

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMAN GUERRERO
ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACION**



**DIABETES MELLITUS MAL CONTROLADA COMO FACTOR DE MAL
PRONOSTICO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR ENTRE LOS MESES DE
ENERO – DICIEMBRE 2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA**

**PRESENTADO POR
CAROL EVELYN MANRIQUE VILLEGAS**

LIMA-PERU 2021

INDICE

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1.1 Descripción del Problema
- 1.2 formulación del problema
- 1.3 Objetivos
 - 1.3.1 Objetivo general
 - 1.3.2 Objetivo específico
- 1.4 Justificación
- 1.5 Limitaciones
- 1.6 Viabilidad

CAPITULO II: MARCO TEORICO

- 2.1 Antecedentes de la investigación
- 2.2 Bases Teóricas
- 2.3 Definiciones conceptuales
- 2.4 Hipótesis

CAPITULO III: METODOLOGIA

- 3.1 Diseño
- 3.2 Población y muestra
 - 3.2.1 Unidad de estudio
 - 3.2.2 Población
 - 3.2.3 Muestra (muestreo o selección)
 - 3.2.4 Selección de muestra
- 3.3 Operacionalización de variables
- 3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos
- 3.5 Técnicas para el procesamiento de la información
 - 3.5.1 Procesamiento de datos
 - 3.5.2 Análisis de datos
- 3.6 Aspectos éticos

CAPITULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMAS

- 4.1 Recursos
 - 4.1.1 Recursos humanos

4.1.2 Recursos materiales

4.2 Cronograma

4.3 Presupuesto

CAPITULO V REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ANEXOS

1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos
3. Solicitud de permiso institucional
4. Reporte de Turnitin

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La tuberculosis pulmonar es una de las pandemias que persiste a nivel mundial, involucra las características inmunológicas del huésped e intervienen otros factores como el nivel sociocultural del paciente. La diabetes mellitus es otra pandemia, dentro de su fisiopatología existe alteración de los mecanismos inmunológicos, que predisponen a infecciones y/o alteraciones en la evolución de enfermedades infecciosas. En la actualidad no existe un registro exacto de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y con comorbilidad de diabetes mellitus, varias revisiones mencionan que al coexistir ambas entidades el control de la tuberculosis se torna dificultoso al tener cifras elevadas de glicemia, adicionalmente la conversión bacteriológica se retrasa e incluso tienden a desarrollar resistencia tardía.

1.2 Formulación del problema

La diabetes mellitus mal controlada es un factor de riesgo para una evolución desfavorable en los pacientes del programa de control de tuberculosis del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero a octubre del 2020.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo general

Determinar si la diabetes mellitus mal controlada es un factor de mal pronóstico para la tuberculosis en los pacientes del programa de control de tuberculosis (PCT), perteneciente al hospital Edgardo Rebagliati Martins.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar la relación entre tuberculosis y diabetes mellitus mal controlada.
- Determinar la relación entre diabetes mellitus mal controlada y la conversión tardía bacteriológica.

- Evaluar la relación entre el valor de hemoglobina glicosilada alta y conversión tardía bacteriológica.
- Evaluar la relación entre diabetes mellitus mal controlada y tuberculosis multirresistente (MDR).
- Identificar las características de edad y sexo de la población.

1.4 Justificación del estudio

La investigación de este tema es de suma importancia puesto que anualmente se reportan altos índices de fracaso y abandono y abandono al tratamiento. Si bien es cierto no es una de las razones principales, pero contribuye a mantener la tendencia alta en Perú.

1.5 Limitaciones

- El paciente no cumple dejando la muestra de esputo mensualmente para los estudios respectivos (frotis y cultivo) lo cual se ve reflejado en los récords incompletos de los pacientes en la base de datos del Instituto nacional de salud (INS).
- Limitaciones para el acceso a la historia clínica antigua lo cual dilatará ver la tendencia de los valores de glucosa y hemoglobina glicosilada en el tiempo.
- La poca adherencia del paciente al tratamiento tanto para la diabetes mellitus y antituberculoso además no todos los pacientes cuentan con un glucómetro en el domicilio.
- La información contradictoria sobre estudios similares al presente proyecto.

1.6 Viabilidad

- El investigador presenta la capacidad de poder y hacer elaborar el proyecto de investigación.
- El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el personal del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) otorgó el permiso de utilizar las historias clínicas de las pacientes comprendidas en el periodo establecido.

- Se accederá a los datos a través de archivo de las historias clínicas y en comunicación telefónica con los policlínicos pertenecientes a la Red Rebagliati.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

Qiao Liu, et al, en el 2021 publicaron “Glycemic trajectories and treatment outcomes of patients with newly diagnosed tuberculosis”, el objetivo fue identificar los valores glicémicos desde el diagnóstico de tuberculosis hasta la fase post tratamiento y analizar la relación entre esta y los resultados al tratamiento antituberculoso. Se encontraron diferentes valores de glicemias desde el diagnóstico de tuberculosis hasta la fase post tratamiento incluidos valores de glucosa dentro de límites normales (43%), hiperglicemia transitoria (24%), glicemias erradas (12%), diabetes (16%) e hiperglicemia constante sin diabetes (6%). En comparación con los pacientes con valores de glicemia normal, los pacientes con hiperglicemia transitoria tenían más probabilidades de experimentar fracaso al tratamiento (OR: 4.20, IC: 95%, p: 0.004), glicemias erradas (OR: 5.98%, IC: 95%, p: 0.001). Pacientes con diagnóstico de diabetes también tenían un mayor riesgo de experimentar fracaso al tratamiento (OR: 6.56, IC: 95%, p: 0.001) que fue modificado por el control glicémico y el uso de metformina. Finalmente, como conclusión entre los pacientes con tuberculosis sin diabetes, los cambios de glicemia fueron comunes y pueden representar un marcador importante para la respuesta del paciente al tratamiento antituberculoso.

Kumar, Sridhar, Banurekha, et al, en el estudio “Type 2 Diabetes Mellitus Coincident with pulmonary tuberculosis is associated heightened systemic type 1, type 17, and other proinflammatory cytokines”, se basan en la examinación de los niveles circulantes de un panel de citoquinas y quimioquinas en el plasma de individuos con tuberculosis con diabetes, y se comparó con los de individuos sin diabetes. Hallaron que la combinación de tuberculosis con diabetes se caracteriza por altos niveles circulantes de citoquinas tipo 1 (IFN – γ , FNT α e IL-2), tipo 2 (IL-5) y tipo 17 (IL-17A) pero con niveles bajos de IL-22. Esto se asoció con un aumento de los niveles de otras citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 e IL-18) y una citoquina antiinflamatoria (IL-10) pero no con los IFN de tipo 1. Finalmente, las citoquinas tipo 1 y tipo 17 en el plasma exhiben una correlación positiva significativa con los niveles de hemoglobina glicosilada, lo que indica que el control deteriorado de la diabetes

está asociado con este medio proinflamatorio. El análisis multivariado reveló que la asociación de citocinas proinflamatorias con diabetes mellitus no se vio influenciada por la edad, sexo u otros parámetros metabólicos. Como conclusión, los datos revelaron que la tuberculosis con diabetes se caracteriza por una mayor capacidad de respuestas a las citoquinas lo que indica que la inflamación crónica subyacente a la diabetes tipo 2, contribuye potencialmente a un aumento de la patología inmunitaria y a un control deficiente de la infección por tuberculosis.

Mohan, Sumanth Reddy et al, en el estudio transversal en 1005 pacientes adultos con diabetes mellitus atendidos en el departamento de medicina y endocrinología del hospital universitario de atención terciaria en Tirupati, India del Sur, durante el periodo de febrero del 2014 a junio del 2015. La tasa de casos de tuberculosis activa fue 2.600/100.000 pacientes con diabetes que acudían al hospital. Entre los pacientes con TB activa que estaban en tratamiento antituberculoso, se observó 65 pacientes tenían frotis positivo. Tres pacientes clasificados como probable tuberculosis tenían enfermedad diseminada. De los pacientes con TB activa (n=26), 23 (88,5%), 3 eran "pacientes previamente tratados", uno de los cuales tenía TB multirresistente (MDR-TB) en las pruebas de sensibilidad a los medicamentos en cultivo de micobacterias. Como conclusión, la alta carga de tuberculosis activa en pacientes con diabetes mellitus justifica la detección de esta en todos los pacientes con diabetes.

En el estudio "Co-management of tuberculosis and diabetes: an integrative review", se revisó artículos científicos sobre estudios realizados en América Latina publicados entre el 2011 y 2017. Se seleccionaron 20 artículos incluyendo 3 estudios de nivel I, un estudio de nivel II, un estudio de nivel III, 12 estudios nivel IV y 3 estudios nivel VI. En cuanto a la distribución geográfica, Brasil lidero las publicaciones con 10 estudios, otros cinco se realizaron en Perú, tres en México y dos en Chile. Algunos estudios observaron un inadecuado control glicémico basándose en la revisión de historias clínicas. Por lo tanto, no hubo un cribado diagnostico con datos primarios para identificar el control glicémico. Otro estudio informo que el 63,1% de los pacientes con síntomas respiratorios tenían algún trastorno del metabolismo de la glucosa definido como HbA1c > 5,7%. Los

pacientes con tuberculosis y mal control glucémico tuvieron mayores tasas de fracaso, recaída y muerte en comparación con aquellos con buen control.

Algunos estudios han analizado el conocimiento previo del diagnóstico de diabetes en pacientes con tuberculosis. En Chile, el 80% desconocía tener diabetes. En México, se diagnosticó diabetes en el 19,4% de 70 pacientes, de los cuales 16 (22,9%) desconocían la enfermedad. En Brasil, un estudio en el que la prevalencia de diabetes en pacientes con tuberculosis fue del 15%, informó que el 71% de los pacientes ya habían sido diagnosticados; el 29% fue diagnosticado durante la encuesta.

2.2 BASES TEORICAS

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa con altas probabilidad de ser prevenible, curable con alta prevalencia a nivel mundial, siendo una de las 10 principales causas de muerte. En 1993, la Organización Mundial de la Salud la declaró una emergencia mundial. Un total 1,4 millones de personas murieron de tuberculosis en el 2019 y se estima que 10 millones de personas se enfermaron en todo el mundo: 5,6 millones de hombres, 3,2 millones de mujeres y 1,2 millones de niños.

La tuberculosis multirresistente es otro problema de salud pública. En el 2019 se detectaron y notificaron un total de 206 030 personas a nivel mundial.

La tuberculosis puede estar asociada a otras enfermedades donde la inmunidad se encuentra comprometida como son la infección por VIH, diabetes mellitus y diferentes tipos de neoplasias.

Es una patología infectocontagiosa causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* que engloba a un grupo de micobacterias con más del 95% de homología en su DNA. Conformado por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*. Usamos el termino de *M. tuberculosis* o bacilo tuberculoso como sinónimo de todas ellas siendo identificadas, en la mayoría de los laboratorios,

mediante la hibridación, usando una sonda de DNA común para todo el complejo y el aislamiento de cualquiera de ellas; estableciéndose por sí mismo el diagnóstico de tuberculosis.

La vía aérea es la principal forma de contagio a partir de pacientes bacilíferos con cavitaciones pulmonares (conectadas a través de un bronquio con el exterior). Al toser se generan aerosoles, entre ellas las “gotas de Flugger”, que contiene uno o dos bacilos. Al evaporarse queda el núcleo de bacilos que permanece en el ambiente desplazándose con las corrientes de aire y con riesgo de aspirarse. Las partículas con tamaño mayor a 10 μm son retenidas en la vía aérea superior y eliminadas por el sistema mucociliar. Las partículas entre 1 y 5 μm llegan a los alveolos desencadenando la primoinfección, estos son fagocitados y destruidos por los macrófagos alveolares. Un pequeño porcentaje de pacientes llegan a desarrollar la enfermedad; un pequeño porcentaje de ellos la desarrollan a los pocos meses de infección y la otra mitad, tendrá un largo intervalo, que pueden ser años o inclusive décadas. Estos últimos desarrollan la reactivación endógena de lesiones pulmonares aparentemente curadas, ya que en su interior albergan micobacterias en condición metabólica adversa pero potencialmente viable.

El M. tuberculosis en los alveolos desencadenan una cascada de respuestas tisulares e inmunológicas conocida como primoinfección tuberculosa. Primero se produce un foco de alveolitis exudativa, donde los macrófagos eliminan un determinado número de micobacterias; si esta reacción no es masiva, queda contenida en la fase local. En caso llega hasta los ganglios regionales paratraqueales o mediastínicos, se forma el complejo bipolar (foco pulmonar y adenopatías) que pueden producir pequeñas diseminaciones bacilares, vía hematogena, al pulmón (segmentos apicales), riñón, hígado y hueso. Estos generalmente se controlan sin transcendencia clínica.

Después de lo mencionado anteriormente, existe un periodo entre 2 y 10 semanas donde se desencadena una respuesta inmunológica estimulada por los antígenos de la membrana y citoplasma de la micobacteria. Estos antígenos son presentados a los linfocitos T liberando citoquinas que estimulan la transformación de un gran número de macrófagos en células epiteliales y gigantes de Langhans.

Las células epitelioides y linfocitos activadores de macrófagos rodean e intentan destruir a los bacilos, formando así el granuloma tuberculoso que, al pasar el tiempo, se reblandece en su centro, que da lugar a la formación de necrosis caseosa. El sistema inmune controla totalmente la infección, absorbiendo y dejando una pequeña cicatriz fibrosa que se calcifica. En caso la primoinfección haya sido asintomática y sin secuelas detectables en la placa de tórax, consiguiendo una memoria inmunológica que será evidenciada en la prueba de la tuberculina.

Por lo tanto, tendremos tres situaciones:

- Exposición sin infección, sin respuesta inmunitaria con reacción tuberculina negativa, ni evidencia de enfermedad.
- Infección sin enfermedad con reacción positiva a la tuberculina.
- Enfermedad activa, con síntomas y signos clínicos radiológicos con confirmación bacteriológica.

La tuberculosis post primaria o secundaria es la presentación más frecuente aun sin confirmación previa de la primoinfección. En los países con alta prevalencia se debe a una reinfección exógena pese al grado de inmunidad. No obstante, lo más común es la reinfección endógena por micobacterias latentes que residen en el interior de algunas células o pequeños focos caseosos; estos se encuentran en condiciones metabólicas adversas en un continuo equilibrio, con las defensas orgánicas, que se interrumpe por alteraciones transitorias o persistentes de la inmunidad. Por tanto, la respuesta será diferente en el individuo sano o en el reinfectado.

Los individuos de todas las edades son susceptibles a la infección por M. tuberculosis; pero la desnutrición, pésimas condiciones de salubridad, infecciones que alteran la respuesta del sistema inmunitario (por ejemplo, VIH), la diabetes mellitus, estrés, el alcoholismo y drogadicción, entre otros, aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad.

El diagnóstico es identificar la bacteria que, como característica principal, es alcohol-ácido resistente (BAAR) en secreciones respiratorias y en otros fluidos; pero el diagnóstico definitivo es aislando el bacilo por cultivo.

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrinológica con alto componente genético y multifactorial; siendo la nutrición y la actividad física que regulan su expresión; además, es una de las principales causas de morbimortalidad en nuestra sociedad contemporánea.

La Organización Mundial de la Salud indica que el número de personas aumentó de 108 millones, en 1980, a 422 millones, en 2014.

La diabetes mellitus se caracteriza por tener diferentes grados de resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, trastorno en la secreción y aumento de la producción de glucosa; y está asociado a elevación de marcadores de inflamación como IL-6 y proteína C, produciendo una inflamación crónica persistente que favorece una disminución en el número de leucocitos en las lesiones inflamatorias.

Las personas con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, tanto por reactivación de la infección latente, como por la progresión de la misma.

La probabilidad de desarrollar tuberculosis es mayor en pacientes con diabetes que en los no diabéticos. Se demostró en una serie de estudios de casos y controles con odds ratios (OR) que va desde 2,44 a 8,33. Los estudios de cohorte muestran resultados convincentes de que la tuberculosis es más frecuente en pacientes diabéticos, especialmente pacientes con glicemias elevadas.

Cabe mencionar que es una alteración metabólica con múltiples etiologías, siendo su principal característica los niveles altos de glicemia plasmática; esto es debido a las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, que son consecuencia de la deficiente secreción y/o acción de la insulina.

Según su etiología, la diabetes mellitus se clasifica en varios tipos, siendo las más importantes el tipo I y el tipo II.

La DM I es por mecanismos inmunológicos que no serán descritos en este proyecto. La DM II, existe deficiente secreción y/o acción de la insulina, siendo el tipo más frecuente a nivel mundial (alrededor 90% de los casos de DM) de evolución progresiva y crónica. La respuesta inmune innata produce citoquinas proinflamatorias, como interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que están implicadas en hiperglicemia, dislipidemia, obesidad aterosclerosis e hipertensión, además de dañar a diversos tejidos.

Esta asociación de tuberculosis y diabetes mellitus se documenta desde el siglo XI, según Barach en 1928.

Se puede usar como pruebas diagnósticas, la glucosa plasmática en ayunas, la de dos horas durante una prueba de tolerancia a la glucosa, o la hemoglobina glicosilada (A1C).

Las siguientes definiciones son consistentes con la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud:

- HbA1C igual o mayor a 6,5%: La hemoglobina glicosilada proviene de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas que tienen funciones ácidas en el carbono 3 y 4. La finalidad de esta prueba es para saber si el control que realiza el paciente ha sido bueno durante los últimos tres meses.
- Glucosa plasmática en ayunas igual o mayor 126 mg/dl (7 mmol/L): el ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas.
- Glucosa plasmática a las 2 horas igual o mayor a 200 mg/dl (11,1 mmol/L) durante una prueba de tolerancia oral: Esta debe realizarse según lo descrito por la OMS, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua.

- En un paciente con síntomas habituales de hiperglicemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática aleatoria es igual o mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

La existencia de tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus data de los años 8000 y 1000 a.c. respectivamente. Ambas enfermedades continúan siendo una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial. La tuberculosis en el paciente con diabetes es usualmente una reactivación de un foco latente más que a una infección reciente.

La asociación de ambas atrae la atención de clínicos e investigadores. En un estudio clásico, realizado por Root (1934), que incluyó 245 casos de diabetes mellitus asociado a tuberculosis pulmonar, observó que el 85% de los casos el desarrollo de tuberculosis era posterior al diagnóstico de diabetes mellitus y la incidencia de tuberculosis se incrementa con la duración de esta.

Estudios realizados demuestran que la prevalencia de tuberculosis en las personas con diabetes es de 2 a 5 veces mayor comparado con los no diabéticos. Otro estudio realizado por Edsall et al. (1967) en Nueva York, la diabetes mellitus ocupó el segundo lugar como factor de riesgo para reactivación de tuberculosis.

En múltiples revisiones se describe el rol de los linfocitos: CD4+/CD8+ y los macrófagos, siendo los responsables de la fagocitosis y destrucción del bacilo a través de la producción de óxido nítrico y enzimas lisosomales. Los linfocitos CD4+ y CD8+ con actividad bactericida, producen IFN γ , ILN -6 y TNF α que activan a los macrófagos. Existe evidencia que la diabetes mellitus II es un factor de riesgo para la infección y desarrollo de tuberculosis ya que existen importantes alteraciones inmunológicas.

Se reportaron diversas alteraciones en la respuesta innata en los pacientes con diabetes mellitus. Uno de los sistemas afectados es la vía del complemento, que estimula la respuesta inflamatoria, fagocitosis y lisis celular.

Niveles altos de glucosa se asocian con alteraciones en la fagocitosis y en aumento de infecciones respiratorias, aunque estos mecanismos aun no estén bien definidos. Chen YH et al, encontró que la actividad bactericida asociada a la producción de óxido nítrico (NO) está alterada por los altos niveles de glucosa; además provoca cambios en la producción de citocinas, afectando la inmunidad innata y adaptativa.

En cuanto a la respuesta adaptativa, presenta una normal producción de anticuerpos en la diabetes mellitus. Stalenhoef JE et ál, encontró que las células de sangre periférica produjeron menos cantidades de IFN- γ hacia estímulos no específicos, en comparación con pacientes no diabéticos, insinuando que la poca producción de IFN- γ en pacientes diabéticos tiene un rol importante en el aumento de la susceptibilidad para M. tuberculosis.

En cuanto a imagenología, las lesiones presentan mayor extensión en diferentes localizaciones. Sosman MC et ál y Pérez–Guzmán C et ál, reportan un mayor número de cavidades y lesiones en lóbulos inferiores comparado con los pacientes no diabéticos.

Con respecto a las manifestaciones clínicas en pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus, estos presentan síntomas más severos. En el estudio realizado por Restrepo BI et ál, se observó que los pacientes presentaron síntomas más graves tales como tos, hemoptisis y fiebre. Además, presentaron mayor número de cavitaciones en la radiografía de tórax.

Diversos autores encontraron bajos niveles de rifampicina en el suero de pacientes diabéticos con tuberculosis. Se estudió la farmacocinética en pacientes con tuberculosis con y sin diabetes mellitus, donde se demostró que la reducción de los niveles plasmáticos de rifampicina no es por el uso de hipoglicemiantes, pero si se relaciona con la hiperglucemia y mayor peso corporal. Como conclusión, se necesita un adecuado control de la glicemia y valorar la posibilidad de ajustar la dosis de los fármacos en pacientes obesos.

2.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES

2.3.1 Tuberculosis:

Enfermedad infectocontagiosa potencialmente prevenible y curable, de curso crónico que abarca tanto la forma pulmonar (principalmente) y extrapulmonar. Se adquiere mediante inhalación y penetración de los bacilos en el alveolo pulmonar.

2.3.2 Tuberculosis drogorresistente:

Tuberculosis que presenta resistencia a fármacos de primera o segunda línea.

2.3.3 Tuberculosis multidrogoresistente:

Tuberculosis resistente tanto a rifampicina como isoniazida.

2.3.4 Tuberculosis extensamente resistente:

Tuberculosis que es resistente a cualquier fluoroquinolona y al menos un inyectable (aminoglucósido) además de rifampicina e isoniazida.

2.3.5 Diabetes mellitus:

Enfermedad metabólica multifactorial caracterizado por elevados niveles de glicemia debida a alteración secreción y/o acción de la insulina. Como consecuencia presenta diversas complicaciones, que pueden ser agudas (metabólicas e infecciosas) o crónicas con compromiso micro o macrovasculares que tienen un alto índice de morbimortalidad.

2.3.6 Hemoglobina glicada (HbA1c):

Comúnmente llamada glucosilada o glicosilada, es una heteroproteína que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones acidas en el carbono 3 y el 4. Se utiliza como parámetro analítico que estima el control metabólico. Se valoran la hemoglobina A1 y la subfracción A1c.

2.3.7 Control glicémico:

Son los valores de glicemia en sangre, puede ser en ayunas, postprandial o por hemoglobina glicosilada.

2.4 HIPOTESIS

2.4.1 Hipótesis general:

La diabetes mellitus mal controlada es un factor de riesgo para una mala respuesta al tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar.

2.4.2 Hipótesis específicas

- Existe relación de una mala respuesta al tratamiento antituberculoso con glicemias altas persistentes.
- Existe relación entre la diabetes mellitus mal controlada y la conversión bacteriológica tardía.
- Existe relación entre valores altos de hemoglobina glicosilada y la conversión bacteriológica tardía.
- Existe relación entre diabetes mellitus mal controlada y tuberculosis multidrogoresistente.

CAPITULO III: METODOLOGIA

3.1 Diseño

Este estudio fue de tipo:

- Observacional: no se realizará ninguna intervención ni se manipulará variables.
- Descriptivo: describir cómo se distribuye la mala respuesta al tratamiento relacionado a niveles de glicemia elevados, evaluando la frecuencia y los factores asociados.
- Retrospectivo: se revisarán las historias clínicas de los pacientes del programa de control de tuberculosis, seleccionando a los que presenten como antecedente diabetes mellitus entre los meses Enero – Diciembre del 2019 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Cuantitativo: las variables se expresarán en forma numérica.
- Estadística inferencial: se utilizará la prueba del chi-cuadrado y otras pruebas estadísticas a partir de la muestra establecida

3.2 Población y muestra

3.2.1 Unidad de estudio

El paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que tenga como antecedente diabetes mellitus.

3.2.2 Población

Todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que ingresaron al servicio de PCT entre los meses de Enero – Diciembre del 2019 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que ascendieron a 800.

3.2.3 Muestra (muestreo o selección)

$$n = \frac{(p \times q) \times z^2 \times N}{E^2 \times (N - 1) + (p \times q) \times z^2}$$
$$E_2(N - 1) + (p \times q)z^2$$

Donde:

n: Número de elementos de la muestra, valor por determinar.

N: Número de elementos en el universo o población (N = 800).

p: 0.5.

q: 0.5.

z: Valor de "z" está asociado al nivel de confianza, para lo cual se ha considerado una confianza del 95%, teniendo un valor de 1,96.

E: Error estándar de la estimación es 0,05.

$$n = \frac{(0,5 \times 0,5)(1,96)^2 \times (800)}{0,05^2 \times (800 - 1) + (0,5 \times 0,5) \times 1,96^2}$$

$$n = \frac{0,25 \times 3,8416 \times 800}{0,0025 \times 799 + 0,25 \times 3,8416}$$

$$n = \frac{768,32}{1,9975 + 0,9604}$$

$$n = \frac{768,32}{2,9579} = 259,751$$

n: se tomará una muestra de 260 pacientes.

3.2.4 Selección de muestra

Muestreo por conveniencia

A. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar mayores de 18 años y con diagnóstico previo diabetes mellitus.

B. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.

- Pacientes con otras comorbilidades tales como insuficiencia renal, cáncer, infección VIH o inmunosupresión, etc.

- Pacientes que presenten reacciones adversa a los medicamentos antituberculosos.

Variable	Indicador	Valores	Criterios de Medición	Tipo de Variable	Instrumento de Medición.
Tuberculosis Pulmonar	Frotis positivo	Positivo (+)	Entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados.	Cualitativa.	INS.
		Positivo (++)	Entre 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados.	Cualitativa.	INS.
		Positivo (+++)	Más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados.	Cualitativa.	INS.
	Prueba rápida molecular.	Positiva para M. tuberculosis.	Detecta mutaciones para el núcleo básico.	Cualitativa.	INS.
	Prueba	Mono resistente.	Resistente a un solo fármaco.	Cualitativa nominal dependiente.	INS.
		Poliresistente.	Resistente a dos o más fármacos excepto al núcleo básico.	Cualitativa nominal dependiente.	INS.
		Multidrogo resistente.	Resistente a Isoniazida y Rifampicina.	Cualitativa nominal dependiente.	INS.
Control glicémico	Niveles de HbA1c o glicemia sérica.	Controlada	$HbA1c \leq 6,5$ $Glicemia < 120$	Cualitativa nominal independiente.	Hcl.
		No controlada.	$HbA1c \geq 6,5$ $Glicemia > 120$	Cualitativa nominal independiente.	Hcl.
Sexo	Paciente masculino o femenino.	Masculino o femenino.	Identificar si el sexo es masculino o femenino.	Cualitativa nominal independiente.	Hcl.
Edad	Edad al momento del diagnóstico de TB.	Valor medido en años.	Joven/Adulto/Adulto Mayor.	Cualitativa nominal independiente.	Hcl.

*INS= Instituto Nacional de Salud. Hcl = Historia Clínica.

3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

La presente investigación se basará en la revisión de historias clínicas de los pacientes con antecedente de diabetes mellitus y diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonal del PCT entre los meses de Enero – Diciembre del 2019 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, teniendo en cuenta los valores séricos que corresponden a glicemia, hemoglobina glicosilada, además de la adherencia a ambos tratamientos.

Se revisará la base de datos del Instituto Nacional de Salud para el seguimiento de los cultivos y pruebas de sensibilidad de cada paciente.

Se recolectarán los datos usando un instrumento a modo de registro para identificar la presencia o ausencia de las variables.

3.5 Técnicas para el procesamiento de la información

3.5.1 Procesamiento de datos

La información recolectada será ingresada en una base de datos de acuerdo con la matriz de codificación de variables, cada una de ellas tendrá un código numérico creado en el software Excel para Windows 2007

3.5.2 Análisis de datos

Para procesar la información se usará el programa SPSS Statistics 25 que manejará la información recolectada procedente de las historias clínicas.

Posteriormente para determinar los factores predictores de la falta de respuesta al tratamiento antituberculoso se usará la prueba estadística Chi² con el fin de explorar la asociación entre variables. Luego se usará el Odds Ratio (OR) exploratorios con intervalo de confianza del 95% para determinar si es un factor de riesgo o un factor protector para las variables significativamente asociadas a la falta de respuesta al tratamiento antituberculoso.

3.6 Aspectos éticos

Según Belmont, en cualquier investigación existen 3 principios que son:

A. Respeto por las personas. Este estudio no perderá la autonomía del paciente debido a que se revisaran las historias clínicas y exámenes auxiliares basándonos

en el objetivo de la investigación y el investigador no tendrá contacto con el paciente tanto de forma presencial ni interferirá en la autonomía que tiene derecho.

B. Beneficencia: el estudio en ningún momento hará daño al paciente ya que no hay trato directo con el paciente. Se revisarán las historias clínicas obteniéndose los datos relacionados con los objetivos de la investigación

C. Justicia: una vez obtenido el número de historias clínicas escogidas por la muestra calculada y con los criterios de inclusión y exclusión, serán analizadas equitativamente de acuerdo con los objetivos de la investigación.

CAPITULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

4.1.1 Recursos humanos

- El investigador

4.1.2 Recursos materiales

- Hojas bond
- Lápiz
- Lapicero
- Corrector
- Movilidad
- Impresiones
- Copias

4.3 Presupuesto

GASTOS PROYECTO DE INVESTIGACIÓN		
INSUMOS	CANTIDAD	PRECIO
HOJAS BOND	600	S/.12.00
LAPIZ	10	S/. 5.00
LAPICERO	10	S/. 5.00
CORRECTOR	02	S/. 3.00
MOVILIDAD	30	S/.60
IMPRESIONES	100	S/.50
COPIAS	100	S/.10
TOTAL		S/. 145

CAPITULO V REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Qiao Liu, Nannan You, Hongqiu Pan, Ye Shen, Peng Lu, Jianming Wang, Wei Lu, Limei Zhu and Leonardo Martinez. Glycemic Trajectories and Treatment Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 204, Iss 3, pp 347 – 356, Aug 1, 2021.
2. Nathella Pavan Kumar, Rathinam Sridhar, Vaithilingam V. Banurekha, Mhideen S. Jawahar, Michael P. Fay, Thomas B. Nutman, and Subash babu. *Ann. Am Thorac Soc* Vol 10, N°5, pp 441 – 449, Oct 2013.
3. A. Mohan, P. Sumanth Reddy, B. Kumar, A. Sachan, D. Kumar, K. Sarma. Burden Of Tuberculosis In Adult Patients With Diabetes Mellitus. *Am. J respir Critic Care Med* 2017; 195: A4007.
4. Ezung T, Devi NT, Singh NT. Pulmonary tuberculosis, and diabetes mellitus – a study. *J Indian Med Assoc* 2002; 100(6):376,378-9.
5. Barceló A. et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 2001; 10(5): 300-308.
6. Caminero Luna Jose, Victorino Farga. Tuberculosis 2011, 3° edición Editorial Mediterraneo, Chile pg 148-152.
7. Frieden T, Sterling Munsiff S, et al. Seminar: Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362:887-899.
8. Gonzales Yolanda – Hernandez Asociacion de tuberculosis y diabetes mellitus: Mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Mexico* 2009 Vol 22- N° 1 Pg. 48-55
9. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0.IGO.
10. Morris J, Seaworth B, McAllister C. Pulmonary tuberculosis in diabetes. *Chest* 1992; 102:539-541.
11. Nathan D, Buse J, Davidson M. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972.

12. Yaneth-Giovanetti MC, Morales Parra GI, Herrera C N, Prasca A J. Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con tratamiento para tuberculosis en Colombia. *Rev haban cienc med [Internet]*. 2019 [citado]; 18 (3): 477-486.
13. Carrillo- Larco RM, Bernabé- Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019-,36(1): 26-36.doi:10.17843/rpmesp.2019.361.4027.
14. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:807-808.
15. Jeon C Murray M. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008;5:e152.
16. Patel JC, de Souza Ch, Jigjini SS. Diabetes and tuberculosis. *Ind J Tub* 1977;24:155-158
17. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis* 1995;76:529-533.
18. J. E. Golub, Y. Mok, S. Hong, J. Jung, S. H. Jee, J. M. Samet. Diabetes mellitus and tuberculosis in Korean adults: impact on tuberculosis incidence, recurrence and mortality. *INT J TUBERC LUNG DIS* 23 (4):507-513.
19. El-Warraki S. The pattern and behavior of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. *Dis Chest* 1963;43:582-586.
20. Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration* 2001;68:595-600.
21. Qiu H, Shi Y, Li Y et al. Incident rate and risk factors for tuberculosis among patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study in Shanghai, China. *Trop Med Intl Health* 2017;22(7):830-838.
22. Ponce – De-Leon A, Garcia – Garcia, et al. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 2004;27: 1584-90g.
23. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187967.
24. Koesoemadinata RC, McAllister SM, Soetedjo NN et al. Latent TB infection and pulmonary TB disease among patients with diabetes mellitus in Bandung, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017;111(2):81-89.

25. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, et al; and Nuevo Santander Tuberculosis Trackers. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol infect* 2007;135:483-491.
26. Zhang Q., Xiao H., Sugawara I. Tuberculosis complicated by Diabetes Mellitus at Shanghai Pulmonary Hospital, China *Jpn J. Infect. Dise.* 2009,62:390-391
27. Kelly E. Dooley. Impact of Diabetes Mellitus on Treatment Outcomes of Patients with Active Tuberculosis. *Am J. Trop. Med Hyg.* 80 (4), 2009, pp634-639.
28. Zhar R, Peterson R, Polgreen L, Cavanaugh J, Hornick D, Winthrop K, et al. Diabetes as an increasingly common comorbidity among patient hospitalizations for tuberculosis in the USA. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:e000268.
29. Jabbar A, Hussain S, Khan A. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in adult Pakistani patients with co-existing diabetes mellitus. *Eastern Mediterranean Health journal.* 2006;12(5):522-7
30. Jimenez-Corona ME, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes *Thorax* 2013;68:214-220

ANEXOS

1. Ficha de recolección de datos

- Historia clínica:
- Acto Medico:
- Características de la población:
- Nombre
- Sexo
- Edad
- Fecha de diagnóstico de tuberculosis:
- Baciloscopia de diagnóstico:

BK en esputo (+)	
BK en esputo (++)	
BK en esputo (+++)	

- Tratamiento para diabetes mellitus

Hipoglicemiantes orales	
Insulinoterapia	
Tratamiento combinado	
Sin tratamiento	

- Valores de glicemia y/o hemoglobina glicosilada

HbA1c < 6.5	
HbA1c > 6.5	
Glicemia en ayunas < 126	
Glicemia en ayunas > 126	

- Tipo de resistencia:

Monorresistente	
MDR	
Polirresistente	
Pre - XDR	
XDR	

2. Solicitud de permiso institucional

Lima. 03 de enero del 2019

Sr Coordinador del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Hospital
Edgardo Rebagliati Martins

Dr. Max Small Mauro

YO, Carol Evelyn Manrique Villegas, residente del 3er año de Neumología, identificado con DNI: 40688891 y con CMP 49294, ante usted me presento respetuosamente y solicito se me permita realizar la revisión de las historias clínica de Enero – diciembre 2019 con el fin de sustentar mi proyecto de tesis para optar el título de especialista en Neumología, siendo el título "DIABETES MELLITUS MAL CONTROLADA COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO EN TUBERCULOSIS PULMONAR ENTRE LOS MESES DE ENERO – DICIEMBRE 2019"

En espera de la autorización de usted, me despido respetuosamente

Atentamente

CAROL EVELYN MANRIQUE VILLEGAS

DNI 40688891

DOMICILIO: AVENIDA GENERAL VIVANCO 958 INT 202 – C PUEBLO LIBRE

TELEFONO: 991896848

CORREO: manriquecarol1@gmail.com

DIABETES MELLITUS MAL CONTROLADA COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR ENTRE LOS MESES DE ENERO – DICIEMBRE 2019

INFORME DE ORIGINALIDAD

24%

INDICE DE SIMILITUD

26%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

14%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	ateneo.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	7%
2	www.elsevier.es Fuente de Internet	4%
3	www.uanl.mx Fuente de Internet	3%
4	1library.co Fuente de Internet	2%
5	docplayer.es Fuente de Internet	1%
6	www.slideshare.net Fuente de Internet	1%
7	cdigital.uv.mx Fuente de Internet	1%
8	repositorio.usanpedro.pe Fuente de Internet	1%

9	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Trabajo del estudiante	1 %
10	rehip.unr.edu.ar Fuente de Internet	1 %
11	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1 %
12	idoc.pub Fuente de Internet	1 %
13	repositorio.upse.edu.ec Fuente de Internet	1 %
14	www.comunicar-salud.com.ar Fuente de Internet	1 %
15	www.eafit.edu.co Fuente de Internet	1 %
16	revistabioanalisis.com Fuente de Internet	<1 %
17	repositorio.utesup.edu.pe Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo

DIABETES MELLITUS MAL CONTROLADA COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR ENTRE LOS MESES DE ENERO – DICIEMBRE 2019

INFORME DE GRADEMARK

NOTA FINAL

/0

COMENTARIOS GENERALES

Instructor

PÁGINA 1

PÁGINA 2

PÁGINA 3

PÁGINA 4

PÁGINA 5

PÁGINA 6

PÁGINA 7

PÁGINA 8

PÁGINA 9

PÁGINA 10

PÁGINA 11

PÁGINA 12

PÁGINA 13

PÁGINA 14

PÁGINA 15

PÁGINA 16

PÁGINA 17

PÁGINA 18

PÁGINA 19

PÁGINA 20

PÁGINA 21

PÁGINA 22

PÁGINA 23

PÁGINA 24

PÁGINA 25

PÁGINA 26

PÁGINA 27

PÁGINA 28
