



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**PATRONES TOMOGRÁFICOS EN TUBERCULOSIS PULMONAR  
EXTENSAMENTE DROGORRESISTENTE  
HOSPITAL SERGIO BERNALES 2013-2016**

**PRESENTADA POR  
MARISOL MERCEDES CCALLI GUTIERREZ**

**ASESORA  
ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
RADIOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ  
2018**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**PATRONES TOMOGRÁFICOS EN TUBERCULOSIS PULMONAR  
EXTENSAMENTE DROGORRESISTENTE  
HOSPITAL SERGIO BERNALES 2013-2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
MARISOL MERCEDES CCALLI GUTIERREZ**

**ASESOR  
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ  
2018**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definiciones de términos básicos	17
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	20
3.2 Variables y su operacionalización	20
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	25
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos éticos	27
<b>CRONOGRAMA</b>	29
<b>PRESUPUESTO</b>	30
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	31
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

La tuberculosis se reconoce como un problema de salud pública, con múltiples aristas que incluyen aspectos demográficos, económicos, sociales o culturales, que dificultan su manejo y control <sup>(1)</sup>. Uno de los aspectos que más dificulta esta tarea es la aparición de cepas extensivamente resistentes (TB-XDR) a medicamentos de primera y segunda línea <sup>(2)</sup>.

En nuestro país, se reportaron 104 casos de TB-XDR durante el año 2015, y la tendencia sigue mostrándose en forma creciente en los últimos 20 años <sup>(3)</sup>; sobre todo en los distritos de Comas y El Agustino en Lima Metropolitana <sup>(2,4)</sup>. Esta situación hace que los sistemas de salud públicos prioricen la elaboración de políticas sanitarias para prevenir la aparición de estas cepas, así como el tratamiento eficaz y oportuno hacia los pacientes, ubicados en zonas de alta incidencia <sup>(5,6)</sup>. La Norma Técnica de Salud para Atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis, del Ministerio de Salud, privilegia el tratamiento farmacológico, como estándar terapéutico ante la detección de nuevos casos de TB-XDR <sup>(7)</sup>. Sin embargo, se estima que el tratamiento farmacológico asociado a un enfoque orientado al paciente, en las mejores condiciones, puede llegar a un éxito solo en un 65% de los casos <sup>(8)</sup>.

En estas circunstancias, el tratamiento quirúrgico es una opción a considerar como un adyuvante eficaz (18%-75%), en el caso de pacientes con persistencia de la enfermedad a pesar del tratamiento farmacológico o cuando existan lesiones cavitarias o bronquiectasia en pacientes con cultivos negativos <sup>(9-11)</sup>.

La norma técnica peruana estipula que esta alternativa terapéutica, en pacientes con TB-XDR, debe ser evaluada solo si el paciente posee lesiones extirpables correctamente caracterizadas. En este punto es donde las técnicas de diagnóstico por imágenes cumplen un papel fundamental; dentro de todo el

espectro de posibilidades, la técnica de Tomografía Computarizada (TAC) de Tórax es más sensible en la detección de lesiones características y nódulos hasta de 1-3 mm <sup>(12)</sup>.

Así mismo, se recomienda realizar una TAC para la detección de complicaciones como bronquiectasias, cavitación, aspergilomas y para la evaluación de posibles lesiones persistentes <sup>(13)</sup>. En el contexto prequirúrgico, se ha reconocido que la realización de un TAC brinda información adicional que puede resultar en cambios en la técnica quirúrgica, aplazamiento de la cirugía e incluso su cancelación <sup>(14)</sup>.

El Hospital Nacional Sergio Bernales (HNSB) es una institución prestadora de salud de categoría III-1, con amplia experiencia en el manejo de pacientes con tuberculosis desde su creación como anexo para niños afectados por esta enfermedad <sup>(15)</sup>. Desde marzo del presente año, se incluyó a este nosocomio en el Plan de Intervención para la Prevención y Control de la Tuberculosis (2018-2020), con la finalidad de implementar una unidad especializadas en tuberculosis (UNET) <sup>(16)</sup>.

Esta unidad cuenta con servicios de hospitalización (con 17 camas específicas para pacientes TB-XDR), consulta externa y procedimientos como fibrobroncoscopia, espirometría, entre otros. Por lo antes mencionado, este nosocomio es un centro de referencia de los distritos de Comas, Carabayllo, Independencia, San Martín de Porres, Rímac y Puente Piedra.

Se estima que un 82% de casos de tuberculosis, atendidos en el HNSB se recuperan exitosamente, sin embargo, aún se encuentra un 4% de abandonos y un 3% de fracasos <sup>(17)</sup>, a pesar de que estos pacientes extensamente drogoresistentes llevan un aproximado de 24 meses de tratamiento farmacológico.

Por ende, en un hospital de referencia como el HNSB, la utilización de exámenes como la TAC podría mejorar la precisión de la prescripción de tratamientos quirúrgicos en casos de TB-XDR, lo que podría optimizar la

eficacia final del tratamiento brindado. El problema es que en el hospital en mención no se están realizando intervenciones quirúrgicas para los casos extensamente resistentes y se está suministrando solo medicación, puesto que lo más óptimo sería agregar la terapia quirúrgica, gracias a la recolección de patrones tomográficos en este tipo de pacientes.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los patrones tomográficos en tuberculosis pulmonar extensamente drogorresistente (TB-XDR) en el Hospital Sergio Bernales (HNSB), durante el periodo 2013-2016?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Establecer los patrones tomográficos en afectados por tuberculosis extensamente drogorresistente en el Hospital Sergio Bernales, durante el periodo 2013-2016.

### **Objetivos específicos**

Identificar los patrones tomográficos frecuentes en pacientes con TB-XDR antes de iniciar el tratamiento farmacológico.

Establecer los patrones tomográficos más comunes durante la evolución de la enfermedad en pacientes con TB-XDR.

Identificar los patrones tomográficos secuelares en pacientes con TB-XDR.

Determinar los patrones tomográficos de actividad más comunes en pacientes con TB-XDR después de iniciado el tratamiento.

## 1.4 Justificación

En un contexto de aparición de cepas resistentes a las drogas usualmente utilizadas, el tratamiento de la tuberculosis pulmonar se ha vuelto cada vez más complejo y es cada vez más difícil llegar a la meta de curación o limitación del daño.

En el caso de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) o extensivamente resistente a drogas (TB-XDR), la opción quirúrgica se convierte en una importante estrategia coadyuvante que puede ayudar a incrementar el éxito terapéutico en ciertos pacientes en los que el tratamiento farmacológico no haya logrado los resultados esperados o en aquellos en los que las complicaciones o secuelas de esta enfermedad pongan en riesgo su vida.

La TAC es uno de los exámenes de imágenes más importantes y precisos para el diagnóstico, seguimiento y manejo de los casos complicados de TB pulmonar <sup>(18,19)</sup>. Determinar los patrones radiológicos tomográficos que orienten al tratamiento quirúrgico o conservador en pacientes con TB-XDR será útil, en primer lugar, para los usuarios, ya que el médico tratante tendrá más herramientas que le permita tomar mejores decisiones con respecto a la técnica a usar o el abordaje más adecuado, con lo que se evitarán complicaciones y se podrá tener como resultado la recuperación posquirúrgica más rápida y eficiente <sup>(20)</sup>.

Por otro lado, el sistema de salud también se ve beneficiado por todo estudio que busque mejorar el proceso de prescripción quirúrgica en pacientes con TB-XDR. Se sabe que la gran mayoría de los costos en el tratamiento de estos pacientes reside en el uso de la farmacoterapia; por otro lado, la cirugía (lobectomía o pulmonectomía) puede llegar a representar un costo anual 10 veces menor que la inversión en drogas antituberculosas, y cuando la prescripción es adecuada, esta decisión impacta en los costos a futuro <sup>(21,22)</sup>.



Finalmente, se reconoce que existe poca evidencia sobre la eficacia del tratamiento quirúrgico coadyuvante en pacientes con TB-XDR, por lo que se ha encontrado que la mayoría de recomendaciones sobre cuándo plantear la cirugía provienen de opiniones de expertos o están basadas en la experiencia del manejo de estos pacientes <sup>(23,24)</sup>.

El presente trabajo se considera viable, debido a que, en primer lugar, se cuenta con una unidad especializada en el manejo de estos pacientes; por ello, los registros son llevados cuidadosamente y se preserva en mejor forma la calidad de la información, en comparación a las historias clínicas comunes.

Así mismo, el uso de la tomografía es común en el diagnóstico, seguimiento y control de pacientes con TB-XDR en el HNSB, por lo que se cuenta con los registros, informes tomográficos e imágenes que serán la fuente de este estudio, ya que los pacientes están subsidiados por el Seguro Integral de Salud, y se cuenta con el apoyo de organizaciones no gubernamentales; se garantiza el adecuado manejo y seguimiento mediante controles con baciloscopías, radiografías simples y tomografías de tórax, por lo que se disminuye la posibilidad de pérdidas.

Adicionalmente, se cuenta con el respaldo del jefe de servicio y del personal encargado del archivo de historias clínicas para la ejecución de este estudio, así como para los trámites administrativos que conlleve la autorización de esta investigación.

Finalmente, este trabajo no involucra contacto alguno con los pacientes; solo se usarán como fuentes las historias clínicas, informes e imágenes de tomografía que han sido realizadas como parte del tratamiento antituberculoso, por lo que hace que sea económicamente factible, ya que la única fuente de financiamiento será los recursos propios de la tesista.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Roh HF, Kim J, Nam SH y Kim JM realizaron un estudio en 2017 sobre el beneficio de la resección pulmonar en la supervivencia de pacientes con TB resistente al tratamiento médico con fármacos. Solo seis estudios lograron cumplir los criterios para ser incluidos en esta revisión sistemática. Se encontró un hazard ratio (HR) de 0.68 con un intervalo de confianza de 95% de 0.44-1.07, lo que sugiere que existe un beneficio en la tasa de supervivencia de los pacientes que reciben cirugía de resección pulmonar. Sin embargo, se destaca que la información es heterogénea y no fue estratificada por grupos de otros factores como extensión de enfermedad, presencia de cavidades o función cardiopulmonar <sup>(25)</sup>.

Kim W et al. ejecutaron un estudio en 2015, con el propósito de describir los hallazgos en tomografía computarizada en pacientes con TB-MDR con tratamiento farmacológico en los últimos diez años. Se halló en 84% de pacientes el patrón de brotes de árbol y en 93.2%, la imagen de nódulo acinar. Los patrones en tomografía fueron disminuyendo y desapareciendo a medida que se implementaba el tratamiento farmacológico <sup>(26)</sup>.

Xie B, Yang Y, He W, Xie D y Jiang G publicaron un estudio en 2013, con el objetivo de evaluar *outcomes* de tratamiento en 43 pacientes que fueron operados por TB-MDR entre 1993-2011. Se encontró los siguientes patrones tomográficos en la fase preoperatoria: presencia de cavidades (100%), presencia de cavidad más allá del rango de resección (4.7%), afectación lobar (69.8%), afectación multilobar confinada a un pulmón (30.2%), presencia de una sola cavidad (83.7%). No se encontró mortalidad operatoria y 93% de los pacientes demostró conversión bacteriológica y cultivos BK negativos <sup>(27)</sup>.

Marrone et al. realizaron una revisión sistemática en 2013, sobre la viabilidad de las intervenciones quirúrgicas como alternativa terapéutica en casos de cepas de BK resistentes. En 24 estudios de comparación, se encontró que la cirugía fue

exitosa en *outcomes* a corto y largo plazo en comparación con la terapia farmacológica solamente (OR: 2.24; IC 95% 1.68-2.97); se halló asociación significativa entre *outcomes* favorables y mayores niveles de resistencia, en pacientes en los que se opta por la cirugía <sup>(28)</sup>.

Kempker RR, Vashakidze S, Solomonía N, Dzidzikashvili N y Blumberg HM presentaron un reporte de caso en 2012, de un paciente de 26 años, seronegativo, con TB-XDR refractaria al tratamiento, en quien la combinación de la cirugía (con el apoyo de la imagen tomográfica que mostró una lesión solitaria cavitaria localizada en el lóbulo inferior izquierdo de 3 x 5 cm) y la farmacoterapia fue exitosa. Se reitera la necesidad de más estudios que evalúen la eficacia de esta estrategia terapéutica <sup>(29)</sup>.

Yaldiz S, Gursoy S, Ucvet A y Kaya SO publicaron un estudio en 2011, con el objetivo de investigar los resultados de la resección quirúrgica en 13 pacientes con TB-MDR. Los estudios de tomografía fueron utilizados en la fase prequirúrgica y ayudaron a determinar diagnósticos de pulmón destruido o cavidades pulmonares mayores. Se realizó una lobectomía en el 61.5% de los casos y una neumonectomía en 38.5%. Se encontró mortalidad operatoria en un caso y la tasa de curación fue de 92.3% <sup>(30)</sup>.

Mamani, en una tesis realizada, en 2011, evaluó los factores asociados a la multidrogorresistencia en 99 pacientes provenientes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Se encontró una edad promedio de 37 años, y más del 50% de los afectados tenía continuidad laboral. El 18.2% ya había tenido un intento de tratamiento que resultó en fracaso y 52.5% refirió haber pasado por esquemas terapéuticos en dos oportunidades. En este estudio, se encontró que un 69.6% tuvo un patrón tomográfico de afectación del tercio pulmonar superior, y en un 38.3%, se halló infiltración alveolar más una caverna <sup>(31)</sup>.

Xu HB, Jiang RH y Li L ejecutaron un estudio en 2011, con el objetivo de revisar los *outcomes* del tratamiento quirúrgico de la TB-MDR-, mediante una revisión sistemática con metanálisis. Se incluyeron 15 reportes clínicos, con una media de 63 pacientes. Se encontró una tasa de éxito de 84% (IC95% 78%-89%) y tasas

de falla, recaída y muerte de 6%, 3%, 95%, respectivamente <sup>(32)</sup>.

Kang MW et al. publicaron una investigación, en 2010, mediante el seguimiento entre mayo de 1996 a marzo de 2008 de 72 pacientes con TB-MDR o XDR, quienes fueron operados después de recibir terapia farmacológica. En 51 pacientes, se indicó la cirugía por fracaso del tratamiento; en 17, se prescribió por la posibilidad de recaída debido a la presencia de cavidades persistentes, y en cuatro, se encontró complicaciones, como hemoptisis, que desencadenaron la decisión quirúrgica. Los exámenes tomográficos permitieron tomar decisiones a los cirujanos, sobre todo en los casos de lesiones bilaterales, en donde se decidió operar solo un lado (el que tuviera las lesiones más grandes). Se dejaron las otras lesiones en tratamiento médico, controladas con tomografías de control <sup>(33)</sup>.

Rodríguez M et al. realizaron una publicación, en 2009, en la que realizaban una revisión retrospectiva de 33 casos de pacientes con TB que fueron sometidos a cirugías desde el año 2000. Los exámenes de tomografía fueron utilizados en todos los pacientes en forma conjunta con los cultivos de BK para ayudar a distinguir lesiones activas de secuelas. Se halló que la indicación más frecuente fue hemoptisis, seguida de TB resistente activa; y al momento del seguimiento, en el grupo con TB activa solo hubo dos fallecimientos, uno de los cuales fue por insuficiencia respiratoria aguda. Por otro lado, en cuatro (44.4%) se evidenció curación confirmada bacteriológicamente <sup>(34)</sup>.

Somocurcio J et al., mediante un estudio. en 2007, siguieron a una cohorte de 121 pacientes peruanos con TB-MDR que fueron tratados mediante cirugía. Se encontró que la media de tiempo de seguimiento después de la cirugía fue de 33 meses, en donde 79.3% presentaron cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* (BK) positivos antes de la cirugía, con una tasa de curación de 63% <sup>(35)</sup>.

Somocurcio J et al., en una publicación de 2009, presentó los resultados del seguimiento de una cohorte de 304 pacientes peruanos con TB-MDR, operados por tener lesiones pulmonares reseables. En este caso, el estudio por TAC se utilizó para tener una evaluación prequirúrgica del parénquima residual que permitiera estimar la viabilidad de la cirugía. Las lesiones cavitarias se

encontraron en un 91.8% de pacientes; se logró la curación en 77.2% de los casos, quienes fueron seguidos por 79.3 meses <sup>(36)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Concepto de infección y enfermedad tuberculosa**

La infección tuberculosa ocurre como resultado del contacto de los individuos con el agente denominado *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo aeróbico, acido-alcohol resistente, que posee una resistente pared celular rica en lípidos de alto peso molecular <sup>(37)</sup>.

Esta infección desencadena una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada, la cual puede ser evidenciada mediante la prueba de la tuberculina <sup>(38)</sup>. Sin embargo, esto no implica la presencia de síntomas, signos o hallazgos radiológicos; es más, se reconoce que solo un 10-15% de personas infectadas tienen riesgo de desarrollar enfermedad a lo largo de su vida. En este punto reside la diferencia con el diagnóstico de enfermedad tuberculosa, la cual sí se caracteriza por la presencia de síntomas, signos y hallazgos radiológicos que dependen de la localización de la enfermedad <sup>(39)</sup>.

### **Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente**

La resistencia antimicrobiana de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* fue reconocida al corto tiempo de haber sido introducida la estreptomina, el primer medicamento antituberculoso, en la década de los cuarenta. El desarrollo rápido de resistencia a los esquemas de monoterapia fue el principio de la quimioterapia multiagente, que actualmente se mantiene como el dogma de administración de medicamentos antituberculosos <sup>(40)</sup>.

Después de las primeras experiencias con fármacos como isoniazida, ácido paraaminosalicílico y estreptomina, se esbozó nuevos conceptos de resistencia (primaria o secundaria), con lo que quedó que los esquemas multiagentes, debían

ser acompañados con el suministro en dos fases con combinaciones de fármacos como rifampicina e isoniazida, lo que mostró buenas tasas de curación y eficiencia para los sistemas de salud <sup>(41)</sup>.

Es así que durante los años noventa, se introdujo el régimen corto directamente observado, conocido como DOTS, por sus siglas en inglés. Este régimen consistía en dos meses de tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, seguida de cuatro meses de rifampicina más isoniazida, que resultó ser altamente efectivo contra las cepas sensibles de *Mycobacterium tuberculosis* <sup>(42,43)</sup>.

Sin embargo, conductas como errores de prescripción, la toxicidad de los fármacos antituberculosos, mala adherencia a los fármacos y adquisición de esquemas empíricos han promovido la aparición galopante de más cepas drogorresistentes, las que actualmente circulan en la población general y ya se pueden adquirir de forma simultánea; es decir, sin un contacto específico <sup>(44)</sup>.

Finalmente, en el año 2006, se definió por primera vez el concepto de TB-XDR (extensivamente resistente a drogas), como la resistencia a tres o más de las seis clases de drogas antituberculosas de segunda línea (aminoglicosidos, polipéptidos, fluoroquinolonas, tioamidas, cicloserina y PAS). Una revisión global sobre la resistencia del BK, durante 2000-2004, encontró que, en 17 690 muestras, 20% fueron multidrogorresistentes (TB-MDR) y 2%, TB-XDR. Por otro lado, al realizar un análisis por origen geográfico, se encontró una incidencia de TB-XDR de 4% en los Estados Unidos; 19%, en Latvia y 15%, en Korea del Sur <sup>(45, 46)</sup>.

Ya en la actualidad, se manejan definiciones que se considera necesario repasar para entender la situación actual de la drogorresistencia en la infección tuberculosa <sup>(44)</sup>:

El término TB drogorresistente se refiere a los casos de TB causados por una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* que presenta resistencia a alguno de los

fármacos de primera línea (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol o estreptomina).

El concepto de TB multidrogorresistente alude a una cepa resistente al menos a isoniazida y rifampicina.

El termino TB extensivamente drogorresistente (o resistente a drogas) se refiere a una cepa resistente a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (kanamicina, capreomicina o amikacina).

### **Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis drogorresistente, MDR y XDR**

Uno de los métodos microbiológicos más utilizados para realizar el diagnostico de tuberculosis resistente es el antibiograma obtenido por medio de cultivo sólido (método de las proporciones), desarrollado por *Canetti* et al. <sup>(47)</sup>.

Este método se basa en el principio de la existencia de cierta proporción de bacterias resistentes en una población sensible, que se encuentra siempre por debajo del 1%; todo crecimiento por encima de este porcentaje en presencia de una concentración critica del antimicrobiano se consideraría como resistencia. Este método tiene varias desventajas; por ejemplo, exige obtener una cantidad suficiente de muestra con presencia de inóculo para la realización de todas las pruebas o el tiempo suficiente para incubar las placas con la finalidad de obtener crecimiento visible (usualmente: 28 días) <sup>(48)</sup>.

Por otro lado, existen los medios líquidos no radiométricos, como el MGIT960 (*Bactec Mycobacterial Growth Indicator Tube, Becton Dickinson Diagnostic*), los que permiten acortar el procedimiento en términos de tiempo, con una buena concordancia con los resultados del método de las proporciones. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de este método es que los resultados pueden alterarse por contaminación con micobacterias ambientales <sup>(49)</sup>.

A pesar de los avances obtenidos en pruebas de sensibilidad, en los últimos años, se ha evolucionado en el desarrollo de técnicas moleculares de detección directa

de los genes más frecuentemente implicados en la resistencia a drogas antituberculosas. En casos en donde haya una alta sospecha de drogorresistencia, la biología molecular puede proporcionar un diagnóstico preciso con solo la muestra directa o sobre las primeras colonias que aparecen en un cultivo <sup>(50,51)</sup>. En la tabla 1, se resumen las principales mutaciones genéticas detectadas como asociadas a la resistencia a fármacos en *Mycobacterium tuberculosis*.

**Tabla 1.** Lista de mutaciones más comunes asociadas a drogorresistencia en cepas de *Mycobacterium tuberculosis*

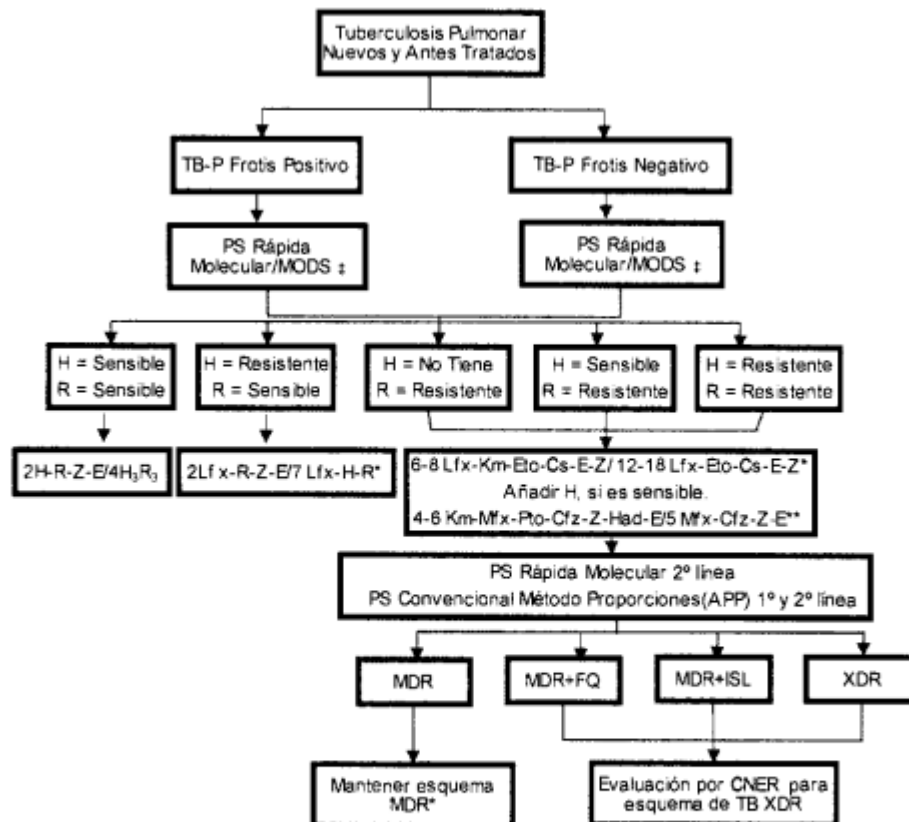
<b>Antibiótico</b>	<b>Gen blanco</b>	<b>Mecanismo de resistencia</b>
Rifampicina	rpo B	Alteración de blanco de droga
Isoniazida	kat G	Activación anulada de profármacos
	inh A	Alteración de blanco de droga
	promotor inh A	Sobreexpresión de blanco de droga
Etambutol	emb B	Alteración de blanco de droga
Pirazinamida	pnc A	Activación anulada de profármacos
Etionamida	inh A	Alteración de blanco de droga
	promotor inh A	Sobreexpresión de blanco de droga
	eth A	Activación anulada de profármacos
Fluroquinolonas	gyr A/B	Alteración de blanco de droga
Estreptomina	rrs	Alteración de blanco de droga
	rps L	Alteración de blanco de droga
Amikacina	rrs	Alteración de blanco de droga
Kanamicina A	rrs	Alteración de blanco de droga
	promotor eis	Sobreexpresión de enzima inactivadora de droga
Capreomicina	rrs	Alteración de blanco de droga
	tly A	Activación de la metilación del blanco de droga
Acido P-aminosalicilico	thy A	Omisión de blanco de droga
	fol C	Activación anulada de profármacos
Cicloserina	ald	Sobreabundancia de sustrato de blanco de droga
	alr	Alteración de blanco de droga
	promotor alr	Sobreexpresión de blanco de droga
Bedaquilina	atp E	Alteración de blanco de droga



	Promotor/mmpR	Sobreexpresión de bomba de eflujo Mmp15
Linezolid	rpl C	Alteración de blanco de droga
	rrl	Alteración de blanco de droga
Delamanid/pretomanid	ddn	Activación anulada de profármacos
	fdg 1	Activación anulada de profármacos
	fbi A/B/C	Activación anulada de profármacos
Clofazimina	Promotor/mmpR	Sobreexpresión de bomba de eflujo Mmp15

## Pronóstico y tratamiento de la tuberculosis extensivamente resistente a drogas

De acuerdo a la norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis y su última modificación durante el año 2018, los esquemas terapéuticos, en casos de tuberculosis, se pueden resumir mediante el siguiente flujograma (gráfico 1):



**TB-P:** tuberculosis pulmonar, **PS:** prueba de sensibilidad, **H:** Isoniacida, **R:** Rifampicina, **E:** Etambutol, **Z:** Pirazinamida, **Lfx:** Levofloxacina, **Km:** Kanamicina, **Eto:** Etionamida, **Cs:** Cicloserina, **FQ:** Fluoroquinolonas, **ISL:** Inyectable de segunda línea.

\*Estos esquemas deben ajustarse a los resultados de PS convencional. \*\*Esquema acortado.

‡ La PS rápida a utilizar es de acuerdo a la disponibilidad de cada región: Genotype, MODS, GenXpert.

**Gráfico 1.** Flujograma de decisiones terapéuticas en casos de tuberculosis en Perú. Fuente: Resolución Ministerial N° 752-2018/Minsa

Una vez establecido el diagnóstico de TB-XDR, el Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos (CNER) elabora y prescribe el esquema terapéutico después de los resultados de la prueba de sensibilidad o pruebas moleculares; de acuerdo a la historia de exposición a medicamentos antituberculosos, perfil de resistencia, historial de contactos y el estado metabólico-funcional del paciente y comorbilidades <sup>(52)</sup>. Se recomienda que el esquema de tratamiento debe ser diseñado considerando:

**Un núcleo básico**, que puede ser vía oral (linezolid + bedaquilina o delamanid) o vía endovenosa (linezolid+carbapenem+thioridazina).

**Una fluoroquinolona de tercera generación, aminoglucósido, polipéptido u otros medicamentos con sensibilidad demostrada**

Se recomienda un esquema de no menos de seis medicamentos con una duración de entre 18 a 24 meses.

El pronóstico general para adultos con TB-XDR es pobre con grandes posibilidades de mortalidad; otros factores como la demora en el diagnóstico, malnutrición y el nivel de inmunosupresión (sobre todo en casos de infección por VIH) contribuyen a incrementar el riesgo de muerte. En un estudio realizado por Mitnick et al., se evaluó el tratamiento y el manejo de 48 pacientes con TB-XDR, sin infección por VIH, donde se encontró que estos pacientes tuvieron mayores tasas de hospitalización y de persistencia de presencia de cultivos positivos, a pesar del tratamiento individualizado. Finalmente, en 39.6% se determinó un mal pronóstico basado en la respuesta al tratamiento <sup>(53)</sup>.

## **El papel terapéutico de la cirugía en casos de TB-XDR**

La resección quirúrgica de las lesiones producto de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* surgió a inicios del siglo XIX, y, por muchos años, permaneció como la única alternativa terapéutica eficaz contra esta enfermedad. Después de la aparición de la terapia farmacológica, su indicación se restringió al manejo de secuelas incapacitantes como bronquiectasias, aspergillosis pulmonar, fístulas broncopleurales, hemoptisis masivas o finalmente la destrucción pulmonar <sup>(54)</sup>.

Sin embargo, la aparición de cepas drogorresistentes (MDR y XDR) ha propiciado el renacimiento de estas técnicas como coadyuvantes al tratamiento farmacológico de primera línea, que ayudan a incrementar la eficacia de este en condiciones particulares, claramente establecidas <sup>(55)</sup>:

Cultivos de esputo persistentemente positivos más allá de 4 a 6 meses después de iniciar la terapia antituberculosa.

Presencia de resistencia a drogas en forma extensa, lo que será poco probable de curar con la farmacoterapia disponible.

Presencia de complicaciones como las previamente mencionadas.

La cirugía de resección pulmonar se puede describir como neumonectomias, lobectomías o segmentectomias; esto de acuerdo a la región anatómica comprendida en el procedimiento quirúrgico (todo el pulmón, un lóbulo, o un segmento); evidentemente, la decisión del cirujano sobre el tipo de resección pulmonar a realizar, está relacionado estrechamente con la magnitud de la enfermedad, la funcionalidad conservada y la cantidad de tejido residual <sup>(56)</sup>.

Sin embargo, esta decisión no está exenta de riesgos. En una revisión sistemática realizada por Fox et al., se encontró que de cada 10 pacientes que se realizan una neumonectomía, tres mueren; adicionalmente, este tipo de resección no solo

es más riesgoso, sino en algunos casos, menos eficaz, como lo encontró el estudio antes mencionado (OR: 1.1; IC 95% 0.6-2.3) <sup>(57)</sup>.

Por ello, los exámenes de apoyo (como las imágenes o las espirometrias) son fundamentales para la toma de decisiones por parte del equipo quirúrgico, y la información que proporcionan puede ayudar a balancear correctamente los riesgos y beneficios de estas técnicas, sin perjuicio de la calidad de la vida del paciente.

### **Papel de la tomografía computarizada en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con tuberculosis**

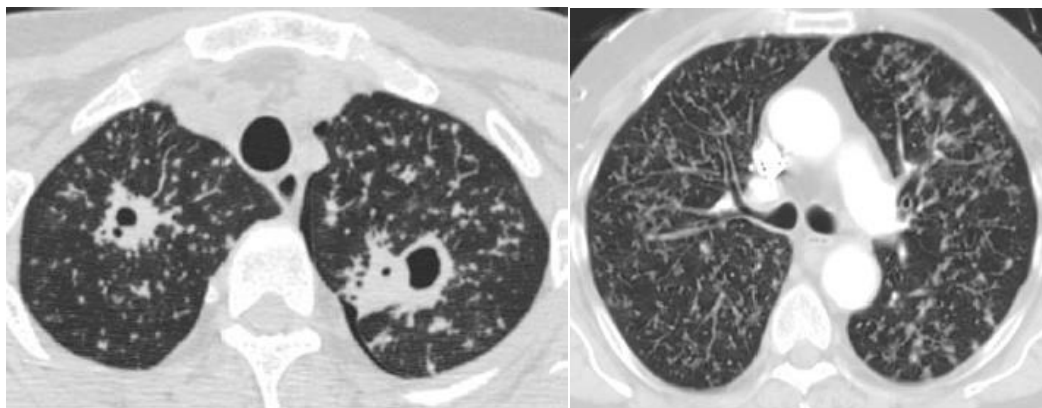
La infección tuberculosa es una enfermedad con múltiples peculiaridades desde el punto de vista del diagnóstico por imágenes, ya que si bien no existe ningún signo o patrón radiológico patognomónico de TB, estos exámenes son unos de los más usados para el diagnóstico temprano de la enfermedad y la toma de decisiones de tratamiento.

Históricamente, la radiografía de tórax es la primera técnica de imágenes utilizada ante la sospecha clínica del diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Si bien se considera una técnica muy sensible y altamente accesible por sus bajos costos, no es muy específica <sup>(58)</sup>.

En este contexto, la tomografía axial computarizada (TAC) se ha constituido en una herramienta con un considerable nivel de precisión en lo que respecta a la evaluación y detección de tuberculosis primaria. Se ha demostrado que puede detectar desde focos simples de enfermedad, hasta estenosis bronquial, lesiones endobronquiales polipoides o cavitaciones ocultas asociadas a derrame pleural, imposibles de visibilizar con el solo uso de la radiografía simple de tórax <sup>(59)</sup>.

Otra ventaja del uso de TAC, en la evaluación de la tuberculosis pulmonar, es la posibilidad de evaluar linfadenopatías hiliares o mediastínicas. La linfadenitis tuberculosa se confirma ante la visualización de ganglios linfáticos mayores de

2 cm de diámetro, con un centro de baja densidad y realce en el borde de la periferia.



**Figura 1.** Patrones tomográficos típicos de infección tuberculosa. A) Cavitación; B) Aspecto de árbol en brote <sup>(60)</sup>

Algunos de los patrones más resaltantes en las tomografías computarizadas de pacientes con tuberculosis pulmonar son <sup>(60)</sup>:

Presencia de cavidades

Infiltrados centrolobulillares, sugestivos de adenopatías hiliares o mediastínicas.

Infiltración miliar por diseminación hemática del BK.

Bronquiectasias

Aspecto de árbol en brote, producto de una visualización ramificada a nivel centrolobulillar.

### 2.3 Definición de términos básicos

**Primoinfección TBC:** Es la forma de presentación en niños y adolescentes. Radiológicamente se caracteriza por la presencia de pequeños infiltrados alveolares (complejo primario) asociados, en la mayoría de los casos, a adenopatías hiliares o muestran sólo adenopatías hiliares sin afectación parenquimatosa.

**TBC pulmonar del adulto (secundaria):** Afecta predominantemente lóbulos superiores. Son características las lesiones cavitadas en lóbulos superiores, infiltrados cavitados, patrón de diseminación broncógena e imágenes nodulares satélites. La presentación radiológica puede ser a veces como condensación parenquimatosa difícil de distinguir de una neumonía bacteriana de otra etiología. En pacientes VIH o diabéticos, es más frecuente la afectación en lóbulos inferiores <sup>(61)</sup>.

**Tuberculosis miliar:** Puede ser una manifestación de enfermedad primaria o posprimaria. El patrón radiológico típico se caracteriza por múltiples nódulos finos de tamaño inferior a 3 mm, predominando en lóbulos inferiores <sup>(62)</sup>.

**TBC en pacientes VIH:** En pacientes poco inmunodeprimidos las manifestaciones son similares a las de la TBC postprimaria. En caso de inmunosupresión severa, predomina la afectación ganglionar y la diseminación hematógena.

**Tuberculosis multidrogo resistente (TB MDR):** Infección tuberculosa producto de cepas con resistencia a isoniazida (INH) y rifampicina (RFP).

**Tuberculosis extensamente resistente (TB XDR):** Infección por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* en las que hay resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales.

**Patrón en vidrio esmerilado:** Incremento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar que no borra los márgenes de los vasos ni de la pared de las vías aéreas.

**Patrón en árbol en brote:** Múltiples áreas nodulares centrolobulares, con un patrón de ramificación lineal, que representa una diseminación endobronquial frecuentemente infecciosa <sup>(63)</sup>.

**Cavitación:** Espacio lleno de gas, visto como un área de lucencia o de baja atenuación, dentro de una consolidación pulmonar, una masa o un nódulo.

**Condensación pulmonar:** Incremento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar que borra los márgenes de los vasos y de la pared de las vías aéreas.

**Nódulos centrolobulillares:** Opacidades nodulares en la parte central del lóbulo pulmonar secundario.

**Patrón miliar:** Micro nódulos de 2 a 3 mm dispersos en forma aleatoria, en el parénquima pulmonar.

**Bronquiectasias:** Dilatación anormal del árbol bronquial, que puede ser local o generalizada, y que es visto en una serie de contextos clínicos. En estos casos la TAC es la modalidad de evaluación más adecuada. Se considera irreversible.

**Calcificación:** En la tuberculosis, la forma de presentación que puede dar un patrón de calcificaciones pulmonares difusas es la tuberculosis post-primaria con diseminación broncogena y excepcionalmente la forma miliar puede calcificar <sup>(64)</sup>.

**Fibrosis:** Sustitución de tejido pulmonar por tejido colágeno, la cual genera cambios en las características físicas de los mismos y genera importantes cambios hemodinámicos y clínicos que pueden conducir a la muerte. En análisis radiológicos, se observa presencia de cicatrices en los pulmones <sup>(64)</sup>.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

Este trabajo no tiene hipótesis por ser descriptivo.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Patrones tomograficos (condensación pulmonar, nódulos centrolobulillares, vidrio esmerilado, árbol en brote, cavitación, patron miliar, derrame pleural, adenopatías mediastinales, bronquiectasias, calcificación, fibrosis)

Edad

Sexo

Tiempo de enfermedad

Tipo de esquema terapéutico

Actividad del BK

Evaluación de lesiones secuelares

Variable	Definición	Tipo según su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y valores	Medio de verificación
----------	------------	--------------------------	-----------	--------------------	----------------------	-----------------------



Variable	Definición	Tipo según su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y valores	Medio de verificación
Condensación pulmonar	Incremento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar que borra los márgenes de los vasos y de la pared de las vías aéreas	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente: 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Nódulos centrolobulillares	Opacidades nodulares en la parte central del lóbulo pulmonar secundario	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente: 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Vidrio esmerilado	Incremento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar que no borra los márgenes de los vasos ni de la pared de las vías aéreas	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente: 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Árbol en brote	Múltiples áreas nodulares centrolobulares, con un patrón de ramificación lineal	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente: 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Cavitación	Espacio lleno de gas, visto como un área de lucencia o de baja atenuación, dentro de una consolidación pulmonar, una masa o un nódulo	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente: 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Patrón miliar	Micronódulos de 2 a 3mm dispersos en forma aleatoria, en el parénquima pulmonar.	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente: 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Derrame pleural	Acumulación de líquido en el espacio pleural.	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente: 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Adenopatías Mediastinales	Ganglios mediastinales aumentados de tamaño por diversas causas	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la	Nominal	Presente:	Informe radiológico + observación

Variable	Definición	Tipo según su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y valores	Medio de verificación
	(infeccioso, reactivo, tumoral, etc)		TAC del paciente.		1= Sí 0= No	directa de las imágenes
Bronquiectasias	Dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Calcificación	Presencia de depósitos de calcio en el pulmón asociado a enfermedad metastásica o distrófica	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Fibrosis	Sustitución de tejido pulmonar por tejido colágeno	Cualitativa	Observación de patrón coherente con definición en la TAC del paciente.	Nominal	Presente 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento hasta su ingreso a la unidad de tuberculosis del HNSB	Cuantitativa	Años	Razón	0-110	Historia clínica
Sexo	Características fenotípicas de un individuo.	Cualitativa	Lo consignado en la historia clínica	Nominal	1= Masculino 0= Femenino	Historia clínica
Tiempo de enfermedad	Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas (referido por el paciente) hasta su ingreso a unidad de tuberculosis del HNSB	Cuantitativa	Meses	Razón	0-300	Historia clínica
Tipo de esquema terapéutico	Tipo de medicamentos utilizados para el tratamiento de los pacientes con TB-XDR	Cualitativa	Lo consignado en la historia clínica	Nominal	1= Por lo menos uno por vía endovenosa 0= Oral	Historia clínica
Presencia de actividad de BK	Persistencia o aparición de pruebas de esputo	Cualitativa	Lo consignado en la historia clínica	Nominal	Presente 1= Sí	Historia clínica

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo según su naturaleza</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categorías y valores</b>	<b>Medio de verificación</b>
	positivas al sexto mes de inicio de terapia farmacológica				0= No	
Evaluación de lesiones secuelas	Patrones tomográficos aparecidos después de doce meses del inicio de la terapia farmacológica	Cualitativa	Lo consignado en la historia clínica	Nominal	Presente 1= Sí 0= No	Informe radiológico + observación directa de las imágenes

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

Esta investigación tiene un enfoque cuantitativo, por lo que su tipo se puede describir en las siguientes categorías:

**Según la intervención del investigador:** La presente investigación es observacional, debido a que la investigadora no controla las variables de estudio ni se realiza algún tipo de intervención.

**Según el alcance:** Es un estudio descriptivo, debido a que si bien se desea probar la asociación entre algunos tipos de patrones tomográficos y la decisión de realizar una intervención quirúrgica en pacientes TB-XDR, no se está asumiendo un diseño con un grupo control.

**Según el número de mediciones:** El presente es un estudio longitudinal, ya que se realizará un seguimiento retrospectivo por dos años para evaluar si existe algún cambio en los patrones tomográficos que motive una decisión terapéutica (cirugía).

**Según el momento de la recolección de datos:** La investigación será retrospectiva, debido a que los datos necesarios serán recolectados en una fuente (historias clínicas, archivo de imágenes, informes radiológicos) que está presente antes de la ejecución del estudio.

### 4.2 Diseño muestral

#### **Población universo**

Pacientes con diagnóstico de TB-XDR.

#### **Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de TB-XDR, residentes en distritos de Lima Norte (Comas, Carabayllo, Independencia, San Martín de Porres, Rímac y Puente Piedra)

que hayan ingresado a la unidad de tuberculosis (UNET) del Hospital Nacional Sergio Bernales durante los años 2013-2016 y estén recibiendo tratamiento farmacológico acorde a la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de la Personas Afectadas por Tuberculosis.

### **Tamaño de la muestra**

Este estudio será de tipo censal, por lo que se incluirán todos los casos que conforman población de estudio: 30.

### **Muestreo**

Los casos serán seleccionados consecutivamente, de acuerdo al orden en el que se encuentren las historias clínicas.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

Historias clínicas y registros de pacientes que ingresaron a la UNET del Hospital Nacional Sergio Bernales, con diagnóstico de TB-XDR para manejo terapéutico entre los años 2013-2016, en los que se encuentre los informes radiológicos e imágenes tomográficas durante un tiempo de dos años después del ingreso.

#### **Criterios de exclusión**

Registros o historias clínicas incompletas, con borrones, enmendaduras o deterioradas.

Registros de pacientes que cumplan criterios de abandono de tratamiento antituberculoso (paciente que no concurre a recibir tratamiento por más de 30 días).

### **4.3 Procedimiento de recolección de datos**

Previa autorización del servicio y de la empresa encargada del estudio y lectura de tomografías en el hospital, se procederá a obtener la lista de pacientes ingresados a la UNET del Hospital Nacional Sergio Bernales con diagnóstico de TB-XDR, durante

los años 2013-2016. Seguidamente, se procederá a solicitar las historias clínicas y registros correspondientes, con lo que se detectará el número de tomografías solicitadas en el tiempo de permanencia hasta los dos años después del diagnóstico.

Se acudirá al archivo de imágenes para recuperar los informes radiológicos e imágenes de tomografía de los pacientes incluidos en el estudio. En los casos en que sea posible recuperar las imágenes, se solicitará el apoyo de médicos radiólogos del servicio de diagnóstico por imágenes del HNSB para que brinden una nueva lectura de las mencionadas tomografías. Si hubiera discordancia entre el informe radiológico y la nueva lectura proporcionada por el profesional médico durante la ejecución de este estudio, se asumirá como cierta la última lectura.

Los datos de esta investigación serán registrados en un formato de recolección de datos, elaborado acorde con la operacionalización de variables, el cual será insumo para la elaboración de la base de datos correspondiente.

Este estudio busca demostrar la relación entre la presencia de patrones tomográficos específicos y la decisión de realizar o no una intervención quirúrgica en pacientes con TB-XDR. La investigación recolectará datos de pacientes que hayan ingresado a la unidad de tuberculosis (UNET) del Hospital Nacional Sergio Bernales con un diagnóstico de TB-XDR entre los años 2013-2016 para manejo terapéutico y se revisarán todos los actos médicos y exámenes tomográficos realizados hasta dos años después del ingreso. Cabe destacar que esta investigación se realizará bajo el marco de la Resolución Ministerial N.º 715-2013 que aprueba la NTS N.º104-MINS/DGSP-V.01, la cual fue actualizada en el año 2018 con la Resolución Ministerial N.º752-2018/Minsa, en lo que respecta a los esquemas terapéuticos en TB sensible y drogorresistente.

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

Los datos recolectados serán tabulados en una base de datos elaborada mediante el programa Microsoft Excel 2016 ®, para posteriormente ser analizados mediante el paquete estadístico IBM SPSS para Windows Version 24.0 ® (Armonk, NY: IBM

Corporation). En primer lugar, se realizará la estadística descriptiva de las variables de estudio, en la cual, las variables cualitativas serán mostradas en frecuencias absolutas y relativas (%) y en el caso de variables cuantitativas, estas serán resumidas mediante medidas de tendencia central (media y desviación estándar, en el caso de que presenten una distribución normal; o medianas y rangos intercuartiles, en el caso que no se cumpla la condición antes mencionada).

Posteriormente, se realizará un análisis bivariado para determinar si algún patrón tomográfico estuvo asociado a la decisión de una determinada conducta terapéutica. Debido a que estas variables están operacionalizadas en forma cualitativa, se evaluará esta asociación mediante el uso de la Prueba Exacta de Fisher. Se considerará estadísticamente significativas las pruebas que obtengan un valor  $p$  menor de 0.05, y se trabajará con un nivel de confianza de un 95%.

#### **4.5 Aspectos éticos**

El presente proyecto fue aprobado por las autoridades correspondientes, y después de ello, será sometido a su evaluación por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Sergio Bernales.

Así mismo, este estudio se considera de mínimo riesgo, debido a que no se realizará intervención o se entablará contacto alguno con los pacientes, solo se utilizará la información consignada en las historias clínicas, registros de la UNET e informes o imágenes tomográficas. Se respetará la confidencialidad de la información de los pacientes, por lo que no se levantará información que permita su identificación ni en la ficha de recolección de datos, ni en la base de datos que se analizará.

La tesista declara no tener algún conflicto de interés en lo que concierne a los datos que se recolectarán en esta investigación o en los resultados provenientes de esta.

## CRONOGRAMA

PASOS	2018	2019							
	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
Redacción final del proyecto de investigación	X								
Aprobación del proyecto de investigación		X							
Recolección de datos		X	X						
Procesamiento y análisis de datos			X						
Elaboración del informe				X	X				
Correcciones del trabajo de investigación						X	X		
Aprobación del trabajo de investigación								X	
Publicación del artículo científico									X



## PRESUPUESTO

---

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio	300.00
Adquisición de diversas publicaciones	1200.00
Internet	200.00
Impresiones	400.00
Logística	400.00
Traslados y otros	900.00
<b>TOTAL</b>	<b>3400.00</b>

---

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 2017;34(2):299–310.
2. Mendoza Ticona A, Gotuzzo Herencia E. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR): historia y situación actual. *Acta Médica Peruana* 2008;25(4):236–46.
3. Rios J. Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción) [Internet]. 2018; Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>
4. Jave C HO, Contreras M M, Hernández U VA. Situación de la tuberculosis multirresistente en Perú. *Acta Médica Peruana* 2017;34(2):114–25.
5. National Center for Biotechnology and Information. Treatment strategies for MDR-TB and XDR-TB [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 2018 dic 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247431/>
6. Organización Panamericana de la Salud, Korea International Cooperation Agency. Proyecto “Fortalecimiento de la prevención y control de la tuberculosis y sus comorbilidades en Lima Norte: Comas y Carabayllo. Lima, Perú: OPS, 2017. Inclusión de las personas afectadas por tuberculosis en los programas sociales [Internet]. 2017; Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34501/OPSPER17034-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Dirección General de Salud de las Personas. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis [Internet]. 2013; Available from:

<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>

8. Alarcón V, Alarcón-Arrascue E, Mendoza-Ticona A, Obregón G, Cornejo J, Vargas D, et al. Programmatic management of patients with pre-extensively drug-resistant tuberculosis in Peru, 2011–2014 [Internet]. 2018 [citado 2018 nov 29]; Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2018/00000022/00000010/art00019;jsessionid=457685eeqe6is.x-ic-live-02>
9. Matos-Tocasca M, De la Cruz-Ku G, Auccacusi E, Fernandez-Salas D, García-Ahuanari T, Valcarcel-Valdivia B. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Report and Literature Review on Two Cases Requiring Prolonged Treatment. *Am J Case Rep* 2016;17:819–26.
10. Madansein R, Parida S, Padayatchi N, Singh N, Master I, Naidu K, et al. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2015;32:61–7.
11. Iddriss A, Padayatchi N, Reddy D, Reddi A. Pulmonary resection for extensively drug resistant tuberculosis in Kwazulu-Natal, South Africa. *Ann Thorac Surg* 2012;94(2):381–6.
12. Bomanji JB, Gupta N, Gulati P, Das CJ. Imaging in tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(6).
13. Bhalla AS, Goyal A, Guleria R, Gupta AK. Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendations. *Indian J Radiol Imaging* 2015;25(3):213–25.
14. Martos DV, Vorob'ev AA, Varshavskii IV, Lovacheva OV. [Potentialities of preoperative chest computed tomography in patients with pulmonary tuberculosis]. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2005;(8):23–6.

15. Hospital Nacional Sergio Bernales. Breve reseña histórica [Internet]. 2014 [citado 2018 dic 2]; Available from: [http://www.hnseb.gob.pe/institucional\\_resena\\_hist.html](http://www.hnseb.gob.pe/institucional_resena_hist.html)
16. Ministerio de Salud. Plan de intervención de prevención y control de tuberculosis en Lima Metropolitana y regiones priorizadas de Callao, Ica, La Libertad y Loreto [Internet]. 2018. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180328114640.PDF>
17. Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental. Análisis Situacional de Salud [Internet]. 2017; Available from: <http://www.hnseb.gob.pe/descargas/resoluciones/2018/RD%20074-2018.pdf>
18. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases* 2015;32:87–93.
19. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary Tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management. *American Journal of Roentgenology* 2008;191(3):834–44.
20. Salami MA, Sanusi AA, Adegboye VO. Current Indications and Outcome of Pulmonary Resections for Tuberculosis Complications in Ibadan, Nigeria. *MPP* 2018;27(1):80–5.
21. Laurence YV, Griffiths UK, Vassall A. Costs to Health Services and the Patient of Treating Tuberculosis: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 2015;33(9):939–55.
22. Pooran A, Pieterse E, Davids M, Theron G, Dheda K. What is the Cost of Diagnosis and Management of Drug Resistant Tuberculosis in South Africa? *PLOS ONE* 2013;8(1):e54587.
23. Calligaro GL, Moodley L, Symons G, Dheda K. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis* 2014;6(3):186–95.

24. Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, Kurai M, Takahashi N. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(4):523–8.
25. Roh HF, Kim J, Nam SH, Kim JM. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis based on survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52(4):673–8.
26. Kim W, Lee KS, Kim HS, Koh W-J, Jeong B-H, Chung MJ, et al. CT and microbiologic follow-up in primary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Acta Radiol* 2016;57(2):197–204.
27. Xie B, Yang Y, He W, Xie D, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17(3):455–9.
28. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(1):6–16.
29. Kempker RR, Vashakidze S, Solomon N, Dzidzikashvili N, Blumberg HM. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(2):157–66.
30. Yaldiz S, Gursoy S, Ucvet A, Kaya SO. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(2):143–7.
31. Mamani Nieto M. Factores asociados al incremento de la tuberculosis multidrogorresistente en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima. 2011 [Internet]. 2011 [citado 2018 dic 2]; Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=707802&indexSearch=ID>

32. Xu H-B, Jiang R-H, Li L. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(8):1687–95.
33. Kang M-W, Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Koh W-J, et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 2010;89(5):1597–602.
34. Rodríguez M, Munita JM, Pérez D, Bannura F, Rodríguez JC, Rodríguez P. Cirugía pulmonar en tuberculosis. *Revista médica de Chile* 2009;137(2):234–9.
35. Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, Portilla S, Valcarcel M, Guerra D, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax* 2007;62(5):416–21.
36. Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, Valcárcel M, Portilla S, Guerra D, et al. Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar multidrogo resistente en el Perú: serie de 304 casos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 2009;26(3):289–93.
37. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. 251 - *Mycobacterium tuberculosis* [Internet]. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015 [citado 2018 dic 3]. página 2787-2818.e5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455748013002514>
38. Chee CB-E, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Respirology* 2013;18(2):205–16.
39. Calvo J, Bernal M. Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2015; Available from: <https://www.neumosur.net/files/EB03-43%20TBC%20dco%20tto.pdf>

40. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. *New England Journal of Medicine* 2012;367(10):931–6.
41. Dookie N, Rambaran S, Padayatchi N, Mahomed S, Naidoo K. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(5):1138–51.
42. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City--turning the tide. *N Engl J Med* 1995;333(4):229–33.
43. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. China Tuberculosis Control Collaboration. *Lancet* 1996;347(8998):358–62.
44. Gygli SM, Borrell S, Trauner A, Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev* 2017;41(3):354–73.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(11):301–5.
46. Holtz TH, Cegielski JP. Origin of the term XDR-TB. *European Respiratory Journal* 2007;30(2):396–396.
47. Canetti G, Rist N, Grosset J. [Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation]. *Rev Tuberc Pneumol (Paris)* 1963;27:217–72.
48. Caminero JA, Cayla JA, García-García J-M, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2017;53(9):501–9.

49. Ugarte-Gil C, Ponce Alvarez M, Moore DAJ. Pruebas de sensibilidad para *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Médica Peruana* 2008;25(3):171–5.
50. Migliori GB, Matteelli A, Cirillo D, Pai M. Diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Current standards and challenges. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(2):169–72.
51. Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery D, Science RA of M. Diagnosis of Drug-Resistant TB [Internet]. National Academies Press (US); 2011 [citado 2018 dic 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62450/>
52. Ministerio de Salud. Modificatoria de Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis [Internet]. 2018. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180926111143.pdf>
53. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;359(6):563–74.
54. Odell JA. The history of surgery for pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin* 2012;22(3):257–69.
55. Curry International Tuberculosis Center. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians [Internet]. 3a ed. Washington DC: CITC; 2016. Available from: [http://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/tb\\_sg3\\_book.pdf](http://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/tb_sg3_book.pdf)
56. Dara M, Sotgiu G, Zaleskis R, Migliori GB. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer? *European Respiratory Journal* 2015;45(3):577–82.
57. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis:



- An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):887–95.
58. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, Guy ES, Mortani Barbosa EJ, Shroff GS, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiographics* 2017;37(1):52–72.
59. Capone RB, Capone D, Mafort T, Mogami R, Rodrigues R de S, Menna Barreto M, et al. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment. *Pulm Med* [Internet] 2017 [citado 2018 dic 3];2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316448/>
60. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008;246(3):697–722.
61. Sia IG, Wieland ML. Current Concepts in the Management of Tuberculosis. *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):348–61.
62. Mert A, Arslan F, Kuyucu T, Koç EN, Yılmaz M, Turan D, et al. Miliary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet] 2017 [citado 2018 dic 3];96(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293426/>
63. Smith H, Gaillard F. Bronchiectasis [Internet]. *Radiopaedia*2016 [citado 2018 dic 3]; Available from: <https://radiopaedia.org/articles/bronchiectasis>
64. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics* 2007;27(5):1255–73.

## **ANEXOS**

## 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<b>PATRONES TOMOGRÁFICOS EN TUBERCULOSIS PULMONAR EXTENSAMENTE DROGORESISTENTE HOSPITAL SERGIO BERNALES 2013-2016</b>	¿Cuáles son los patrones tomográficos determinantes de tratamiento quirúrgico o conservador en afectados por tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) en la jurisdicción del Hospital Sergio E. Bernales (HNSB), periodo 2013-2016?	<p><b>OBJETIVO GENERAL</b></p> <p>Conocer cuáles son los patrones tomográficos determinantes de tratamiento quirúrgico o conservador en afectados por tuberculosis extensamente resistente en la jurisdicción del Hospital Sergio E. Bernales, periodo 2013-2016.</p> <p><b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b></p> <p>Describir los patrones tomográficos frecuentes en pacientes con TB-XDR antes de iniciar el tratamiento.</p> <p>Describir los patrones tomográficos más comunes en la valoración de la evolución de</p>	<p><b>HIPÓTESIS GENERAL</b></p> <p>Los patrones de aspecto de árbol en brote y cavitaciones están asociadas con la decisión de tomar una conducta quirúrgica en pacientes con TB-XDR, en el Hospital Nacional Sergio Bernales, durante los años 2013-2016.</p> <p><b>HIPÓTESIS ESPECIFICAS</b></p> <p>Los patrones tomográficos más frecuentes en pacientes con TB-XDR antes de iniciar tratamiento son la condensación pulmonar y los nódulos centrolobulillares.</p> <p>Los patrones tomográficos más frecuentes en pacientes con TE</p>	Enfoque cuantitativo, estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal	<p><b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b></p> <p>Pacientes con diagnóstico de TB-XDR, residentes en distritos de Lima Norte (Comas, Carabayllo, Independencia, San Martín de Porres, Rímac y Puente Piedra) que hayan ingresado a la unidad de tuberculosis (UNET) del Hospital Nacional Sergio Bernales durante los años 2013-2016.</p> <p><b>PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LOS DATOS</b></p> <p>Se elaborará una base de datos con la información recolectada y luego se procederá a realizar estadística descriptiva (promedios o medianas con desviación estándar o rangos intercuantiles; así como, frecuencias</p>	Historias Clínicas, registros de UNET del HNSB, informes radiológicos e imágenes de tomografía.

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
		<p>la enfermedad en pacientes con TB-XDR.</p> <p>Describir los patrones tomográficos secuelares en pacientes con TB-XDR.</p> <p>Describir los patrones tomográficos de actividad más comunes en pacientes con TB-XDR después de iniciado el tratamiento.</p>	<p>evolución de la enfermedad son los nódulos centrolobulillar es, la aparición de adenopatías mediastinales, y bronquiectasia s.</p> <p>Los patrones tomográficos secuelares más frecuentes en pacientes con TB-XDR son bronquiectasia s, aspecto de árbol en brote y cavitaciones.</p> <p>Los patrones tomográficos sugestivos de actividad en pacientes con TB-XDR son las bronquiectasia s y cavitaciones.</p>		<p>absolutas y porcentajes)</p> <p>La Se realizará el Test Exacto de Fisher para ver asociación entre patrones tomográficos y decisión de realizar o no cirugía.</p> <p>La información será presentada en tablas y gráficos con ayuda de los programas Microsoft Excel 2016 © e IBM SPSS para Windows, Versión 24 ©.</p>	

## 2. Instrumento de recolección de datos

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CÓDIGO

Fecha de ingreso a UCNT: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Edad: \_\_\_ años

Sexo:  Femenino  
 Masculino

Tiempo de enfermedad: \_\_\_ meses

Tipo de Esquema Terapéutico:  Oral  
 Por lo menos una endovenosa

Esquema terapéutico: \_\_\_\_\_

### Conducta terapéutica (durante seguimiento)

Solo terapia farmacológica

Decisión quirúrgica

Fecha de cirugía: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Tipo de cirugía:  Neumonectomía  
 Lobectomía  
 Segmentectomía  
 Otra

(Describir) \_\_\_\_\_

### Presencia de actividad BK

Sí

No

### Evaluación de lesiones secuelas

Sí

No

## Exámenes de tomografía

### Tomografía n.º 1

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### Marque la presencia o no de patrones tomográficos

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Condensación pulmonar | <input type="checkbox"/> Nódulos centrolobulillares |
| <input type="checkbox"/> Vidrio esmerilado     | <input type="checkbox"/> Árbol en brote             |
| <input type="checkbox"/> Cavitación            | <input type="checkbox"/> Patrón miliar              |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural       | <input type="checkbox"/> Adenopatías mediastinales  |
| <input type="checkbox"/> Bronquiectasias       | <input type="checkbox"/> Calcificación              |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis              | <input type="checkbox"/>                            |

### Tomografía n.º 2

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### Marque la presencia o no de patrones tomográficos

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Condensación pulmonar | <input type="checkbox"/> Nódulos centrolobulillares |
| <input type="checkbox"/> Vidrio esmerilado     | <input type="checkbox"/> Árbol en Brote             |
| <input type="checkbox"/> Cavitación            | <input type="checkbox"/> Patrón miliar              |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural       | <input type="checkbox"/> Adenopatías mediastinales  |
| <input type="checkbox"/> Bronquiectasias       | <input type="checkbox"/> Calcificación              |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis              |   |

### Tomografía n.º 3

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

#### Marque la presencia o no de patrones tomográficos

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Condensación pulmonar | <input type="checkbox"/> Nódulos centrolobulillares |
| <input type="checkbox"/> Vidrio esmerilado     | <input type="checkbox"/> Árbol en Brote             |
| <input type="checkbox"/> Cavitación            | <input type="checkbox"/> Patrón miliar              |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural       | <input type="checkbox"/> Adenopatías mediastinales  |
| <input type="checkbox"/> Bronquiectasias       | <input type="checkbox"/> Calcificación              |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis              | <input type="checkbox"/>                            |

### Tomografía n.º 4

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

#### Marque la presencia o no de patrones tomográficos

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Condensación pulmonar | <input type="checkbox"/> Nódulos centrolobulillares |
| <input type="checkbox"/> Vidrio esmerilado     | <input type="checkbox"/> Árbol en Brote             |
| <input type="checkbox"/> Cavitación            | <input type="checkbox"/> Patrón miliar              |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural       | <input type="checkbox"/> Adenopatías mediastinales  |
| <input type="checkbox"/> Bronquiectasias       | <input type="checkbox"/> Calcificación              |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis              |   |

### Tomografía n.º 5

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### Marque la presencia o no de patrones tomográficos

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Condensación pulmonar | <input type="checkbox"/> Nódulos centrolobulillares |
| <input type="checkbox"/> Vidrio esmerilado     | <input type="checkbox"/> Árbol en brote             |
| <input type="checkbox"/> Cavitación            | <input type="checkbox"/> Patrón miliar              |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural       | <input type="checkbox"/> Adenopatías mediastinales  |
| <input type="checkbox"/> Bronquiectasias       | <input type="checkbox"/> Calcificación              |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis              | <input type="checkbox"/>                            |

### Tomografía n.º 6

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### Marque la presencia o no de patrones tomográficos

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Condensación pulmonar | <input type="checkbox"/> Nódulos centrolobulillares |
| <input type="checkbox"/> Vidrio esmerilado     | <input type="checkbox"/> Árbol en Brote             |
| <input type="checkbox"/> Cavitación            | <input type="checkbox"/> Patrón miliar              |
| <input type="checkbox"/> Derrame pleural       | <input type="checkbox"/> Adenopatías mediastinales  |
| <input type="checkbox"/> Bronquiectasias       | <input type="checkbox"/> Calcificación              |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis              |   |