriptiva se procedió a determinar las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas; la edad, por otro lado, fue descrita usando su media y desviación estándar. Estas descripciones se hicieron en casos, controles y de manera general. Así también, se describió la frecuencia absoluta y relativa de la edad de presentación, localización de la tuberculosis osteoarticular, criterio principal para inicio de tratamiento y resistencia a fármacos anti-tuberculosos; así como la media y desviación estándar del tiempo de enfermedad; de los casos. La comparación de frecuencias se hizo usando la prueba de chi cuadrado, en caso se detectasen frecuencias esperadas bajas (menor a 5 en al menos el 20% de celdas dentro de la tabla de contingencia) se procedió a usar la prueba exacta de Fisher. La comparación de la edad entre casos y controles se hizo con la prueba U de Mann-Whitney.

Para la estadística inferencial, se consideró como desenlace la TB osteoarticular y se calculó el Odds ratio crudo (ORc) con su intervalo de confianza al 95%, de acuerdo con las variables independientes planteadas, a través de una regresión logística simple. Posteriormente se calculó el Odds ratio ajustado (ORa) con su

intervalo de confianza al 95%, usando un modelo de regresión logística multivariada, incluyendo en el modelo todas las variables independientes evaluadas en el análisis bivariado, las cuales fueron sexo, edad mayor o igual de 60 años, procedencia, ocupación, antecedente de TB, infección por VIH, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. Se consideró un valor de p como estadísticamente significativo si era menor a 0,05.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Se tramitó la autorización y aprobación del plan de investigación, en primer lugar, por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, quién lo aprueba mediante OFICIO N°887-2022-CIEI-FMH-USMP, firmado por el presidente del comité, Dr. Amador Vargas Guerra. Luego se presentó el plan a la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres, quién mediante CARTA N°325-TR-2022-UPG-FMH-USMP, firmada por el director de dicha unidad, Dr. José Carlos del Carmen Sara, dio aprobación al plan.

Posteriormente se solicitó la autorización y aprobación a la Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo, donde también fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica, quien mediante INFORME N°250-2023-OACDI-HNDM, autorizo la realización del estudio, lo cual fue refrendado mediante la CARTA N°072-2023-DG-HNDM, firmada por el director del hospital, MC. Víctor Rafael Gonzales Pérez.

Con la aprobación del plan de investigación por parte de la universidad, el hospital y sus comités de ética, se solicitó el acceso a las fichas de registro de pacientes de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo y a las historias clínicas del archivo del hospital.

Se respetó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes extraídos de las fichas de registro y de las historias clínicas.

Se deja constancia que el investigador no tiene conflictos de intereses y el que presente trabajo fue autofinanciado.

Debido al diseño del presente estudio no fue necesario un consentimiento informado.

## VI. RESULTADOS

De los 91 casos de la muestra, se descartaron 17 por falta de datos en las fichas de registro, quedando 74 casos para lo cual le correspondían 148 controles, cantidad por encima del tamaño muestral calculado, que era de 65 casos y 129 controles.

A continuación, se describen las características clínicas y sociodemográficas de la población de estudio (tabla 1).

Con respecto al sexo, el 79.7 % de los pacientes con TB osteoarticular fueron de sexo masculino (20.3% de sexo femenino), mientras que en el grupo de pacientes con TB pulmonar el porcentaje de paciente de sexo masculino fue de 63.5% (36.5% de sexo femenino), siendo esa diferencia significativa ( $p=0.014$ ).

La edad promedio de presentación fue de 53.1 ( $\pm 18.5$ ) años en la TB osteoarticular y de 39.9 ( $\pm 17.1$ ) años en el caso de TB pulmonar. Cuando se analizó la edad con un punto de corte mayor o igual a 60 años, el 44.6% de pacientes con TB osteoarticular se encontraban en este grupo comparado con el 14.2 % en el grupo de TB pulmonar, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ).

En cuanto a la procedencia, para los pacientes con TB osteoarticular el 77 % provenían de Lima metropolitana (23 % de regiones), mientras que en el caso de los pacientes con TB pulmonar fue el 95.3 % (4.7 % de regiones), siendo esta diferencia significativa ( $p<0.001$ ).

Al comparar entre ambos grupos el porcentaje de ocupación en el último mes, no se encontró diferencia significativa ( $p=0.700$ ), encontrándose un porcentaje de desocupación de 58.1 % en grupo de TB osteoarticular y de 60.8% en el grupo de TB pulmonar.

Al observar la presencia de antecedente de TB, se encontró que este estuvo presente en el 17.6 % de pacientes con TB osteoarticular, comparado con el 21.6 % de pacientes con TB pulmonar, siendo esta diferencia no significativa ( $p=0.480$ ).

La infección por VIH y la diabetes mellitus, estuvieron presentes en pacientes con TB osteoarticular y TB pulmonar en 9.5 y 13.5 % y 10.8 y 16.9 % respectivamente, siendo estas diferencias no significativas ( $p=0.760$  y  $0.510$ ).

Con relación a la presencia de enfermedad renal crónica, esta estuvo presente en 6.8 % de pacientes con TB osteoarticular y en 0.7 % de pacientes con TB pulmonar, siendo esta diferencia significativa ( $p=0.017$ ).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los casos de tuberculosis osteoarticular y pulmonar. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2015-2019 (n=222).

Características	Pulmonar n=148 (67%)	Osteoarticular n=74 (33%)	Total n=222	p valor
<b>Sexo</b>				0.014*
Femenino	54 (36.5%)	15 (20.3%)	69 (31.1%)	
Masculino	94 (63.5%)	59 (79.7%)	153 (68.9%)	
<b>Edad</b>	39.9±17.1	53.1±18.5	44.3±18.6	<0.001†
<b>Edad ≥60 años</b>				<0.001*
No	127 (85.8%)	41 (55.4%)	168 (75.7%)	
Si	21 (14.2%)	33 (44.6%)	54 (24.3%)	
<b>Etapas de la vida</b>				<0.001*
Adolescente (17-18 años)	9 (6.1%)	1 (1.4%)	10 (4.5%)	
Joven (19-26 años)	33 (22.3%)	10 (13.5%)	43 (19.4%)	
Adulto (27-59 años)	85 (57.4%)	30 (40.5%)	115 (51.8%)	
Adulto mayor (≥60 años)	21 (14.2%)	33 (44.6%)	54 (24.3%)	
<b>Procedencia</b>				<0.001*
Lima metropolitana	141 (95.3%)	57 (77.0%)	198 (89.2%)	
Regiones	7 (4.7%)	17 (23.0%)	24 (10.8%)	
<b>Ocupación</b>				0.700*
Desocupado	90 (60.8%)	43 (58.1%)	133 (59.9%)	
Ocupado	58 (39.2%)	31 (41.9%)	89 (40.1%)	
<b>Antecedente de TB</b>				0.480*
No	116 (78.4%)	61 (82.4%)	177 (79.7%)	
Si	32 (21.6%)	13 (17.6%)	45 (20.3%)	
<b>Infección por VIH</b>				0.760*
No	132 (89.2%)	67 (90.5%)	199 (89.6%)	
Si	16 (10.8%)	7 (9.5%)	23 (10.4%)	
<b>Diabetes mellitus</b>				0.510*
No	123 (83.1%)	64 (86,5%)	187 (84,2%)	
Si	25 (16.9%)	10 (13,5%)	35 (15,8%)	
<b>Enfermedad renal crónica</b>				0.017‡
No	147 (99.3%)	69 (93.2%)	216 (97.3%)	
Si	1 (0.7%)	5 (6.8%)	6 (2.7%)	

\* Prueba de chi cuadrado

† Prueba U de Mann-Whitney

‡ Prueba de exacta de Fisher

Se analizaron también las características clínicas propias de la TB osteoarticular, las cuales se exponen a continuación (tabla 2).

En cuanto a la edad de presentación la edad mínima fue de 17 años, observándose una mayor frecuencia de TB osteoarticular a mayor edad, con frecuencias desde 1% entre los 17-18 años, 13.5% entre 19-26 años, 40.5% entre 27-59 años y 44.6% en  $\geq 60$  años.

El tiempo de enfermedad promedio fue de 162.9( $\pm 219$ ) días.

**Tabla 2.** Características clínicas de la tuberculosis osteoarticular. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2015-2019 (n=74)\*.

Característica	n=74 (%)
<b>Presentación según etapas de la vida</b>	
Adolescente (17-18 años)	1 (1.4%)
Joven (19-26 años)	10 (13.5%)
Adulto (27-59 años)	30 (40.5%)
Adulto mayor ( $\geq 60$ años)	33 (44.6%)
<b>Tiempo de enfermedad</b>	162.9 $\pm$ 219.0
<b>Localización de la tuberculosis osteoarticular</b>	
Cervical	2 (2.7%)
Dorsal	20 (27%)
Lumbar	37 (50%)
Periférica	11 (15%)
Multifocal	4 (5.4%)
<b>Criterio principal para inicio de tratamiento</b>	
Clínico-radiológico	57 (77%)
Histopatológico	4 (5.4%)
Microbiológico	12 (16.2%)
Prueba molecular	1 (1.4%)
<b>Resistencia a fármacos anti-tuberculosos<sup>†</sup></b>	
Multidrogo-resistente	1 (7.7%)
Sensible	12 (92.3%)

\* se tuvo como criterio de inclusión a todos los casos de TB osteoarticular con o sin TB en otra localización.

† correspondiente solo al grupo de pacientes con diagnóstico microbiológico o por prueba molecular (n=13).

En cuanto a la localización se observó que el mayor porcentaje de casos de TB osteoarticular se encontró en la región lumbar (50 %), seguido de la región dorsal (27 %), articulaciones periféricas (15 %), compromiso multifocal (5.4 %) y cervical (2.7 %). Las articulaciones periféricas comprometidas fueron la rodilla, cadera y muñeca, mientras que la localización multifocal se refiere a una localización en más de una zona, al encontrarse por ejemplo compromiso concomitante del esqueleto axial y extra axial.

Con respecto al criterio principal para el inicio de tratamiento, tenemos que en su mayoría fue clínico-radiológico (77 %), seguido de microbiológico (16.2 %), histopatológico (5.4 %) y mediante prueba molecular (1.4 %), correspondiendo este último caso a una muestra de secreción obtenida de drenaje de absceso paravertebral.

De los pacientes en los cuales el diagnóstico fue microbiológico o por prueba molecular (n=13), el patrón de sensibilidad correspondió a TB sensible (92.3 %), reportándose solo un caso de multidrogo-resistencia (7.7 %).

Se realizó además el análisis bivariado y multivariado buscándose factores asociados a TB osteoarticular, obteniéndose los resultados que se exponen a continuación (tabla 3).

En cuanto a los factores asociados a la TB osteoarticular la variable sexo masculino representó un riesgo significativo alcanzando un ORc 2.26 (95 % CI: 1.16-4.36; p=0.015), siendo constatado en el análisis multivariado donde se encontró un ORa 2.14 (95 % CI: 1.01-4.54; p=0.047), demostrándose asociación con la presentación de TB osteoarticular.

La edad mayor o igual a 60 años, alcanzó un ORc 4.87 (95 % CI: 2.54-9.32; p=0.000), siendo corroborado en el análisis multivariado, donde se encontró un ORa 5.20 (95 % CI: 2.45-11.05; p=0.000), lo cual también fue estadísticamente significativo, demostrando ser un factor de riesgo para TB osteoarticular.

Al analizar la procedencia del paciente, se encontró un ORc 6.00 (95 % IC: 2.36-15.26; p=0.000) para la procedencia de regiones fuera de Lima metropolitana lo cual fue estadísticamente significativo, siendo reafirmado en el ORa 6.00 (95 %

IC: 2.36-15.26; p=0.000), identificándose también como un factor asociado a TB osteoarticular.

No se encontró significancia estadística en la asociación con TB osteoarticular con la ocupación en los últimos 30 días de los pacientes tanto en el ORc 1.12 (95 IC: 0.63-1.97; p=0.699) como en el ORa 1.04 (95 IC: 0.54-2.01; p=0.897).

En cuanto al antecedente de TB, no se identificó asociación con el desarrollo de TB osteoarticular en el ORc 0.77 (95% IC: 0.37-1.58; p=0.479), ni en el ORa 0.77 (95% IC: 0.34-1.71; p=0.515).

**Tabla 3.** Análisis multivariado de factores asociados a tuberculosis osteoarticular. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2015-2019 (n=222).

Características		TB Pulmonar n=148 (67%)	TB Osteoarticular N=74 (33%)	OR crudo (IC 95%)	OR ajustado† (IC 95%)
Sexo	Femenino	54 (36.5%)	15 (20.3%)	-	-
	Masculino	94 (63.5%)	59 (79.7%)	2.26 (1.16-4.36; p=0.015)	2.14 (1.01-4.54; p=0.047)
Edad ≥ 60 años	No	127 (85.8%)	41 (55.4%)	-	-
	Si	21 (14.2%)	33 (44.6%)	4.87 (2.54-9.32; p=0.000)	5.20 (2.45-11.05; p=0.000)
Procedencia	Lima metrop	141 (95.3%)	57 (77.0%)	-	-
	Regiones	7 (4.7%)	17 (23.0%)	6.00 (2.36-15.26; p=0.000)	7.61 (2.74-21.10; p=0.000)
Ocupación	Desocupado	90 (60.8%)	43 (58.1%)	-	-
	Ocupado	58 (39.2%)	31 (41.9%)	1.12 (0.63-1.97; p=0.699)	1.04 (0.54-2.01; p=0.897)
Ant de TB	No	116 (78.4%)	61 (82.4%)	-	-
	Si	32 (21.6%)	13 (17.6%)	0.77 (0.37-1.58; p=0.479)	0.77 (0.34-1.71; p=0.515)
Infección por VIH	No	132 (89.2%)	67 (90.5%)	-	-
	Si	16 (10.8%)	7 (9.5%)	0.86 (0.34-2.20; p=0.756)	1.25 (0.44-3.53; p=0.670)
Diabetes mellitus	No	123 (83.1%)	64 (86.5%)	-	-
	Si	25 (16.9%)	10 (13.5%)	0.77 (0.35-1.70; p=0.516)	0.54 (0.21-1.38; p=0.212)
ERC*	No	147 (99.3%)	69 (93.2%)	-	-
	Si	1 (0.7%)	5 (6.8%)	10.65 (1.22-92.92; p=0.032)	3.82 (0.39-37.38; p=0.249)

\* ERC: enfermedad renal crónica

†: incluyendo en el modelo las variables: sexo, edad ≥60 años, procedencia, ocupación, antecedente de TB, infección por VIH, diabetes mellitus y ERC.

Con respecto a la presencia de infección por VIH, en la población de estudio se encontró un ORc 0.86 (95 % CI: 0.34-2.20;  $p=0.756$ ) y en el análisis multivariado se encontró un ORa 1.25 (95 % IC: 0.44-3.53;  $p=0.670$ ), no existiendo asociación con el desarrollo de TB osteoarticular.

Al evaluar la presencia de diabetes mellitus como factor de riesgo de TB osteoarticular, se encontró un ORc 0.77 (95 % IC: 0.35-1.70;  $p=0.516$ ), similar en el análisis multivariado donde se encontró un ORa 0.54 (95 % IC: 0.21-1.38;  $p=0.212$ ) concluyéndose no asociación.

Con la presencia de enfermedad renal crónica, se encontró un ORc 10.65 (95 % IC: 1.22-92.92;  $p=0.032$ ) y en el análisis multivariado se encontró un ORa 3.82 (0.39-37.38;  $p=0.249$ ), demostrando no ser un factor de riesgo de TB osteoarticular.

## V. DISCUSIÓN

Al analizar las características de los pacientes con TB osteoarticular, el tiempo de enfermedad promedio de 162 días es similar a lo reportado por Vaishnav B. con 154 días (40) y Guillouzouic A. con 180 días (35) e incluso Shetty A con 132 días (10). Sin embargo, los reportes pueden ser variables y sería el reflejo de factores dependientes de la misma enfermedad como un inicio casi silente de los síntomas y factores relacionados a la poca sospecha clínica al momento de la evaluación. Por este motivo, podría ser útil el desarrollo de escalas de predicción clínica que ayuden a diagnosticar la enfermedad.

En cuanto a la localización de la TB a nivel lumbar que fue encontrado en 50 % de nuestro pacientes, es consistente con la gran mayoría de los reportes en los cuales se le encuentra como la zona con mayor afectación(28),(32),(35),(63).

Con relación al diagnóstico de TB osteoarticular, el 77 % de los casos de nuestro estudio fue clínico radiológico, algo que se observa en las formas de presentación extrapulmonar de TB, que por su misma localización, suelen ser de difícil confirmación etiológica, por lo cual el diagnóstico y el inicio de tratamiento suele hacerse usando este criterio, siendo sobre todo de aplicación en zonas endémicas de TB para de esta manera iniciar un tratamiento oportuno(32),(38),(62). El 17.6 % de casos de TB osteoarticular tuvieron diagnóstico etiológico (16.2 % microbiológico y 1.4 % por prueba molecular), similar a lo descrito en el estudio de Fang J. (33) que reportó solo 16 % de cultivos positivos.

De los pacientes con diagnóstico etiológico de TB osteoarticular en nuestro estudio, solo el 7.7 % fueron reportados como MDR, similar a los encontrados por Held M. con 4 %(9) y Yang S. con 8.67 %. Esto contrasta con los hallazgos de Hajiaheman Y. que encontró hasta 37.5 % de resistencia a alguna droga en pacientes con TB osteoarticular(31) o Upadhyay M. que encontró 43.6 % de casos de TB MDR y 9.5 % de otro tipo de resistencia en pacientes con TB vertebral(36). Lo que demuestra que el patrón de sensibilidad de la tuberculosis es variable de una región a otra y podría estar influenciada por factores sociodemográficos.

De las características evaluadas, el sexo masculino, la edad mayor o igual a 60 años y la procedencia de regiones fuera de Lima metropolitana, demostraron ser factores asociados a la presentación de TB osteoarticular, lo cual guarda relación con otros estudios que se discuten en los siguientes párrafos.

En este estudio, el 79.7 % de los pacientes con TB osteoarticular fueron del sexo masculino comparado con solo el 63.5 % de los casos con TB pulmonar, siendo un factor asociado a la presentación de TB osteoarticular. Similar proporción de pacientes de sexo masculino fue observada en los estudios de Liu Y. (13) y Yone E. (14), en los cuales se compararon grupos de pacientes con TB pulmonar y TB extrapulmonar y donde se identificó al sexo masculino como un factor asociado a la presentación de TB extrapulmonar. Esto contrasta con los hallazgos de Chahboune M. (27), Eddabra R. (22), Pang Y. (38) y Ben Aved H. (39), quienes no identificaron al sexo masculino como un factor de riesgo.

Con relación a la edad, nuestro estudio identificó como factor asociado una edad mayor o igual a 60 años, con una media de 53.1 años, similar a lo reportado por De La Garza R. en pacientes con TB vertebral donde encontró un promedio de edad de presentación de 51 años(8) y Wu X. con 61 años en pacientes con TB osteoarticular y terapia de reemplazo renal(15). Estos hallazgos difieren de lo encontrado por otros investigadores como Ozdemir M. con 44 años (28), Liu Y. con 34 años (13), Wang P. con 43 años (32), Broderick C. con 37 años (12) y Held M. con 27 años (9), además de los hallazgos de Li L. quién encontró a la edad menor de 25 años como un factor asociado a la presentación de TB extrapulmonar (ORa 1.372, 95 % CI: 1.226-1.535; p=0.000)(19).

La asociación en la presentación de TB extrapulmonar con el sexo masculino y la edad mayor o igual a 60 años, podría deberse a factores relacionados a predisposición genética, disminución de la respuesta inmune a mayor edad y diferencias en la activación de la respuesta inmune de acuerdo al sexo que ya han sido observadas(47),(48).

Otro factor de riesgo de TB osteoarticular identificado en este estudio es la procedencia fuera de Lima metropolitana, lo cual podría ser explicado por el poco acceso a los servicios de salud y probablemente por el bajo nivel resolutivo de los establecimientos fuera de la capital, lo cual impacta negativamente en la

atención a los pacientes. Similares hallazgos fueron descritos por Li L. quién encontró una mayor probabilidad de desarrollar TB extrapulmonar en pacientes procedentes del área rural comparado con el área urbana (ORa 1.071, 95 % CI: 1.010-1.136)(19).

Otros factores que se investigaron en este estudio y que no mostraron asociación fueron el antecedente de TB, la infección por VIH y la diabetes mellitus, observándose en otros reportes resultados variables, como los encontrados por Li L. (19), Yone E. (14) y Gomes T. (42) que si encontraron un mayor proporción de pacientes con infección por VIH e incluso asociación con el desarrollo de TB extrapulmonar, en contraste con los reportes de Broderick C. (12) que no encontró ningún paciente con TB osteoarticular e infección por VIH o Eddabra R. (22), quien no identificó asociación entre la presencia de diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, infección por VIH e historia previa de TB con el desarrollo de TB extrapulmonar, lo cual vuelve a demostrar la variabilidad de los factores asociados al desarrollo de TB osteoarticular y extrapulmonar de una población a otra. Finalmente, el antecedente de enfermedad renal crónica fue un factor de riesgo importante en el análisis bivariado, sin embargo, aunque el OR siguió siendo alto en el análisis multivariado, perdió significancia estadística, muy probablemente por el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio.

Este estudio tiene varias fortalezas, entre ellas el abordaje de un tema poco estudiado como es la TB osteoarticular, una forma de presentación extrapulmonar de TB que produce secuelas importantes y muchas veces invalidante, se estudiaron e identificaron factores asociados a su presentación y de esta manera se hizo la contribución para mejorar su diagnóstico precoz y así dar un manejo oportuno. Es necesario mencionar que son escasos en nuestro país los estudios descriptivos y analíticos de esta y otras formas de TB extrapulmonar. En la tabla 4 se comparan los resultados de este estudio con los principales hallazgos de trabajos analíticos encontrados, todos ellos dirigidos a la búsqueda de factores asociados a TB extrapulmonar, ya que en los estudios específicos de TB osteoarticular solo se describen frecuencias y no medidas de asociación.

Una limitante del estudio es que más del 75 % de los casos de TB osteoarticular fueron de diagnóstico clínico-radiológico, en los que sin embargo se observó el cumplimiento del tratamiento y se descartaron otras etiologías. Otra limitante fue el poco tamaño muestra, el cual se debió a la poca frecuencia de esta patología, aun cuando se tomó los casos de TB osteoarticular atendidos durante varios años.

Mención aparte merecen los factores moleculares que podrían estar asociados al desarrollo de este y otros tipos de TB extrapulmonar, tal como el polimorfismo de los genes que codifican al TNF- $\alpha$ , una citoquina que participa activamente en la respuesta inmune contra la tuberculosis y cuya variación predispondría a formas de TB como la osteoarticular. Por lo que sabiendo la variación genética que existe entre grupos poblacionales sería importante evaluar su influencia en los casos de TB en nuestro país, ya que su participación en nuestro medio hasta el momento es desconocida(54),(55).

Tabla 4. Comparación de resultados de este estudio con otros que buscaron factores asociados a tuberculosis extrapulmonar.

<b>Factores asociados</b>	<b>Asociación encontrada en nuestro estudio OR ajustado (IC 95%)</b>	<b>Asociación encontrada en otros estudios*</b>
<b>Sexo masculino</b>	2.14 (1.01-4.54; p=0.047)	OR 1.34 (1.16-1.55; p=0.007). TB extrapulmonar. Liu Y. (13) ORa 2.71 (1.72-4.28; p<0.001). TB extrapulmonar. Yone E. (14)
<b>Procedencia</b>	7.61 (2.74-21.10; p=0.000)	ORa 1.071 (1.010-1.136; p=0.022). TB extrapulmonar. Li L. (19)
<b>Antecedente de TB</b>	0.77 (0.34-1.71; p=0.515)	OR 9.05 (6.88-11.9; p=0.005). TB extrapulmonar. Liu Y. (13) ORa 0.24 (0.20-0.27; p<0.001). TB extrapulmonar. Pang Y. (38)
<b>Infección por VIH</b>	1.25 (0.44-3.53; p=0.670)	ORa 2.29 (1.45-3.62; p<0.001). TB extrapulmonar. Yone E. (14) ORa 1.605 (1.455-1.770; p=0.000). TB extrapulmonar. Li L. (19)
<b>Diabetes mellitus</b>	0.54 (0.21-1.38; p=0.212)	ORa 0.789 (0.721-0.862 p=0.000). TB extrapulmonar Li L. (19) ORa 0.54 (0.41-0.70; p<0.001). TB extrapulmonar Pang Y. (38)

\* solo se incluyeron antecedentes que mostraron medidas de asociación.

## VI. CONCLUSIONES

Del presente estudio se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. El sexo masculino es un factor asociado a la presentación de TB osteoarticular.
2. La edad mayor o igual a 60 años es un factor asociado a la presentación de TB osteoarticular.
3. La procedencia del paciente de regiones fuera de Lima metropolitana es un factor asociado a la presentación de TB osteoarticular.
4. El promedio de edad de presentación de los casos de TB osteoarticular fue de 53 años.
5. La principal localización de la TB osteoarticular fue la columna lumbar.
6. El diagnóstico de TB osteoarticular se realizó principalmente usando un criterio clínico-radiológico.
7. La mayoría de los pacientes con tuberculosis osteoarticular en los cuales se identificó al *M. tuberculosis* correspondieron a TB sensible.
8. El antecedente de TB, la infección por VIH, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica no son factores asociados a la presentación de TB osteoarticular.

## VII. RECOMENDACIONES

Con base en los resultados y conclusiones se dan las siguientes recomendaciones:

1. Plantear precozmente el diagnóstico de TB osteoarticular en pacientes con cuadro clínico sugerente, de sexo masculino y/o edad mayor o igual a 60 años.
2. Capacitar a los establecimientos de salud fuera de Lima metropolitana sobre la presentación y diagnóstico de TB osteoarticular.
3. Promover el uso de métodos de diagnóstico etiológico en casos sospechosos de TB osteoarticular.
4. Al ser patologías de difícil diagnóstico, impulsar la formación de unidades de diagnóstico de TB extrapulmonar.
5. Desarrollar escalas de predicción clínica que ayuden con el diagnóstico precoz de TB osteoarticular para así brindar un tratamiento precoz.
6. Realizar estudios prospectivos evaluando el seguimiento de pacientes con diagnóstico de TB osteoarticular, poniendo énfasis en desenlaces como cumplimiento del tratamiento, limitaciones funcionales productos de secuelas y mortalidad.
7. Promover el desarrollo de estudios que identifiquen factores moleculares propios de la población peruana y que puedan estar asociados al desarrollo de formas extrapulmonares de TB como la osteoarticular.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. [citado 12 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565714>
2. Méndez Fandiño YR, Caicedo Ochoa EY, Urrutia Gómez JA, Cortés Motta HF, Ávila Espitia NC, Álvarez Gallego GC, et al. Comparación de factores socioeconómicos y diagnósticos relacionados con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, en Boyacá, durante 2015. *Univ Medica*. diciembre de 2018;59(4):9-16.
3. Culqui-Lévano DR, Rodríguez-Valín E, Donado-Campos J de M. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. febrero de 2017;35(2):82-7.
4. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Bjerrum S, Wejse C, Johansen IS. Extrapulmonary Tuberculosis in Denmark From 2009 to 2014; Characteristics and Predictors for Treatment Outcome. *Open Forum Infect Dis*. octubre de 2019;6(10):ofz388.
5. Alene KA, Wangdi K, Colquhoun S, Chani K, Islam T, Rahevar K, et al. Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 9 de septiembre de 2021;19(1):203.
6. Jain AK, Rajasekaran S, Jaggi KR, Myneedu VP. Tuberculosis of the Spine. *J Bone Joint Surg Am*. 1 de abril de 2020;102(7):617-28.
7. Dunn RN, Ben Husien M. Spinal tuberculosis: review of current management. *Bone Jt J*. 1 de abril de 2018;100-B(4):425-31.
8. De La Garza R, Goodwin CR, Abu-Bonsrah N, Bydon A, Witham TF, Wolinsky JP, et al. The epidemiology of spinal tuberculosis in the United States: an analysis of 2002–2011 data. *J Neurosurg Spine*. 1 de abril de 2017;26(4):507-12.

9. Held MFG, Hoppe S, Laubscher M, Mears S, Dix-Peek S, Zar HJ, et al. Epidemiology of Musculoskeletal Tuberculosis in an Area with High Disease Prevalence. *Asian Spine J.* junio de 2017;11(3):405-11.
10. Shetty AP, Viswanathan VK, Kanna RM, Shanmuganathan R. Tubercular spondylodiscitis in elderly is a more severe disease: a report of 66 consecutive patients. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* diciembre de 2017;26(12):3178-86.
11. Bhosale S, Prabhakar A, Srivastava S, Raj A, Purohit S, Marathe N. Pattern of Drug Resistance in Primary Spinal Tuberculosis: A Single-Center Study From India. *Glob Spine J.* septiembre de 2021;11(7):1070-5.
12. Broderick C, Hopkins S, Mack DJF, Aston W, Pollock R, Skinner JA, et al. Delays in the diagnosis and treatment of bone and joint tuberculosis in the United Kingdom. *Bone Jt J.* enero de 2018;100-B(1):119-24.
13. Liu Y, Jiang Z, Chen H, Jing H, Cao X, Coia JE, et al. Description of demographic and clinical characteristics of extrapulmonary tuberculosis in Shandong, China. *Hippokratia.* marzo de 2020;24(1):27-32.
14. Yone EWP, Kengne AP, Moifo B, Kuaban C. Prevalence and determinants of extrapulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis in a Sub-Saharan African country: a cross-sectional study. *Scand J Infect Dis.* febrero de 2013;45(2):104-11.
15. Wu X, Liu J, Wang G, Wu F. Bone and joint tuberculosis in patients undergoing dialysis: clinical features, risk factors, and outcomes in 17 patients. *J Int Med Res.* agosto de 2020;48(8):300060520945501.
16. Yew WW, Yoshiyama T, Leung CC, Chan DP. Epidemiological, clinical and mechanistic perspectives of tuberculosis in older people. *Respirology.* 2018;23(6):567-75.
17. Byng-Maddick R, Noursadeghi M. Does tuberculosis threaten our ageing populations? *BMC Infect Dis.* 11 de marzo de 2016;16:119.

18. Negin J, Abimbola S, Marais BJ. Tuberculosis among older adults--time to take notice. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. marzo de 2015;32:135-7.
19. Li L, Lv Y, Su L, Liu Q, Lan K, Wei D, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in central Guangxi from 2016 to 2021. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 29 de noviembre de 2022 [citado 13 de diciembre de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04524-2>
20. Agashe VM, Johari AN, Shah M, Anjum R, Romano C, Drago L, et al. Diagnosis of Osteoarticular Tuberculosis: Perceptions, Protocols, Practices, and Priorities in the Endemic and Non-Endemic Areas of the World-A WAIOT View. *Microorganisms*. 28 de agosto de 2020;8(9):E1312.
21. Qian Y, Han Q, Liu W, Yuan WE, Fan C. Characteristics and management of bone and joint tuberculosis in native and migrant population in Shanghai during 2011 to 2015. *BMC Infect Dis*. 1 de noviembre de 2018;18(1):543.
22. Eddabra R, Neffa M. Epidemiological profile among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients in Laayoune, Morocco. *Pan Afr Med J*. 2020;37:56.
23. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. [Tuberculosis in Peru: epidemiological situation, progress and challenges for its control]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. junio de 2017;34(2):299-310.
24. Romanowski K, Clark EG, Levin A, Cook VJ, Johnston JC. Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. *Kidney Int*. julio de 2016;90(1):34-40.
25. Alemu A, Bitew ZW, Diriba G, Seid G, Eshetu K, Chekol MT, et al. Tuberculosis incidence in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. septiembre de 2022;122:188-201.
26. Vera CA, Patron-Ordoñez G, Verastegui-Diaz A, Mejia CR. Factores sociodemográficos y fisiopatológicos asociados a la tuberculosis del sistema

- nervioso central en un Hospital Público de Lima-Perú, 2014-2017. *Infectio*. 3 de febrero de 2019;23(2):155-60.
27. Chahboune M, Barkaoui M, Iderdar Y, Alwachami N, Mourajid Y, Ifleh M, et al. Perfil epidemiológico, aspectos diagnósticos y evolutivos de los pacientes tuberculosos en el centro de diagnóstico de la tuberculosis y de las enfermedades respiratorias de Settat, Marruecos. *Pan Afr Med J*. 7 de julio de 2022;42:185.
  28. Ozdemir M, Ozdemir HG. Evaluación de los pacientes admitidos con tuberculosis musculoesquelética: dieciséis años de experiencia de un solo centro en Turquía. *BMC Musculoskelet Disord*. 14 de junio de 2021;22(1):542.
  29. Hegazy WAH, Al Mamari R, Almazroui K, Al Habsi A, Kamona A, AlHarthi H, et al. Estudio retrospectivo de la tuberculosis ósea en Omán: 2002-2019. *J Epidemiol Glob Health*. junio de 2021;11(2):238-45.
  30. Zhang J, Zhang J, Sun M, Zhou Q, Liu Y, Chen C, et al. Tuberculosis de los cuerpos vertebrales en pacientes con hemodiálisis: características clínicas, factores de riesgo y resultados en 12 pacientes. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. febrero de 2021;25(1):50-4.
  31. Hajiaheman Y, Yang Y, Shaylanbieke N, Jin G. Cultivo de *Mycobacterium* y resistencia a los fármacos de la tuberculosis osteoarticular en Xinjiang, China. *Medicine (Baltimore)*. abril de 2020;99(16):e19697.
  32. Wang P, Liao W, Cao G, Jiang Y, Rao J, Yang Y. Características y manejo de la tuberculosis espinal en una zona endémica de tuberculosis de la provincia de Guizhou: un estudio retrospectivo de 597 pacientes en un hospital de enseñanza. *BioMed Res Int*. 2020;2020:1468457.
  33. Fang Y, Zhou Q, Li L, Zhou Y, Sha W. Características epidemiológicas de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar con o sin tuberculosis pulmonar. *Epidemiol Infect*. 29 de julio de 2022;150:e158.
  34. McGuire E, Rajagopal S, Vaikunthanathan T, Krutikov M, Burman M, Rahman A, et al. Tuberculosis articular espinal: un estudio retrospectivo de 11 años de

- demographic features and clinical outcomes in East London. *J Infect.* septiembre de 2020;81(3):383-9.
35. Guillouzouic A, Andrejak C, Peuchant O, Hery-Arnaud G, Hamdad F, Lanotte P, et al. Treatment of Bone and Joint Tuberculosis in France: A Multicentre Retrospective Study. *J Clin Med.* 5 de agosto de 2020;9(8):E2529.
  36. Upadhyay M, Patel J, Kundnani V, Ruparel S, Patel A. Drug sensitivity patterns in Xpert-positive spinal tuberculosis: an observational study of 252 patients. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* julio de 2020;29(7):1476-82.
  37. Banta JE, Ani C, Bvute KM, Lloren JIC, Darnell TA. Pulmonary vs. extrapulmonary tuberculosis hospitalizations in the US [1998-2014]. *J Infect Public Health.* enero de 2020;13(1):131-9.
  38. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008-2017. *Emerg Infect Dis.* marzo de 2019;25(3):457-64.
  39. Ben Ayed H, Koubaa M, Gargouri L, Ben Jemaa M, Trigui M, Hammemi F, et al. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in south of Tunisia over a 22-year period: Current trends and future projections. *PloS One.* 2019;14(7):e0212853.
  40. Vaishnav B, Suthar N, Shaikh S, Tambile R. Clinical study of spinal tuberculosis presenting with neuro-deficits in Western India. *Indian J Tuberc.* enero de 2019;66(1):81-6.
  41. Yang S, Yu Y, Ji Y, Luo DJ, Zhang ZY, Huang GP, et al. Multi-drug resistant spinal tuberculosis-epidemiological characteristics of in-patients: a multicentre retrospective study. *Epidemiol Infect.* 27 de enero de 2020;148:e11.
  42. Gomes T, Vinhas SA, Reis-Santos B, Palaci M, Peres RL, Aguiar PP, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis Strains and Host Risk Factors in a Large Urban Setting in Brazil. *PLoS ONE [Internet].* 2 de

- octubre de 2013;8(10). Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3788772/>
43. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. 251 - Mycobacterium tuberculosis. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015 [citado 23 de abril de 2022]. p. 2787-2818.e5. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455748013002514>
44. Cardona PJ. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed. enero de 2018;36(1):38-46.
45. Moule MG, Cirillo JD. Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:65.
46. Suárez I, Fünker SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. Dtsch Arzteblatt Int. 25 de octubre de 2019;116(43):729-35.
47. Sotgiu G, Falzon D, Hollo V, Ködmön C, Lefebvre N, Dadu A, et al. Determinants of site of tuberculosis disease: An analysis of European surveillance data from 2003 to 2014. PloS One. 2017;12(11):e0186499.
48. Hertz D, Schneider B. Sex differences in tuberculosis. Semin Immunopathol. marzo de 2019;41(2):225-37.
49. Marquez J, Espinoza LR. 108 - Infectious arthritis II: Mycobacterial, brucellar, fungal, and parasitic arthritis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editores. Rheumatology (Sixth Edition) [Internet]. Philadelphia: Mosby; 2015 [citado 23 de abril de 2022]. p. 894-904. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032309138100108X>
50. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. diciembre de 2019;39(7):2023-37.

51. Natali D, Cloatre G, Brosset C, Verdalle P, Fauvy A, Massart JP, et al. What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe Sheff Engl*. diciembre de 2020;16(4):200216.
52. Chattopadhyay A, Sharma A, Gupta K, Jain S. The Phemister triad. *Lancet Lond Engl*. 26 de mayo de 2018;391(10135):e20.
53. The epidemiology of spinal tuberculosis in the United States: an analysis of 2002-2011 data. *J Neurosurg Spine*. abril de 2017;26(4):507-12.
54. Lv YJ, Liu SJ, Hu WN, Zhang GP, Ren QY, Zheng LD, et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism with osteoarticular tuberculosis prognosis in a Hebei population. *Genet Mol Res GMR*. 24 de octubre de 2016;15(4).
55. Huang W, Zhou R, Li J, Wang J, Xiao H. Association of the TNF- $\alpha$ -308, TNF- $\alpha$ -238 gene polymorphisms with risk of bone-joint and spinal tuberculosis: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 31 de mayo de 2019;39(5):BSR20182217.
56. Romdhane E, Rammeh S, Riahi H, Chebbi Y, Mouna CB, Achour W, et al. The Value of Histology in the Diagnosis of Tuberculous Spondylodiscitis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. marzo de 2020;26(2):63-6.
57. Kumar V, Neradi D, Sherry B, Gaurav A, Dhatt SS. Tuberculosis of the spine and drug resistance: a review article. *Neurosurg Rev*. febrero de 2022;45(1):217-29.
58. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet Lond Engl*. 20 de abril de 2019;393(10181):1642-56.
59. Sohn KM. Diagnostic value of synovial fluid adenosine deaminase level in tuberculous arthritis. *JPMA J Pak Med Assoc*. abril de 2021;71(4):1246-8.
60. Zhang N, Zeng X, He L, Liu Z, Liu J, Zhang Z, et al. The Value of MR Imaging in Comparative Analysis of Spinal Infection in Adults: Pyogenic Versus Tuberculous. *World Neurosurg*. agosto de 2019;128:e806-13.

61. Resolucion\_Ministerial\_752-2018-MINSA.pdf [Internet]. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/186939/Resolucion\\_Ministerial\\_752-2018-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/186939/Resolucion_Ministerial_752-2018-MINSA.PDF)
62. Agashe VM, Rodrigues C, Soman R, Shetty A, Deshpande RB, Ajbani K, et al. Diagnosis and Management of Osteoarticular Tuberculosis: A Drastic Change in Mind Set Needed-It is Not Enough to Simply Diagnose TB. *Indian J Orthop.* septiembre de 2020;54(Suppl 1):60-70.
63. Fan J, An J, Shu W, Huo F, Li S, Wang F, et al. Epidemiology of skeletal tuberculosis in Beijing, China: a 10-year retrospective analysis of data. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* noviembre de 2020;39(11):2019-25.

## ANEXOS

### 1. Instrumento de recolección de datos

Número de ficha: \_\_\_\_\_

#### Ficha de Recolección de Datos FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2015-2019

DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE					Observac.
1	Tuberculosis osteoarticular	0=Si	1=No		
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS					Observac.
2	Sexo	0=Masculino	1=Femenino		
3	Edad				
4	Edad ≥60 años	0=Si	1=No		
5	Procedencia	0=Lima metr	1=Regiones		
6	Ocupación	0=Ocupado	1=Desocupado		
ANTECEDENTES Y COMORBILIDADES					Observac.
7	Antecedente de tuberculosis	0=Si	1=No		
8	Infección por VIH	0=Si	1=No		
9	Diabetes mellitus	0=Si	1=No		
10	Enfermedad renal crónica	0=Si	1=No		
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA TB OSTEOARTICULAR					Observac.
11	Tiempo de enfermedad				
12	Localización de tuberculosis osteoarticular	0=Cervical	1=Dorsal		
		2=Lumbar	3=Art periférica		
		4=Huesos largos	5=Multifocal		
13	Criterio principal para inicio de tratamiento	0=Microbiológico	1=Histopatológico		
		2=Prueba molecular	3=Clínico-radiológico		
14	Resistencia a fármacos antituberculosos	0=Sensible	1=Mono		
		2=Poli	3=MDR		
		4=XDR			